

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**О. Л. ТОВАЖНЯНЬСЬКА, О. І. КАУК, О. В. МАРКОВСЬКА,  
Н. О. НЕКРАСОВА, Є. Т. СОЛОВІЙОВА, Г. П. САМОЙЛОВА**

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЇ:  
ОСНОВНІ НЕВРОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ**

Навчальний посібник  
для студентів медичних ВНЗ,  
лікарів-інтернів та клінічних ординаторів

Харків  
ХНМУ  
2016

УДК 616.8:616.43.45(075)  
ББК

**Рецензенти:**

*Т. С. Мищенко*, д-р мед. наук, проф., ДУ «Інститут неврології,  
психіатрії та наркології»;

*О. Г. Морозова*, д-р мед. наук, проф., Харківська академія  
післядипломної освіти

Рекомендовано вченою радою ХНМУ (протокол № 4 від 21 квітня 2016 р.)

**Товажнянська О. Л. та співав.**

Сучасні аспекти нейроендокринології : основні неврологічні синдроми: навч. посіб. / О. Л. Товажнянська, О. І. Каук, О. В. Марковська, Н. О. Некрасова, Є. Т. Соловйова, Г. П. Самойлова – Харків : ХНМУ , 2016. – 203 с.

У навчальному посібнику наведено загальні питання функціонування нейроендокринної системи, механізми дії гормонів, а також спеціальні аспекти етіопатогенезу та синдромології, клінічні особливості, діагностика та лікування ураження нервової системи при різних ендокринних захворюваннях. Для покращення засвоєння матеріалу посібник ілюстровано власними спостереженнями, для контролю знань надаються контрольні тестові завдання та ситуаційні задачі.

Даний посібник може використовуватися студентами медичних ВНЗ, лікарями-інтернами та клінічними ординаторами.

Іл. 25. Бібліогр.: назв.

**УДК 616.8:616.43.45(075)**  
**ББК**

- © О. Л. Товажнянська, О. І. Каук,  
О. В. Марковська, Н. О. Некрасова,  
Є. Т. Соловйова, Г. П. Самойлова,  
2016  
© ХНМУ, 2016

## Перелік умовних скорочень

АДГ	Антидіуретичний гормон
АКТГ	Адренокортикотропний гормон
АТ	Артеріальний тиск
ГІ	Гіперінсулінізм
ДН	Діабетична нейропатія
ДПНП	Діабетична дистальна поліневропатія
ДТЗ	Дифузний токсичний зоб
ЕД	Еректильна дисфункція
ЕЕГ	Електроенцефалограма
ЕНМГ	Електронейроміографія
КС	Клімактеричний синдром
КТ	Комп'ютерна томографія
ЛГ	Лютеїнізуючий гормон
МРТ	Магнітно-резонансна томографія
НГ	Набутий гіпотиреоз
ПТГ	Паратгормон
СПЯ	Синдром полікістозних яєчників
СТГ	Соматотропний гормон
ТТГ	Тиреотропний гормон
ФСГ	Фолікулостимулюючий гормон
ЦД	Цукровий діабет
ЧК	Чоловічий клімакс
ШПІ	Швидкість проведення імпульсу
ЦНС	Центральна нервова система

## Вступ

У другій половині ХХ століття починає розвиток нова галузь знань у медицині – нейроендокринологія. Поштовхом до її виникнення стали зміни в поглядах дослідників на організацію та функціонування окремих ділянок мозку, у першу чергу гіпоталамічної, та їхніх нейронів. Було показано, що у функціональному плані клітини гіпоталамуса, з одного боку, є нейронами та мають здатність генерувати і надсилати нервові імпульси, а з іншого – демонструють властивості ендокринних клітин та здатні секретувати пептидні нейрогормони (E. Scharrer, B. Scharrer, 1928, 1940, 1954). Даний процес був названий нейросекрецією. Згодом було виявлено, що здатність до нейросекреції властива також для популяцій дрібноклітинних нейронів гіпоталамічної ділянки, які регулюють гормональні функції передньої частки гіпофіза (И. Г. Акмаев, 1979; A. V. Serially et al., 1968; G. Pelletier, 1976), а також для інших клітин центральної та периферичної нервової системи (D. F. Swaab, 1982; S. Inagaki, S. Kitos, 1986).

Наступною віхою у розвитку нейроендокринології стало відкриття на мембранах секреторних нейронів гіпоталамуса рецепторів до гормонів периферичних ендокринних залоз. Це дало можливість визначити, що в основі механізму гіпоталамічної регуляції ендокринних функцій лежить принцип зворотного зв'язку, який був раніше виявлений для гіпофіза. Відповідно до даного принципу секреторні клітини гіпоталамуса отримують інформацію про рівень гормональної активності ендокринної периферії та за необхідності корегують порушений гормональний баланс, виділяючи в портальне русло гіпофіза відповідно стимулюючі або гальмуючі нейрогормони.

Ці відкриття поглибили знання про механізми, що лежать в основі нейроендокринних взаємодій, і довели, що в основі регулюючого впливу як нервової, так і ендокринної систем лежить схожий механізм, що реалізується у формі секреції регуляторного пептиду, швидкість якої визначається величиною та напрямком гормонального дисбалансу. Також було з'ясовано, що ці нейропептиди відповідають усім вимогам, які висуваються до нейромедiatorів, виділяються з нервових закінчень

у відповідь на кальційзалежну деполяризацію та здатні стимулювати або гальмувати нервову передачу, реалізовану за допомогою традиційних нейротрансмітерів.

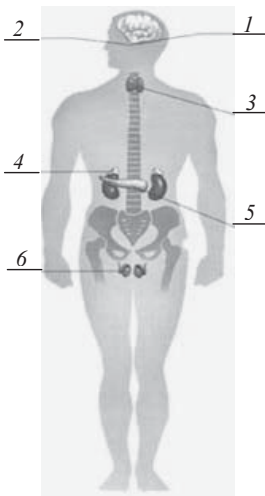
Наступним етапом розвитку нейроендокринології стало визначення подібностей в організації та функціонуванні нейроендокринних клітин мозку й клітин імунної системи. Виявилося, що імунна відповідь виникає тільки при участі нервової та ендокринної систем, а імунні реакції слід розглядати як певну складову нейроендокринної активності. Беручи участь у регуляції гомеостазу, клітини імунної системи здатні, з одного боку, експресувати рецептори до багатьох сигнальних молекул, а з іншого – синтезувати деякі пептиди (нейропептиди, тахікініни, інсулінові гормони й ін.). Такі тісні взаємозв'язки основних регулюючих систем стали основою до виокремлення на межі XX й XXI сторіч інтегральної медико-біологічної дисципліни **нейроімунендокринології**, предметом вивчення якої є взаємодії нервової, ендокринної та імунної систем організму.

# 1. Основи взаємодії нервової та ендокринної систем

Нейроендокринні взаємодії є складним біологічним процесом, що відіграє важливу роль у координації основних біохімічних і фізіологічних процесів в організмі, в інтеграції діяльності високодиференційованих спеціалізованих тканин та органів, у пристосуванні організму до умов зовнішнього середовища та підтримці гомеостазу, що постійно порушується в процесі пристосування.

Регулюючий вплив нервової системи на діяльність залоз внутрішньої секреції здійснюється за принципом ієрархії з використанням декількох функціональних рівнів (рис. 1.1).

*Першим рівнем* є півкулі мозку, зокрема структури, які регулюють функцію гіпоталамуса та лімбічної системи. *Другим рівнем* регуляції є гіпоталамус, який за допомогою релізінг-гормонів впливає на діяльність гіпофіза. *Третій рівень* регуляції представлений гіпофізом, що за допомогою тропних гормонів регулює діяльність периферійних ендокринних залоз. *Четвертий рівень* регуляції здійснюється периферичними ендокринними залозами, які синтезують специфічні гормони, що впливають на органи-мішені. *П'ятий рівень* регуляції – самі органи зі своїми специфічними рецепторами, чутливими до тих або інших гормонів.



Центральна нервова система бере участь у регуляції секреції гормонів усіх ендокринних залоз, а гормони, у свою чергу, впливають за типом «зворотного зв'язку» на функцію центральної нервової системи, модифікуючи її активність і стан (рис. 1.2).

Рис. 1.1. Схема нейроендокринної системи:

1 – гіпоталамус; 2 – гіпофіз; 3 – щитовидна та паращитовидні залози; 4 – надниркові залози; 5 – підшлункова залоза; 6 – статеві залози

Нервова регуляція ендокринних функцій здійснюється як через гіпоталамічні гормони, так і через вплив вегетативної нервової системи. Релізинг-гормони, які синтезуються гіпоталамусом, контролюють функцію гіпофіза та видалення гіпофізарних тропних гормонів. Останні виконують роль специфічних регуляторів ендокринних залоз. У свою чергу, сигнали від ендокринних залоз за допомогою відповідних гормонів, які ними продукуються, потрапляє на всі рівні регуляції, які розташовані вище (зворотний зв'язок), що призводить до трансформації гіпоталамо-гіпофізарно-ендокринної діяльності.

Таким чином, взаємодія нервової та ендокринної систем здійснюється за принципом «зворотного зв'язку», який полягає у тому, що кінцевий продукт системи (гормон, нейротрансмітер та інші речовини) здатен впливати на функцію всіх компонентів даної системи, модифікувати їхню активність та призводити врешті-решт до зміни кількості кінцевого продукту (гормону).

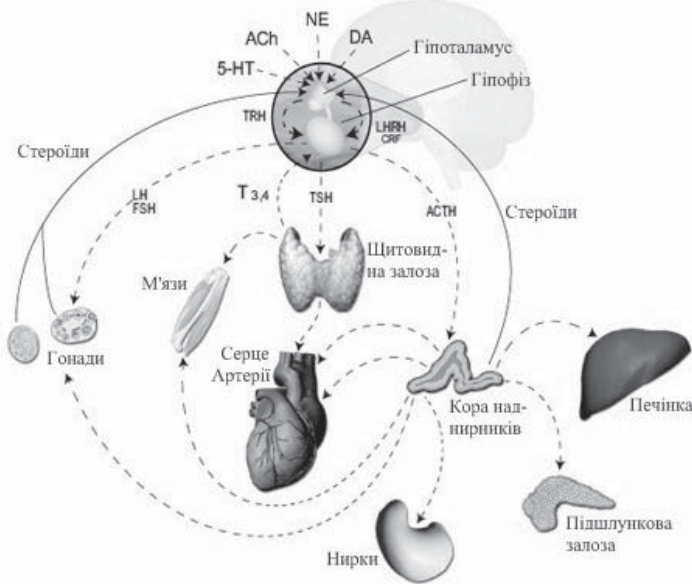


Рис. 1.2. Загальна схема регуляції ендокринної системи за типом «зворотного зв'язку» (Ward Dean, 2003)

Залежно від сигналів, які надходять з периферії, розрізняють *позитивні та негативні зворотні зв'язки*, а залежно від рівня, куди потрапляє інформація, – *короткі та довгі ланцюги зв'язків*. Прикладом позитивного зворотного зв'язку є стимуляція вивільнення одного гормону за умов підвищення рівня іншого (підвищення рівня естрадіолу в крові викликає вивільнення лютеїнізуючого гормону в гіпофізі). Негативний зворотний зв'язок проявляється, коли підвищення рівня одного гормону пригнічує секрецію і вивільнення іншого (підвищення концентрації тиреоїдних гормонів у крові знижує секрецію тиреотропного гормону в гіпофізі). Ці зв'язки є частиною регуляторних реакцій, що утворюють нейроендокринну інтеграцію.

Під «довгим» ланцюгом зворотного зв'язку мається на увазі взаємодію периферичної ендокринної залози з гіпофізарними та гіпоталамічними центрами за допомогою впливу на зазначені центри коливань концентрації гормонів у циркулюючій крові (рис. 1.3). «Короткий» зворотний зв'язок – це така мвзасмодія, при якій підвищення гіпофізарного тропного гормону (наприклад, АКТГ) модифікує секрецію та вивільнення гіпофізотропного гормону (у цьому випадку кортиколіберину). «Ультракотрий» зворотний зв'язок здійснюється в межах гіпоталамуса, коли вивільнення одного гормону впливає на процеси секреції та вивільнення іншого. Так, вивільнення окситоцину або вазопресину через аксони цих нейронів і за допомогою міжклітинних взаємодій модифікує активність нейронів, що секретують зазначені гормони.

«Ультракотрий» вид зворотного зв'язку також існує у будь-якій ендокринній залозі. Наприклад, вивільнення пролактину та його дифузія у міжваскулярний простір впливає на сусідні лактотрофи та пригнічує секрецію пролактину. «Довгий» та «короткий» ланцюги зворотного зв'язку функціонують як системи «закритого» типу. Однак вони

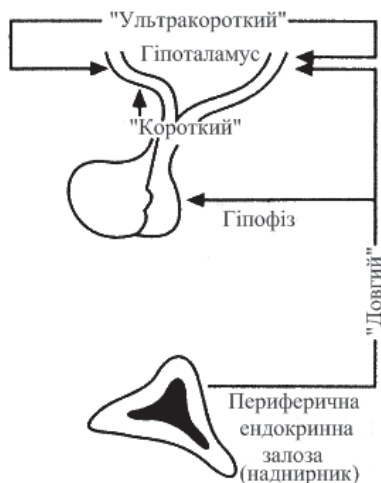


Рис. 1.3. Рівні функціонування зворотного зв'язку (М. І. Балаболкін, 1998)



можуть змінювати на короткий час принцип саморегуляції під впливом внутрішніх і зовнішніх сигналів (стрес, механізми, що підтримують біологічний циркадний ритм, пов'язаний зі зміною дня та ночі, та ін.).

Цікавим є той факт, що гормони можуть вироблятися не тільки нейро-секреторними клітинами гіпоталамуса, але й екстрагітоталамічними нейронами головного мозку, а також периферичними клітинами слизоватої оболонки глотки, шлунково-кишкового тракту, щитовидної залози, надниркових залоз. Ці клітини у зв'язку з їхніми гормонопродуруючими властивостями в 1960 році об'єднали в єдину APUD-систему (amine content, precursor uptake, decarboxilation, що означає вміст амінів, поглинання попередників і декарбоксілювання).

Отже, клітини APUD-системи поглинають, накопичують та декарбоксілюють попередників біогенних амінів, унаслідок чого утворюються біологічно активні речовини та гормони. Олігопептидні гормони, що секретуються нейроендокринними клітинами, здатні чинити місцеву (паракринну) дію на органи, у яких вони локалізуються, або дистантний (ендокринний) вплив на загальні функції організму, у тому числі на вищу нервову діяльність. Ендокринні клітини APUD-серії є чутливими до нервових імпульсів, що надходять до них по симпатичних та парасимпатичних волоках, але не реагують на тропні гормони передньої частки гіпофіза. Також було виявлено, що ендокринні клітини APUD-системи подібно до нейронів мають властивість утворювати не тільки гормони, але й нейромедіатори, а саме вазоактивний інтестинальний пептид, холецистокінін, гастрин, нейротензин, лейкенкефалін та ін. У свою чергу, ці нейропептиди, впливаючи на обмін біогенних моноамінів у різних структурах мозку, особливо в лімбічних відділах, можуть впливати на процеси формування поведінки, пам'яті, сприйняття зовнішніх і внутрішніх подразників. Порушення цих процесів лежать в основі розвитку психічних розладів, які можуть виникати при ендокринній патології.

Таким чином, інформація потрапляє до центральної нервової системи не тільки за допомогою еферентних імпульсів, але й шляхом створення високоактивних гуморальних речовин, які виділяються у цереброспинальну рідину і кров. Так класична рефлекторна дуга перетворюється на більш складну систему, де нервові ланки заміщуються гуморальними, а гумо-

ральні – нервовими, що підкреслює тісний взаємозв'язок нервової та ендокринної систем.

Єдність і взаємозв'язок нервових та ендокринних механізмів регуляції чітко простежуються на прикладі діяльності гіпоталамуса, що є частиною проміжного мозку і одночасно ендокринним органом. Спеціальні клітини гіпоталамуса сприймають аферентні та еферентні нервові імпульси і передають їх далі вже гормональним шляхом – за допомогою секреції гіпоталамічних і гіпофізотропних гормонів. Отже, перетворення нервових імпульсів на гуморальні сигнали відбувається саме в ділянці гіпоталамуса.

Прикладом тісної нервово-гормональної взаємодії може бути процес нормалізації рівня глюкози в крові після різкого зниження її концентрації в плазмі крові (гіпоглікемії). Оскільки глюкоза абсолютно необхідна для функціонування головного мозку, гіпоглікемія не може тривати довго. У відповідь на зниження концентрації глюкози в плазмі крові відбувається секреція ендокринними клітинами підшлункової залози гормону глюкагону, який стимулює виділення глюкози з печінки. Одночасно пригнічується вироблення клітинами підшлункової залози іншого гормону – інсуліну, унаслідок чого знижується утилізація глюкози всіма тканинами, окрім головного мозку. На гіпоглікемію також реагують глюкорецептори гіпоталамуса, що призводить до активації симпатичного відділу вегетативної нервової системи, активації мозкового шару надниркових залоз та вивільненню адреналіну. Інші нейрони гіпоталамуса за умов гіпоглікемії стимулюють виділення з кори надниркових залоз гормону кортизолу. У поєднанні ці процеси, з одного боку, посилюють синтез глюкози в печінці та її вивільнення в кров, з іншого боку – гальмують утилізацію глюкози всіма тканинами (окрім головного мозку). Результатом взаємодії нервової та ендокринної систем через вегетативні і гормональні механізми є повернення до норми концентрації глюкози у плазмі крові.

Центральною ланкою нейроендокринної системи є **гіпоталамічна ділянка**, яка за допомогою власних гормонів чинить регулюючий вплив на розташовані нижче рівні. Гіпоталамус займає оральний відділ стовбура мозку і розташовується в медіобазальній ділянці, охоплюючи знизу та з боків III шлуночок мозку. Він складається з більш ніж 40 компактних ядер та має велику кількість аферентних і еферентних зв'язків практично

з усіма відділами центральної нервової системи. Гіпоталамус є ланкою, що об'єднує нервову й ендокринну системи, оскільки поєднує в собі функції обох. Він, з одного боку, є частиною нервової системи, а з іншого боку – продукує низку гормонів, регулюючи функцію гіпофіза і периферичних ендокринних залоз. При цьому синтез і секреція гіпоталамічних і гіпофізотропних гормонів у ядрах гіпоталамуса відбувається як під впливом імпульсації, що надходить із інших відділів головного мозку, у першу чергу кори, так і залежно від рівня периферичних гормонів у крові.

Гіпоталамічні гормони (вазопресин, окситоцин, нейротензин) утворюються великими нейронами супраоптичного і паравентрикулярного ядер переднього гіпоталамуса. Надалі вони по аксонах гіпоталамо-гіпофізарного тракту транспортуються в нейрогіпофіз, де й вивільняються в кров. Аденогіпофізотропні нейрогормони (релізинг-фактори) виробляються дрібними адренергічними нейронами, розташованими в нейросекреторних ядрах середнього гіпоталамуса. Гіпофізотропні гормони вивільняються в порталну систему гіпофіза, досягають клітин його передньої частки, пригнічуючи або посилюючи їхню секреторну активність, і тим самим змінюють швидкість секреції тропних гормонів гіпофіза. Залежно від спрямованості дії гіпофізотропні гормони гіпоталамуса розділяють на гормони, що посилюють (релізинг-гормони, ліберини) або гальмують (статини) виділення відповідних тропних гормонів. На сьогодні відомі сім ліберинів – кортиколіберин, тироліберин, люліберин, фоліліберин, само-толіберин, пролактоліберин, меланоліберин, і три статини – соматостатин, пролактостатин, меланостатин. Окрім нейронів, аксони яких проєктуються в порталну систему гіпофіза, у ядрах гіпоталамуса розташовуються й інші нейрони, аксони яких зв'язуються з різними ділянками головного мозку. Таким чином, той самий гіпоталамічний нейропептид може виконувати роль як нейрогормону, так і медіатора (модулятора) синаптичної передачі. Наприклад, соматостатин і тироліберин не тільки беруть участь у регуляції діяльності аденогіпофіза, але й чинять пряму дію на ЦНС, викликаючи різні поведінкові і рухові реакції.

Другою важливою ланкою нейроендокринної системи є **гіпофіз**. Це нижня мозкова залоза, яка розташована в турецькому сидлі основної кістки і анатомічно зв'язана ніжкою з гіпоталамусом. Гіпофіз складається із трьох частин: передньої, середньої і задньої. Передня і середня частини

поєднуються в аденогіпофіз, а задня частина називається нейрогіпофізом. У нейрогіпофізі виокремлюють два відділи: передній і задній нейрогіпофіз.

Система гіпоталамо-аденогіпофізарного кровопостачання називається порталною, або воротною (рис. 1.4). Гіпофіз містить дуже розвинену мережу капілярів, стінки яких мають спеціальну будову, основу якої складає так званий фенестрований (продірявлений) епітелій. Завдяки такій особливій будові капілярів у кров потрапляють ліберини та статини, що надходять по аксонах нейросекреторних клітин аденогіпофізотропної зони гіпоталамуса.

Нейрогіпофіз акумулює і секретує два гормони, що синтезовані в паравентрикулярному та супраоптичному ядрах переднього гіпоталамуса – вазопресин, або антидіуретичний гормон, який регулює водний обмін, та окситоцин, гормон, що бере участь у пологовому акті.

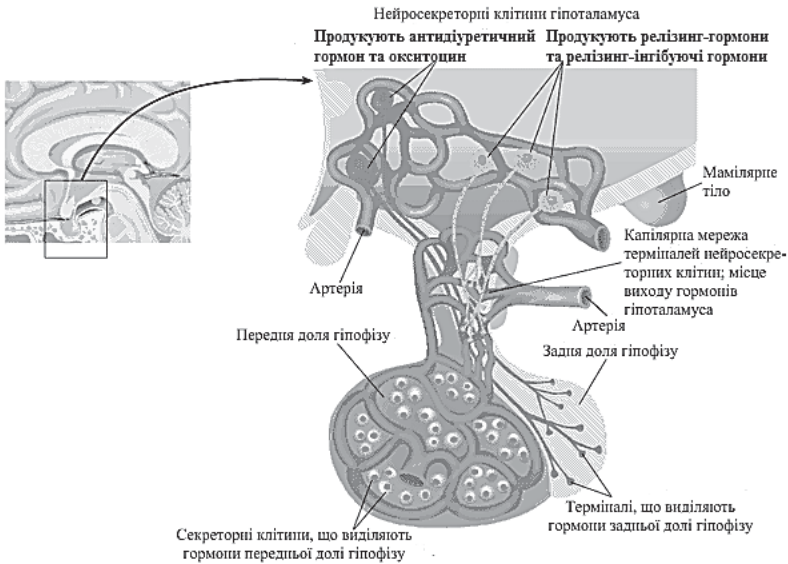


Рис. 1.4. Схема структурно-функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарного комплексу

Під впливом *вазопресину* збільшується проникність збиральних трубок нирок і тонус артеріол. Надходження цього гормону в загальний кровоток відбувається у випадку збільшення осмотичного тиску плазми крові, що викликає активацію осморорецепторів – нейронів супраоптичного ядра та навколоядерної зони гіпоталамуса. Зниження осмолярності плазми крові, навпаки, гальмує активність осморорецепторів і знижує секрецію вазопресину. Таким чином, нейроендокринна взаємодія, що включає механізм зворотного зв'язку, регулює постійність осмотичного тиску плазми крові.

*Окситоцин* – гормон, що регулює пологовий акт і секрецію молока молочними залозами. Максимальне виділення гормону спостерігається під час овуляції і напередодні пологів. Під час полового акту секреція гормону збільшує частоту й амплітуду скорочень матки, полегшуючи транспорт сперми в яйцепроводи. Під час пологів опускання плода по родовому шляху стимулює відповідні рецептори, і аферентна імпульсація надходить у паравентрикулярні ядра гіпоталамуса, які підвищують секрецію окситоцину. У період лактації окситоцин викликає скорочення міоепітеліальних клітин, що вистилають протоки молочної залози, підвищення тиску в альвеолах і виділення молока через великі протоки та соски. Подразнення тактильних рецепторів молочних залоз під час годування сприяє виникненню потоку імпульсів та надходження їх до нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, викликаючи вивільнення окситоцину з нейрогіпофіза.

Більша частина гормонів гіпофіза, що продукується в його передній частині, виконує роль специфічних регуляторів інших ендокринних залоз («тропні» гормони). *Адренокортикотропний гормон* (АКТГ) – головний стимулятор кори надниркових залоз. Під його впливом з кори надниркових залоз у кров виділяються катехоламіни (адреналін і норадреналін), що чинять на організм симпатичну дію. *Лютетінізуючий гормон* (ЛГ) є головним регулятором біосинтезу статевих гормонів у чоловічих та жіночих гонадах, стимулятором росту та дозрівання фолікулів, овуляції, утворення й функціонування жовтого тіла в яєчниках. *Фолікулостимулюючий гормон* (ФСГ) підвищує чутливість фолікулів до дії лютетінізуючого гормону, а також стимулює сперматогенез. *Тиреотропний гормон* (ТТГ) – головний регулятор біосинтезу і секреції гормонів щитовидної залози. *Соматотропін* (СТГ) регулює зріст організму та синтез білка в клітинах; бере участь в утворенні глюкози й розпаді жирів.

Крім тропних гормонів, у передній частині гіпофіза утворюються гормони, що виконують самостійну функцію. *Пролактин* (лактогенний гормон) регулює лактацію у жінок, диференціювання різних тканин, процеси росту й обміну. *Ліпотропіни* беруть участь у регуляції жирового обміну.

Наявність тісного функціонального зв'язку всіх відділів гіпофіза з гіпоталамусом дало підставу вважати ці утворення єдиним структурно-функціональним комплексом, що часто називають «ендокринним мозком» (рис. 1.4). При цьому гіпоталамус за допомогою гіпофізарних гормонів регулює функцію периферичних залоз внутрішньої секреції по осі «гіпоталамус-гіпофіз-ендокринні залози».

Усі нейрогормони, що секретуються, являють собою гідрофільні сполуки, для яких на поверхні мембрани клітин-мішеней є відповідні рецептори. На першому етапі відбувається взаємодія нейрогормону з відповідним рецептором мембрани. Подальша передача сигналу здійснюється внутрішньоклітинними вторинними посередниками.

До нейроендокринної системи належить також **епіфіз**, або шишкоподібне тіло (*corpus pineale*), який входить до складу епіталамуса та бере участь у регуляції циклічних процесів в організмі. У його паренхімі розрізняють клітини двох типів – секреторні пінеалоцити та підтримуючі (опорні) інтерстиціальні клітини. Перші розташовуються в центральній частині часточок, останні – на периферії. Кровопостачання епіфіза здійснюється по кровоносній мережі, утвореній вторинними гілками середньої і задньої мозкових артерій, та характеризується великою кількістю анастомозів. Нейросекреція епіфіза залежить від навколишньої освітленості. Головною ланкою в цьому ланцюгу є передній гіпоталамус (супрахіазматичне його ядро), який отримує прямі імпульси по волокнах зорового нерва з сітківки ока. Далі від нейронів супрахіазматичного ядра утворюється шлях до верхнього симпатичного вузла, потім у складі спеціального пінеального нерва імпульси надходять в епіфіз. Так, на світлі продукція нейрогормонів в епіфізі пригнічується, а в темну фазу доби вона посилюється.

Основним гормоном, що утворюється в епіфізі є *мелатонін*, який регулює пігментний обмін організму і чинить антигонадотропну дію. Мелатонін виділяється переважно вночі, впливає на функції багатьох відділів центральної нервової системи, деякі поведінкові реакції, викликає

сон, пригнічує секрецію гонадоліберину гіпоталамусом і гонадотропінів передньою частиною гіпофіза. Іншою фізіологічно активною речовиною епіфіза є *серотонін* (попередник мелатоніну), уміст якого також залежить від світлового режиму і коливається впродовж доби з максимальним рівнем у денний час. В епіфізі міститься значна кількість дофаміну, який розглядається як імовірно можлива фізіологічно активна його речовина. Пінеалоцити також продукують кілька десятків регуляторних пептидів – аргінін-вазотонин, тироліберин, люліберин та інші, що демонструє приналежність клітин епіфіза до APUD-системи.

Важливою частиною нейроендокринної системи є **ендокринний комплекс**, до складу якого входять периферичні ендокринні залози, що секретують гормони, власне гормони та шляхи їхнього транспорту, відповідні органи або тканини-мішені, що мають специфічний (гормон-сприймаючий) рецепторний апарат і відповідають на дію гормонів. До ендокринних залоз належать щитовидна залоза, паращитовидні залози, підшлункова залоза, надниркові залози, статеві залози. Особливостями цих утворень є відсутність вивідних проток, а також тісний функціональний взаємозв'язок при анатомічному розташуванні в різних частинах тіла. Найбільша з ендокринних залоз – *щитовидна залоза* розташована на шиї, належить до залоз фолікулярного типу, виробляє тиреоїдні гормони, які регулюють активність (швидкість) метаболічних реакцій і процеси розвитку організму, та гормон кальцитонін, що бере участь у регуляції кальцієвого обміну. *Паращитовидні залози* складаються із двох пар залоз, одна з яких розташована під щитовидною залозою, інша – занурена в її товщу, що секретують гормон паратирин, який регулює обмін кальцію й фосфору. *Підшлункова залоза* – орган, що, крім виділення травних соків (екзокринна функція), виробляє в клітинах острівців Лангерганса два гормони – інсулін і глюкагон, які регулюють вуглеводний обмін (ендокринна функція). *Надниркові залози* розташовані над нирками і складаються з кіркової та мозкової речовини. Кіркова речовина надниркових залоз займає більшу частину залози та виділяє кортикостероїди, що впливають на різні види обміну, імунну систему, перебіг запальних процесів. У мозковій речовині продукуються катехоламіни (адреналін і норадреналін), які впливають на швидкість серцевих скорочень, скорочення гладких м'язів, метаболізм вуглеводів та ліпідів. *Статеві залози*, або гонади, відіграють ключову роль

у процесах репродукції. Ці залози (у чоловіків – яєчки, які виробляють сперматозоїди, у жінок – яєчники, у яких дозрівають яйцеклітини) секретують гормони, що обумовлюють розвиток вторинних статевих ознак.

Функціональний стан і нормальна діяльність ендокринного комплексу залежить від анатомічної цілісності залоз внутрішньої секреції та їхніх властивостей виділяти необхідну кількість гормонів.

Важливе значення має також стан шляхів транспорту гормонів до органів-мішеней і функціонування рецепторних і пострецепторних механізмів. Більшість гормонів доставляється до відповідних органів або тканин-мішеней у зв'язаному з білками стані. При цьому фракція вільного гормону, що забезпечує його біологічний ефект, становить невелику частину від загальної кількості гормону, що циркулює в кровоносній системі. Так, транскортин зв'язує близько 90 % вмісту кортизолу і прогестерону. Велика частина тестостерону (98 %) та альдостерону (50 %) також перебуває в периферичній крові у зв'язаному з білками стані. А тиреоїдні гормони циркулюють у крові майже повністю у зв'язаній формі (вільна форма для Т4 становить лише 0,04 % і для Т3 – 0,4 %). Зв'язані з білками гормони є біологічно неактивними і не здатні взаємодіяти з відповідними рецепторами, але перебувають в постійній рівновазі з вільною біологічно активною формою. За умов зниження рівня вільного гормону в крові останній вивільняється зі зв'язаної з білками форми, підтримуючи в такий спосіб постійну концентрацію вільної фракції в периферичній крові. Крім того, транспортні білки впливають на швидкість кліренсу гормону, що здійснюється в печінці та нирках. Зміна кількості білків крові, що зв'язують гормони, призводить до розвитку патологічних станів, обумовлених надлишком або недостатністю ефекту відповідного гормону.

Важливою умовою нормального функціонування нейроендокринної системи є також стан тканин-мішеней, чутливих до дії даного гормону. Здатність тканин-мішеней реагувати на відповідний гормон визначається наявністю рецепторів, що здійснюють взаємодію із цим гормоном. Наприклад, адренкортикотропний гормон (АКТГ) циркулює по всьому організму, але тільки в надниркових залозах є рецептори, які здатні реагувати на нього. Тому органом або тканиною-мішенню для АКТГ є надниркові залози; тут гормон реалізує свою біологічну дію – стимулює процесі стероїдогенезу.



Отже, специфічна дія гормону проявляється лише після його взаємодії з відповідним рецептором, у результаті чого останній генерує низку вторинних месенджерів, які викликають послідовний ланцюг пострецепторних взаємодій, що закінчуються проявом специфічного біологічного ефекту гормону. Виявлено, що кількість клітинних рецепторів постійно змінюється, що відображує процеси їхнього синтезу й деградації. Основна роль у регуляції кількості рецепторів також належить гормонам. Так, зниження рівня певного гормону викликає збільшення кількості відповідних рецепторів. А для станів, що супроводжуються високою концентрацією гормону в крові, характерне зменшення кількості рецепторів, що клінічно проявляється у вигляді резистентності до даного гормону. Таким чином, зміна чутливості органів і тканин до гормонів здійснюється також за допомогою механізмів зворотного зв'язку (down regulation).

Деякі гормони можуть впливати на кількість не тільки “власних” рецепторів, але й рецепторів до іншого гормону. Так, прогестерон зменшує, а естрогени збільшують кількість рецепторів одночасно і до естрогенів, і до прогестерону. Для кожного виду гормонів є агоністи та антагоністи. Останні являють собою речовини, які здатні конкурентно зв'язувати рецептори до гормону, знижуючи або повністю блокуючи його біологічний ефект. Агоністи, навпаки, взаємодіючи з відповідним рецептором, посилюють дію гормону або повністю імітують його присутність. Так, агоністами глюкокортикоїдів є дексаметазон, кортикостерон, альдостерон, а їхніми антагоністами – тестостерон, 17-естрадіол.

Отже, зміна функціонального стану рецепторного апарату поряд з анатомо-функціональною неспроможністю ендокринних залоз і порушенням транспорту гормонів до клітин-мішеней повною мірою може спричинювати виникнення тих самих клінічних симптомів, якими проявляється надлишкова або недостатня секреція відповідних гормонів.

На сьогодні доведено, що нейроендокринна система функціонує в тісному взаємозв'язку з імунною системою, яка захищає організм від різних захворювань і теж має комплекс нейрогуморальних механізмів, котрі регулюють її діяльність. Імунна система та виличкова залоза (тимус) виробляють велику кількість гормонів, які можна розподілити на цитокіни (лимфокіни) і тимічні гормони. До цитокінів, які секретуються

імунокомпетентними клітинами, належать G-інтерферон, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, онкостатин M, фактор стовбурових клітин та ін. Специфічними тимічними гормонами є тимозини, тимічний гуморальний фактор, тимопоетин, тимулін, тимостимулін. Цитокіни та тимічні гормони здійснюють свою специфічну дію аутокринним або паракринним шляхом, впливаючи на диференціювання T-клітин, збільшуючи кількість T-супресорів, відновлюючи реактивність T-клітин, впливаючи на гемопоетичні клітини та беручи, таким чином, участь в інтегруючій діяльності нейроендокринно-імунної системи організму в цілому.

Функціонування імунної системи здійснюється під гіпоталамо-гіпофізарним контролем, який насамперед спрямований на кількісну сторону імунного захисту. Від системи гіпоталамус-гіпофіз у низхідному напрямку передаються сигнали, що визначають кількість лейкоцитів та антитіл при кожній конкретній фізіологічній або патологічній ситуації в організмі. Водночас якісний склад лейкоцитів та антитіл визначається характером антигену. При цьому регулюючі впливи системи гіпоталамус-гіпофіз можуть передаватися на імунну систему як через нервові волокна симпатичного та парасимпатичного відділів вегетативної нервової системи, так і по кровоносному руслу за допомогою гормонів та інших біологічно активних речовин.

Тісна взаємодія нервової, імунної та ендокринної систем здійснюється як при фізіологічних, та і при патологічних станах. Прикладом фізіологічної взаємодії даних систем є механізми, що регулюють секрецію одного з важливих факторів підтримки гомеостазу – інсуліну. Гіпоталамус здатний контролювати виділення інсуліну з  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців підшлункової залози за допомогою механізму подвійного контролю, що включає нервовопровідниковий і гуморальний шляхи. Нервовопровідниковий шлях стимуляції виділення інсуліну починається від нервових клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, потім синаптичний переходить на нейрони дорсального ядра вагуса в довгастому мозку і закінчується в складі волокон вагуса на клітинах панкреатичних острівців. Водночас гуморальним шляхом від нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса надходять гальмівні сигнали за таким ланцюгом: секреція релізинг-гормону кортиколіберину – стимуляція в гіпофізі секреції АКТГ – секреція глюкокортикоїдів у корі надниркових

залоз. Останні, у свою чергу, гальмують виділення інсуліну з  $\beta$ -клітин (рис. 1.5).

Одночасно глюкокортикоїди стимулюють секрецію в макрофагах імунного пептиду інтерлейкіну-1. Цей імунний пептид здатний проникати в мозок через гематоенцефалічний бар'єр, у присутності простагландину E2 стимулювати секрецію кортиколіберину у вищезгаданих нейронних популяціях паравентрикулярного ядра гіпоталамуса і так впливати на регуляцію секреції інсуліну. Тобто імунна система може включатися в процеси нейроендокринної регуляції секреції гормонів в організмі, а нейроендокринний комплекс здатний впливати на стан імунної відповіді.

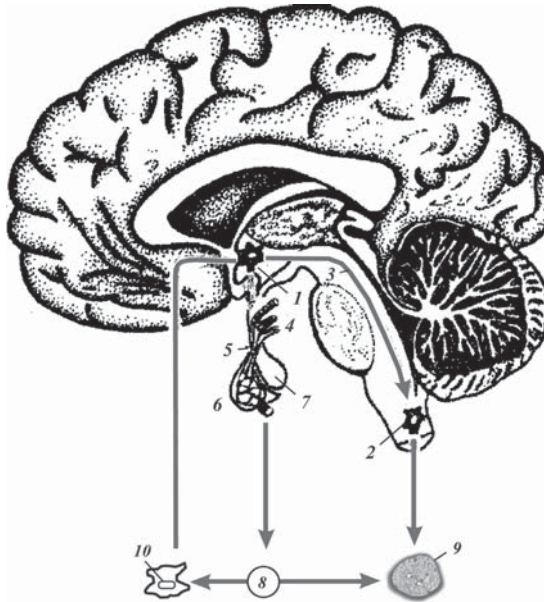


Рис. 1.5. Схематичне відображення механізмів, що лежать в основі регуляції вуглеводного гомеостазу (І. Г. Акмаєв, 2003):

1 – паравентрикулярне ядро гіпоталамуса; 2 – дорсальне ядро вагуса в довгастому мозку; 3 – паравентрикуловагусна система нервових зв'язків; 4–6 – портальна система судин гіпофіза; 7 – задня частина гіпофіза; 8 – клітини кори надниркових залоз; 9 – інсулінсекретуючі  $\beta$ -клітини панкреатичних острівців; 10 – макрофаги, які секретують інтерлейкін-1

Окрім цього, нейроендокринна та імунна системи у тісному взаємозв'язку беруть участь у захисних біологічних реакціях організму, які розвиваються у відповідь на дію широкого спектра агресивних факторів зовнішнього середовища. При цьому в паравентрикулярному ядрі гіпоталамуса підвищується секреція кортиколіберину, що посилює секрецію АКТГ у передній частині гіпофіза із подальшим підвищенням секреції глюкокортикоїдів у корі надниркових залоз. Водночас до захисних реакцій залучається також імунна система, яка відповідає на стрес виробленням цитокінів. Цитокіни аутокринним шляхом впливають на диференціювання, кількість та активність Т-клітин. З іншого боку, інтерлейкін-1, що виділяється з макрофагів у відповідь на дію патогенних агентів, проникає через гематоенцефалічний бар'єр, впливає на функціональну активність нейронів передньої частини гіпофіза та паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, і у такий спосіб підвищує секрецію глюкокортикоїдних гормонів у корі надниркових залоз. Підвищення рівня глюкокортикоїдів гальмує секрецію інтерлейкіну-1 у макрофагах і тим самим пригнічує імунну відповідь у випадку її надмірності. Тобто, контроль активації нейроендокринноімунної системи здійснюється за допомогою механізмів негативного зворотного зв'язку, у яких роль тригера виконує імунний пептид, а функцію виконавця – нейропептид і гормони ендокринної системи.

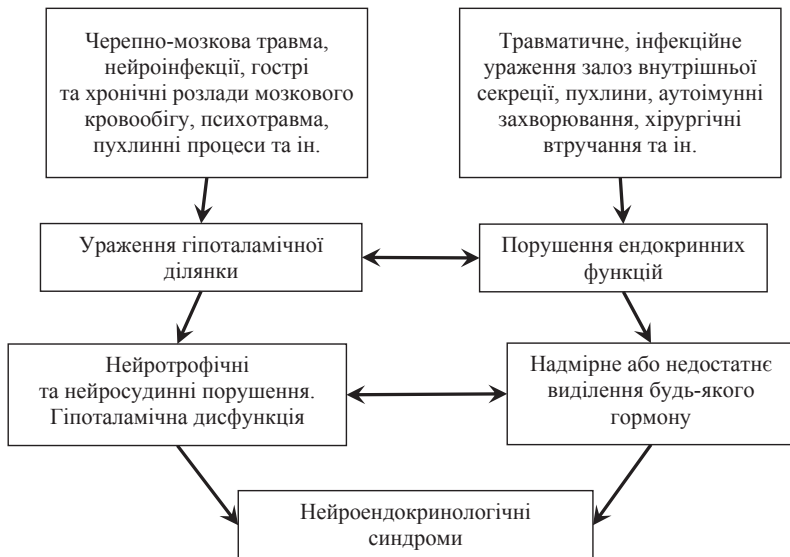
Таким чином, незалежно від збудливого фактора до реалізації фізіологічної відповіді залучаються всі ланки нейроендокринноімунної системи організму, що пов'язано з подібністю в їхній організації. При цьому важливою складовою нейроендокринної активності є механізми імунної відповіді, а імунна відповідь вимагає узгодженої участі нервової та ендокринної систем. Це підкреслює актуальність і перспективність вивчення фізіологічних основ діяльності нейроендокринології, її взаємодію з імунною системою організму, а також патогенетичних механізмів захворювань, що розвиваються внаслідок її дисрегуляторної патології.

## **2. Роль нейроендокринної дисрегуляції в розвитку патологічних станів**

Ендокринна система разом з нервовою та імунною підтримують сталість внутрішнього середовища організму, що є необхідним для нормального перебігу фізіологічних процесів; забезпечують репродуктивну функцію, ріст і розвиток організму; регулюють обмінні процеси та процеси енергозабезпечення. Наявність тісного взаємозв'язку між нервовою та ендокринною системами і їхньої поєднаної участі в забезпеченні низки найважливіших функцій в організмі, пояснюють той факт, що порушення діяльності будь-якого з рівнів нейроендокринної системи в цілому викликає розлад функціонування й інших її ланок.

За умов патологічного процесу відношення неврологічних і ендокринних порушень мають двосторонній генез (рис. 2.1). Перший варіант пов'язаний з первинним ураженням нервової системи, у результаті чого розвиваються різноманітні ендокринні розлади. При цьому центральною ланкою патогенезу нейроендокринних порушень є система «гіпоталамус – гіпофіз». Морфо-функціональні особливості цієї системи (інтенсивна васкуляризація, анатомічне розташування біля лікворопровідних шляхів, підвищена проникність судинних стінок тощо) обумовлюють уразливість цієї ділянки при дії цілої низки ушкоджувальних факторів. Етіологічними причинами розвитку гіпоталамічної недостатності можуть бути черепно-мозкова травма, нейроінфекції, гострі та хронічні розлади мозкового кровообігу, нервові перенапруження та психотравма, пухлинні процеси тощо. Так, у результаті черепно-мозкової травми спостерігається струс, зсув і удар речовини мозку об кісткові виступи черепа, що особливо травматично в місцях його фіксації, які перешкоджають вільному переміщенню мозку у порожнині черепа. Однією з таких уразливих ділянок є саме гіпоталамічна. Крім того, лікворний поштовх, що виникає в момент травми, найбільше ушкоджує речовину мозку в місцях звуження лікворопровідних шляхів, у тому числі біля виходу із III шлуночка в Сильвіїв водопровід – ділянку, безпосередньо пов'язану з гіпоталамусом.

Посилена васкуляризація гіпоталамічної ділянки сприяє підвищенню її чутливості при впливі нейроінфекцій, токсичних речовин, гострої або



*Рис. 2.1.* Схема патогенетичної взаємодії порушень нервової та ендокринної систем.

хронічної недостатності церебральної гемодинаміки. Ураження гіпоталамуса може бути викликане також аутоімунними процесами та пухлинами (первинними або метастатичними).

Гіпоталамічна недостатність як результат впливу негативних факторів надалі спричинює розлад регулюючих впливів гіпоталамуса на вегетативну нервову систему та ендокринні залози. По симпатичних нервах патологічні імпульси досягають залоз внутрішньої секреції і сприяють посиленому виділенню норадреналіну. Подальша тривала імпульсація сприяє виснаженню тканинних запасів норадреналіну й розвитку локальних або дифузійних органних дистрофій. У деяких випадках дистрофічний тканинний процес може бути обумовлений залученням переважно вегетативних ядер блукаючого нерва з поширенням патологічної імпульсації по парасимпатичних волокнах. Гормональний дисбаланс, що розвивається внаслідок гіпоталамічної дисрегуляції, у свою чергу, негативно

впливає на функціональний стан гіпоталамічної ділянки, порушуючи її регуляторні механізми та посилюючи патологію нейроендокринної системи в цілому. Таким чином, замикається так зване «порочне коло». При цьому формування нейроендокринних розладів ініціюється первинним ураженням нервової системи, реалізується спочатку через нейротрофічні, нейросудинні порушення, гіпоталамічну дисрегуляцію (первинні патогенетичні ланки) і посилюється у подальшому надлишковим або недостатнім виділенням будь-якого гормону (рис. 2.1). Усе це спричинює значні зрушення гомеостазу, порушення білкового, вуглеводного, жирового, водно-електролітного обміну, кислотно-лужної рівноваги та ін.

Як приклад нейроімуноендокринних взаємодій із запуском патологічного процесу внаслідок ураження нервової системи можна розглянути варіант розвитку інсулін-залежного цукрового діабету. Часто в осіб середнього та літнього віку після перенесеного психоемоційного стресу спостерігаються порушення вуглеводного гомеостазу, ранньою ознакою чого є підвищення цукру в крові. При цьому гіперглікемія може бути минулим симптомом або маніфестацією захворювання на цукровий діабет. Порушення вуглеводного обміну в даному випадку пов'язане з тим, що стресові реакції викликають появу бактеріальних білків теплового шоку, які є чужорідними для організму. Коли білки зв'язуються з антигенами головного комплексу гістосумісності, що розташовані на поверхні інсулінсекретуючих  $\beta$ -клітин, вони розпізнаються рецепторами Т-лімфоцитів та ініціюють аутоімунну відповідь. Запущена аутоімунна реакція призводить до знищення  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців (I. R. Cohen, 1988). Крім того, антитіла стимулюють виділення з макрофагів вільнорадикальних сполук (зокрема NO) з високою реакційною властивістю. Вільні радикали ініціюють розвиток окисного стресу – загального патологічного процесу, і посилюють деструкцію  $\beta$ -клітин (цитотоксична дія).

З іншого боку, психоемоційний стрес сприяє посиленню секреції кортиколіберину, що, на думку Selye (1976), є релізінг-фактором стресу. Кортиколіберин стимулює секрецію АКТГ і глюкокортикоїдів, а через їхнє посередництво і секрецію цитокінів (інтерлейкіну-1) у макрофагах. За допомогою механізмів негативного зворотного зв'язку ці гормони та імуномедіатори гальмують секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози (див. рис. 1.5), сприяючи порушенню вуглеводного гомеостазу.

Таким чином, психоемоційний стрес запускає ланцюг патологічних процесів, результатом якої є масова загибель інсуліносекретуючих  $\beta$ -клітин з подальшим розвитком інсулін-залежного цукрового діабету (коли рівень клітин, що гинуть, досягає 80–90 %).

Другою стороною нейроендокринних взаємодій в умовах патологічного процесу є вторинне ураження нервової системи, що виникає внаслідок первинного ураження ендокринних залоз (рис. 2.1). У цьому випадку прийнято говорити про неврологічні ускладнення ендокринних захворювань. Провідними патогенетичними механізмами формування неврологічних синдромів при цьому є прямий токсичний вплив надлишку або дефіциту гормонів та негативна дія метаболічних, судинних, вертеброгенних, аутоімунних порушень тощо, які ініціюються внаслідок гормонального дисбалансу.

Негативна роль гормональних розладів у розвитку неврологічної патології пов'язана з тим, що для підтримки нормальної структурно-функціональної цілісності нервової системи необхідна низка гормонів. Отже, дефіцит або надлишок деяких з них може викликати ураження нервової системи на різних рівнях. Так нестача тиреоїдних гормонів в організмі, що росте, призводить до неповноцінного розвитку мозку, а в організмі, що сформувався, викликає менш виражене, але також важливе ураження нервової системи, залучаючи до процесу практично всі її рівні. Надлишок тиреоїдних гормонів в організмі сприяє підвищенню процесів збудження в нервовій системі, посиленню моторики, прискоренню перебігу психічних процесів.

Метаболічна теорія ураження нервової системи ґрунтується на негативному впливі різних обмінних порушень, обумовлених ендокринною патологією. Так, гіперглікемія при цукровому діабеті сприяє активації поліолового шляху обміну глюкози з накопиченням у нейронах осмотично активних речовин, розвитку оксидативного стресу зі збільшеним утворенням вільнорадикальних сполук, підвищенню неферментативного глікозилювання білків тощо. Ці метаболічні порушення, у свою чергу, призводять до морфологічних і функціональних порушень нейронів та до формуванню діабетичної нейропатії.

Судинна ланка патогенезу розвитку неврологічних ускладнень зазвичай є окремим проявом загальної судинної патології, викликаній порушенням функції ендокринних залоз (цукровий діабет, феохромоцитома).



При ендокринних захворюваннях, які мають перебіг із патологією хребта (гіперпаратиреоз), можуть спостерігатися ураження спинальних корінців з відповідною клінічною картиною і т.ін. Останнім часом велике значення надається аутоімунним механізмам ураження нервової системи, з огляду на тісний зв'язок між ендокринною, нервовою та імунною системами.

Незалежно від провідного патогенетичного механізму вторинне ураження нервової системи може мати або функціональний, або органічний, або змішаний характер, що у більшості випадків залежить від сили та тривалості впливу патологічного агента (ендокринної патології).

Важливим є той факт, що етіологічними чинниками ендокринної патології є ті самі фактори, які можуть викликати первинне ураження нервової системи, зокрема ушкодження гіпоталамічної ділянки. Це психоемоційне перенапруження, інфекції, інтоксикації, травми і т.ін., які викликають збій у роботі кіркових відділів мозку, вегетативної нервової системи або ендокринних залоз. У результаті цього спостерігається порушення гомеостазу, гіпоталамічна дисфункція, гормональні порушення, які викликають розвиток різних синдромів вторинного ураження органів і тканин. В одних випадках патогенез захворювання обумовлений переважним залученням до патологічного процесу гіпоталамічної ділянки та вегетативної нервової системи, в інших – ендокринних залоз. Але частіше він буває складним і включає як нейровегетативний, так і нейрогормональний компоненти, тому що вони утворюють єдину функціональну систему.

Отже, зародившись на стику різних дисциплін, нейроендокринологія є важливою галуззю нейронаук, подальше вивчення якої дозволить глибше зрозуміти тісну взаємодію цих регуляторних систем, а також розкрити патогенетичні механізми тих захворювань, які розглядаються на даний час як прояв дисрегуляторної патології.

### 3. Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи

Ця група об'єднала деякі захворювання (акромегалія, хвороба Іценка-Кушинга, гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет та ін.), що є різними за клінічною симптоматикою, перебігом і прогнозом, але мають загальні патогенетичні ланки, основу яких складає гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція. Часто достовірно визначити, чи є ураження гіпоталамічної ділянки первинним або вторинним, досить складно і можливо лише після проведення лабораторних тестів. Причинами розвитку гіпоталамо-гіпофізарної недостатності можуть бути конституціональна схильність, спадковий фактор, психогенні впливи, інфекції, інтоксикації, черепно-мозкова травма, недостатність кровообігу, пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, аутоімунні розлади тощо.

Клінічна картина ендокринних захворювань при патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, як правило, включає симптоми, пов'язані з нестачею або надлишком будь-яких гормонів, у поєднанні з різною неврологічною симптоматикою. При цьому нервово-психічні порушення, що виявляються, можуть бути специфічними, тобто властивими тільки для конкретного захворювання (синдроми здавлення окремих неврологічних структур при пухлинах; симптоматика, пов'язана з порушенням вмісту конкретного гормону), або мати неспецифічний характер (внутрішньочерепа гіпертензія, астенічний та ін. синдроми).

У **патогенезі** ураження нервової системи при захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи виокремлюють три основні ланки.

*По-перше*, неврологічна симптоматика може бути обумовлена раптовим або поступовим тотальним вимиканням тропної функції гіпофіза (у першу чергу синтезу АКТГ) з подальшим розвитком ендокринно-метаболічного дисбалансу. У цьому випадку зміни з боку нервової системи мають неспецифічний характер, не залежать від причини, що викликала гіпоталамо-гіпофізарну дисфункцію, частіше виявляються у вигляді зміни рівня свідомості, когнітивних, психоемоційних, невропатичних і міопатичних синдромів, нерідко відходять на другий план внаслідок тяжкості загального стану хворого.

*Другим фактором є шкідливий механічний вплив на парагіпофізарні утворення (зорові, окоорухові нерви та ін.) і мозкові оболонки, який пов'язаний з розвитком внутрішньочерепної гіпертензії або збільшенням обсягу вмісту турецького сідла. Неврологічні зміни при цьому не залежать від характеру патологічного процесу (апоплексія, ріст пухлини, метастазу та ін.), а пов'язані з топічним розташуванням структур мозку по відношенню до вогнища здавлювання.*

*Третя ланка патогенезу включає специфічні зміни, зумовлені особливими для кожної нозологічної форми патогенетичними механізмами, пов'язаними з дефіцитом (гіпопітуїтаризм) або надлишком (акромегалія) будь-якого гормону.*

### **3.1. Пухлини гіпоталамічної ділянки**

**Етіологія і патогенез.** Пухлини гіпоталамічної ділянки зустрічаються досить рідко. Зазвичай це гліоми, які в 75 % випадків спостерігаються впродовж першої декади життя. На думку Н. J. Hoffman і співавт. (1993), 1/4 частина всіх гліом, що виникають, розташовується саме в гіпоталамусі, а за даними J. Petronio і співавт. (1991), 33 % гліом мають ознаки залучення гіпоталамуса до патологічного процесу. Деякі автори розглядають гіпоталамічні гліоми як одну з форм астроцитом, тимчасом як інші стверджують, що первинні гліоми гіпоталамуса іноді демонструють високу ступінь малігнізації (D. D. Matson, 1969; W. T. Koos; M. A. Miller, 1971). Основними патогенетичними ланками розвитку клінічної симптоматики є механічне здавлювання і гормональний (гіпоталамічний) дисбаланс. Проростаючи, гліоми чинять тиск на хіазму, зорові шляхи, гіпофіз, ніжки мозку і викликають симптоми ураження зазначених відділів мозку. Пухлини передньо-медіобазальних відділів гіпоталамуса викликають порушення секреції гіпофізарних гормонів, зниження слуху й зору. Пухлини передньої й верхньої частини III шлуночка можуть закривати отвір Монро, викликаючи розвиток внутрішньочерепної гіпертензії.

**Клінічні ознаки** гліом, які поширюються в гіпоталамус, різноманітні, що іноді може ускладнювати встановлення діагнозу. Характерними є *зміни психіки* (емоційна нестабільність, астения, депресія), *статеві розлади*

(передчасний статевий розвиток у дітей, зниження статевих функцій у дорослих), *ожиріння*. Розвиток *лікворно-гіпертензійного синдрому* внаслідок вторинної гідроцефалії у зв'язку з оклюзією отвору Монро проявляється у вигляді розпираючого головного болю, нудоти, підвищення чутливості до зовнішніх подразників. Ознаками інфільтрації гіпоталамуса і дна III шлуночка гліомою є виникнення *гіпоталамічного синдрому* у вигляді нецукрового діабету, анорексії, ожиріння, гіперсомнії та ін.

У хворих можуть розвиватися *вегетативно-вазомоторні порушення*, які проявляються нестійкістю артеріального тиску, пульсу, вазомоторним головним болем, несистемним запамороченням. Механічний тиск гліом на зорові шляхи призводить до розвитку *геміанопсій* (частіше бітемпоральних внаслідок стиснення хіазми), а також *атрофії дисків зорових нервів*. Рідше спостерігаються набряк дисків (у результаті підвищення внутрішньочерепного тиску), птоз, косоокість, парез погляду (*нейропатія окорухового нерва*).

До **діагностичного комплексу** при пухлинах, що поширюються на гіпоталамус, входять КТ, МРТ головного мозку, іноді ПЕТ, які, на жаль, є інформативними лише при пухлинах великих розмірів.

**Лікування.** Основним методом зазвичай є хірургічне лікування. Однак хіазмально-гіпоталамічне розташування гліом вимагає диференціального підходу до хірургічного лікування.

Деякі автори рекомендують проводити обмежене хірургічне втручання у вигляді біопсії, часткового або субтотального видалення новоутворення, а лише за наявності певних можливостей тотальне видалення пухлини з подальшим опроміненням (D. L. Johnson, D. C. McCullough, 1989). Інші вважають за необхідне видалення пухлини в максимальному об'ємі, оскільки лише така резекція може призвести до значної затримки росту пухлини (O. Heiskanen і співавт., 1974; H. J. Hoffman і співавт., 1993). Однак гліоми гіпоталамуса у більшості випадків не можуть бути повністю видалені, тому клінічно вони можуть мати перебіг як злоякісні пухлини, хоча гістологічно є доброякісними.

У разі неоперабельних пухлин, що поширюються в гіпоталамус і підкіркові структури та супроводжуються гідроцефалією, необхідно проводити лікворощунтуючу операцію (об'єднання двох бічних шлуночків) з подальшим опроміненням.

## 3.2. Гіпофізарна кома

Гіпофізарна (гіпопітуїтарна) кома – це раптове вимкнення гормональної функції гіпофіза внаслідок гострого порушення гіпофізарного кровообігу (крововиливу або ішемії) або загострення хронічної недостатності аденогіпофіза при пангіпопітуїтаризмі.

**Етіологія.** Найбільш частою причиною виникнення гіпофізарної коми є крововилив в пухлину гіпофіза (аденому), що активно росте і секретує гормони (АКТГ, СТГ та ін.), рідше (приблизно в 3 % випадків) – крововилив в гормонально неактивну гіпофізарну пухлину. Високий ризик виникнення апоплексії при аденомах пов'язаний з тим, що їх ріст супроводжується збагаченням гіпофізарної судинної мережі і рясним новотвором судин. Провокуючими факторами при цьому можуть бути фізичне навантаження, черепно-мозкова травма, пологова діяльність, призначення препаратів, що пригнічують гормональну активність (парлодел), проведення гормональних тестів, опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Іншою причиною раптового вимкнення функції гіпофіза є його ішемія, що пов'язана з масивною крововтратою або тромбозом судин гіпофіза. У переважній більшості випадків ішемія розвивається після пологів, ускладнених масивною (більше ніж 1 л) кровотечею, тромбоемболією або сепсисом. Значно рідше гіпофізарна кома виникає внаслідок шлунково-кишкової кровотечі та ДВЗ-синдрому різного генезу. Рідкісною причиною гіпофізарної коми може бути генералізована інфекція. Кома при загостренні хронічної гіпофізарної недостатності (пангіпопітуїтаризму) може бути спровокована переохолодженням, фізичною або психічною травмою, операцією, наркозом, інфекцією, застосуванням діуретиків, ацетилсаліцилової кислоти, інсуліну, барбітуратів та іншими факторами.

**Патогенез.** В основі патогенезу гіпопітуїтарної коми лежить гостра недостатність аденогіпофіза з різким зниженням продукції тропних гормонів і функції периферичних ендокринних залоз, а також складний комплекс обмінних порушень, викликаних різко вираженою полігормональною недостатністю.

**Клінічна картина.** Гострий початок гіпофізарної недостатності спостерігається при крововиливі в пухлину гіпофіза. У цьому випадку на пер-

ший план виступають симптоми церебральної геморагії з гострим головним болем, відчуттям «удару в голову» і порушенням свідомості аж до коми. Швидко наростають *симптоми внутрішньочерепної гіпертензії*: загальна гіперестезія (непереносимість яскравого світла, гучних звуків, дотиків до шкіри), нудота, блювота, не пов'язана з прийомом їжі. Виявляються *менінгіальні симптоми* – ригідність м'язів шиї, симптоми Керніга, Брудзинського. У результаті здавлювання черепно-мозкових нервів, що розташовані у безпосередній близькості від турецького сідла, клінічна картина захворювання доповнюється *хіазмальним синдромом* (зниження гостроти зору, бітемпоральна геміанопсія) і *окоруховими порушеннями* (птоз верхньої повіки, мідріаз, косоокість). Унаслідок нерівномірного здавлювання нервів ці симптоми можуть бути асиметричними.

До неврологічних синдромів зазвичай приєднуються різкі *гормональні порушення*, провідними серед яких є вимкнення адренокортикотропної функції гіпофіза і розвиток недостатності надниркових залоз. Вимкнення адаптаційної дії кортизолу на міокард і гладкі м'язи судин призводить до розвитку кардіоваскулярного шоку. У хворих спостерігається прогресуюче зниження серцевого викиду й артеріального тиску, повторна блювота, гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіперкаліємія. Зазначені порушення посилюють розлад свідомості і порушують контроль вітальних функцій – кровообігу, дихання, терморегуляції.

У деяких випадках симптоматика крововиливу в гіпофіз може доповнюватися симптомами ішемічного ушкодження головного мозку. Основними причинами розвитку *ішемічних інсультів* є постгеморагічний спазм інтрацеребральних судин або різке здавлювання отвору передньої або середньої мозкової артерії пухлиною, збільшеної в об'ємі в результаті крововиливу. У таких випадках встановлення правильного діагнозу практично не можливе без використання методів нейровізуалізації.

Розвиток гіпофізарної коми в результаті ішемії гіпофіза або його інфекційного ураження відбувається не так гостро. На перший план при цьому виступають *симптоми недостатності надниркових залоз* – зниження артеріального тиску, ортостатичні порушення та ін. Неврологічна симптоматика представлена неглибоким розладом свідомості до сопору, порушенням вищих кіркових функцій (афазія, апраксія, агнозія).

Гіпопітуїтарна кома у хворих на пангіпопітуїтаризм зазвичай розвивається поступово і характеризується зростанням слабкості й адинамії. У хворих з'являються нудота, блювання, головний біль, запаморочення, закріп. Разом з депресією відзначають напади дратівливості, що змінюються сонливістю, оглушенням, які прогресують і переходять в ступор та кому. Температура тіла різко знижена. Шкіра бліда й суха. Серцеві тони дуже ослаблені. Відзначається брадикардія, виражена гіпотензія, поверхнєве, уповільнене та аритмічне дихання, зниження діурезу. Неврологічна симптоматика зазвичай поєднується з ендокринними порушеннями, пов'язаними з різким дефіцитом тропних гормонів. У разі превалювання симптомів недостатності будь-якої однієї ендокринної залози, виокремлюють гіпотиреоїдний, гіпоглікемічний, гіпертермічний варіанти гіпопітуїтарної коми, а також варіант з водно-електролітним порушенням.

У **діагностиці** гіпофізарної коми провідне значення надається поєднанню ендокринних порушень і симптомів ураження нервової системи.

Наявність ендокринного захворювання визначають на підставі анамнезу, огляду хворих, даних лабораторних гормональних тестів. Своєрідний зовнішній вигляд хворих спостерігається при акромегалії (збільшення надбрівних дуг, носа, підборіддя, кистей і стоп), хворобі Іценка-Кушинга (місяцеподібне обличчя, перерозподіл підшкірно-жирової клітковини, гірсутизм), пролактиномі (збільшення молочних залоз і галакторея), недостатності надниркових залоз (бронзовий колір шкіри, гіперпігментація сосків і статевих органів) та ін. При гіпопітуїтарній комі виявляють у крові низький рівень усіх тропних гормонів (кортикотропіну, тиротропіну, соматотропіну, гонадотропінів тощо). Також виявляють зниження рівня тиреоїдних гормонів, кортизолу, 17-кетостероїди, лейкопенію, лімфоцитоз, нормохромну анемію, еозинопенію, гіпопротеїнемію. Для гіпотиреоїдного варіанту коми є характерною виражена гіперхолестеринемія, для коми з переважанням ознак патології надниркових залоз – гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія, збільшення вмісту сечовини та залишкового азоту.

Діагноз крововиливу в гіпофіз встановлюється на підставі поєднання клінічної неврологічної симптоматики, гормональних розладів, наявності крові в лікворі при проведенні люмбальної пункції. Проведення магнітно-резонансної комп'ютерної томографії мозку дозволяє верифікувати геморагічне або ішемічне ураження гіпофізарної ділянки, наявність та

розміри пухлин гіпофіза. Диференціально-діагностичними критеріями гіпопітуїтарної коми на відміну від ком, обумовлених недостатністю окремих ендокринних залоз, є ознаки поєднаного ураження декількох ендокринних залоз.

**Лікування** гіпофізарної коми повинно бути негайним і комплексним. При гіпоталамо-гіпофізарній комі та прикоматозних станах призначають внутрішньовенне введення гідрокортизону гемісукцинату. Дозу гідрокортизону добирають індивідуально залежно від тяжкості стану хворого, рівнів артеріального тиску й глікемії. При вираженій тиреоїдній недостатності показано застосування тиреоїдних гормонів. Для боротьби зі зневодненням організму і колапсом одночасно із замісною терапією глюкокортикоїдними і тиреоїдними препаратами протягом перших двох діб вводять внутрішньовенно крапельно ізотонічний розчин натрію хлориду (500 мл) та 250–300 мл 5 % розчину глюкози. При вираженій серцевій недостатності та олігурії внутрішньовенне введення рідини обмежують до 1000–1500 мл/добу. При стійкій гіпонатріємії (115 ммоль/л і нижче) призначають внутрішньовенно 10–20 мл 10 % розчину натрію хлориду. Щоб уникнути гіпоглікемії або для її лікування вводять внутрішньовенно крапельно 5 % розчин глюкози. Для усунення гіпоксії та респіраторного ацидозу застосовують штучне дихання. При поліпшенні стану хворого і позитивній динаміці біохімічних показників, що відбувається зазвичай на 3-й день лікування, інфузії розчинів скасовують, дозу гідрокортизону та трийодтироніну зменшують наполовину.

При крововиливі в гіпофіз насамперед слід проводити терапію, спрямовану на припинення кровотечі й боротьбу з набряком головного мозку. Показані засоби, що підвищують згортання крові і зменшують судинну проникність. Призначають дицинон в дозуванні 2 мл 12,5 % розчину через кожні 4–6 хвилини; 2 мл 1 % розчину вікасолу; препарати кальцію (10 мл 10 % розчину хлориду кальцію внутрішньовенно або глюконат кальцію 10 мл 0,25 % розчину внутрішньом'язово). Застосовують ангіопротектори – 5–10 мл 5 % розчину аскорбінової кислоти внутрішньом'язово, 1 мл рутину підшкірно 1–2 рази на добу, етамзилат, аскорутин. За необхідності (продовження кровотечі, загроза повторення геморагії) застосовують препарати, які викликають гальмування



патологічно підвищеної фібринолітичної активності крові – 100 мл 5 % розчину еpsilon-амінокапронової кислоти внутрішньовенно крапельно під контролем вмісту фібриногену і фібринолітичної активності крові.

Для ліквідації внутрішньочерепної гіпертензії і набряку мозку внутрішньовенно вводять лазикс (20–40 мг внутрішньовенно або внутрішньом'язово), манітол (1 г сухої речовини на 1 кг маси тіла в 200 мл фізіологічного розчину або 5 % розчину глюкози внутрішньовенно крапельно). Проте, за даними А. П. Калініна і С. В. Котова (2001), ізольоване призначення салуретиків (лазикс) і осмодіуретиків (маніт) не призводить до стійкого та істотного зниження внутрішньочерепного тиску, але може бути небезпечним через можливість виникнення виражених електролітних порушень.

Для профілактики геморагічних ускладнень (розвиток церебрального вазоспазму на 7–9-у добу захворювання й ішемічного ушкодження мозку) використовуються низькомолекулярні декстрини, антиагреганти, проводять безперервно моніторинг артеріального тиску.

При ішемічному ураженні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки терапія спрямована на відновлення кровотоку в зоні ураження. З цією метою застосовуються: антиагреганти (аспірин, дипіридабол, тиклід, пентоксифілін), антикоагулянти (фраксипарин, варфарин), вазоактивні препарати (вінпоцетин, кавінтон, ніцерголін, трентал), нейропротектори (церебролізін, **Актовегін**, семакс), антиоксиданти (емоксипін, мексидол, вітамін Е, аскорбінова кислота).

При порушеннях серцевої діяльності необхідним є введення серцевих глікозидів (препарати корглікону, строфантину внутрішньовенно на ізотонічного розчину натрію хлориду, препарати кордіаміну підшкірно або внутрішньом'язово, камфори – підшкірно). При різкому зниженні АТ необхідно вводити кардіотонічні (допамін, кордіамін, сульфокамфокаїн, адреналін) і вазотонічні (норадреналін, мезатон) препаратів.

Після виведення хворого з гіпопітуїтарної коми індивідуально добирають адекватну підтримуючу дозу глюкокортикоїдів, тиреоїдних і статевих гормонів у вигляді замісної терапії, здійснюючи їхню корекцію при стресових ситуаціях.

**Прогноз** при гіпопітуїтарній комі визначається своєчасністю діагностики й лікування, його адекватністю. Летальність становить до 25 %.

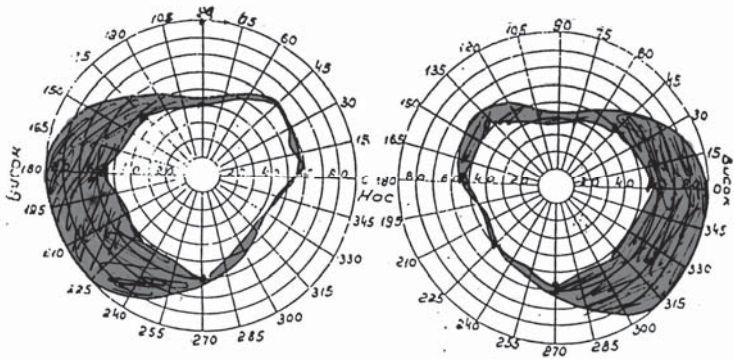
### 3.3. Пухлини гіпофіза

**Етіологія і патогенез.** Пухлини гіпофіза становлять 7–18 % усіх внутрішньочерепних новоутворень. Пухлини передньої частки гіпофіза найчастіше є доброякісними. Новоутворення, що ростуть у задньому відділі гіпофіза, є в основному гліомами, а в проміжному відділі – краніофарингіомами. Імуногістохімічний аналіз тканини аденом гіпофіза дозволив виявити, що у 40 % випадків пухлини є пролактиномами, у 3 % – гормонально-неактивними аденомами, у 11 % – соматотропіномами з клінічними проявами акромегалії, у 6 % – аденомами, що продукують АКТГ (хвороба Іценка-Кушинга).

Загальна ланка патогенезу формування неврологічних порушень при різних пухлинах гіпофіза пов'язана зі збільшенням об'єму вмісту турецького сідла, що призводить, з одного боку, до підвищення внутрішньочерепного тиску, з іншого – до механічного здавлювання парагіпофізарних утворень. Крім того, кожна з пухлин має свої специфічні патогенетичні механізми ураження різних рівнів нервової системи, які обумовлені специфічними гормональними порушеннями.

**Клінічна картина.** Загальними неврологічними синдромами для всіх видів новоутворень гіпофіза є *внутрішньочерепна гіпертензія та синдроми здавлювання парагіпофізарних утворень*. Механічний вплив **аденом** на поруч розташовані черепно-мозкові нерви призводить до появи *бітемпоральної геміанопсії* в результаті ураження внутрішніх волокон хіазми (рис. 3.1), атрофії зорових нервів (*мононевропатія зорових нервів*), розвитку, частіше асиметричного, птозу, розбіжної косоокості, двоїння, мідріазу (*мононевропатія окорухових нервів*). Формування *мононевропатії відвідного нерва* характеризується появою на стороні здавлювання східної косоокості і диплопії. Ріст пухлини за межі турецького сідла вгору призводить до здавлювання III шлуночка і порушення лікворовідтоку. Це клінічно проявляється у вигляді *лікворно-гіпертензивного синдрому*, який характеризується розпираючим головним болем, відчуттям тиску на очні яблука, повторною блювотою, загальною гіперестезією, підвищенням артеріального тиску, урідженням частоти серцевих скорочень, задишкою та ін. Іноді можуть виникати оклюзійні кризи, що характеризуються різким посиленням цих симптомів.

При латеральному зростанні аденома може здавлювати мосто-мозочковий кут, що призводить до появи *синдрому мосто-мозочкового кута* на стороні здавлення (гемігіперестезія обличчя, периферичний парез лицьового нерва, порушення слуху, статико-координаційні порушення, інтенційний тремор, адіадохокінез, горизонтальний ністагм та ін.) (рис. 3.2). Розростання пухлини дозаду призводить до здавлювання ніжок мозку і появи *пірамідної недостатності різного ступеня виразності* аж до центральних парезів, що проявляються гіперрефлексією, спастичною гіпертонією м'язів, появою патологічних симптомів, клонусів та ін. Крім вищезазначених загальних неврологічних проявів, кожна з видів пухлин гіпофіза має свої специфічні неврологічні синдроми, які розвиваються за умов специфічних ендокринних розладів (акромегалія, гігантизм, хвороба Іценка-Кушинга, гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет тощо) і описані у відповідних підрозділах.



*Рис. 3.1.* Випадіння скроневих половин полів зору (бітемпоральна геміанопсія) в результаті здавлювання внутрішньої частини хіазми пухлиною гіпофіза

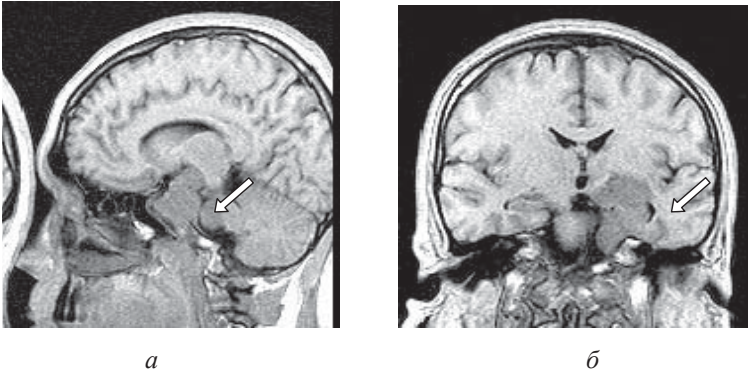
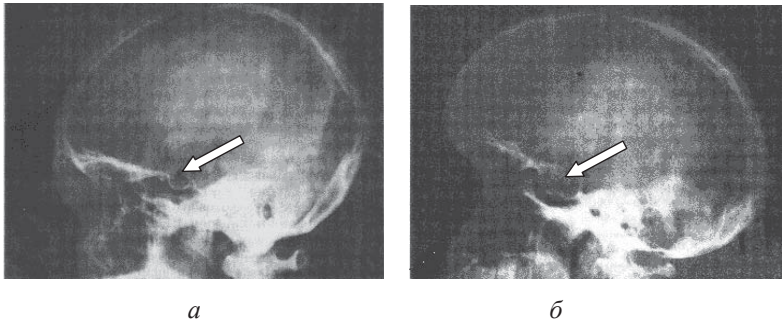


Рис. 3.2. МРТ головного мозку хворої Л-вої І. Д., 36 років. Продовжена аденома гіпофіза з проростанням в мосто-мозочковий кут (а) і скроневу частку (б) ліворуч

Найбільш ранніми симптомами **краніофарингеом** є *зорові порушення* і *цефалгічний синдром*, в основному гіпертензивного генезу. Потім розвиваються різні ендокринні порушення у вигляді затримки росту, порушень статевої сфери, нецукрового діабету та ін. Рідше зустрічаються розлади психіки, парези очорухових та відвідних нервів.

**Діагностика** пухлин гіпофіза ґрунтується на клінічних проявах і даних додаткових методів дослідження. Рентгенологічними ознаками аденом гіпофіза є розширення входу в турецьке сідло, збільшення його розмірів, випрямлення спинки і деструкція клиноподібних відростків турецького сідла (рис. 3.3). Ендоселярні краніофарингіоми рентгенологічно проявляються деформацією турецького сідла, а супраселярні – розширенням входу в сідло і укороченням його спинки.

Проведення КТ та МРТ головного мозку дозволяє визначити наявність і поширення пухлини. Нейроофтальмологічне обстеження виявляє атрофію зорових нервів у результаті їх здавлювання – збліднення дисків зорових нервів, нечіткість і розмитість їхніх контурів, зміна кольору до сірого тощо, а також ознаки порушення лікворовідтоку – застійний сосок зорового нерва, стушованість диска, нечіткість межі, випинання диска в склоподібне тіло, виражену звивистість кровоносних судин та ін.



*Рис. 3.3.* Рентгенограма черепа:

*а* – нормальний вигляд турецького сідла; *б* – аденома гіпофіза (розширення входу, збільшення розмірів і випрямлення спинки турецького сідла).

**Лікування** пухлин гіпофіза залежить від їхнього характеру і поєднує в собі застосування хірургічних та консервативних методів. Консервативне лікування включає препарати, які пригнічують функціональну активність гормонально-активних пухлин (бромкриптин), препарати замісної гормональної терапії (при гіпопітуїтаризмі), а також симптоматичне лікування, пов'язане з наявністю різних, у тому числі неврологічних синдромів.

### 3.4. Хронічний гіпопітуїтаризм

Хронічний гіпопітуїтаризм (гіпоталамо-гіпофізарна недостатність) – клінічний синдром, що розвивається в результаті деструкції аденогіпофіза з подальшим повільним стійким зниженням продукції тропних гормонів і порушенням діяльності периферичних ендокринних залоз.

**Етіологія.** Найбільш частими причинами хронічного гіпопітуїтаризму є:

а) пухлини гіпофіза і навколгіпофізарної ділянки (краніофарингіома, менінгіома та ін.), які призводять до поступового здавлювання й атрофії мозкового придатка;

б) порушення кровообігу (крововилив, ішемія);

в) септико-емболічний інфаркт гіпофіза, який у більшості випадків розвивається після пологів, ускладнених масивною (більше ніж 1 л) крововтратою, тромбоемболіями, сепсисом і рідше після шлунково-кишкової кровотечі і ДВЗ-синдрому;

г) черепно-мозкова травма з відривом ніжки гіпофіза при струсі або забитті мозку;

д) опромінення та оперативні втручання на гіпофізі;

е) грануломатозні процеси (саркоїдоз, еозинофільна гранульома, сифіліс);

ж) аутоімунний або запальний (лімфоцитарний) гіпофізит.

Поєднане ураження аденогіпофіза та гіпоталамуса, яке пов'язане з розвитком енцефаліту, церебральної пухлини або геморагії, отримало назву **гіпофізарної кахексії (хвороба Симмондса)**, а ішемічне ураження гіпофіза внаслідок масивної крововтрати після пологів з поступово прогресуючим гіпопітуїтаризмом було названо **синдромом Шихана**. Деякі автори розглядають хворобу Симмондса і синдром Шихана як різні стадії некрозу передньої частки гіпофіза, який виникає в післяпологовому періоді внаслідок крововтрати або септичного стану: при поширеному некрозі аденогіпофіза розвивається хвороба Симмондса, при менш глибокому некрозі – синдром Шихана (В. А. Олійник, Г. М. Терехова, 2005).

В основі **патогенезу** гіпопітуїтаризму лежить недостатність секреції гормонів передньої частки гіпофіза. Умовно гіпопітуїтаризм можна розділити на первинний, розвиток якого пов'язаний з руйнуванням або вродженою відсутністю клітин аденогіпофіза, і вторинний, що виникає в результаті ураження гіпоталамічної зони головного мозку або вищих відділів ЦНС. Також виділяють *пангіпопітуїтаризм* – дефіцит всіх гормонів внаслідок руйнування не менш ніж 90–95 % тканини аденогіпофіза та *парціального гіпопітуїтаризму* (порушення секреції одного з гормонів).

У результаті ішемічного некрозу гіпофіза в першу чергу страждають його гонадотропні функції і секреція соматостатину. Надалі приєднується недостатність секреції тиротропіну, кортикотропіну й пролактину. У свою чергу гіпофізарна недостатність спричинює функціональну недостатність периферичних ендокринних залоз (щитовидної залози, гонад, надниркових залоз).

**Клінічна картина** при хронічному пангіпопітуїтаризмі на відміну від гострого варіанту перебігу цього захворювання визначається не периваскулярним шоком, а дефіцитом АКТГ, СТГ, ТТГ і гонадотропінів, і складається із симптомів полігландулярної ендокринної недостатності та неврологічної симптоматики. При пангіпопітуїтаризмі в клінічній картині на перший план виступає прогресуюче зниження маси тіла, розвиток кахексії із загальною слабкістю, апатією, адинамією, розвитком запаморочень, колаптоїдних станів.

Неврологічна синдромологія в першу чергу представлена *нервово-м'язовими синдромами*. Хворі відзначають м'язову слабкість, швидко стомлюваність, скутість і уповільненість при рухах. Об'єктивно виявляють помірну гіпотрофію м'язів переважно у проксимальних відділах, симетричну гіпорексію, міотонічні феномени у вигляді утруднення розслаблення м'язів після їхнього активного сильного скорочення. Формування *поліневропатій* супроводжується зниженням чутливості за поліневротичним типом, руховими (атрофії, зниження рефлексів, м'язова гіпотонія) і вегетативно-трофічними порушеннями в дистальних відділах кінцівок. Розвиток *радикулопатій* при полігландулярній ендокринній недостатності пов'язаний з формуванням системного остеопорозу й характеризується корінцевим типом розладу чутливості, випадінням рефлексів, наявністю больового синдрому. Часто клінічну картину доповнюють порушення емоційно-вольової сфери у вигляді *астено-динамічного синдрому* і *депресивних станів* різного ступеня тяжкості. Переважає зниження психічної активності з глибоким пригніченням потягів і вітальних функцій. Адинамія і млявість можуть створювати враження інтелектуального зниження, якого на початку хвороби не буває. Але при тривалому стажі захворювання з'являються *помірні когнітивні порушення* зі зниженням пам'яті, уваги, уповільненням розумових процесів, які є повністю зворотними при компенсації гормональних розладів. За наявності пухлин гіпофіза або новоутворень параселярної ділянки з'являються ознаки *лікворно-гіпертензійного синдрому* – розпираючий головний біль, нудота, іноді блювота, загальна гіперестезія. Можуть спостерігатися *зорові порушення*, які пов'язані з механічним здавлюванням однойменних нервів і характеризуються зниженням гостроти зору, розвитком атрофії нервів, обмеженням поля зору (бітемпоральна геміанопсія).

Дисфункція гіпоталамічної ділянки може призводити до порушення терморегуляції, *виникнення вегетативних пароксизмів* (симптоадrenalових або вагоінсулярних), порушення регуляції судинного тонуусу з розвитком *цереброваскулярних розладів* і дрібноосередкової неврологічної симптоматики.

**Діагноз** хронічного гіпопітуїтаризму встановлюється на підставі лабораторного дослідження, яке виявляє зниження в крові рівня гіпофізарних тропних гормонів і відповідних периферичних гормонів. Для уточнення діагнозу проводять навантажувальні тести (з тиреоліберином – для підтвердження наявності вторинного гіпотиреозу, з гонадотропіном – для діагностики вторинного гіпогонадізму, пробу з інсуліном – для виявлення резервів кортикотропіну).

Рентгенографія черепа дозволяє виявити зміни турецького сідла, що виникають за наявності аденоми гіпофіза. МРТ і КТ головного мозку дають можливість оцінити структурний стан гіпоталамо-гіпофізарної ділянки і діагностувати наявність пухлини або зменшення розмірів гіпофіза.

Ультразвукове дослідження периферичних ендокринних залоз виявляє зменшення розмірів надниркових та щитовидної залоз, яєчників, матки та ін. Нейроофтальмологічне обстеження виявляє зниження гостроти зору та обмеження полів зору. Також проводять електроенцефалографічне дослідження, ультразвукове обстеження судин мозку, електронейроміографічне дослідження для визначення функціонального стану різних відділів нервової системи.

**Лікування** хронічного гіпопітуїтаризму проводять з урахуванням причини, що викликала захворювання. За наявності пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки показано хірургічне лікування з використанням надалі променевих або радіоізотопних методів (за необхідності). Якщо причиною розвитку хронічної гіпофізарної недостатності стало порушення гемодинаміки, з урахуванням характеру судинного процесу (геморагія або ішемія) призначають хворим гемостатики (дицинон, вікасол, препарати кальцію), ангіопротектори (5–10 мл 5 % розчину аскорбінової кислоти внутрішньом'язово, 1 мл рутину підшкірно 1–2 рази на добу, аскорутин всередину), вазоактивні препарати (трентал 5,0 мл внутрішньовенно, серміон 4-8 мг внутрішньовенно, кавінтон), антиагреганти (аспірин,



диліридамом). Основу патогенетичної терапії становить замісна гормональна терапія, яка призначається з урахуванням особливостей порушення секреції гіпофізарних гормонів і дефіциту гормонів периферичних ендокринних залоз. Компенсація недостатності функції гіпофіза й периферичних ендокринних залоз призводить до поступового регресу та проявів гіполітуїтаризму й неврологічної симптоматики. Проте призначення препаратів нейрометаболічної дії (**Актовегіну**, церебролізину, цитіколіну та ін.) сприяє більш швидкій нівеляції неврологічного дефіциту. Для лікування системного остеопорозу хворим призначають препарати кальцію (кальцій-Д3-Никомед) під контролем рівня кальцію в крові й показників остеоденситометрії.

При радікулопатіях і невротіях симптоматична терапія доповнюється препаратами, які поліпшують периферичну гемодинаміку (трентал, нікотинова кислота, вазокет), мають нейротрофічну дію (Келтікан, **Актовегін**, альфа-ліпоєва кислота, токоферол, нейромідин), полівітамінними комплексами групи В (мільгамма, нейрорубін, нейробіон).

Для зменшення внутрішньочерепної гіпертензії призначають діуретики (лазикс, манітол), препарати, які поліпшують венозний кровообіг (L-лізину есцинат 5,0–10,0 внутрішньовенно повільно на фізіологічному розчині). Для лікування депресивного синдрому використовують антидепресанти (коаксил, феварин 50–100 мг/добу).

**Прогноз.** При повній нормалізації гормональних показників надалі хворі потребують диспансерного спостереження ендокринолога для корекції замісної гормональної терапії, нейрохірурга й невролога для призначення симптоматичної терапії за необхідності.

### 3.5. Нецукровий діабет

Нецукровий діабет – захворювання, що клінічно проявляється спрагою й поліурією за низької питомої ваги сечі.

**Етіологія і патогенез.** Захворювання виникає внаслідок ураження супраоптичних і перивентрикулярних ядер гіпоталамуса, які продукують антидіуретичний гормон, а також при ураженні гіпоталамо-гіпофізарного тракту, яким транспортується вазопресин до нейрогіпофіза. Гіпоталаміч-

ний нецукровий діабет, викликаний порушенням синтезу, транспортування й вивільнення вазопресину, найбільш часто є наслідком здавлювання нейрогіпофіза пухлиною або метастазом; ускладненням субарахноїдального крововиливу; обширного півкульового, геморагічного або ішемічного інсульту. Істотну роль у виникненні захворювання відіграють черепно-мозкові травми з пошкодженням гіпоталамо-гіпофізарного тракту в ділянці діафрагми турецького сідла. Рідше захворювання може розвинути як результат нейроінфекції або інтоксикації.

Провідним чинником **патогенезу** захворювання в будь-якому випадку є абсолютний або відносний дефіцит вазопресину, що спричинює зниження концентраційної функції нирок.

Виюкремлюють також нефрогенну форму нецукрового діабету, яка пов'язана зі зниженням чутливості каналців нирок до вазопресину, і дипсогенну форму, за якої поліурія обумовлена селективним дефектом осморегуляції почуття спраги (М. Д. Тронько, 2005).

**Клінічними проявами** захворювання є первинна поліурія (кількість виділеної сечі від 5 до 25 л на добу), до якої приєднуються спрага і водно-електролітні порушення. Формування неврологічних ускладнень нецукрового діабету обумовлене різким порушенням водно-електролітного балансу й пов'язаною з ним дисфункцією лімбико-гіпоталамічних відділів мозку. Хворі скаржаться на загальну слабкість, стомлюваність, мерзлякуватість, сухість у роті, утруднене ковтання. Часто спостерігаються *вегетативно-судинна дистонія* (лабільність артеріального тиску, пульсу, вазомоторні порушення, розлади терморегуляції, потовиділення та ін.) і *депресія* різного ступеня виразності. Нерідко спостерігаються *дисомнічний синдром* (неглибокий нічний сон з частими пробудженнями, безсоння). При тривалій некомпенсованій поліурії можуть виникати *колаптоїдні стани й непритомність*, які супроводжуються гіпертермією, психовегетативними розладами, вираженою дегідратацією і нівелюються після введення достатньої кількості рідини. Важливим проявом захворювання є *нічне нетримання сечі* або часті нічні сечовипускання. Причиною виникнення даної симптоматики вважається двостороння пірамідна недостатність у результаті порушення спінального кровообігу або дизурія внаслідок аденоми передміхурової залози. Проте дійсною причиною частіше є різке циркадне зниження в нічний час вироблення вазопресину,

що підтверджується низькою відносною щільністю сечі, виділеною вночі. У цьому випадку проведення лабораторних методів дослідження крові й сечі дозволяє провести диференціальний діагноз.

У складних випадках водно-електролітні порушення при зниженні споживання рідини призводять до згущення крові, гіпернатріємії, підвищення гематокриту, порушення мікроциркуляції і, як наслідок цього, розвитку *гострої церебральної ішемії* з розладом свідомості від сопору до коми. При цьому виникає вогнищева неврологічна симптоматика відповідного ураженого судинного басейну: центральні парези, паралічі кінцівок і черепно-мозкових нервів, афазії (каротидний басейн), альтернуючі синдроми, мозочкові й вестибулярні порушення (вертебро-базиллярний басейн). За наявності пухлин гіпоталамічної ділянки, які є причиною розвитку нецукрового діабету, може спостерігатися неврологічна симптоматика, пов'язана з механічним здавлюванням структур мозку (зорові й окорухові порушення) й лікворопровідних шляхів. Виникають також порушення функції шлунково-кишкового тракту (розтягнення шлунка в результаті споживання великої кількості рідини, хронічний гастрит, хронічний коліт, закрепи) й статевої сфери (порушення менструальної функції, зниження лібідо й потенції).

**Діагноз** ставиться на підставі клінічних і лабораторних ознак – поліурія, низька відносна щільність сечі, гіперосмолярність крові. Важливим є проведення МРТ гіпоталамо-гіпофізарної ділянки мозку для діагностики характеру й розташування патологічного процесу, що є причиною розвитку нецукрового діабету.

В деяких випадках нецукровий діабет може поєднуватися з іншими гормональними порушеннями.

**Синдром Бругша** – стан, обумовлений порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Проявляється ознаками нецукрового діабету, імпотенцією або вторинною аменореєю. Описаний синдром німецьким терапевтом Т. Brugsch. Неврологічна симптоматика представлена *м'язовою гіпотонією, вегетативно-трофічними порушеннями* (потовщенням основних і середніх фаланг і зменшенням кінцевих фаланг кистей і стоп, ліподистрофією, дистрофією волосся й нігтів в дистальних відділах кінцівок), *поліневропатичним синдромом*. На рентгенограмах виявляється утворення лакун у кістках кистей. Для лікування нецукрового діабету використовую-

ють синтетичні аналоги вазопресину: десмопресин (адиуретин), які вводять в індивідуально підібраних дозах. Корекція неврологічних проявів здійснюється залежно від превалювання синдромів і в основному спрямована на поліпшення церебральної гемодинаміки, мікроциркуляції і реологічних властивостей крові, нормалізації вегетативно-емоційної сфери.

### **3.6. Синдроми, що пов'язані з надмірним виділенням антидіуретичного гормону**

**Синдром Шварца-Бартеру** – стан, пов'язаний з неадекватною надлишковою секрецією антидіуретичного гормону внаслідок порушення гіпоталамічних механізмів, які гальмують його продукцію. Описаний синдром американським терапевтом W.Schwartz. Синдром розвивається при різних інтракраніальних патологічних процесах (менінгітах, особливо в пацієнтів дитячого віку; черепно-мозковій травмі (виявляється в 4,6 % випадків), внутрішньочерепній гіпертензії; пухлинах; субарахноїдальному крововиливі). У результаті надмірної секреції антидіуретичного гормону в організмі спостерігається накопичення води (водна інтоксикація) за відсутності набряків і гіпонатріємія ( $< 134$  ммоль/л) з високою осмолярністю сечі.

Водно-електролітні порушення **клінічно** проявляються появою вираженої спраги, блювання, судом, розладів свідомості різного ступеня вираженості. Набряк мозку зазвичай не розвивається. Функція нирок не порушена. Наднирникової недостатності й гіпотиреозу не спостерігається. Основними критеріями діагнозу є гіпонатріємія, висока осмолярність і питома вага сечі, низька осмолярність плазми крові ( $< 280$  мосм/л), відсутність ниркової та гормональної недостатності.

Лікування включає обмеження рідини до 1 л/добу (для пацієнтів дитячого віку  $1 \text{ л/м}^2/\text{добу}$ ); фуросемід (лазикс)  $\approx 40$  мг/добу в поєднанні зі збільшенням кухарської солі в дієті; фенітоїн (пригнічує вивільнення АДГ). Лікування неврологічної симптоматики залежить від її наявності й вираження.

**Гіпергідропексичний синдром** (синдром Пархона, нецукровий антидіабет) – стан, обумовлений надлишковою секрецією антидіуретичного

гормону, альдостерону й вазопресину, недостатністю статевих гормонів, описаний румунським невропатологом С. Parhon. Цей синдром характеризується гіпонатріємією, гіпоосмолярністю плазми й виведенням досить концентрованої сечі (осмолярність сечі зазвичай  $> 300$  мосмоль/кг).

Причиною розвитку синдрому можуть бути будь-які ураження ЦНС (об'ємні процеси, інфекції, субарахноїдальні крововиливи, субдуральні гематоми, тромбоз кавернозного синуса й метаболічні порушення), посилення фізіологічних неосмотичних стимулів секреції адренкортикотропного гормону (наприклад, при гострих психозах, стресах і болях), злоякісні новоутворення (дрібноклітинний рак легенів, лімфосаркома, рак підшлункової залози, лімфома Ходжкіна, рак передміхурової залози), оскільки клітини пухлини здатні секретувати АДГ або АДГ-подібні пептиди, що мають імунологічні й біологічні властивості АДГ. Постійна секреція вазопресину або підвищення чутливості клітин нирок до АДГ викликають затримку рідини в організмі, гіпонатріємію й збільшення об'єму позаклітинної рідини. Гідропексичний синдром частіше зустрічається в жінок.

**У клінічній картині** на перший план виходять симптоми водної інтоксикації – затримка в організмі води, олігурія (добовий діурез  $< 300$  мл), підвищення відносної щільності сечі, набряки, які з'являються й зростають після прийому значної кількості рідини. Вираженість симптомів залежить від ступеня й швидкості розвитку гіпонатріємії та гіпергідратації. У хворих може збільшуватися маса тіла, у тому числі через наявність набряків. Коли концентрація натрію знижується до 115–120 ммоль/л з'являється головний біль розпираючого характеру, адинамія, відсутність апетиту, нудота, блювота, слабкість у м'язах, сонливість або безсоння, хворобливі спазми й посмикування м'язів.

**Діагноз** синдрому Пархона встановлюють за наявності гіпонатріємії і збільшенні рівня натрію в сечі. На дні ока спостерігаються звуження судин і застійні явища. Цей синдром нерідко поєднується з гіпотиреозом, порушенням менструального циклу, ожирінням.

**Лікування** передбачає обмеження споживання рідини до 0,5–1,0 літра на день. Зниження впливу вазопресину на нирки може бути досягнуто при

прийомі демеклоцикліну й препаратів літію. Обидва препарати блокують дію антидіуретичного гормону на збиральні трубочки. При гіпонатріємії вводять гіпертонічний розчин NaCl (3 %) у поєднанні з фуросемідом, який викликає втрату солі із сечею і тим самим знижує ризик різкого збільшення обсягу позаклітинної рідини. Корекція неврологічних проявів захворювання проводиться в залежності від їх наявності та виразності.

### 3.7. Акромегалія

Акромегалія – ендокринне захворювання, що пов'язане з гіперпродукцією соматотропіну еозинофільною або хромофобною аденомою гіпофіза (соматотропіномою), рідше – як результат гіперплазії соматотропоцитів, у людей із закінченим фізіологічним зростанням.

Епідеміологічні дослідження показують, що захворюваність на акромегалію становить 3,3–4,5 випадка на рік на 1 млн. людей, тимчасом як її поширеність коливається в широких межах, наближаючись до 44–69 випадків на 1 млн. людей. Захворювання частіше розвивається у віці 30–50 років, з незначною перевагою в осіб жіночої статі.

**Клінічна картина.** Гіперпродукція соматотропіну спричинює характерні зміни зовнішнього вигляду хворих: збільшення розмірів надбрівних дуг, виличних кісток, кісток носа, нижньої щелепи, нижньої губи, язика, вушних раковин. Кисті й стопи внаслідок зростання в ширину набувають типового широкого вигляду (рис. 3.4). Подібних змін зазнають інші кістки скелета, м'які тканини й внутрішні органи.

Специфічними неврологічними синдромами при акромегалії є розвиток невралгічних феноменів, радікулопатій, моно- і поліневропатичних синдромів внаслідок механічного впливу на корінці й периферичні нерви патологічних розростань кісткової тканини й гіпертрофованих м'яких тканин, а також звуження кісткових каналів.

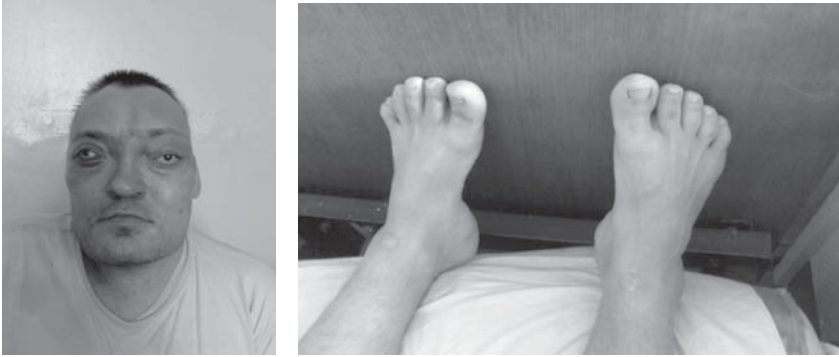


Рис. 3.4. Зовнішній вигляд (обличчя, стопи) хворого з акромегалією

Ураження черепно-мозкової іннервації найбільш часто проявляється у вигляді *невралгії трійчастого нерва*, яка у хворих з акромегалією, на відміну від типової невралгії, характеризується постійним характером болювого синдрому частіше в лобовій ділянці та ділянці перенісся без періодів ремісії і відсутністю тригерних зон. Одночасно з болями спостерігаються парестезії, зниження поверхневих видів чутливості (гемігіпестезія обличчя) на боці ураження. Звуження лицьового каналу скроневої кістки призводить до здавлювання в ньому лицьового нерву й розвитку *периферичного парезу n. facialis* на іпсилатеральному боці, що клінічно проявляється згладженістю лобових і носогубних складок, опущенням кута рота, неможливістю примружити очі й вискалити зуби, утрудненням при надуванні щік і витягуванні губ. Гіпертрофія голосових зв'язок, язика, м'якого піднебіння, мигдаликів призводить до *порушення мовлення* (дизартрії) й появи синдрому апное уві сні.

Часто виникають тунельні синдроми й полінейропатії. При акромегалії найчастіше зустрічаються *синдром карпального каналу* (ураження серединного й ліктьового нервів за периферичним типом), *синдром тарзального каналу* (здавлювання великогомілкового нерва в п'ятковому каналі Ріше) і метатарзалгія Мортон (здавлювання четвертого підошовного нерва пальців в ділянці плюснефалангового суглоба). Тунельні нейропатії проявляються пекучими й ниючими болями, парестезіями, гіпестезіями за ходом зазначених нервів, а також м'язовою

слабкістю й згасанням сухожилкових рефлексів. *Поліневропатичний синдром* характеризується симетричним порушенням чутливості за типом «рукавичок» і «шкарпеток», м'язовою слабкістю в дистальних відділах кінцівок і гіпорексією. При цьому атрофії дрібних м'язів кисті й стоп унаслідок гіпертрофуючої дії соматотропіну можуть бути практично непомітними.

Часто клінічна картина захворювання доповнюється порушеннями емоційно-вольової сфери у вигляді *астеничного*, астено-іпохондричного, *депресивного синдромів*, емоційної нестабільності, які не рідко пов'язані зі зміною зовнішності хворих. Навіть при тривалому перебігу захворювання значного інтелектуального зниження в цих хворих не буває і визначаються лише уповільненість психічних процесів і деяке збіднення інтересів.

Формування *«акромегалічного псевдотабесу»* супроводжується гіпо- або аретексією, корінцевими болями, анізокорією, порушенням реакції зіниці на світло. При цьому немає типових для *tabes dorsalis* артропатій.

Виникнення *гострих порушень мозкового кровообігу* при акромегалії здебільшого пов'язане з артеріальною гіпертонією, аритмією і серцевою недостатністю, які часто супроводжують захворювання. Інсульт зазвичай має ішемічний характер, виникає при тривалому перебігу основного захворювання й клінічно проявляється контрлатеральними центральними геміпарезами, гемігіпестезіями, стовбуровими порушеннями, мозочково-атактичним синдромом та ін.

**Діагностика** акромегалії ґрунтується на специфічних клінічних проявах захворювання, зовнішньому вигляді хворого й на даних додаткових методів діагностики. Дослідження дна ока дозволяє вже на початковому етапі росту пухлини виявити збільшення дисків зорових нервів, а потім і їхню атрофію. При рентгенографії черепа виявляються зміни турецького сідла у вигляді збільшення його розмірів, витончення, випрямлення спинки, поглиблення його дна тощо. Використання МРТ головного мозку дозволяє визначити розміри пухлини й напрямок її поширення.

Іноді акромегалія зустрічається у вигляді поєднаних синдромів, з якими потрібно проводити **диференціальний діагноз**.

**Синдром Труелля-Жюне** (гіпертиреоз акромегалоїдний з гіперостозом), описаний в 1938 р. шведським лікарем Н. А. Troell і швейцарським лікарем Р. М. Gunet, характеризується поєднанням акромегалії, гіперти-



реозу, дифузного гіперостозу кісток склепіння черепа (розростання кортикального шару кістки) і порушення вуглеводного обміну. У даному випадку спостерігається збільшення секреції аденогіпофізом соматотропного й тиреотропного гормону.

**Синдром Renon-Delille** (Ренона-Деліля), (гіпофізарно-тиреоїдно-оваріальна дисфункція), описаний французькими лікарями L. Renon і A. Delille – різновид пюригландулярної ендокринної патології, яка характеризується гіпотензією, тахікардією, гіпергідрозом, безсонням, олігурією, почуттям жару, акромегалоїдним зовнішнім виглядом.

**Синдром Берардінеллі**, описаний бразильським ендокринологом W. Berardinelli, – вроджена хвороба, яка проявляється явищами акромегаличного гігантизму, порушеннями вуглеводного, жирового обміну, гіпертрофією скелетних м'язів, гепатоспленомегалією та іншими ознаками гіперфункції гіпофіза. Розвиток даного синдрому пов'язують з аномалією розвитку або ураженням проміжного мозку.

**Лікувальні заходи** при акромегалії спрямовані на усунення підвищеної секреції СТГ гіпофізом, досягнення ремісії основного захворювання, що є основою для нівелювання й неврологічної симптоматики. Основними напрямками лікування є оперативне видалення аденоми гіпофіза, опромінення міжзачатково-гіпофізарної ділянки, кріогенне руйнування гіпофіза та медикаментозна терапія (агоністи дофаміну й аналоги соматостатину). У разі значної вираженості офтальмоневрологічного й гіпертензійного синдромів або подальшого прогресування захворювання, що не корегується консервативно, вдаються до нейрохірургічного втручання.

Найбільш поширеним методом консервативного лікування акромегалії є опромінення гіпофіза, що в більшості випадків дає гарні результати. Загальна доза опромінення гіпофіза на курс становить 4500–5000 рад (45–50 грей), лікування проводиться 5 разів на тиждень з чотирьох полів упродовж 4–5 тижнів. Протягом останніх років в межах променевої терапії застосовується опромінення гіпофіза важкими альфа-частками або високоенергетичним proton пучком, що дає змогу уникнути руйнівного впливу на інші тканини (шкіру, кістки черепа, мозкову тканину). Медикаментозна лікування включає призначення агоністів дофаміну, які знижують синтез і вивільнення соматотропіну й пролактину. Парлодел призначають в добовій дозі 10–25 мг і частіше використовують при симптоматичній терапії після

хірургічного втручання або після застосування одного з видів променевого лікування. Досить ефективним також є застосування препаратів соматостатину та його аналогів, зокрема октреотиду (сандостатину). Сандостатин призначають по 100 мкг підшкірно тричі на день під контролем рівня гормону росту в крові, довгостроково. У деяких випадках більш виражене пригнічення секреції СТГ настає при комбінованій терапії сандостатином і парлоделом. Використання дегідратаційної терапії (діакарб, фуросемід) дозволяє зменшити вираженість гіпертензійного синдрому, але без стійкого ефекту.

Симптоматична неврологічна терапія залежить від наявності того чи іншого неврологічного синдрому й включає використання препаратів нейрометаболічної дії (**Актовегін**, церебrolізін та ін.), препаратів, які поліпшують гемодинаміку (трентал, кавінтон, серміон), відновлюють структуру нервового волокна (Келтікан, **Актовегін**, альфа-ліпоева кислота, токоферол, нейромідин), полівітамінних комплексів групи В (мільгамма, нейрорубін, нейробіон), засобів, що поліпшують венозний кровообіг (Л-лізину есцинат 5,0–10,0 внутрішньовенно повільно на фізіологічному розчині), антидепресантів (коаксил, феварин 50–100 мг/добу).

### 3.8. Гіпофізарний гігантизм

Гіпофізарний гігантизм – ендокринне захворювання, яке характеризується пропорційним прискореним зростанням кісток скелета, внутрішніх органів і тканин унаслідок надмірної продукції оксифільними клітинами передньої частки гіпофізу соматотропного гормону. Зазвичай проявляється в підлітковому віці в період фізіологічного зростання, частіше в юнаків.

**Етіологія.** Збільшення продукції СТГ виникає внаслідок розвитку еозинофільної або хромофобної аденоми аденогіпофізу, соматотропіноми або за умов дефіциту гонадотропних гормонів, які в нормі гальмують виділення СТГ (гігантизм євнухів). Вплив надмірної кількості СТГ у період фізіологічного росту призводить до надмірного збільшення зростання (у чоловіків – більше 2 м, у жінок – 1,9 м) при пропорційному збільшенні тіла, кінцівок і внутрішніх органів. Іноді у хворих можуть з'являтися акромегаліодні риси, що спостерігається переважно до 30-річного віку.

**Патогенез** неврологічних проявів гігантизму обумовлений, по-перше, здавлюванням поруч розташованих нервів, речовини мозку і лікворопровідних шляхів тканиною пухлини або в результаті гіперостоза кісток склепіння черепа, по-друге, гормональним дисбалансом, по-третє, дисфункцією внутрішніх органів (переважно серцево-судинної системи) внаслідок відставання їхнього дозрівання від темпів зростання тіла.

**Клінічна картина.** Типовими неврологічними синдромами при гігантизмі є *больовий синдром* у вигляді головних болів, болів у спині й кінцівках, які обумовлені, насамперед, прискореним зростанням кісток черепа й скелета та здавлюванням спінальних корінців і периферичних нервів. *Головний біль* має дифузний розпираючий характер з відчуттям тиску на очі й вуха, «тяжкості в голові», може супроводжуватися нудотою, блюванням, загальною гіперестезією. Виникнення цефалгій пов'язане, по-перше, з розвитком лікворно-гіпертензійного синдрому, обумовленого здавлюванням лікворопровідних шляхів аденомою гіпофіза, та обмеженням внутрішньочерепного об'єму в результаті вираженого гіперостозу кісток склепіння черепа, по-друге, з розвитком мозкових венозних дисциркуляцій. Відставання дозрівання серцево-судинної системи від темпів росту тіла призводить до виникнення у хворих *синкопальних станів* – короткочасних нападів нудоти, потемніння перед очима, дзвону й шуму у вухах при зміні положення тіла й фізичного навантаження. Найпоширенішими при гігантизмі є *астенічний синдром, вегетативні порушення* (сухість і зміна забарвлення шкіри, брадикардія), *статико-координаторна дисфункція*, ознаки гіпофункції статевих залоз, зниження імунітету. Досить часто у хворих спостерігається розвиток неспецифічного для пухлин гіпофіза *нейроофтальмологічного синдрому* у вигляді бітемпоральних геміанопсій, атрофій зорових нервів, мононевропатій окоороухового й відвідного нервів, що обумовлено компресією зазначених краніальних нервів пухлиною.

Зі збільшенням тривалості хвороби неврологічна картина захворювання може доповнюватися *прогресуючою м'язовою слабкістю* аж до міоплегічних нападів, що пов'язано з можливим розвитком при гігантизмі гіпоадrenalізму й гіпотиреозу.

**Діагностика** гігантизму ґрунтується на даних рентгенологічного, нейровізуалізаційного й лабораторного обстеження хворих. На краніограмах визначаються потовщення склепіння черепа й збільшення розмірів турецького сідла. МРТ головного мозку дозволяє визначити розміри й на-

прямок росту пухлини. Нейроофтальмологічне обстеження виявляє застійні явища на очному дні (ознаки лікворної гіпертензії) і атрофію зорових нервів. У крові спостерігається підвищення рівня гормону росту, підвищення вмісту кальцію і фосфору, у сечі – сечовини, креатиніну.

**Диференціальну діагностику** слід проводити з низкою синдромів, у клінічній картині яких є ознаки гігантизму.

**Пубертатно-юнацький диспітуїгаризм**, або гіпоталамічний синдром періоду статевого дозрівання, – нейроендокринний синдром, що проявляється аномальним збільшенням маси тіла (ожиріння), високорослістю, що досягає ступеня субгігантизму, підвищеним апетитом аж до булімії, постійним відчуттям спраги, частими головними болями, підвищеною фізичною і розумовою стомлюваністю, розвитком артеріальної гіпертензії, гінекомастією у юнаків та порушенням менструального циклу в дівчат.

**Синдром Клайнфелтера** – хромосомне захворювання, описане американським ендокринологом Н. F. Klinefelter, в основі якого лежить полісемія за X-хромосомою в осіб чоловічої статі. Хворі зазвичай відрізняються високим зростом, егнухоїдними пропорціями скелета (вузькі плечі, широкий таз), ожирінням за жіночим типом, гінекомастією, порушенням статевого розвитку, помірним гіпогонадізмом, безпліддя. Інтелект хворих часто знижений. Вважають, що ступінь порушення інтелекту є пропорційним кількості додаткових X-хромосом у каріотипі). Збільшення рівня гормону росту при синдромі Клайнфелтера пов'язано з дефіцитом гонадотропних гормонів.

**Синдром Сотоса** – аутосомно-домінантний синдром, що описаний J. Sotos (1964) і пов'язаний мутацією і делецією в гені NSD1 (N. Kurotaki й співавт., 2002). Перші ознаки захворювання спостерігаються при народженні. Синдром характеризується тріадою класичних ознак (у 90 % випадків): специфічними лицьовими ознаками (лицевий фенотип), *дефіцитом інтелекту* і макросомією (випередження одностатків за ростом, подовження кінцівок і збільшення окружності голови (макроцефалією). Лицевий фенотип у дітей від 1 до 6 років проявляється високим і широким чолом, залисинами в лобово-тім'яній ділянці, гіперемією на вилицях, антимонголоїдним розрізом очей і загостреним підборіддям. У підлітковому і юнацькому віці лицевий фенотип стає менш специфічним, але обличчя все одно залишається витягнутим, а підборіддя більш виступаючим.

Тяжким неврологічним проявом синдрому Сотоса є *епілепсія з генералізованими нападами* у вигляді абсансів, тоніко-клонічних і міоклонічних судом. У більшості частини дітей при КТ та МРТ мозку виявляється вентрикуломегалія.

**Синдром Протея** (парціальний гігантизм) – рідкісне мультисистемне захворювання зі значним клінічним поліморфізмом, описане Michael Cohen Jr. Захворювання характеризується частковим гігантизмом з диспропорційною гіпертрофією кінцівок, пальців, хребців, гіперостозом черепа й зовнішнього слухового каналу, збільшенням внутрішніх органів, ураженням кровоносних і лімфатичних судин, виникненням епідермального неувусу й ліпом. Інтелект при цьому може бути збережений. Причиною захворювання є мозаїцизм соматичних клітин на домінуючому гені, який ще не ідентифікований (Н. О. Зимак-Закутня, 2004).

**Лікування** неврологічних проявів гігантизму проводиться тими самими методами, що й акромегалії.

### 3.9. Гіпофізарний нанізм

Гіпофізарний нанізм (карликовість Палтауфа) – захворювання, що характеризується затримкою росту та фізичного розвитку, яке пов'язане з порушенням секреції гормону росту передньої частини гіпофізу. Карликовим вважають зріст дорослого чоловіка нижче за 130 см, дорослої жінки – нижче за 120 см.

**Етіологія.** Більшість форм гіпофізарного нанізму належить до генетичних захворювань. До гіпофізарного нанізму можуть призводити й різні види органічної патології центральної нервової системи, що виникли або внутрішньоутробно, або в ранньому дитячому віці (первинно-церебральний, церебрально-гіпофізарний нанізм). Анатомічним субстратом, що викликає цю патологію, є недорозвинення або відсутність гіпофіза, його дистопія (інше місце розташування) при патології формування турецького сидла, кистозна дегенерація гіпофіза та його атрофія внаслідок здавлювання пухлиною. Захворювання також може розвиватися внаслідок травматичного ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, що часто виникає при багатоплідній вагітності або внутрішньоутробному інфекційному й токсичному ушкодженні церебральних структур. Ці процеси спричиняють порушення функції нейронів гіпоталамуса, що виробляють рилізінг-

гормон, та клітин гіпофіза, що призводить до повної відсутності соматотропного гормону й порушення нормальних функціональних зв'язків у центральній нервовій системі.

Додатковими факторами, що обтяжують порушення фізичного розвитку при нанізмі, можуть бути неповноцінне, незбалансоване в основних інгредієнтах та мікроелементах (дефіцит цинку) харчування й несприятливі умови зовнішнього середовища, а також різні хронічні захворювання.

У більшості хворих дефіцит соматотропного гормону поєднується з патологією секреції і інших гіпофізарних гормонів (ФСГ, ЛГ, ТТГ) та розвитком пангіпопітуїтарного нанізму.

Основними ланками **патогенезу** захворювання є зниження або випадіння соматотропної функції гіпофіза, дефіцит синтезу й секреції рилізинг-гормону росту гіпоталамусом, біологічна неактивність гормону росту або порушення чутливості до нього периферичних тканин (патологія рецепторного апарату на рівні тканин-мішеней).

Провідним **клінічним проявом** нанізму є затримка росту, яка виявляється найчастіше вже в перші місяці життя дитини, рідше – у період статевого дозрівання. (ураховують не тільки ріст і масу тіла, але й динаміку цих показників). Тіло зберігає пропорції, властиві дитячому віку. Відмічаються відставання диференціювання й синостозування скелета, затримка змін зубів, витончення кісток за рахунок кортикального шару. Шкіра суха, бліда, зморшкувата; слабкий розвиток підшкірної жирової клітковини, іноді надмірне відкладення жиру на грудях, животі, стегнах. Слабко розвинена м'язова система, внутрішні органи недорозвинені, іноді атрофічні. Випадання гонадотропної функції гіпофіза проявляється ознаками недостатності статевого розвитку (статеві залози зменшені порівняно з віковими нормами, відсутні вторинні статеві ознаки).

Розумовий розвиток хворих нормальний з деякими ювенільними рисами. Нерідко виникає головний біль розпираючого характеру, порушення зору, блювання, вестибулярні розлади. Характерні гіпотензія, брадикардія. Можливі явища вторинного гіпотиреозу й вторинного гіпокортицизму.

Основними методами клінічної **діагностики** гіпофізарного нанізму є антропометрія і зіставлення її результатів з перцентильними таблицями. Для виключення різних скелетних дисплазій оцінюються пропорції тіла.

При рентгенографії кисті й променезап'ястних суглобів визначається значна затримка окостеніння. Турецьке сідло зменшений, але за наявності пухлини гіпофіза виявляються збільшення турецького сідла та деструкція його стінок.

Базальна концентрація гормону росту в сироватці крові знижена або в межах норми, введення інсуліну (інсуліновий тест) або аргініну не супроводжується підвищенням секреції гормону росту, але в деяких випадках може бути короткочасне й незначне підвищення його секреції. Дуже цінним дослідженням в діагностиці дефіциту гормону росту є визначення рівня ІРФ-1.

Гіпофізарний нанізм необхідно **диференціювати** з деякими генетичними синдромами.

**Синдром Прадера-Віллі** (синдром Прадера-Лабхарта-Віллі-Фанконі, синдром НННО) характеризується затримкою росту, ожирінням, гіпогонадизмом, м'язовою гіпотонією, розумовою відсталістю, зменшенням розмірів кисті й стоп, наявністю цукрового діабету або порушення толерантності до глюкози. Наявність таких важливих діагностичних симптомів, як *м'язова гіпотонія* (Hypotonia), *розумова відсталість* (Hypomentia), *гіпогонадизм* (Hypogonadism) і *ожиріння* (Obesity), послужило підставою для одного з найменувань синдрому – НННО.

*Важка м'язова гіпотонія* є найбільш раннім симптомом захворювання. У внутрішньоутробному періоді гіпотонія пояснює зниження рухливості плоду, у ранньому постнатальному періоді спостерігаються зниження сухожилкових, ковтального й смоктального рефлексів, дихальні порушення, затримка розвитку рухових функцій. З другого півріччя життя м'язова гіпотонія помітно зменшується, однак і у дорослих може зберігатися зниження м'язового тону.

Поява поліфагії призводить до розвитку ожиріння. Відкладення жиру відбувається переважно в ділянці тулуба й проксимальних відділів кінцівок, на цьому фоні кисті й стопи здаються диспропорційно маленькими (акромікрія).

Гіпогонадотропний гіпогонадизм в осіб чоловічої статі набуває клінічної вираженості у пубертатному періоді й характеризується різким недорозвиненням геніталій, мізерним вторинним оволосінням, зниженням лібідо й потенції, порушенням сперматогенезу. В осіб жіночої статі виявляють гіпоплазію статевих губ, пізніше появу вторинних статевих ознак,

затримки менструацій аж до аменореї, інфантилізм матки, безпліддя. Відставання в рості при цьому синдромі зазвичай нерізко виражено.

Порушення вуглеводного обміну проявляється гіпоглікемічними станами, зниженням толерантності до глюкози або навіть розвитком цукрового діабету в препубертатний період.

Психомоторний розвиток дітей уповільнений, у більшості хворих є різної форми *розумова відсталість*. Хворі погано контролюють свої емоції, їм властива емоційна лабільність, розвиток *астеничного синдрому*. До специфічних черепно-лицевих дисморфій належать нерізко виражена мікроцефалія, гіпоплазія хрящів вушних раковин, деформація і низьке розташування вух, ущільнене в скроневих ділянках чоло, високе піднебіння, гіпоплазія нижньої щелепи, мікродонтія з дефектами емалі й карієсом.

**Карликовість Ларона** – синдром, який пов'язаний з нечутливістю тканин до соматотропного гормону та має два генетичних варіанти – дефект рецептора соматотропного гормону й мутації генів соматомедули. Діти народжуються з нормальною вагою тіла, а пропорційне відставання в рості починається в пренатальний період або з перших місяців життя й з віком прогресує. Характерне лялькове обличчя з виступаючим лобом, відносним зменшенням лицевого черепа порівняно з мозковим. Статевий розвиток уповільнений, хворі фертильні. Спостерігається затримка психомоторного розвитку, проте інтелект збережений.

Лабораторно визначають високий рівень соматотропного гормону, підвищену чутливість до інсуліну, що викликає випадки спонтанної гіпоглікемії в дитинстві. Тип успадкування – аутосомно-рецесивний.

**Синдром Хангарта** характеризується затримкою росту, адипозогенітальною дистрофією і деякими вадами розвитку лицевого черепа, кишківника і нирок. Дитина народжується нормальної довжини, але з 2-го року життя починається затримка росту. На тлі невеликого росту з пропорційною статурою відмічається дифузне ожиріння і ознаки гіпогонадотропного гіпогонадізму. В основі лежить спадковий дефект гіпоталамічних структур (тип успадкування аутосомно-рецесивний).

**Спадкова остеодистрофія Олбрайта** (конституціональна хронічна гіпокальціємія, синдром Мартіна-Олбрайта, псевдогіпарпаратиреоз) характеризується поєднанням затримки росту з ожирінням і місяцеподібним обличчям. Уперше синдром описали F. Albright і E. Martin. Клінічні особливості синдрому пов'язані зі змінами скелета й порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну, проявляються ожирінням, низькорослістю, короткою



шиєю, укороченням метакарпальних і метатарзальних кісток, кальцифікацією м'язких тканин, частіше на грудях і животі, рідше у ділянці ахіллового сухожилля.

Порушення мінерального обміну (гіпокальціємія і гіперфосфатемія) спричиняють виникнення *тетанії, спазмів м'язів, судом*. Тетанічні судоми частіше відзначаються в м'язах ніг, але можуть охоплювати будь-які ділянки мускулатури. Можливий розвиток *епілептичного синдрому* та синдрому підвищеної *м'язової стомлюваності*. Приблизно в 20 % випадків спостерігається помірно виражена, непрогресуюча *розумова відсталість*. Тип успадкування домінантний.

**Синдром Дебре-Марі** – варіант гіпоталамо-гіпофізарного нанізму в поєднанні з розладами водно-сольового обміну. Відставання в рості й ожиріння виявляють у дитинстві. У пубертатний період приєднуються ознаки гіпогонадізму, обумовленого дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарної системи. Періодично розвивається неадекватна продукція вазопресину, що супроводжується спрагою, набряком та олігурією з відносно високою щільністю сечі. Характерні гіпотермія, гіпотензія, гіпоглікемія. Можливий розвиток гіпотиреозу. Інтелект не страждає.

**Синдром Нонні-Мілроя-Мейжа** (хронічний лімфатичний набряк, сімейний спадковий набряк) характеризується щільним, іноді болючим набряком гомілок, який може переходити на стегна. Шкіра в ділянці набряку нормальна або тонка, при натисканні залишається ямка. Характерні *вегетативно-трофічні й вегетативно-судинні порушення* – шкірні покриви зазвичай бліді, або синюшні, нерідко в ділянці набряків розвиваються трофічні виразки з вторинною інфекцією. Низькорослість зазвичай поєднується з ожирінням, вираженими явищами гіпогонадізму, малими розмірами кисті й стоп, порушенням толерантності до вуглеводів. У хворих часто спостерігається *м'язова слабкість*. У рідкісних випадках відзначається зниження інтелекту. Тип успадкування – аутосомно-домінантний.

При **лікуванні** карликового нанізму з метою стимуляції росту застосовують переривчасті курси терапії анаболічними стероїдами (метиландростендіол 1–1,5 мг/кг на добу під язик, метандростенолон 0,1–0,15 мг/кг на добу, феноболін 1 мг/кг на місяць, місячну дозу вводять за 2–3 прийоми, ретаболіл 1 мг/кг на місяць). Соматотропін людини (при низькому рівні ендогенного соматотропіну) призначають по 4 ОД внутрішньом'язово 3 рази на тиждень курсами упродовж 2-х місяців, що чергуються з двоми-

сячною перервою. Хворим з клінічними проявами гіпотиреозу призначають препарати тиреоїдних гормонів, для стимуляції статевого розвитку після закриття зон зростання призначають статеві гормони, при гіпофункції кори надниркових залоз – преднізолон, кортизон.

При порушенні функції ЦНС призначають глютамінову кислоту, церебролізін, аміналон. У деяких випадках проводять дегідратаційну (фуросемід, верошпірон, гіпотіазид), розсмоктувальну (бійохінол, алое) терапію. Призначається дієта з високим вмістом білка й вітамінів.

### 3.10. Хвороба Іценка-Кушинга

Хвороба Іценка-Кушинга – ендокринне захворювання, пов'язане з гіперпродукцією аденокортикотропного гормону базофільними клітинами передньої частки гіпофіза, що викликає ендогенний гіперкортицизм.

**Етіологія.** Гіперадренкортицизм у більшості випадків пов'язаний з базофільною аденомою гіпофіза або гіперплазією базофільних клітин гіпофіза. Патогенетичною основою захворювання є порушення механізму контролю секреції АКТГ. Унаслідок зниження дофамінової активності, що інгібує секрецію кортикотропін-релізінг-гормону й АКТГ, та підвищення активності серотонінергічної системи порушується регуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи й добовий ритм секреції кортикотропін-релізінг-гормону-АКТГ-кортизолу, припиняє свою дію принцип зворотного зв'язку з одночасним підвищенням рівнів АКТГ і кортизолу в крові.

**Патогенез** неврологічної симптоматики при хворобі Іценка-Кушинга обумовлений дією надмірної кількості стероїдних гормонів на серцево-судинну систему, головний мозок, периферичні нерви і скелетні м'язи.

**Клінічна картина.** Часто першими проявами захворювання є зміни вегетативної нервової системи. Вони проявляються у вигляді *вегетативно-трофічних* (сухість і стоншеність шкіри, випадіння волосся, гіпергідроз на початку захворювання й гіпогідроз при його прогресуванні) і *вегетативно-вазомоторних порушень* (лабільність артеріального тиску й пульсу, часті припливи жару, гіперемія обличчя, мармуровість шкірних покривів тулуба й проксимальних відділів кінцівок, нестійкість дермографізму або його дисоціація: нестійкий рожевий – на шкірі кінцівок і стійкий білий – на тулубі). У 92 % випадків спостерігається ожиріння різного ступеня виразності зі специфічним перерозподілом підшкірного жиру в ділянці шиї, тулуба, живота та обличчя. У 70 % випадків клінічна картина захворюван-

ня доповнюється психоневрологічними порушеннями у вигляді *астенічного, неврастенічного, депресивного синдромів*, розвиток яких пов'язаний з підвищеним вмістом АКТГ, глюкокортикоїдів і серотоніну. Астенічні стани поєднують у своїй структурі монотонність настрою в одних випадках і афективні коливання (аж до спалахів дратівливості) – в інших. Уже на ранніх стадіях хвороби поєднуються ознаки амнестично-органічних розладів та депресивних переживань (реакція на зміну зовнішності).

Досить часто при хворобі Іценка-Кушинга розвивається церебро-васкулярний синдром, що має два варіанти перебігу: *хронічна церебро-васкулярна недостатність* з розсіяною мікровогнищевою симптоматикою (головний біль, запаморочення, зниження пам'яті й уваги, анізорефлексія, порушення сну, когнітивна дисфункція, статико-координаторні порушення та ін.) та *гостра церебральна ішемія*, що має прояв у вигляді вогнищевої неврологічної симптоматики відповідно до ураженого судинного басейну (центральні геміпарези, гемігіпестезії, парези краніальних нервів, бульбарний синдром, мозочково- і вестибулоатактичні синдроми). У 7–13 % випадків гостра цереброваскулярна патологія є причиною смерті хворих на хворобу Іценка-Кушинга.

Певну роль у розвитку цереброваскулярних порушень відіграє артеріальна гіпертензія, яка є одним з ранніх і постійних симптомів захворювання та виникає в результаті підвищення рівня кортизолу, посилення секреції альдостерону, підвищення активності ренін-ангіотензинової системи. З другого боку, гіперсекреція кортикостероїдів з вираженою мінералокортикоїдною активністю викликає зміни судинної реактивності, підвищення судинного тонуусу й периферичного опору судин, що також негативно впливає на мозковий кровообіг. Ще однією патогенетичною ланкою розвитку мозкової дисциркуляції при хворобі Іценка-Кушинга є зміна фізико-хімічних і реологічних властивостей крові, що пов'язано з патологією ліпідного обміну й розвитком тромбогеморагічного синдрому. Певну роль відіграє також вертебро-базиллярна судинна недостатність, що обумовлена патологічними змінами в шийному відділі хребта.

Часто у хворих спостерігаються *порушення когнітивних функцій*, розвиток яких пов'язаний з метаболічними розладами й розвитком мозкових дисциркуляцій. *Інсомнічний синдром* при хворобі Іценка-Кушинга є проявом мезенцефальних розладів і характеризується порушенням ритму сон-безсоння, утрудненням засинання, частими пробудженнями, поверхневим

нічним сном і денною сонливістю. Досить часто у хворих визначається корінцевий і поліневропатичний синдром, які мають складний генез. Виникнення *корінцевого синдрому* обумовлено ураженням хребта, що спостерігається тією чи іншою мірою практично у всіх хворих і пов'язане з порушенням білкової основи кісток, вторинною демінералізацією, втратою кальцію і розвитком дифузного остеопорозу. Зазначені процеси призводять до зниження висоти тіл хребців, що викликає компресію спинномозкових корінців у міжхребцевих каналах. Найбільш виражені зміни відмічаються в грудному й попереково-крижовому відділах хребта, а клінічна симптоматика характеризується асиметричним варіантом проявів. Хворі скаржаться на болі уздовж хребта з іррадіацією в нижні кінцівки, об'єктивно спостерігається згладженість поперекового лордозу, напруга м'язів попереково-крижової ділянки, обмеження рухів у хребті, частіше одностороннє зниження або відсутність колінних та ахіллових рефлексів, поява симптомів натягнення, розладів чутливості за корінцевим типом. Розвиток *поліневропатичного синдрому* при хворобі Іценка-Кушинга обумовлений переважно метаболічними порушеннями. При цьому спостерігається симетричний тип ураження дистальних відділів периферичних нервів, частіше нижніх кінцівок. Больовий синдром є менш вираженим, сухожилкові рефлексі симетрично знижені або відсутні, спостерігається поліневропатичний тип порушення чутливості.

Формування *міопатичного синдрому* («стероїдна міопатія») патогенетично пов'язане з катаболічною дією надлишку кортизолу на обмін речовин у скелетних м'язах, посиленням процесів розпаду білків і уповільнення процесів їхнього синтезу, зниженням концентрації внутрішньом'язового калію. При цьому спостерігається м'язова слабкість різного ступеня виразності, проксимальні гіпо- й атрофії м'язів кінцівок при збереженій чутливості. Дифузна слабкість м'язів тазового поясу призводить до порушення ходи на зразок «качиної», а слабкість м'язів плечового поясу викликає труднощі при піднятті рук. При прогресуванні м'язових атрофій і слабкості хворі можуть втрачати здатність самостійного пересуватися й самообслуговуватися.

Гіперадреноркортицизм також спричинює толерантність до глюкози, гіперглікемії, «стероїдного» цукрового діабету), розладів статевої сфери.

**Діагностика** хвороби Іценка-Кушинга ґрунтується на специфічних клінічних проявах захворювання й на даних додаткових методів діагностики. Важливе значення для диференціальної діагностики має дослідження вихідного рівня гормонів і проведення функціональних тестів з кортикотропін-релізінг-гормоном, АКТГ, дексаметазоном.

Проведення ультразвукового дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії мозку й надниркових залоз дозволяють визначити точну локалізацію пухлини, її розміри, взаємодію з оточуючими тканинами, напрямок росту та вибрати оптимальний метод лікування в кожному конкретному випадку. При проведенні рентгенографії черепа можна виявити зміни турецького сідла.

Хворобу Іценка-Кушинга слід **диференціювати** з низкою синдромів, які мають подібну клінічну картину.

**Синдром Іценка-Кушинга** – гіперадренокортицизм, обумовлений первинним ураженням кори надниркових залоз у результаті гіперплазії її тканини або пухлини. Провокуючими факторами можуть бути тривале лікування АКТГ або кортикостероїдами, пухлини яєчників, молочної залози та ін. Синдром частіше розвивається в жінок і характеризується ожирінням з відкладенням жиру переважно в області обличчя, шиї, на животі й стегнах, *вегетативно-трофічними й вазомоторними порушеннями, корінцевими болями, поліневритичним, енцефалопатичним синдромами*, порушеннями статевої сфери, розвитком артеріальної гіпертензії, «стероїдного» цукрового діабету, *м'язової слабкості, інсомній, психопатологічних розладів*. Диференціальна діагностика на проведенні функціональних тестів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі.

**Синдром Нельсона** – захворювання, що виникає внаслідок неадекватної замісної терапії хронічної недостатності надниркових залоз після двосторонньої тотальної адреналектомії при хворобі Іценка-Кушинга. Розвивається в 5–8 % хворих, після адреналектомії. Підвищення продукції АКТГ унаслідок порушення механізмів зворотного зв'язку сприяє стимуляції меланоцитів і призводить до гіперпігментації шкіри й слизових оболонок. Посилення ліполізу й підвищення секреції інсуліну зумовлює підвищення вмісту жирних кислот і розвиток гіпоглікемії. Підвищення швидкості метаболізму глюкокортикоїдів призводить до збільшення їхньої потреби для компенсації недостатності надниркових

залоз. Захворювання характеризується появою ознак хронічної недостатності надниркових залоз (адинамія, артеріальна гіпотензія, гіпоглікемія, диспептичні розлади тощо), гіперпігментації шкіри й слизових оболонок, ураженням III пари черепних нервів, змінами очного дна, порушенням бічного зору, зниженням гостроти зору, появою ознак лікворно-гіпертензійного синдрому. Лікування – замісна терапія (глюкокортикоїди й мінералокортикоїди), препарати для лікування гормонального дисбалансу, хірургічне лікування аденоми (трансфеноїдальна резекція) і променева терапія.

**Синдром пубертатного базофілізму** – стан, що виникає внаслідок гіперфункції базофільних клітин аденогіпофіза в пубертатний період, супроводжується гіперпродукцією АКТГ і підвищенням функціональної активності кори надниркових залоз. Виявляється частіше в осіб жіночої статі у віці 12–15 років у вигляді ознак хвороби Іценка-Кушинга. Неврологічна симптоматика представлена головними болями, підвищеною стомлюваністю, *вегетативними розладами* (порушенням трофіки й забарвлення шкіри, гіперкератозом), *нервово-психічними порушеннями* (драгівливість, плаксивість, пригнічений настрій, депресивні стани). Відзначаються транзиторна гіпертензія, іноді стійке підвищення артеріального тиску, рівномірне відкладання жиру. Перерозподіл жиру, характерний для хвороби Іценка-Кушинга, відсутній. У дівчат може спостерігатися передчасне формування вторинних статевих ознак. Легкі форми пубертатного базофілізму можуть спонтанно регресувати упродовж 2-х років, виражені форми згодом прогресують і переходять у розгорнуту хворобу Іценка-Кушинга.

**Лікування.** Найбільш оптимальним методом лікування хвороби Іценка-Кушинга на сьогодні залишається селективна трансфеноїдальна аденомектомія, показанням для проведення якої служить чітко локалізована аденома гіпофіза (за даними комп'ютерної або магнітно-резонансної томографії), протипоказанням – украй тяжка форма хвороби або наявність у пацієнта тяжких соматичних захворювань. Після проведення аденомертомії в 70–80 % випадків настає ремісія захворювання, у 12–20 % може виникнути рецидив. Медикаментозна терапія при хворобі Іценка-Кушинга полягає в застосуванні препаратів, що пригнічують секрецію АКТГ (центральної дії – речовини дофамінергічної дії,

антисеротонінові, ГАМК-ергічні препарати – бромкриптин 2,5–5 мг двічі на добу упродовж 6-и місяців) і блокаторів біосинтезу стероїдних гормонів надниркових залоз (аміноглютетимід по 250 мг тричі на добу).

На фоні лікування основного захворювання обов'язково проводиться симптоматична терапія гіпотензивними препаратами (інгібітори АПФ); препаратами калію; цукрознижуючими препаратами (у разі необхідності); засобами для лікування остеопорозу; антидепресантами, седативними засобами (за необхідності). Терапія цереброваскулярної патології включає призначення нейропротекторів (0,1 % розчин семаксу по 0,5–5,0 мг на добу інтраназально 5–7 днів, церебролізин по 10–20 мл внутрішньовенно, **Актовегін** по 400–800 мг на добу внутрішньовенно), препаратів, що поліпшують реологічні властивості крові (агренокс, аспірин, плавікс), антиоксидантів (альфа-токоферол), вазоактивних препаратів (трентал, серміон, кавінтон). Для лікування радикалярних і поліневропатичних синдромів використовують антиоксиданти, нейропротектори (**Актовегін**, альфа-ліпоева кислота по 600 мг на добу внутрішньовенно 10 днів, потім перорально 1–2 місяці), вітаміни групи В (мільгаму, нейробіон), препарати нейротрофічної дії (Nucleo-ЦМФ форте по 1 ін'єкції на добу 3–6 днів, далі по 1–2 капсули двічі на добу перорально 10 днів), вазоактивні препарати (трентал, нікотинова кислота).

Лікування болів включає використання трициклічних антидепресантів (амітриптиліну в дозуванні 150 мг на ніч), антиконвульсантів (карбамазепіну), габапентину за схемою (початкова доза 300 мг на добу), прегабаліну за 150–600 мг на добу.

Для замісного лікування доцільним призначення дексаметазону в малих дозах (0,125–0,25 мг) у поєднанні з преднізолоном або кортизоном. Після хірургічного втручання всі хворі потребують тривалого спостереження ендокринолога, кардіолога, невролога, гінеколога.

### **3.11. Синдроми, що пов'язані з порушенням секреції пролактину**

**Гіперпродукція пролактину (гіперпролактинемія)** спричинює виникнення синдрому персистуючої галактореї-аменореї в жінок та імпотенції й гінекомастії в чоловіків. Гіперпролактинемічні захворювання включають синдроми Форбса-Олбрайта (галакторея

й аменорея, не пов'язані з вагітністю), Кіарі-Фроммеля (галакторея, що є безупинною після народження дитини, і аменорея).

**Етіологія і патогенез.** Надмірне виділення пролактину виникає у зв'язку з дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарних структур і може бути проявом аденоми гіпофіза – пролактиноми, що зростає з клітин його передньої частки, яка продукує пролактин, або бути спровокованою тривалим прийомом лікарських препаратів, у першу чергу нейролептиків або антидепресантів. Гіперпролактинемія зумовлює порушення статевих функцій і виникнення неврологічної симптоматики. Крім того, неврологічні прояви захворювання можуть бути пов'язані зі стисненням навколишніх тканин зростаючою пролактиномою.

**Клінічна картина** захворювання характеризується проявами гіпогонадізму: у чоловіків виникає імпотенція, зниження тестостеронпродукуючої функції яєчок, у жінок – порушення менструального циклу, галакторея, аменорея.

Неврологічна симптоматика представлена *гіпертензивним синдромом* (розпираючий головний біль, нудота, іноді блювання, загальна гіперестезія), *зоровими* (геміанопсії, часткова атрофія зорових нервів) і *окоруховими порушеннями*, пов'язаними зі зростаючою пухлиною. Надмірне виділення пролактину й порушення функції статевих залоз призводить до появи загальної та м'язової слабкості, зменшення обсягу м'язової маси. Розвиток дифузного остеопорозу сприяє формуванню *корінцевого й поліневритичного синдромів*, які проявляються болем за ходом корінців і периферичних нервів, вегетативними, чутливими й руховими периферичними порушеннями. У хворих спостерігаються зміни психоемоційної сфери з формуванням *астенічного й депресивного синдромів*. Нерідко розвиваються безсоння, поверхневий сон з частими пробудженнями.

**Діагностика** спрямована на виявлення гормональних порушень за допомогою лабораторного обстеження й змін вмісту турецького сідла при МРТ головного мозку. Нейроофтальмологічне обстеження дозволяє виявити зміни на очному дні (часткову атрофію зорових нервів або застійні явища).

**Лікування** в першу чергу спрямоване на досягнення ремісії захворювання. При цьому використовують парлодел у дозуванні 2,5–10 мг/доб, який чоловікам призначають постійно, а жінкам – у лютеїнову фазу менструального циклу. Найкращий ефект має терапія каберголіном – агоністом



дофамінових рецепторів. Корекція неврологічних порушень пов'язана з наявністю тієї чи іншої симптоматики й здійснюється призначенням знеболюючих, нестероїдних протизапальних препаратів (ксефокам, вольтарен, німесулід, олфен); препаратів кальцію; препаратів, які покращують структуру периферичних нервів (nucleo-ЦМФ, альфа-ліпоєва кислота) і гемодинаміку (трентал, серміон, нікотинава кислота); полівітамінних комплексів (нейробіон, мільгамма, нейрорубін). За необхідності використовують протинабрякові препарати (лазикс, L-лізину есцинат), антидепресанти (коаксил).

**Клімактеричний синдром** – симптомокомплекс, який характеризується нейропсихічними, вазомоторними порушеннями, що виникають на тлі вікових інволюційних змін функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної ділянки й пов'язані з цими процесами гормонального дисбалансу. Частота клімактеричного синдрому – від 26 до 48 %.

**Етіологія та патогенез.** Розвиток даного синдрому розглядається як прояв природного клімактеричного періоду з поступовим припиненням генеративних функцій. У жінок ці процеси розвиваються у віці 45–55 років і характеризуються зниженням продукції естрогенів і менопаузою. У чоловіків клімакс розвивається у віці 50–60 років, відбувається повільніше й менш виражений, ніж у жінок. Відповідно до однієї з теорій, причиною клімактеричного синдрому є здебільшого коливання рівня естрогенів, ніж їхній абсолютний дефіцит. Згідно з іншою, клімактеричний невроз – результат послідовного розвитку вікових змін у центрах гіпоталамуса. У етіопатогенезі синдрому мають значення преморбідний фон, несприятливі фактори навколишнього середовища, наявність екстрагенітальних захворювань та спадкові фактори.

При патологічному клімактеричному синдромі, на відміну від фізіологічного клімактерію, основна патогенетична роль відводиться не віковим змінам у діяльності ЦНС, а патологічним процесам на різних рівнях нервової системи. У всіх хворих виявляють порушення активності лімбіко-ретикулярного комплексу та гіпоталамічних структур, що призводить до розвитку кардіоваскулярних, респіраторних і температурних порушень з емоційною реакцією різного типу, які позначаються на порушеннях симпатико-парасимпатичного балансу. Структурно-функціональний

зв'язок гіпоталамусу з іншими структурами ЦНС обумовлює різноманіття кардіореспіраторних та психоемоційних порушень.

**Клінічна картина** клімактеричного синдрому характеризується розвитком *симпатико-адреналових кризів* з пароксизмальним підвищенням АТ, тахікардією, відчуттям страху, ознобopodobним тремтінням у тілі, задишкою, поліурією. Спостерігається поява кропив'янки, набряку на обличчі, вазомоторного риніту, непереносимістю деяких лікарських препаратів, харчових продуктів, тобто симптомами, які свідчать про зміни імунологічної реактивності.

Виокремлюють особливу форму клімактеричного синдрому, яка характеризується виникненням у певні дні місяців симпатико-адреналових кризів і циклічних мігренозних пароксизмів. Анамнестичний аналіз дозволяє виявити в цих жінок наявність таких самих нападів ще в репродуктивному віці в передменструальний період за останні 3–5 років до менопаузи. У хворих цієї групи менопауза настає після 50 років, а в минулому визначаються гіперпластичні процеси в матці, мастопатія і збільшення ваги тіла.

Пізні обмінні порушення при клімактеричному синдромі, обумовлені ознаками остеопорозу, що призводить до появи в клінічній картині *радикулярного синдрому* у вигляді болів за ходом корінців, гіпестезії за корінцевим типом, сегментарних вегетативних розладів. У частини хворих клімактеричний синдром розвивається на тлі артеріальної гіпертонії, атеросклерозу, що сприяє виникненню *церебро-васкулярного синдрому* з наявністю головного болю судинного генезу, вестибулярних розладів, зниження пам'яті. До атипових форм КС належить міокардіодистрофія, за якої відсутня залежність між виразністю кардіалгії і даними ЕКГ, тобто при враженому больовому синдромі зміни на ЕКГ незначні або відсутні.

**Діагноз** клімактеричного синдрому зазвичай не становить труднощів і ґрунтується на загальному й гінекологічному анамнезі, даних спадковості. Зіставлення часу виникнення синдрому, оцінка гормонального, неврологічного й психічного статусу, наявність екстрагенітальних захворювань допомагають визначити форму й ступінь тяжкості клімактеричного синдрому. При тяжкому та тривалому його перебігу необхідна МРТ головного мозку для виключення аденоми гіпофіза.

**Лікування** клімактеричного синдрому проводиться комплексно й складається з немедикаментозної, медикаментозної і гормональної терапії.

Немедикаментозне лікування включає фізіотерапевтичне лікування (загальний масаж, бальнеотерапія, голкорекфлексотерапія, за відсутності протипоказань електрофорез), раціональне харчування, санаторно-курортне лікування. Медикаментозна негормональна терапія проводиться з метою нормалізації функціонального стану ЦНС. Показані препарати симпатолітичної дії (атенолон, анаприлін), холінолітики (препарати беладони), антигістамінні препарати (супрастін, еріус), антагоністи кальцію (цинаризин, німотоп). При психоемоційних розладах показані транквілізатори (гідазепам), небензодіазепінові препарати анксиолітичної дії (афобазол у добовій дозі 15–30 мг), селективні блокатори зворотного захоплення норадреналіну (міасер), селективні блокатори 5-НТ рецепторів (коаксил), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну (венлафаксин, дулоксетин), нейролептики (сонапакс). При виражених стійких вегетативних проявах можна використовувати похідні фенотіазину (алімемазин), еглоніл, неспецифічні адаптогени (женьшень, лимонник китайський, елеутерокок, ехінацея та ін.). Виявлено достатню ефективність енеріону (сальбутаміну) у добовій дозі 200–400 мг курсовим застосуванням протягом 20-и днів. Застосовують також препарати ангіо-, ноотропної, церебропротекторної дії (церебролізін, луцетам, **Актовегін**).

Для корекції гормональних порушень використовують натуральні естрогени – естрадіол і його похідні, кон'юговані естрогени (естронсульфат, еквілін, еквілінін, естронпіперазин, естріолу сукцинат).

### **3.12. Гіпоталамічний синдром**

Гіпоталамічний синдром – це поєднання різних ендокринно-обмінних порушень з вегетативними, емоційними й мотиваційними розладами, що виникають при ураженні гіпоталамуса.

**Етіологія і патогенез.** Гіпоталамічний синдром є поліетіологічним захворюванням і виникає як результат патологічного впливу емоційного стресу, інфекцій, інтоксикацій, черепно-мозкової травми, мозкових дисциркуляцій тощо. Останнім часом з'явилася теорія, що в його формуванні провідну роль відіграє конституціонально зумовлена трансмітерна не-

повноцінність гіпоталамуса й структур лімбіко-ретикулярного комплексу. А вплив зовнішніх факторів (інфекцій, інтоксикацій та травм), активізуючи неповноцінні системи адаптації, сприяє швидкій декомпенсації конституціональної дефектності зазначених структур і, як наслідок, розвитку та прогресуванню гіпоталамічного синдрому.

**Клініка.** У зв'язку з різноманітністю функцій гіпоталамуса, його ураження характеризується вираженим клінічним поліморфізмом. Виокремлюють кілька клінічних форм, з яких найбільше значення в клініці нервових хвороб мають: нейро-ендокринна та вегетативно-судинна форма.

До *нейро-ендокринної форми гіпоталамічного синдрому* відносять гіпоталамічне ожиріння, синдром персистуючої лактації та аменореї, цукровий діабет. *Гіпоталамічне ожиріння* характеризується швидким підвищенням ваги, рівномірним розподілом відкладень жиру та поєднанням ожиріння з трофічними змінами шкірних покривів (поява стрий рожевого або білого кольору на внутрішній поверхні плечей, у паховій ділянці, у ділянці живота, сідниць і стегон), гірсутизмом і розладами статевої сфери. Часто в клінічній картині з'являються *головний біль* гіпертензійного характеру, *неврастенічний синдром* і *синдром вегетативної дистонії* (нестійкість артеріального тиску й частоти пульсу, порушення потовиділення й терморегуляції, вазомоторні розлади тощо).

**Вегетативно-судинна форма гіпоталамічного синдрому** характеризується поєднанням перманентних вегетативних порушень з вегетативними пароксизмами симпато-адреналового, ваго-інсулярного або змішаного типів.

**Діагностика.** Гіпоталамічний синдром повинен діагностуватися з великою обережністю й відповідальністю. Ураховуючи різноманітність функцій гіпоталамуса й лімбіко-ретикулярного комплексу існує велика кількість патологічних станів (соматичні, неврологічні та ендокринні захворювання), які можуть маскуватися під дану патологію. Складність діагностики обумовлена також відсутністю специфічних лабораторних, електрофізіологічних і рентгенологічних критеріїв захворювання. Усе сказане вище обумовлює необхідність початкового виключення всіх соматичних, неврологічних і ендокринних захворювань, що мають подібну клінічну картину, за допомогою інструментальних та лабораторних

діагностичних методів, і тільки потім встановлення діагнозу «гіпоталамічний синдром».

**Лікування** цього захворювання проводиться комплексно, з урахуванням етіологічних і провокуючих факторів його розвитку (інфекції, інтоксикації, травма та ін.) і спрямоване на поліпшення кровопостачання та діяльності гіпоталамуса й лімбіко-ретикулярних структур, ліквідацію або компенсацію ендокринних розладів і корекцію вегетативних порушень.

### 3.13. Синдром «порожнього» турецького сідла

Синдром «порожнього» турецького сідла – це пролапс супраселлярної цистерни в порожнину турецького сідла (рис. 3.6), що супроводжується розвитком нейроендокринних і зорових розладів.

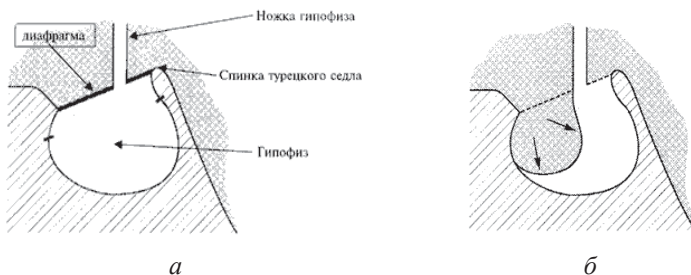


Рис. 3.6. Схема будови турецького сідла (а). Проплапс супраселлярної цистерни в порожнину турецького сідла (б) (М. В. Shields, 1992)

**Етіологія і патогенез.** Для формування даного синдрому необхідні дві умови – недостатність діафрагми та внутрішньочерепна гіпертензія. Факторами, що сприяють розвитку синдрому «порожнього» турецького сідла, є: підвищення внутрішньочерепного тиску внаслідок легенево-серцевої недостатності, артеріальна гіпертензія, черепно-мозкова травма, локальне підвищення тиску в шлуночках при пухлинах головного мозку, тромбоз синусів, деякі фізіологічні процеси (вагітність, пологи, клімакс), первинна гіпофункція периферичних ендокринних залоз, інфекційні захворювання з тяжким перебігом (менінгіт, геморагічна лихоманка), аутоімунні

захворювання (аутоімунний тиреоїдит, хвороба Шегрена, лімфоцитарний аденогіпофізит) і спадкова неповноцінність сполучної тканини.

**Клінічна картина** синдрому «порожнього» турецького сідла відрізняється динамічністю, зміною одного синдрому іншим та спонтанними ремісіями. Частіше хворіють жінки віком від 35 до 55 років.

Практично аблігатним симптомом для даного захворювання є постійний *головний біль*, який не має чіткої локалізації та за інтенсивністю коливається від легкого до нестерпного. Досить часто клінічна картина синдрому доповнюється *вегетативними порушеннями*, вегетативними кризами переважно симпато-адреналового типу з ознобом, різким підвищенням артеріального тиску, кардіалгіями, задишкою, відчуттям страху, болями в животі, у кінцівках, підвищенням температури тіла, а також *синкопальними станами*. Хворі схильні до емоційно-особистісних і мотиваційних розладів.

Рідко зустрічаються *нейроофтальмологічні порушення*, які пов'язані з провідними патогенетичними концепціями – тракційною та ішемічною. Згідно з першою концепцією, до дефектів полів зору призводить натягнення між хіазмою і переднім краєм діафрагми при зсуві останньої в порожнину турецького сідла, а також натягнення між хіазмою і ніжкою гіпофіза, при зсуві ніжки назад і вбік. Ішемічна теорія пов'язує появу зорових порушень зі здавлюванням очної артерії в субаракноїдальному просторі й погіршенням кровопостачання самої хіазми й зорового нерва. Найчастіше хворих турбують ретробульбарні болі, сльозотеча, диплопія тощо. Об'єктивно визначається зниження гостроти зору та зміни полів зору (бітемпоральна геміанопсія, центральні й парацентральні скотоми, рідше – квадрантні й біназальні геміанопсії).

Ендокринна симптоматика при цьому синдромі обумовлена зовнішніми порушенням тропної функції гіпофіза, проявляється у вигляді гормональної гіпо- або гіперсекреції (гіпотиреоз, гіперпролактинемія, статеві розлади тощо) і коливається за ступенем тяжкості від субклінічних форм до тяжких порушень. Причиною ендокринних розладів при синдромі «порожнього» турецького сідла вважають не компресію секреторних клітин гіпофіза, які продовжують функціонувати навіть при значній гіпоплазії, а порушення гіпоталамічного контролю над гіпофізом у результаті утруднення надходження нейрогормонів гіпоталамуса.

У **діагностиці** синдрому «порожнього» турецького сідла важливе офтальмологічне обстеження стану очного дна. Офтальмоскопічні зміни

при синдромі «порожнього» турецького сідла виражаються гіперемією та набряком зорового нерва, але можуть бути представлені атрофією ДЗН з типовою глаукоматозною екскавацією.

Безпечним і високочутливим методом візуалізації хіазмально-селлярної ділянки на даний час є магнітно-резонансна томографія (рис. 3.7).

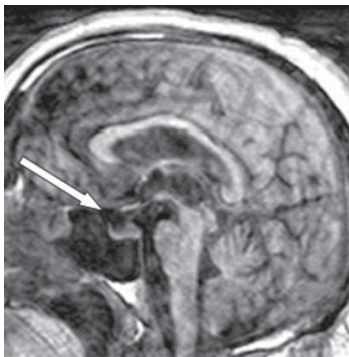
При МРТ головного і рідини в порожнині турецького сідла, про що свідчать зони однорідного низькоінтенсивного сигналу в режимі T1W і високоінтенсивного сигналу в режимі T2W, гіпофіз при цьому деформований, має форму серпа або півмісяця, товщиною до 2–4 мм, тканина його ізоінтенсивна білій речовині мозку, воронка, як правило, розташована центрально;

2) асиметричне пролабування супраселлярної цистерни в порожнину сідла, зсув воронки наперед, назад або латерально;

3) витончення й подовження воронки гіпофіза.

Крім основних змін у параселлярній ділянці, МРТ дозволяє виявити непрямі ознаки внутрішньочерепної гіпертензії (розширення шлуночків і лікворовмісних просторів), які є супутніми цій патології.

**Лікування** даного синдрому полягає в призначенні симптоматичної терапії і корекції ендокринної патології. Тяжкі прогресуючі зорові порушення є показанням для хірургічного лікування.



*Рис. 3.7.* МРТ головного мозку хворого К-ва Г. І., 57 років. Синдром «порожнього» турецького сідла

## 4. Захворювання підшлункової залози

Неврологічні ускладнення ендокринних захворювань підшлункової залози як цукрового діабету (ЦД), так й гіперінсулінізму (ГІ), залишаються однією з актуальних проблем сучасної медицини. Упродовж останніх років спостерігається стрімке зростання захворюваності на ЦД. Кожні 10–15 років у всіх країнах світу кількість хворих на ЦД збільшується приблизно удвічі.

Важливим є той факт, що ураження нервової системи при захворюваннях підшлункової залози характеризується закономірністю виникнення, тяжким перебігом, виразністю й різноманітністю симптоматики. Так при цукровому діабеті неврологічна симптоматика є типовою складовою клінічної картини захворювання, зустрічається в різних варіантах приблизно в 65–80 % хворих, суттєво впливає на їхню якість життя, працездатність та соціальну активність і збільшує смертність при ЦД у 2–3 рази. Це дало підставу розглядати ураження нервової системи не як ускладнення, а як прояв ЦД. У хворих на гіперінсулінізм неврологічні прояви, як правило, яскраво виражені й взагалі формують ядро клінічної картини захворювання.

Таким чином, знання та розуміння особливостей патогенезу, феноменології, клінічних проявів, питань ранньої діагностики та адекватного лікування неврологічних ускладнень даної патології на етапі студентства та навчання в інтернатурі є важливим для майбутніх лікарів багатьох спеціальностей – терапевтів, ендокринологів, кардіологів, невропатологів та сімейних лікарів.

### 4.1. Цукровий діабет

Цукровий діабет – це хронічне ендокринно-обмінне захворювання, що обумовлене абсолютною або відносною недостатністю інсуліну внаслідок поєднаного впливу різних ендогенних й екзогенних факторів, і супроводжується порушенням усіх видів обміну й розвитком поліорганної патології.

За даними ВООЗ, у світі захворюваність на ЦД у середньому становить 1,5–13,3 % із щорічним приростом уперше виявлених випадків захворювання на 6–9 %. Майже 2/3 хворих на ЦД проживає в розвинених



країнах. В Україні офіційно зареєстровано більш ніж 1,8 млн. хворих на ЦД. Практично у всіх країнах світу на кожного зареєстрованого хворого припадає 2–2,5 хворих з недіагнованим ЦД. Щорічно близько 4 млн. смертей в усьому світі відбувається через цукровий діабет. При цьому інвалідність і смертність хворих на ЦД обумовлені в першу чергу пізніми ускладненнями (невропатією, нефропатією, ретинопатією), серцево-судинними захворюваннями, інсультами й ампутаціями кінцівок, тоді як від самого ЦД, у т. ч. діабетичної коми, помирають лише 1–4 % пацієнтів.

Узагалі, ЦД – це неоднорідна група захворювань, що розрізняються за етіологією, патогеничними механізмами формування, клінічним перебігом й тактикою лікування. Відповідно до класифікації ВООЗ (1999) виокремлюють кілька варіантів ЦД, провідними серед яких є інсулінозалежний ЦД (ІЗЦД) – діабет 1-го типу, й інсулінонезалежний ЦД (ІНЗЦД) – діабет 2-го типу. Частота виникнення ЦД 1-го типу в розвинених країнах становить 10–15 %, а ЦД 2-го типу – 85–90 %.

У походженні ІЗЦД провідну роль відіграють аутоімунні механізми ушкодження клітин острівцевого апарату підшлункової залози на тлі генетично обумовлених порушень імунітету. При цьому як генетична детермінанта розглядається наявність системи генів HLA, розташованих на 6-й хромосомі, які визначають підвищену чутливість  $\beta$ -клітин залози до впливу негативних факторів, схильність до аутоімунного руйнування інсулярного апарату й ослаблений протівірусний імунітет. До факторів, що сприяють розвитку ЦД 1-го типу, відносять віруси, токсини, хімічні й ін. речовини, які, з одного боку, безпосередньо руйнують  $\beta$ -клітини, з другого боку – ініціюють аутоімунні реакції проти них. У результаті ланцюга аутоімунних процесів активуються макрофаги, лімфоцити CD8 і CD4 та утворюються цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини,  $\beta$ -інтерферон), які здійснюють пряму цитотоксичну дію на клітини острівцевого апарату залози, а також підтримують клітинні реакції проти останніх. Зазначені процеси в остаточному підсумку призводять до поступового руйнування клітин панкреатичних острівців з подальшим розвитком абсолютної недостатності інсуліну й порушенням утилізації глюкози тканинами.

Основними провокуючими факторами найпоширенішого типу – ІНЗЦД, який зустрічається переважно в осіб старших за 40 років, є

ожиріння й гіподинамія, унаслідок чого підвищується потреба в інсуліні, розвивається гіперінсулінемія та інсулінорезистентність. Інсулінорезистентність призводить до порушення утилізації глюкози й гіперглікемії, а гіперінсулінемія зменшує число рецепторів на клітинах-мішенях та сприяє ожирінню. Водночас підвищення рівня інсуліну в крові, опосередковане механізмом зворотного зв'язку, гальмує утворення даного гормону клітинами острівцевого апарату. У результаті бета-клітини втрачають здатність реагувати на підвищення рівня глюкози, що призводить до відносного дефіциту інсуліну, порушенню толерантності до вуглеводів. У свою чергу, дефіцит інсуліну знижує утилізацію глюкози в тканинах і посилює глікогеноліз і глюконеогенез у печінці, що сприяє посиленню гіперглікемії.

Таким чином, ЦД 1-го типу – це аутоімунне захворювання, яке пов'язане з поступовим руйнуванням  $\beta$ -клітин підшлункової залози й розвитком абсолютної інсулінової недостатності вже в дебюті захворювання. А в основі ЦД 2-го типу лежить інсулінорезистентність, яка лише через кілька років від клінічної маніфестації призводить до розвитку відносного дефіциту інсуліну. У кожному разі незалежно від типу ЦД специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну з прогресуючим збільшенням рівня глюкози в крові (глікемія) і виділенням її із сечею (глюкозурія). При цьому необхідною складовою адекватної лікувальної стратегії при ЦД 1-го типу є замісна інсулінотерапія, а при ЦД 2-го типу компенсація порушення вуглеводного обміну може бути успішно досягнута й без її призначення на досить тривалий термін.

Оптимізація методів контролю й корекції глікемії призвела до збільшення кількості хворих із подовженим анамнезом захворювання, а також, на жаль, до зростання кількості пізніх ускладнень ЦД, провідне місце серед яких міцно утримує діабетична нейропатія, що виявляється у 30–90 % випадків.

**Діабетична нейропатія (ДН)** – це загальний симптомокомплекс, що характеризується ураженням різних відділів нервової системи в субклінічній або клінічній стадії та спостерігається при цукровому діабеті під час відсутності інших етіологічних причин його розвитку. Численними дослідженнями показано, що вже при маніфестації діабету у 3–6 % хворих є певні ознаки діабетичної нейропатії. Через 5 років від початку захворювання вони виявляються в середньому в 14 % хворих, через 10–15 років –

у 50 %, через 25 років – більш ніж в 65 % випадків. При цьому у чверті хворих на ЦД -го типу клінічні прояви ДН спостерігаються вже при встановленні діагнозу, що пояснюється тривалістю доклінічної фази захворювання. Узагалі, частота ураження нервової системи при ЦД корелює з тривалістю захворювання, ступенем тяжкості і віком хворих.

**Патогенез діабетичної нейропатії.** Надзвичайний клінічний поліморфізм ДН дає підставу припустити участь у її формуванні декількох патобіохімічних механізмів, тісно взаємопов'язаних між собою.

Прийнято вважати, що ключову роль у патогенезі нейропатії відіграє хронічна гіперглікемія. Однак переконливих доказів безпосереднього зв'язку між гіперглікемією та формуванням ДН дотепер не отримано. Проведені дослідження показали, що як при ІЗЦД, так й при ІНЗЦД неврологічні порушення прогресують, незважаючи на повноцінність гіпоглікемічної терапії ЦД. Це дозволило зробити висновок, що вплив хронічної гіперглікемії на нервові клітини й волокна опосередкований метаболічними та судинними порушеннями, які вона ініціює (рис. 4.1). А декомпенсація вуглеводного обміну є чинником, що загострює перебіг ДН, оскільки тканинні метаболічні порушення зберігаються постійно, незалежно від рівня глікемії і, імовірно, генетично детерміновані. Таким чином, найпоширенішими та підтвердженими сучасними теоріями патогенезу діабетичної нейропатії є метаболічна й судинна теорії.

В основі метаболічної теорії лежить концепція глюкозотоксичності, що пояснює ураження нервової системи як результат токсичного впливу на нервову тканину каскаду патологічних біохімічних процесів, які ініціюються за таких умов гіперглікемії, як активізація поліолового шляху окиснення глюкози, зниження активності протеїнкінази С, виснаження запасів міоїнозитулу; розвиток окисного стресу; неферментативне глікозилювання білків.

**Активація поліолового шляху метаболізму глюкози** за умов дефіциту інсуліну й гіперглікемії відбувається внаслідок активації внутрішньоклітинного ферменту – альдозоредуктази, що бере участь у перетворенні глюкози на сорбітол, який у подальшому за допомогою сорбітолдегідрогенази окислюється до фруктози. Внутрішньоклітинне нагромадження сорбітолу й фруктози підвищує осмолярність цитоплазми нервових клітин, викликаючи розвиток гідропічного набряку та їхню деструкцію, а також ініціює низку супутних метаболічних порушень –

зниження синтезу міоїнозиту й вмісту  $\text{NADPH}_2$ , неферментативне глікозилювання протеїнів, активація вільнорадикальних процесів тощо.

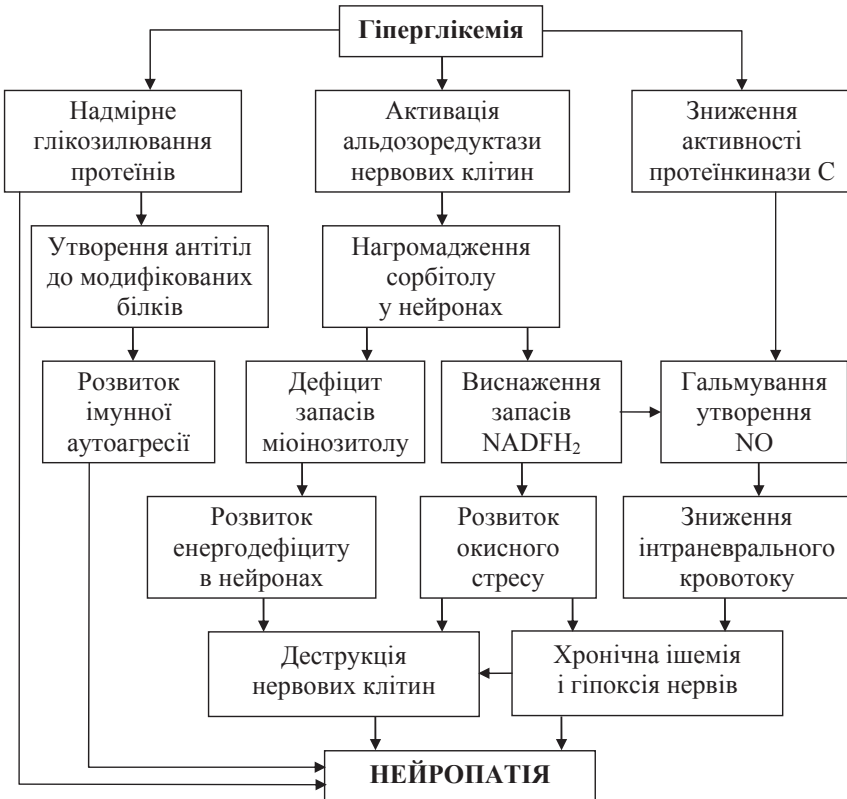


Рис. 4.1. Патогенетичний каскад формування неврологічних ускладнень цукрового діабету

**Виснаження запасів міоїнозиту**, що пов'язано зі зниженням його внутрішньоклітинного синтезу при ЦД унаслідок дефіциту ферменту глюкозо-6-фосфату, призводить до зниження активності тканинної  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФази}$  та аксонального транспорту  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  і  $\text{Ca}^{2+}$ . За цих умов відбувається поступове зростання концентрації внутрішньоклітинного  $\text{Na}^+$ , роз-

викот стійкого дифіциту енергії в клітинах, пригнічення анаболічних процесів, що сприяє порушенню структури нейронів та їхніх функцій.

В умовах хронічної гіперглікемії молекули глюкози здатні приєднуватися до аміногруп білкових молекул, що входять у структуру клітинних і базальних мембран, ліпопротеїдів, колагену, ферментів, тобто брати участь у **неезиматичному глікозилюванні білків**, що призводить до порушення функцій, які забезпечуються цими білками в клітинах. Так, глікозилювання протеїнів судинних стінок із подальшим утворенням до них аутоантитіл, є істотним чинником патогенезу мікроангіопатії. Утворення в умовах гіперглікемії стійкого комплексу гемоглобін A<sub>1C</sub> (глікозильований гемоглобін), який має низьку спорідненість до кисню, призводить до порушення транспорту останнього на периферію і виникненню тканинної гіпоксії. Глікозилювання альдозоредуктази призводить до її активації та посилення поліолового шунта з надмірним накопиченням сорбітолу. А глікозилювання білків мієліну й тубуліну сприяє запуску аутоімунних реакцій з подальшим руйнуванням мієлінової оболонки нервів (дем'єлінізація) і порушенням функції нервових волокон.

Активація сорбітолового шляху обміну глюкози споживає велику кількість відновленої форми NADH, необхідного для нормального функціонування важливої ланки антиоксидантної системи – глутатіону. Наслідком цього є порушення фізіологічної реакції відновлення глутатіону, зниження функціональної активності антиоксидантної системи в цілому й розвиток в остаточному підсумку **окисного стресу**. Розвиток окисного стресу у хворих на ЦД також посилюється здатністю глюкози за умов її надлишкового накопичення й у присутності металів змінної валентності утворювати кетоальдегіди й гідроксильні радикали, які є потужними прооксидантами. У свою чергу надмірна активація процесів пероксидації при ЦД є важливим чинником ураження нейрональних мембран, збіднення мембран фосфоліпідами, порушення їхньої проникності, втрати еластичних властивостей і утворення мікродфектів, що призводить до порушення внутрішньоклітинного гомеостазу й сприяє деструкції нейронів.

**Дефіцит  $\square$ -ліпоевої кислоти**, потужного антиоксиданту, часто виявляється при ЦД і призводить до виснаження антиоксидантного резерву організму, а також до зниження утилізації глюкози в нервовій тканині та порушенню енергетичного метаболізму нервів.

В умовах інсулінової недостатності утруднюється транспорт глюкози в клітини, порушується її внутрішньоклітинний метаболізм, зменшується її

утилізація та знижується синтез основного макроерга клітин АТФ, що приводить до розвитку **енергетичного дефіциту** – важливого фактора ушкодження нейронів і формування ДН.

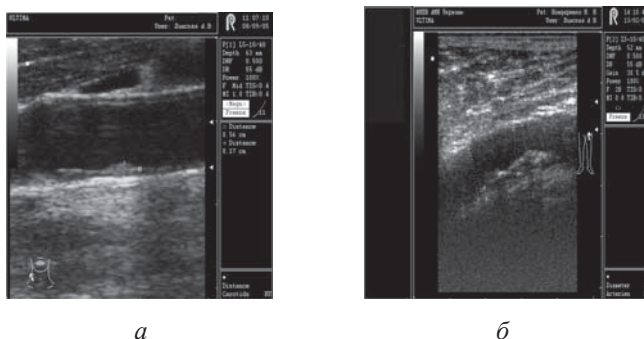
Істотним патогенетичним чинником неврологічних порушень діабетичного генезу є формування **мікроангіопатії**. Ще в 1959 р. S. Fagerber звернув увагу на зміни в судинах великогомілкового нерва. Дослідження останніх років довели, що патогенез розвитку мікроангіопатії (у тому числі *vasa nervorum*) пов'язаний з утворенням аутоантитіл до глікозильованих білків судинних стінок, нагромадженням у судинній стінці атерогенних ліпопротеїдів низької щільності, активізацією процесів перекисного окиснення ліпідів і збільшеним утворенням вільних радикалів. Пригнічення за умов ЦД синтезу простагліцину, що здійснює антиагрегантну й судинорозширювальну дію, призводить до спазму прекапілярів, порушенню мікроциркуляції, скиданню крові по артеріовенозних шунтах. Слід зазначити, що зміни в дрібних судинах (артеріолах, капілярах, венулах) при ЦД мають специфічний для захворювання характер: потовщення базальної мембрани, пошкодження й руйнування ендотеліальних і муральних клітин до повного зникнення інтрамуральних клітин із подальшим виникненням мікроаневризму, підвищення проникності мембрани до ангіогенних чинників тощо.

Прогресування мікроангіопатії призводить до зниження ендоневрального кровотоку й розвитку **тканинної гіпоксії**. За цих умов енергетичний метаболізм нервової тканини переходить на малоефективний анаеробний гліколіз, у процесі якого з 1 молекули глюкози утворюється лише 2 молекули АТФ, у той час як у реакції аеробного гліколізу – 38 молекул. У результаті в нейронах знижується концентрація фосфокреатину, зростає вміст лактату (продукту анаеробного окиснення глюкози), що сприяє збільшенню енергетичного дефіциту нервової тканини й розвитку ацидозу.

Зниження рівня відновленого NADH внаслідок активізації поліолового шунта при ЦД спричиняє порушення синтезу й функціонування NO-синтази, що утворюється в ендотеліальних клітинах і є необхідною для синтезу оксиду азоту (NO). Результатом цих процесів є **дефіцит оксиду азоту** (потужної судиннорозширювальної речовини), що сприяє прогресивному зниженню ендоневральної мікроциркуляції і розвитку артеріального спазму. Останній є важливим патогенетичним механізмом формування артеріальної гіпертензії у хворих на ЦД.

Відомо, що при дефіциті інсуліну або інсулінорезистентності ушкоджуються ключові ферменти метаболізму ліпідів, особливо при ЦД 2-го

типу. У результаті розвивається **дисліпідемія** у вигляді гіпертригліцеридемії, підвищення в крові вмісту ліпопротеїдів низької щільності й зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності. Розвиток гіперліпідемії у поєднанні зі збільшенням проникності судинної стінки за рахунок її структурних порушень, пов'язаних із глікозилюванням білкових молекул, посиленням процесів пероксидації, дефіцитом NO тощо, призводить до раннього формування при ЦД атеросклеротичних бляшок, що уражають переважно магістральні судини (рис. 4.2). Проведені епідеміологічні дослідження виявили, що атеросклероз у хворих на ЦД розвивається на 10–15 років раніше, ніж в осіб без нього, а атеросклеротичний процес охоплює більшу кількість артерій (Т. С. Міщенко, 2014).



*Рис. 4.2.* УЗ-дослідження судин хворого С-ва О. І., 53 р. Д-з.: Цукровий діабет 2-го типу, тяжка форма, у стадії субкомпенсації.

*а* – гомогенна атеросклеротична бляшка помірної ехогенності в загальній сонній артерії; *б* – атеросклеротична бляшка в загальній стегновій артерії

З раннім і масивним розвитком атеросклерозу за умов хронічної гіперглікемії тісно пов'язане генералізоване ураження при ЦД судин середнього й великого калібру, що призводить до формування **макроангіопатії**, яка не має специфічних відмінностей від атеросклеротичних змін, що розвиваються в осіб без ЦД. Формуванню макроангіопатії за умов ЦД також сприяє розвиток мікроангіопатій. Макроангіопатії та атеросклероз є важливими факторами розвитку при ЦД всіх форм судинної патології – інсульту,

інфаркту міокарда та оклюзуючих уражень судин кінцівок – найбільш істотних інвалідизуючих і вітальних ускладнень захворювання.

Дуже часто у хворих на ЦД спостерігається **артеріальна гіпертензія**, провокуючими факторами розвитку якої при ЦД є затримка в організмі натрію і води внаслідок прогресування діабетичної нефропатії, розвиток симпатикотонії в поєднанні з ослабленням вагусного впливу на серце, наявність постійної тахікардії (як прояв автономної невропатії), порушення судинного тону, що обумовлене дефіцитом NO й підвищеним утворенням супероксидного аніону.

Донедавна артеріальна гіпертензія, атеросклероз і ЦД насамперед 2-го типу вважалися незалежними нозологічними формами. Однак часте сполучення всіх цих захворювань у тих самих хворих («мікстний» характер патології) дозволило висловити припущення про наявність єдиних патогенетичних факторів їхнього розвитку та перебігу. Дану патологію позначили як **метаболічний синдром** – стан, що характеризується збільшенням маси вісцерального жиру, зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну (інсулінорезистентністю) і гіперінсулінемією, що призводить до порушення вуглеводного, ліпідного, пуринового обмінів та артеріальної гіпертонії. Таким чином, підґрунтям даного патологічного стану є індукований інсулінорезистентністю каскад метаболічних та судинних порушень, що в сукупності призводять до розвитку ЦД 2-го типу, артеріальної гіпертонії, атеросклерозу та ожиріння із центральним перерозподілом жиру. Згідно з епідеміологічними даними, у деяких країнах до 24 % населення мають клінічні ознаки даного синдрому, що є «хворобою» сучасного способу життя.

Слід зазначити, що за наявності загальних закономірностей ураження різних рівнів нервової системи при ЦД існує і різниця в механізмах їхнього пошкодження, про що свідчить певна «дисоціація» в частоті ураження центральних і периферичних її відділів. Так периферична нервова система при ЦД страждає частіше, ніж головний і спинний мозок. Навіть при тяжких формах поліневропатії синдроми ураження центральних відділів нервової системи можуть бути або незначно вираженими, або взагалі відсутніми. На думку дослідників, ураження периферичної нервової системи за умов ЦД більшою мірою пов'язане з метаболічними порушеннями – значним підвищенням в нервових волокнах рівня сорбітолу та фруктози



в 7–8 разів (тоді як у головному мозку їхній вміст підвищується незначно), неферментативним глікозилюванням білків мієліну та тубуліну, патологічним підвищенням внутрішньоаксональної концентрації іонів  $\text{Na}^+$  в результаті дефіциту міоїнозиту й накопиченням вільних радикалів, а також розвитком мікроангіопатій і порушенням ендоневрального кровотоку. Зазначені процеси призводять до набряку мієлінової оболонки, демієлінізації волокон, аксональної атрофії, порушенню аксонального транспорту, і, в кінцевому підсумку, дегенерації периферичних нервів та порушенню їхньої функції.

Основними механізмами формування центральної нейропатії діабетичного генезу є розвиток церебральних макро- й мікроангіопатій, атеросклерозу, артеріальної гіпертонії, підвищення агрегаційних властивостей та в'язкості крові, пригнічення синтезу простагліцину й оксиду азоту, порушення ауторегуляції мозкового кровотоку й цереброваскулярної реактивності. Негативну дію на головний мозок також чинять і коматозні стани, у результаті яких відбувається накопичення кетонових тіл, що виявляють нейротоксичну дію (діабетична кома); розвивається вуглеводне й кисневе голодування (гіпоглікемічна кома); спостерігається зневоднювання організму та дегідратація головного мозку (гіперінсулярна кома). Ці процеси, в кінцевому підсумку, призводять до появи осередкового ураження головного мозку з відповідною неврологічною симптоматикою.

**Патоформологія.** При гістологічному дослідженні біоптатів нервової тканини при ЦД виявляються ознаки мультифокальної дегенерації нейронів та їхніх відростків у вигляді зменшення числа аксонів у стовбурах периферичних нервів (переважно в дистальних відділах) і кількості клітин у спинномозкових гангліях та передніх рогах спинного мозку, поява вогнищ сегментарної демієлінізації і/або аксональної дегенерації, дегенеративних змін у клітинах симпатичних гангліїв та вегетативних нервів. Підвищення внутрішньоклітинного осмотичного тиску й розвиток метаболічних порушень у клітинах головного мозку внаслідок гіперглікемії сприяють розвитку мембранної патології, дегенерації та загибелі нейронів шляхом апоптозу.

Характерними за умов ЦД є зміни судинної стінки артерій мікроциркуляторного рівня у вигляді проліферації і гіпертрофії ендотеліальних клітин, стоншення та подвоєння базальної мембрани капілярів, закриття капі-

лярних секторів, зменшення щільності ендоневрального капілярного русла із наявністю безлічі агрегатів формених елементів крові. Дослідженнями R. Malik і співавт. (1993) встановлено, що епіневральні та периневральні судини вірогідно менше змінюються при ЦД, ніж ендоневральні.

Посмертне мікроскопічне дослідження периферичних нервів у хворих, що страждали на ЦД, чітко виявило дегенеративні зміни волокон з неоднорідною їхньою будовою, що вказує на ішемічні ділянки, наявність яких підтверджує роль мікроангіопатій і порушення гемодинаміки в розвитку ДН.

**Класифікація ДН.** Відповідно до сучасної класифікації (A.Boulton et al., 2005, 2013), у структурі діабетичної нейропатії виокремлюються:

**1. Центральна нейропатія:**

- діабетична енцефалопатія, енцефаломієлопатія;
- гострі нервово-психічні розлади на тлі декомпенсації метаболізму (кетозидотичні, гіперосмолярні, лактацидемичні, гіпоглікемічні стани);
- гостре порушення мозкового кровообігу (минуще, інсульт).

**2. Периферична нейропатія:**

*А. Генералізована симетрична полінейропатія*

1) Хронічна сенсомоторна полінейропатія:

- нейропатія дрібних волокон;
- нейропатія крупних волокон;
- змішана нейропатія.

2) Гостра сенсорна нейропатія:

- гіперглікемічна нейропатія;
- «кахектична» нейропатія.

3) «Периферична» автономна нейропатія.

*Б. Фокальна асиметрична нейропатія*

1) Краніальна нейропатія.

2) Фокальні нейропатії кінцівок.

3) Мультифокальні нейропатії.

4) Радикуло- і плексопатії:

- поперекова полірадикулопатія (діабетична аміотрофія);
- попереково-крижова полірадикулопатія;
- б) грудна полірадикулопатія.

**Клінічна картина** ураження нервової системи при ЦД поліморфна й свідчить про залучення до патологічного процесу майже всіх її рівнів.

**Діабетична енцефалопатія** – стійка церебральна патологія, що виникає під впливом гострих і хронічних діабетичних обмінних і судинних порушень та клінічно проявляється неврологічними синдромами та психопатологічними порушеннями.

Термін «діабетична енцефалопатія» був запропонований R. De Jong в 1950 р. Провідними ланками **патогенезу** діабетичної енцефалопатії вважаються істотні судинні зміни у вигляді ураження дрібних церебральних артерій, судин середнього калібру й магістральних (сонних і хребетних) артерій, що призводить до розвитку гіпоксії мозку в поєднанні з метаболічними порушеннями, які ініціюються гіперглікемією і дефіцитом інсуліну.

З огляду на високу частоту сполучення ЦД, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії та наявності у зв'язку із цим об'єктивних труднощів у виділенні «чистої» форми діабетичної енцефалопатії С.В.Котівим і співавт. (2005) запропонований її розподіл на три форми:

1. Діабетична енцефалопатія метаболічного типу (за відсутності артеріальної гіпертензії й ознак макроангіопатії, але за наявності в анамнезі епізодів декомпенсації метаболізму (кетацидоз, гіпоглікемія).

2. Діабетична енцефалопатія змішаного типу (дисциркуляторно-метаболічна) – сполучення ЦД з артеріальною гіпертонією та (або) ознаками макроангіопатії.

3. Діабетична енцефалопатія змішаного типу, ускладнена минулим порушенням мозкового кровообігу або інсультом.

**Клініка.** Облігатними ознаками діабетичної енцефалопатії є *когнітивні порушення*. Проведення нейропсихологічних досліджень дозволяє вже на початковій стадії енцефалопатії при ЦД виявити зниження довгострокової й короткочасної пам'яті, обмежене (зменшення можливостей) запам'ятовування, порушення концентрації й уваги, дає можливість оцінити рівень когнітивного дефіциту за допомогою бальної оцінки за шкалою MMSE. Необхідно враховувати, що зниження когнітивних функцій у хворих на ЦД може бути наслідком не тільки захворювання, але й старіння організму (особливо при ЦД 2 типу), а також впливу інсулінотерапії на когнітивні функції (переважно при ЦД 1 типу). У результаті досліджень останніх років було виявлено існування інсулінових рецепторів і самого інсуліну в лімбічних відділах головного мозку,

доведено їхню важливу роль у процесі синаптичної передачі в означених структурах, пов'язаної з такими найважливішими функціями мозку, як харчова поведінка, навчання та пам'ять. Крім того, інсулін спричиняє чимало ефектів у скроневих частках, де також локалізовані інсуліночутливі рецептори. Ці відділи головного мозку значною мірою пов'язані з процесами консолідації пам'яті. Існують дані, що інсулін може брати безпосередню участь у реалізації низки когнітивних функцій, а порушення його метаболізму супроводжується виникненням багатьох неврологічних синдромів і когнітивних розладів. Незважаючи на те, що інсулін не проникає через гематоенцефалічний бар'єр і тому не повинен впливати на структури мозку, гіперінсулінемія сама собою може потенціювати розвиток когнітивних порушень, а порушення в системі інсуліну – негативно впливати на когнітивні функції аж до розвитку хвороби Альцгеймера. Останнє пов'язане з тим, що інсулін бере участь у регуляції синтезу білка-попередника амілоїду та продукту його метаболізму бета-амілоїду – основного компонента амілоїдних ускладнень, а також регулює фосфорилування тау-протеїну, що становить основу нейрофібрилярних утворень. Таким чином існує асоціація між ЦД і нейродегенерацією. Отже, високий ризик розвитку деменції при ЦД не просто відображає ступінь тяжкості діабету, але й може бути безпосередньо пов'язаним з інсулінотерапією. Останнє обумовлено тим, що під час проведення інсулінотерапії іноді спостерігається гіперінсулінемія, що чинить пряму уражувальну дію на головний мозок, викликаючи зміни в синаптичних структурах і клітинних мембранах нейронів. Прогресуванню когнітивних порушень значно сприяє наявність у хворих супутньої артеріальної гіпертензії.

Досить поширеним при діабетичній енцефалопатії є *цефалгічний синдром*, розвиток якого переважно пов'язаний із судинними порушеннями (головний біль стискаючого, рідше тупого характеру лобово-скроневої, скронево-тім'яної або дифузійної локалізації, що підсилюється зміною метеоумов, коливанням артеріального тиску тощо) або з перенапруженням (відчуття «стягування», «тісного головного убору», болючість шкіри голови, що посилюється під час концентрації уваги, тривоги, нервового перенапруження, тривалої напруги поперечносмугастих м'язів голови та шиї).

Облігатним проявом діабетичної енцефалопатії є *синдром вегетативної дистонії* перманентного й пароксизмального типів. Хворі

скаржаться на наявність вегетативних пароксизмів переважно симпато-адреналового типу та непритомних станів. Найбільш яскраві прояви вегетативної дисфункції в емоційно-вольовій сфері, що проявляються астеничним, тривожно-фобічним, іпохондричним та іншими синдромами. При цьому хворі відзначають загальну слабкість, зниження рівня працездатності, емоційну лабільність, невмотивовану тривожність, дратівливість, апатію, психічну виснаженість. Більше третини пацієнтів з ЦД мають ознаки *депресії*, які по-різному проявляються.

На початковій стадії діабетична енцефалопатія відзначається легким або помірним мікросередковим дефіцитом – ослабленням зіничних реакцій, асиметрією мимічної мускулатури, гіперрефлексією або анізорефлексією, дискоординаційними проявами. Прогресування діабетичної енцефалопатії призводить до чіткого формування домінуючих синдромів: *пірамідного* (одне- або двостороння гіперрефлексія, гіпертонія м'язів, поява патологічних рефлексів та клонусів), *вестибуло- й мозочково-атактичного* (запаморочення, хиткість, статико-координаційні порушення), *аміостатичного* (олігобрадикінезія, човгаюча хода, пластична гіпертонія м'язів, гіпомімія), *гіпертензійного* та *псевдобульбарного* (порушення мови, ковтання, симптоми орального автоматизму) синдромів. У пацієнтів з тривалим анамнезом захворювання часто виникають порушення праксису, гнозису, мовних і просторових функцій, зорової та слухової пам'яті, а також порушення міжпівкульових зв'язків.

За наявності у хворих на ЦД гіпоглікемічних станів можливий розвиток *гіпоглікемічної енцефалопатії*, яка клінічно проявляється прогресуючим наростанням млявості, апатії, адинамії, пірамідною недостатністю, розладами свідомості, виникненням судом.

Серед нейрофізіологічних методів **діагностики** доцільно використовувати електроенцефалографію (ЕЕГ), ультразвукову доплерографію (УЗДГ), КТ і МРТ головного мозку й хребта, ендогенні викликані потенціали (ВП).

Зміни церебральної біоелектричної активності за даними ЕЕГ найчастіше відзначаються дифузійною дезорганізацією поліморфного характеру: відсутністю регулярної домінуючої активності, порушенням типового регіонального розподілу ритмів, нівелюванням зональних розподілів, появою дифузних патологічних коливань тощо

(дезорганізований та десинхронний типи ЕЕГ за класифікацією О.О.Жирмунської). Під час проведення функціональних проб реєструється зниження реактивності на всі види навантажень.

Зміни зорових і слухових викликаних потенціалів головного мозку характеризуються подовженням їхньої латенції та тривалості, збільшенням міжпікових інтервалів, зниженням амплітуд основних піків, деформацією та асиметрією кривих, що свідчить про ураження відповідних чутливих шляхів при ЦД.

Під час ультразвукової доплерографії судин шиї та інтракраніальних судин спостерігається зниження максимальної й середньої швидкостей мозкового кровотоку, спазм інтракраніальних артерій, гемодинамічно значущі стенози різного ступеня виразності магістральних артерій голови внаслідок їхнього атеросклеротичного ураження (рис. 4.3). На комп'ютерній і магнітнорезонансній томограмах головного мозку помітні збільшення лікворовмісних просторів, атрофія коркової речовини мозку, одиничні або множинні вогнища зниженої щільності, лакуни, постінсультні вогнища, ознаки лейкоалезісу (рис. 4.4).

Щоб проаналізувати стан мікроциркуляторного русла, проводять дослідження судин сітківки за допомогою прямої та зворотної офтальмоскопії. Цей метод дозволяє діагностувати ще одне, крім нейропатії, тяжке й розповсюджене ускладнення ЦД – діабетичну ангіопатію та ретинопатію (проліферативну й непроліферативну).

Зміни на капілярному рівні сітківки за умов ЦД полягають у розвитку інтратретинальних дрібносудинних аномалій у вигляді нерівномірності калібру, звитості, повнокров'я судин, закриття капілярних секторів, виникнення мікроаневризму, зон гострої ішемії сітківки або інтратретинальної геморагії, «ватоподібних» м'яких і твердих ексудатів, чіткоподібних венул, синьожильних петельок і зон набряку, де сітківка потовщена за рахунок накопиченої рідини й інтратретинальних відкладань (рис. 4.5).

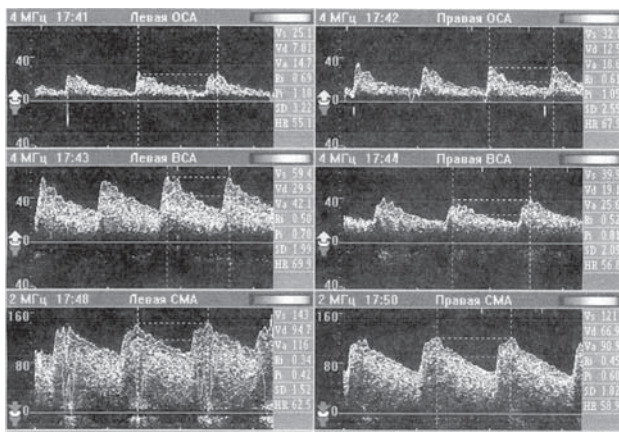


Рис. 4.3. Допплерограми хворого Т-ва П. А., 51 р. Діагноз: ЦД 2-го типу; стеноз лівої ВСА до 40 % діаметра

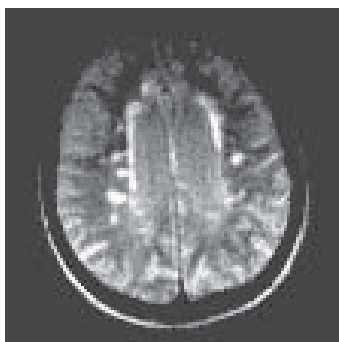


Рис. 4.4. МРТ головного мозку хворої З-вої А. С., 54 р. Діагноз: ЦД 2 типу; дисциркуляторно-дисметаболічна енцефалопатія. Наявні вогнища зниженої щільності, розширення субарахноїдальних просторів

Таким чином, на формування енцефалопатії у хворих на ЦД впливають різноманітні метаболічні й судинні чинники, у зв'язку з чим вона поєднує в собі клінічні риси й судинної, і дисметаболічної енцефалопатії та відповідно вимагає комплексних підходів до лікування.

**Діабетична мієлопатія.** Клінічна картина діабетичної мієлопатії розвивається, як правило, у пацієнтів, які довго хворіли, і характеризується легкими провідниковими чутливими розладами, двосторонньою пірамідною недостатністю, дисфункцією довільного сечовипускання й дефекації. Розмежувати симптоми ураження головного й спинного мозку не завжди можливо, тому виправданим є вживання терміну «енцефаломієлопатія». Ураження спинального рівня може бути об'єктивізовано МРТ спинного мозку.

**Гострі нервово-психічні розлади при цукровому діабеті.** При всіх типах декомпенсації діабету, зокрема кетоацидотичному, гіпоглікемічному, лактацидемичному, гіперосмолярному, під час зростаючих розладів церебрального метаболізму зустрічаються *гострі нервово-психічні порушення (ГНПП)*. В одних випадках вони посідають центральне місце в клінічній картині, а в інших –нівелюються яскравими соматичними розладами. Підґрунтям розвитку ГНПП за умов ЦД є гіпер- і гіпоглікемія, зміни гемореології та порушення мікроциркуляції, тканинна ішемія й гіпоксія, компенсаторний перерозподіл мозкового кровотоку на користь функціонально більш значимих серединних структур, зрушення в кислотно-основному стані, водно-сольовому балансі тощо.

**Клініка.** Основними нервово-психічними синдромами при гострій декомпенсації метаболізму за умови ЦД є зниження рівня свідомості від легкого оглушення до коми, психомоторне збудження, неадекватність поведіння, дисфорія, ранкове непробудження (характерно для гіпоглікемії), епілептичні напади, різноманітні психічні (гострий галюцинаторний психоз, кататонічний синдром) й осередкові неврологічні

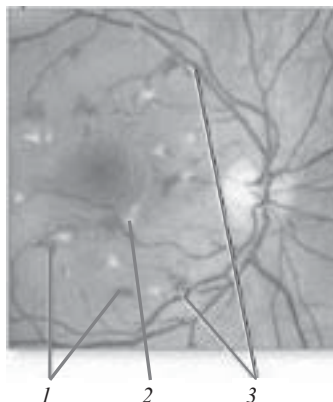


Рис. 4.5. Інтраретинальні судинні зміни при цукровому діабеті – геморагії (1), «ватоподібні» м'які ексудати (2) та мікроаневризми (3)



порушення (афазія, геміпарези або тетрапарези, поліморфні сенсорні порушення тощо).

Маніфестація ЦД із гострих нервово-психічних розладів нерідко призводить до помилкової діагностики гострої психічної патології, інсульту, субарахноїдального крововиливу, травми, пухлини мозку або алкогольного сп'яніння, для яких характерні гострі зміни психічної діяльності.

**Гострі цереброваскулярні ускладнення цукрового діабету** (транзиторні ішемічні атаки й інсульти) є пізніми, але найбільш тяжкими ускладненнями цукрового діабету. Тривалий час розвиток ГПМК у таких хворих сприймався як друге захворювання. Проте частота інсультів при ЦД виходить далеко за рамки випадкового збігу двох захворювань. Більшість дослідників, які вивчили поширеність цереброваскулярних розладів у популяції, приходять до висновку, що ЦД є вагомим чинником ризику ГПМК. На підставі проведених широкомасштабних досліджень встановлено, що ЦД підвищує ризик розвитку мозкового інсульту в 2–6 рази, а транзиторних ішемічних атак – у 3 рази порівняно з таким ризиком у загальній популяції. Смертність від ішемічного інсульту також значно вища серед пацієнтів із ЦД, ніж без нього, становить від 40 до 59%. Частота гострої церебральної судинної патології значно збільшується при паралельному захворюванні на ЦД й артеріальну гіпертензію та / або атеросклеротичні макроангіопатії.

У **патогенезі** гострої церебральної ішемії у хворих на ЦД важливу роль відіграють формування макро- й мікроангіопатій, атеросклерозу, порушення реологічних й агрегаційних властивостей крові, пригнічення синтезу вазодилітаторів (простацикліну та NO), численні метаболічні порушення, хронічна церебральна ішемія. Розглядаючи цю проблему з позиції патогенезу основних чинників ризику ГПМК, зокрема атеросклеротичного й гіпертензивного ураження судин, виявляється, що при ЦД їх розвиток визначається єдиними механізмами, в основі яких лежать чинники, генетично детерміновані, з порушенням вуглеводного обміну.

**Клінічна картина** ГПМК при ЦД традиційно залежить від виду інсульту й ураженого судинного басейну. У хворих на ЦД частіше розвиваються *атеротромботичний і лакунарний інсульти*. Під час

лакунарного інфаркту мозку за умов ЦД провідна роль належить артеріальній гіпертензії та хронічній мозковій недостатності. Причинами інфарктів мозку тромботичного характеру при ЦД є значні атеросклеротичні зміни судин мозку, підвищення в'язкості крові та порушення її коагуляційних властивостей.

Мозковий інсульт у хворих на ЦД частіше виникає вдень у стані бадьорості хворого на тлі підвищеного артеріального тиску. У деяких випадках інсульт протікає за псевдотуморозним типом. Іноді може відбуватися трансформація ішемічного вогнища в геморагічний, що пов'язане з високим рівнем гіперглікемії. Найпоширенішими причинами летальності в цих пацієнтів є великі розміри вогнища, декомпенсація діабетичних порушень, розвиток інфаркту міокарда, нефропатії, пролежні та ін.

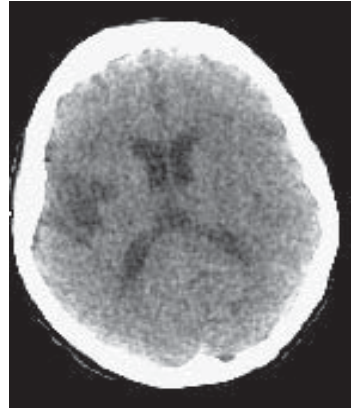
Клінічно транзисторні ішемічні атаки (ТІА) й інсульти проявляються осередковою неврологічною симптоматикою, яка може мати значний регрес протягом першої доби (при ТІА) або зберігатися довше (при інсультах) та синдромально відповідати ураженому судинному басейну.

Під час розвитку *гострої церебральної ішемії в каротидному басейні* у хворих на ЦД спостерігаються центральні парези й паралічі в контрлатеральних ішемічному вогнищу кінцівках, центральні парези лицьового й під'язичного нервів, геміаноптичні дефекти зору, гемігіпестезії, різні види афазій. Унаслідок *ураження вертебро-базиллярної системи*, окрім парезів кінцівок, виникає пошкодження ядер черепно-мозкових нервів, частіше окорухової групи, вестибулярно- й мозочково-атактичні синдроми, бронхо-ларинго-фарінгеальні парези, псевдобульбарний синдром. Слід зазначити, що при ЦД найбільш вразливими є судини вертебробазиллярного басейну, тому ішемічні інсульти частіше виникають саме в цьому судинному басейні. У той час, як стеноз внутрішньої сонної артерії в понад 50 % випадках має місце тільки в 25–28 % хворих із мозковим інсультом.

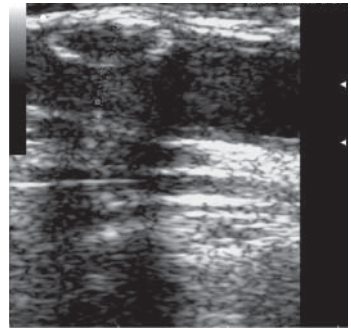
Геморагічні інсульти у хворих на ЦД зустрічаються значно рідше ніж ішемічні, не відрізняються за частотою виникнення від популяційних показників й мають певні особливості клінічного перебігу. Так, паренхіматозні крововиливи в більшості випадків розвиваються поступово. При субарахноїдальних крововиливах також початок негострий, а менінгеальні симптоми й психомоторне збудження виражені помірно. Однак надалі майже в половині випадків розвиваються коматозні стани, тому смертність у цих групах хворих значно вища, ніж у пацієнтів без ЦД.

У **діагностиці** церебральних інсультів провідне місце належить комп'ютерній або магнітно-резонансній томографії мозку, під час проведення якої можна верифікувати осередкове ураження мозку, визначити характер інсульту, локалізацію й розміри пошкодженого вогнища (рис. 4.6).

Дуплексне сканування судин шиї дозволяє виявити структурні зміни судинної стінки (стовщення комплексу «інтіма-медіа» загальних сонних артерій більш ніж на 1,1 мм, відсутність диференціації судинної стінки на шари; визначити наявність, розташування й ехогенність атеросклеротичних бляшок – джерела атеротромбоемболій; з'ясувати ступінь стенозування судин унаслідок перекриття його просвіту бляшкою



*Рис. 4.6.* МРТ головного мозку хворого К-ва О. С., 58 р. Діагноз: ЦД 2 типу; ішемічний інсульт у басейні правої СМА



*Рис. 4.7.* Стеноз просвіту сонної артерії атеросклеротичною бляшкою у хворого С-го В. В., 59 р., зі ЦД 2 типу і церебральними проявами атеротромбозу

(рис. 4.7), що є патогенетичною основою для формування мозкових ішемії при ЦД.

**Симетрична діабетична дистальна поліневропатія** (ДПНП) – найчастіша форма неврологічних ускладнень цукрового діабету, що виникає в переважній більшості хворих. За даними багатоцентрових контрольованих досліджень DCCT (Diabetes Control and Complication Trial) і UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) частота виявлення діабетичної поліневропатії за умови вперше виявленого ЦД 1 типу становить 1–2 %, а вперше виявленого ЦД 2 типу – 14–20 %.

**Клінічно** ДПНП проявляється болем, онімінням, парестезіями, мерзлякуватістю, м'язовою слабкістю, які локалізуються спочатку в ступнях, потім поширюються на гомілки, пізніше – на кисті рук. У важких випадках парестезії характеризуються печією, а відчуття відзначаються постійним інтенсивним болем, що посилюється вночі та іноді мають гіперпатичний відтінок: найменше подразнення, майже дотик до шкіри, викликає загострення болю. При ДПНП найчастіше біль резистентний до лікування, триває місяцями й за патофізіологією має нейропатичний характер.

Маніфестними проявами ДПНП є симетричне *порушення чутливості*, спочатку больової, температурної, вібраційної, а пізніше й м'язово-суглобової за типом «шкарпеток» та «рукавичок». У тяжких випадках зазнають ураження й периферичні нерви тулуба з появою гіпестезій шкіри грудей і живота. Порівняно часто може проявлятися сенситивна атаксія, пов'язана з порушенням функції пропріоцептивних довгих волокон. Унаслідок ураження вегетативних волокон розвиваються *вегетативно-трофічні розлади*, що характеризуються зміною потовиділення, стоншенням і лущенням шкіри, погіршенням росту волосся й трофікою нігтів, а в тяжких випадках – трофічними виразками й нейроартропатією з прогресуючою деформацією суглобів стопи та формуванням суглоба Шарко. У патогенезі утворення виразок, крім вегетативно-трофічних розладів, пов'язане з порушенням гемодинаміки та чутливості, інфікуванням. Невропатичні виразки й артропатії призводять до вторинного інфікування з розвитком остеомієліту або гангрені (діабетична стопа). Під час прогресування ДПНП та ЦД приєднуються й *рухові розлади*: спочатку «позитивні» (посмикування, судоми м'язів), а потім – «негативні» (знижуються або

вгасають ахіллові рефлексі, проявляються атрофії та гіпотонія м'язів, формуються парези).

**Діагностика.** Обсяг обстежень для встановлення діагнозу й динамічного спостереження хворих із ДПНП, яке слід проводити не рідше 1–2 рази на рік, включає ретельний зовнішній огляд нижніх кінцівок і стоп, клініко-неврологічне обстеження з оцінкою стану температурної, больової, тактильної (монофіломентом) і вібраційної (камертоном або біотензіометром) чутливості, сухожильних рефлексів, а також електронеуроміографічне дослідження. Важливим є застосування спеціальних клінічних діагностичних шкал, що дозволяє об'єктивно оцінити якісно-кількісні показники ДПНП. Шкала загальної оцінки симптомів (Total Symptom Score – TSS), запропонована D. Ziegler et al. (1995р.), застосовується для оцінки в балах частоти й інтенсивності основних нейропатичних симптомів: парестезії, печіння, оніміння та болю. Для кількісної характеристики об'єктивних ознак поліневропатії при ЦД використовується розроблена M.J. Young 1986 року, шкала неврологічних розладів (Neuropathy Impairment Score – NIS), у якій враховано порушення чутливості, рефлексів і м'язової сили.

Під час проведення електронеуроміографії та дослідження сомато-сенсорних викликаних потенціалів у хворих із ДПНП виявляється зниження швидкості проходження імпульсу чутливими (більшою мірою) і руховими волокнами, подовження часу резидуальної латентності, зниження амплітуди та зміну форми викликаного М-відповіді м'язів. Після мікроскопії біоптату шкіри визначається зменшення кількості або зникнення інтраепідермальних нервових волокон вже на субклінічній стадії ДПНП (D.Ziegler, 2010).

**Діабетична стопа.** У межах ДПНП варто розглядати особливу форму, виділену в самостійний розділ діабетології – *діабетичну стопу (ДС)* – важке ускладнення ЦД, патогенетичним підґрунтям якого є мікроангіопатія й діабетична поліневропатія (И. И. Дедов, 1995; А. П. Калинин зі співавт., 2000). Синдром діабетичної стопи – це патологічний стан стопи при ЦД, що характеризується ураженням шкіри й м'яких тканин, кісток і суглобів та проявляється у вигляді трофічних виразок, шкірно-суглобних змін і гнійно-некротичних процесів.

**Патогенез.** Втрата різних видів чутливості в ділянці стоп підвищує ризик ушкодження м'яких тканин за рахунок травматичного впливу, якого хворий не відчуває. Вегетативна нейропатія призводить до трофічних змін кісток і суглобів, сухості шкіри й утворення тріщин, які уможливають доступ для інфекції. Моторна невропатія призводить до формування типових деформацій стоп з подальшим утворенням ділянок підвищеного плантарного тиску. У сукупності ці зміни сприяють розвитку гіперкератозів, які є першим етапом формування виразок нижніх кінцівок. Порушення кровотоку обтяжує перебіг інфекційного процесу, затримує репарацію тканин і підсилює розвиток синдрому ДС.

Відповідно до провідного патогенетичного механізму И. Дедов (1999) запропонував виділення трьох форм синдрому ДС:

- 1) нейропатична:
  - а) без остеоартропатії;
  - б) з діабетичною остеоартропатією;
- 2) нейроішемічна (змішана);
- 3) ішемічна.

Характерними **клінічними проявами ішемічних розладів** є зміна кольору шкірних покривів кінцівок під час зміни положення останніх (після опускання – акроціаноз, після підняття – блідість), зміна забарвлення й температури шкіри стоп, асиметрія пульсу, вторинні трофічні розлади (лущення шкіри, випадання волосся, деформація нігтів, набряки, виразково-некротичні дефекти). При невропатичній формі ДС проявляються зниження або зникнення всіх видів чутливості, рефлекторна й рухова недостатність, вегетативні порушення (ангідроз, мерзлякуватість стоп, зміна кольору шкірних покривів, сухість шкіри, деформація нігтів, ознаки остеоартропатії).

Трофічні виразки – невеликі (1–2 см у діаметрі), майже безболісні утворення, що являють собою глибокі дефекти, дном яких є сухожилля, суглобні поверхні, кістка. Типова локалізація виразок – ділянки стопи підвищеного плантарного тиску, тому вони найбільш часто піддаються травмуванню, а саме: виступаючі голівки плюсневих кісток, медіальна поверхня I пальця, п'ята, тильна поверхня й подушечки пальців стопи. При відносно збереженому кровообігу трофічні дефекти мають округлу форму, вони оточені ділянками гіперкератозу й майже безболісні, а за умов

порушення гемодинаміки нижніх кінцівок виразки супроводжуються запальним процесом, не оточені гіперкератозом, мають нерівні краї, а на дні – некротичні утворення.

**Діагностичний алгоритм** при ДС включає дослідження стану периферичних нервів (сенсорна, вегетативна й моторна сфери), що дозволяє виявити ДПНП. Для оцінки артеріального кровотоку використовують показник кісточко-плечового індексу (у стані лежачи відношення систолічний АТ у лодичечній артерії під час вибірювання в підколінній ділянці до систолічного АТ у плечовій артерії менше 1,0), доплерографію (середня швидкість артеріального кровотоку 5–6 см/с), рентгенконтрастну ангиографію (дефекти контурів судин та їхнього наповнення).

Рентгенологічними ознаками діабетичної остеоартропатії є наявність остеопору, остеолізу, крайових остеофітів, фрагментація ділянок кістки.

**Проксимальна моторна невропатія (аміотрофія).** Симетрична проксимальна моторна невропатія зустрічається досить рідко й характеризується слабкістю й атрофією проксимальних м'язів нижніх кінцівок (чотириголового м'яза стегна, поздовжньо-поперевових, задніх м'язів стегна), іноді – м'язів плечового поясу й плеча з випаданням сухожилкових і періостальних рефлексів.

*Асиметрична моторна проксимальна невропатія (АМПН)* – рідкісний неврологічний прояв ДН, що зустрічається не частіше за 0,1–0,3 % хворих на ЦД, обумовлений ураженням клітин передніх рогів спинного мозку, стовбурів і корінців периферичних нервів ішемічного, метаболічного або вертеброгенного (остеохондроз, деформуючий спондиліоз, грижі дисків, травми) генезу. Виникнення й прогресування АМПН пов'язане з декомпенсацією ЦД. Клінічно АМПН маніфестує гострим болем у попереково-крижовому відділі хребта й проксимальних відділах нижніх кінцівок. Болі з'являються або посилюються, як правило, у нічний час, носять дифузійний характер і не збігаються із зонами корінцевої іннервації. Через 2–5 тижнів у хворих з'являється слабкість й атрофія м'язів ніг і тазового поясу. Рефлекторні розлади проявляються вираженим пригніченням або випадінням колінних рефлексів при збереженні або незначному зниженні ахіллових.

Чутливі порушення при АМПН відсутні або менше виражені. Частіше вони обмежуються парестезіями з вегетативним відтінком, відчуттям печії,

«повзанням комашок», стріляючим або ниючим болем. Відновлення порушених функцій знаходиться в прямій залежності від компенсації ЦД.

**Діагностика.** Ця симптоматика має зазвичай асиметричний характер. Ознак ураження провідників спинного мозку не спостерігається. За даними голчастої ЕНМГ уражених м'язів відзначено ознаки локального денерваційно-реінерваційного процесу без ознак мотонейронального ураження.

АМПН варто диференціювати з грижею диска попереково-крижового відділу або з метастатичним ураженням попереково-крижового сплетення на підставі ряду ознак. На відміну від останніх АМПН характеризується відсутністю зв'язку болю з рухом, легкою інтенсивністю або відсутністю болю в спині вдень, але виникненням чи посиленням її вночі, відсутністю ефекту від постільного режиму, поширенням аміотрофій за межі іннервації одного корінця, відсутністю ознак здавлення «уражених» корінців при нейровізуалізації (МРТ).

Наявність рентгенологічних ознак остеохондрозу, спондилозу не суперечить діагнозу АМПН, їх варто розцінювати як «обтяжуючі» чинники розвитку аміотрофічних процесів.

**Діабетична радикулопатія**, клінічна картина якої характеризується інтенсивними болями, що гостро дебютують, на зразок міжреберної невралгії, брахіоплексалгії, люмбалгії або ішіалгії. Груба пальпація або активні рухи не посилюють болючих відчуттів, а легкий дотик супроводжується спалахом пекучих розповсюджених болів. Об'єктивно виявляється гіпестезія у відповідних дерматомах і гіпотрофія м'язів у відповідних сегментах. При діабетичній радикулопатії рухливість хребта не обмежена, немає ознак сколіозу й м'язового дефансу, біль не зменшується в положенні лежачи й посилюється вночі.

**Діабетична мононевропатія** (МНП) найчастіше розвивається внаслідок ішемічного ураження периферичного нерва або його стиснення у фізіологічно вузьких просторах (тунельна МНП). *Краніальна мононевропатія* при ЦД характеризується ураженням переважно окоорухового нерва (розбіжна косоокість, птоз, відсутність зінічних фотореакцій, мідріаз) (рис. 4.8), відвідного нерва (збіжна косоокість, диплопія), лицьового нерва (асиметрія лицьової мускулатури й обмеженість рухів мімічних м'язів збоку ураження, слъзотеча або сухість ока, гіперакузія, порушення смаку). Своєрідною формою множинної МНП є синдром Толоса-Ханта, в основі якого лежить асептичний перифлебіт в області кавернозного синуса,



з ураженням волокон III, IV, V (I гілка) і VI пар ЧМН. На боці ураження з'являється інтенсивний постійний біль в області ока, надбрів'я й чола, двоїння, збіжна або розбіжна косоокість, опущення верхньої повіки, іноді – тотальна офтальмоплегія, гіпестезія в зоні іннервації I гілки трийчастого нерва.

*Порушення зору при ЦД пов'язане з патологічними змінами на різних відрізках периферичної частини зорового аналізатора: в області сітківки (діабетична ретинопатія зі зниженням зору), зорового нерва (двосторонній амавроз), хіазми (бітемпоральна геміанопсія). Пошкодження центрального відрізка зорового шляху частіше є одним із проявів цереброваскулярних ускладнень ЦД. Апоплектиформний характер зорових порушень (симетричні скотоми, геміанопсія) вимагає проведення диференціальної діагностики порушень мозкового кровообігу в басейнах середніх і задніх мозкових артерій.*



*Рис. 4.8. Хворий С-ов І. І., 56 р. Діагноз: Цукровий діабет 1 типу. Мононевропатія правого ококорухового нерва*

Із **тунельних синдромів** при ЦД найбільш часто зустрічається синдром карпального каналу з ураженням серединного й ліктьового нервів, синдром тарзального каналу зі здавлюванням великогомілкового нерва в п'ятковому каналі Ріше, метатарзалгія Мортонна з пошкодженням четвертого підошовного нерва пальців в області плюснефалангового суглоба.

**Автономна невропатія** (вісцеральна або вегетативна) багато в чому визначає перебіг захворювання й структуру смертності при ЦД.

Одним з її **клінічних проявів** є пекучі, розповсюджені, погано локалізовані, тяжкі *симпаталгії*, обумовлені порушенням симпатичної іннервації й адаптації до болю.

Клінічна картина вегетативних порушень, що виникають під час автономної нейропатії (АН), залежить від того, яка система залучена до патологічного процесу. Найбільш часто зустрічаються *кардіоваскулярні*

*порушення*, пов'язані з порушенням взаємин парасимпатичного й симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Дисфункція парасимпатичної нервової системи призводить до того, що вагус втрачає свій стримуючий вплив на ЧСС й у хворих з'являється тахікардія спокою (відсутність зміни частоти пульсу внаслідок зміни положення тіла) і ригідний серцевий ритм («фіксована» частота серцевих скорочень на певному рівні, що не змінюється під час зміни положення тіла, фізичних навантажень, відпочинку, сну тощо). Фіксована тахікардія при ЦД зазвичай погано піддається терапії адреноблокаторами.

Симпатична денервація гладкої мускулатури стінок артерій внутрішніх органів і кінцівок призводить до розвитку ортостатичної гіпотонії (зниження показників АТ на 20–30 і більше мм рт.ст. унаслідок зміни горизонтального положення тіла на вертикальне). Ортостатична гіпотонія, крім непритомності, може проявлятися головним болем і різким зниженням працездатності вранці. Інтенсивність головного болю зменшується лежачи, часто без подушки, аж до прийняття положення голови нижче тулуба. Застосування анальгетиків і гіпотензивних препаратів ефекту не дає.

Підвищення активності симпатичного відділу нервової системи, викликане парасимпатичною дисфункцією, вважається важливим чинником розвитку артеріальної гіпертензії (АГ). У дослідженні EURODIAB виявлено значний ступінь кореляції між автономною дисфункцією й підйомом диастолічного АТ. Результати досліджень останніх років продемонстрували роль ВНС у формуванні добового ритму коливання рівня АТ. Нічні показники АТ у хворих на ЦД зазвичай більш низькі, ніж денні. Відсутність зниження АТ уночі є клінічно значущим порушенням, що асоціюється з більш важким ураженням органів-мішеней і розвитком лівошлуночкової гіпертрофії, наявність якої підвищує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Підґрунтям відсутності зниження АТ уночі вважається дисбаланс симпатичної та парасимпатичної активності, що проявляється у відносній перевазі вночі симпатичної іннервації. При цьому ступінь порушення добового ритму коливання рівня АТ є пропорційним тяжкості кардіоваскулярної АН. Крім того, зниження активності ВНС розглядається як одна з причин підвищення короткочасної варіабельності АТ. Відповідно до висновків дослідження OSHAMA підвищення короткочасної варіабельності АТ стимулює прогресування ураження

органів-мішеней, а також підвищує ризик смерті кардіогенного походження.

Порушення вегетативної аферентації також різко знижує адаптаційні можливості серцево-судинної системи до фізичних навантажень і збільшує ризик розвитку безболючої ішемії міокарда та раптової коронарної смерті. Потенційними причинами й механізмами раптової смерті при кардіоваскулярній АН можуть бути порушення серцевого ритму, безболісний інфаркт міокарда, апное під час сну, кардіореспіраторна зупинка, подовження інтервалу Q-T, прихована гіпоглікемія, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, зниження рівня варіабельності ритму серця, а також серцевого викиду, тахікардія спокою, артеріальна гіпертензія, ортостатична гіпотонія.

*Гастроінтестинальна форма* автономної невропатії включає смакову гіперсалівацію, нудоту, гіпо- й атонію шлунку (гастропарез) і стравоходу, гіпомоторику кишківника, функціональний гіпоацидоз, рефлюкс-езофагіт, дисфагію, приєднання дисбактеріозу («діабетична ентеропатія»), діареї або закрепів, атонії жовчного міхура та дискінезії жовчних шляхів зі схильністю до холелітіазу, наявність реактивного панкреатиту, абдомінального болючого синдрому. Розвиток гастро-інтестинальних порушень при діабеті пов'язаний в основному з ураженням блукаючого нерва.

*Урогенітальна форма* АН може клінічно проявлятися статевими розладами й порушенням сечовипускання. Хворих турбує почуття залишкової сечі, рідко – стікання сечі краплями після сечовиділення, імпотенція. Об'єктивно проявляються порушення уродинаміки – сповільнення об'ємної швидкості потоку сечі (особливо першої половини загального об'єму), подовження часу сечовипускання, підвищення порогу потягу до сечовипускання, збільшення ємності сечового міхура й об'єму залишкової сечі після сечовиділення, що супроводжується високим ризиком розвитку сечової інфекції. Ці порушення обумовлені зниженням чутливості детрузору до нервових імпульсів, які стимулюють скорочення його волокон і спорожнювання сечового міхура. А приєднання інфекції з розвитком висхідного пієлонефриту значно прискорює прогресування ниркової недостатності при ЦД.

Еректильна дисфункція в структурі АН спостерігається приблизно в 50 % хворих на ЦД і проявляється зниженням лібідо, ретроградною еякуляцією, порушенням больової іннервації яєчок та зволоження піхви. Ці розлади, як правило, не супроводжуються зміною в крові концентрації

гонадотропінів і тестостерону. В основі еректильної дисфункції при АН лежить ураження парасимпатичних волокон крижового відділу. А порушення еякуляції пов'язане з патологією симпатичної ланки ВНС.

Ще одним важливим проявом АН є *безсимптомна гіпоглікемія* й відсутність характерних для неї адренергічних симптомів. У таких випадках у хворих може відразу розвинути гіпоглікемічна кома без відповідних провісників, що пов'язане з порушенням секреції катехоламінів, у першу чергу адреналіну, унаслідок автономної невропатії. Зазвичай такий перебіг гіпоглікемічної коми спостерігається у хворих із тривалим некомпенсованим цукровим діабетом. Ослаблення вегетативної реакції на гіпоглікемію (безсимптомна гіпоглікемія) призводить до того, що хворі припиняють її відчувати, а це створює певні труднощі для своєчасного її усунення.

При АН можуть проявлятися порушення функції зіниці й сутінкового зору, а також розлади потовиділення. Ураження симпатичних структур ВНС викликає розвиток локального гіпоангідрозу. А внаслідок зниження рівня глюкози в крові у хворих на ЦД спостерігається посилений генералізований гіпергідроз, пов'язаний з компенсаторною симпатичною активацією, спрямованою на нівелювання гіпоглікемії.

Для **діагностики** АН існує безліч тестів, що дозволяють оцінити активність симпатичного й парасимпатичного відділів ВНС.

Дослідження кардіоваскулярних рефлексів (5 стандартних тестів за Ewing) містить оцінку зміни ЧСС під час повільного глибокого дихання (6 за 1 хв), тест Вальсальви, тест Шелонга (ортостатична проба), тест 30 : 15, пробу з ізометричним навантаженням.

Для діагностики парасимпатичної недостатності досліджують зміну ЧСС під час повільного й глибокого дихання, а також під час проведення проби з тиском на очні яблука (Даніні-Ашнера) і проби Вальсальви. У нормі спостерігається прискорення ЧСС під час вдиху та зменшення ЧСС під час видиху, що зникає з прогресуванням парасимпатичної денервації. Відсутність реакції або парадоксальне прискорення серцевого ритму внаслідок натиснення на очні яблука свідчить про відносну перевагу симпатичного тону (у нормі – уповільнення пульсу й подовження інтервалу P-Q(R) на ЕКГ). Зниження співвідношення тривалості кардіоінтервалів під час проби Вальсальви (максимальна брадикардія) і після неї (максимальна тахікардія) нижче показника<sup>1,2</sup> також відображає парасимпатичну недостатність.

Для діагностики симпатичної денервації використовується тест Шелонга (ортостатична проба) і вимірювання АТ під час ізотонічного м'язового навантаження. Падіння систолічного АТ в ортостазі на 30 мм рт.ст. і більше, а також зниження серцевого викиду більше ніж на 20 %, розцінюється як прояв порушення симпатичної іннервації. При АН також відсутнє підвищення діастолічного артеріального тиску за умови стискання кисті в кулак (у нормі – підвищення не менше ніж на 15 мм рт.ст.).

Іншим методом виявлення вегетативної кардіальної невропатії є вивчення варіабельності серцевого ритму (BCP) за допомогою безперервного запису ЕКГ. Кількісну оцінку нервових і гуморальних впливів на синусовий вузол здійснюють обчисленням показників, що демонструють мінливість інтервалів RR. За даними Е. В. Соколова зі співавт., показники BCP за 24 години розглядаються як більш чутливі для ранньої діагностики вегетативної кардіальної невропатії.

**Прогноз.** За даними D. Ziegler et al. (1994), смертність серед діабетиків з кардіоваскулярною АН стає 29 % порівняно з 6 % серед пацієнтів без кардіоваскулярної АН. У хворих із субклінічною стадією кардіоваскулярної АН більш сприятливий прогноз: смертність у цій групі за 10 років становить приблизно 9,3–10,5 %.

**Діагностика діабетичної нейропатії** базується, у першу чергу, на клінічних проявах і даних інструментальних методів дослідження, які викладені вище для кожної із форм ДН окремо. Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA) скринінг ДН проводять у всіх хворих на ЦД 1-го типу через 5 років після виявлення захворювання, у хворих на ЦД 2-го типу – при встановленні діагнозу, а потім – щорічно.

**Лікування.** Основними складовими лікування діабетичної нейропатії є адекватний контроль глікемії, корекція супутніх чинників ризику (артеріальної гіпертонії, дисліпідемії), нормалізація тромбоцитарного гомеостазу, метаболічна, вазоактивна, знеболювана та відновлювана терапія.

Згідно з протоколом надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією (Наказ МОЗ України від 29. 01. 2013 № 1118 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. Цукровий діабет тип 2») профілактика виникнення хронічних ускладнень ЦД 2 типу спрямована на

усунення факторів ризику виникнення нейропатій, макро- та мікроангіопатій та повинна включати наступні складові:

1. Контроль показників глікемії, АТ, ліпідного профілю.
2. Антитромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота 75 мг на добу; в разі вираженої непереносимості ацетилсаліцилової кислоти слід використовувати клопідогрель).
3. Патогенетична терапія (альфа-ліпоєва кислота у високих дозах (2-3 рази в рік), **Актовегін** ( 2-3 рази на рік)).
4. Комплекс вітамінів групи В.
5. Симптоматична терапія больового синдрому (прегабалін або габапентин; у разі їхньої неефективності призначають трициклічні антидепресанти або дулоксетин, або комбінацію дулоксетин+прегабалін).
6. Фізіотерапевтичне лікування.
7. Лікувальна фізкультура.

Цільовими показниками компенсації порушення вуглеводного обміну у хворих на ЦД є глікемія натще – 5,1–6,5 ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну – 6,1–7,5% (М.Д. Тронько, 2005). Для досягнення необхідного рівня цукру в крові й глікозильованого гемоглобіну застосовуються цукрознижувальні препарати в адекватно підібраних дозах та інсулінотерапія. Висновки 20-літнього дослідження у хворих на ЦД II типу (UKPDS) свідчать про те, що зниження рівня глікозильованого гемоглобіну < 7,0 % на один відсоток зменшує ризик мікросудинних ускладнень на 35 %, усіх ускладнень на 25 % і сприяє зниженню рівня смертності на 25 %. Особливої уваги заслуговують підходи щодо контролю метаболізму глюкози у хворих із мозковим інсультом. Досвід, накопичений у результаті проведення багатоцентрових проспективних клінічних досліджень, свідчить про те, що необхідний постійний і суворий контроль цукру в крові протягом гострого періоду церебральної ішемії, особливо в пацієнтів, які страждають на ЦД. Відомо, що й гіпер-, і гіпоглікемія негативно впливають на результат мозкового інсульту.

Слід зазначити, що досягнення постійної компенсації СД є необхідною, але недостатньою умовою попередження й лікування ДН. Для хворих на ЦД II типу це особливо суттєво, оскільки за умови відповідного захворювання тканинні обмінні порушення детерміновані генетично й зберігаються постійно, навіть в умовах контрольованої глікемії. Отже, про-

ведення терапії, спрямованої на покращення метаболізму й гемодинаміки нервової тканини, патогенетично обґрунтовано.

З метою нормалізації нейрометаболічних процесів при ЦД протягом останніх років в Україні та інших країнах світу найбільш широко використовуються препарати  $\alpha$ -ліпоевої (тіоктової) кислоти (берлітін, еспа-ліпон). Альфа-ліпоевій кислоті (АЛК) притаманна потужна антиоксидантна дія, що сприяє покращенню енергетичного метаболізму нервової тканини, збільшенню продукції АТФ і трансмембранного транспорту іонів внаслідок активації мітохондріальних окисних процесів. Експериментально доведено, що важливою заслугою АЛК є її вплив на збільшення вмісту в нерві нейротрофічних чинників, насамперед чинника росту нерва. На клінічному матеріалі показано, що АЛК покращує внутрішньоклітинну утилізацію глюкози, зменшує інсулінорезистентність, нормалізує вміст NO і збільшує синтез захисних пептидів групи теплового шоку. Ефективність  $\alpha$ -ліпоевої кислоти було доведено міжнародними рандомізованими плацебо-контрольованими дослідженнями ALADIN I, II, III, ORPIL, DECAN, проведеними з 1995 до 2001 року. Оптимальним вважається призначення на початку лікування внутрішньовенного краплинного введення АЛК у дозуванні 600 мг на добу впродовж 2-х тижнів з подальшим переходом на таблетований прийом у дозуванні 600 мг на добу протягом 1–2 місяців.

У комплексній терапії діабетичної нейропатії широко використовуються вітаміни А, С, Е, яким притаманна антиоксидантна дія, а також комплекси вітамінів В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> (нейрорубін, нейробіон, мільгамма), що мають нейротропну та знеболювальну активність. Використання вітамінів групи В сприяє покращенню метаболічних процесів, зменшенню больового синдрому й посиленню відновлювальних процесів у нервовому волокні. Мультивітамінні комплекси також застосовують спочатку внутрішньом'язово впродовж 14 днів, а потім у таблетованій формі протягом 1–2 місяців.

*Високоефективним метаболічним препаратом є Актовегін, в основі фармакологічної дії якого лежить підвищення внутрішньоклітинного транспорту й утилізації глюкози та кисню, не впливаючи на інсулінові рецептори, а також активація внутрішньоклітинного метаболізму й процесів аеробного окислювання, що сприяє стабілізації енергетичного потенціалу клітин. Актовегіну*

*притаманна потужна антиоксидантна, нейрометаболічна дія. Препарат здатний значно покращувати мікроциркуляцію й ендотеліальну функцію. Призначається Актосегін до 2 г на добу внутрішньовенно №10 з подальшим прийомом пероральних лікарських форм до 2 місяців. Проведено міжнародне багаточентрове плацебо-контрольоване дослідження ефективності Актосегіну у хворих на ЦД II типу з проявами діабетичної поліневропатії, у результаті якого доведено суттєве покращення стану хворих, зменшення проявів ДПНП, за даними шкал TSS та NIS-LL, вірогідне покращення стану вібраційної чутливості за даними біотензіометра, що дало підставу включити Актосегін до рекомендацій Європейської Асоціації діабетологів щодо лікування ДПНП (D.Ziegler et al., 2009).*

Терапія мікро- й макроангіопатій включає призначення пентоксифіліну (трентала), дія якого полягає в нормалізації кровотоку на капілярному рівні за рахунок покращення агрегаційних властивостей крові, зниження її в'язкості та підвищення здатності еритроцитів до деформації. Пентоксифілін сприяє виведенню продуктів метаболізму й токсинів, збільшенню обсягу циркулюючої рідини та нормалізації діурезу. Пролонгована форма пентоксифіліну (трентал-400, флекситал-400, вазоніт-600) дозволяє створити тривале й більш рівномірне насичення препаратом. Однак застосування тренталу є обмеженим у хворих з діабетичною ретинопатією через небезпеку крововиливів.

Для покращення мікроциркуляції також можливе застосування дипіридамолу (курантилу) та тиклідю, що мають антиагрегантні властивості й переважно периферичну судинорозширювальну дію, тому найбільш ефективні під час дистальних форм ДН.

*З метою покращення та прискорення відновлення мієлінової оболонки й аксонального транспорту при всіх периферичних формах ДН доцільно використовувати препарати нейрорепаративної дії – нуклеотидні комплекси (Келтікан, нислео-ЦМФ). Репаративні можливості келтікану обумовлені тим, що він містить два нуклеотиди (ЦМФ та УТФ), які не синтезуються в організмі, але відіграють важливу роль у процесах синтезу нуклеїнових кислот, ліпідів та протеїнів, що є необхідним для синтезу мієлінової оболонки й аксональних білків. Проведені рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження довели, що келтікан сприяє підвищенню швидкості*



*проведення імпульсу нервовим волокном, значному збільшенню діаметра волокна, мієлінової оболонки й аксону. Келтікан використовують у дозуванні по 1 капсулі 3 рази на день упродовж 1–2 місяців.*

Для лікування й профілактики діабетичної енцефалопатії використовуються нейропротектори (цитиколін, церебrolізін, **Актовегін**), вазоактивні препарати з переважною центральною дією: кавінтон, серміон (ніцерголін), німодипін (німотоп), ноотропи, антиоксиданти, а також інстенон – препарат з комбінованою (ноотропною й вазодилатуючою) дією.

Під час лікування артеріальної гіпертонії у хворих на ЦД перевага надається інгібіторам АПФ і блокаторам кальцієвих каналів. У дослідженні HOPE виявлено, що застосування інгібітору АПФ сприяє зменшенню числа всіх випадків серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД на 25 %, інфаркту міокарда – на 22 %, інсульту – на 33 %, серцево-судинної смертності – на 37 %, загальної смертності – на 24 %. Результати досліджень EUROPA і PERSUADE також переконливо підтвердили ефективність периндоприлу (інгібітору АПФ) для зниження ризику серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД. Призначення сечогінних препаратів при ЦД для лікування супутньої артеріальної гіпертензії обмежено через побічні ефекти, які можуть потенціювати розвиток гострої декомпенсації метаболізму. На думку дослідників, рівень АТ у хворих на ЦД не повинен перевищувати 130/85 мм рт.ст.

З метою лікування гіперхолестеринемії при ЦД доцільно використовувати статини (симвастатин, аторвастатин) у дозуванні 20–40 мг на добу, ефективність яких продемонстровано 5-ма великими дослідженнями (4S, CARE, LIPID, MIRACH, HPS). Показано також використання фібрату 3-го покоління – ліпанору, що не тільки має гіполіпідемічну дію, але й позитивно впливає на реологічні і коагуляційні властивості крові, знижує рівень фібриногену та протромбінового індексу, зменшує в'язкість крові і адгезивність тромбоцитів. Крім того, препарат підвищує толерантність до глюкози. Цільовими показниками вмісту ліпідів у хворих на ЦД є: рівень холестерину ліпопротеїдів низкої щільності  $\leq 3,0$  ммоль/л, холестерину ліпопротеїдів високої щільності  $\geq 1,2$  ммоль/л, тригліцеридів  $\leq 1,7$  ммоль/л.

Важливою умовою ефективності протибольової терапії при діабетичній нейропатії є компенсація глікемії, застосування активної метаболічної терапії, препаратів з нейропротекторною дією, вітамінів групи В. Для зменшення больового синдрому під час ДПНП доцільно застосовувати антиконвульсанти – прегабалін або габапентин. Лікування прегабаліном починають із дози 75 мг на добу із поступовим збільшенням дозування (максимальна доза 600 мг на добу за 2 прийоми). У разі неефективності терапії можливий перехід на трициклічні антидепресанти, або селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніна та норадреналіна (дулоксетин), або комбінація дулоксетин+прегабалін.

Лікування гострих нервово-психічних розладів, що ускладнюють перебіг ЦД, спрямовано, у першу чергу, на нормалізацію порушеного метаболізму, оскільки ліквідація гострої декомпенсації обміну речовин спричиняє відновлення свідомості й регресування осередкової неврологічної симптоматики.

Фізичні методи лікування ДН включають гіпербаричну оксигенацію, фототерапію, магнітотерапію, електрофорез із прозерином та судинними препаратами, діадинамічні струми на дялінку симпатичного стовбура, електростимуляцію паретичних м'язів, голкорефлексотерапію та інші немедикаментозні методи терапії. Протипоказаннями до використання будь-яких фізичних методів лікування ДН є важкий стан хворого, обумовлений соматичною патологією, і важка декомпенсація метаболізму.

## 4.2. Гіперінсулінізм

Гіперінсулінізм – це патологічний стан, що характеризується розвитком нападів гіпоглікемії внаслідок посиленої секреції інсуліну, які проходять після негайного ендogenousого її нівелювання або введення розчинів глюкози.

За **етиологією** виділяють первинний (панкреатичний) і вторинний (непанкреатичний) гіперінсулінізм (ГІ). Первинний ГІ, який у медичній літературі іноді номінується гіпоглікемічною хворобою, пов'язаний з первинним ураженням підшлункової залози (доброякісні або злоякісні інсуліноми, гіперплазія  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців тощо). Розвиток інсуліном є основною (до 90 %) причиною всіх випадків панкреатичного

ГІ. Серед інших причин потрібно назвати мікроаденоматоз  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців. Слід зазначити, що інсулінома й гіперплазія підшлункової залози можуть зустрічатися, як ізольовано, так і в рамках множинного ендокринного аденоматозу I типу (МЕН-I) – спадкоємного захворювання, яке характеризується утворенням множинних пухлин ендокринних залоз.

Розвиток вторинного ГІ, або симптоматичної гіпоглікемії, обумовлений різними екстрапанкреатичними причинами, у тому числі патологією нервової системи: патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи та/або вегетативна дисфункція, психічні травми, церебральні інфекції, черепно-мозкові травми та інші патологічні стани, які можуть викликати підвищену реактивність  $\beta$ -клітин панкреатичних острівців.

**Патогенез** ураження нервової системи при ГІ тісно зв'язаний із гіпоглікемією й посиленням процесів катаболізму та мобілізації глюкози, які розвиваються внаслідок періодичного імпульсивного викиду в загальну систему кровообігу надмірної кількості інсуліну, його попередників і споріднених пептидів (проінсуліну, С-пептиду). Зменшення концентрації глюкози в плазмі крові нижче за критичний рівень призводить до вуглеводного голодування всіх тканин організму.

Відомо, що головний мозок використовує до 20 % всієї глюкози, яка потрапляє до організму. Однак його клітини не мають власних запасів енергоємних субстратів, їхній енергетичний метаболізм цілком залежить від рівня глікемії в крові, що проходить. У нейронах відбувається розщеплення глюкози до пірувату з подальшим окислюванням останнього в циклі трикарбонових кислот Кребса й одночасним фосфорилуванням АДФ до АТФ. Безперерйне постачання нейронів макроергічними сполуками (АТФ) необхідне для функціонування калій-натрієвого насоса й комплексу мембранних ферментів, що забезпечують виведення в позаклітинний простір іонів натрію та повернення в клітину іонів калію. Нестача і кисню, і глюкози рівною мірою призводить до порушення внутрішньоклітинного енергетичного метаболізму й розвитку енергодефіциту, який спричиняє припинення функціонування іонного насоса та порушення внутрішньоклітинного іонного гомеостазу. Втрата клітиною іонів  $K^+$  та перевантаження клітин іонами  $Na^+$  і  $Ca^{2+}$  викликає зміну електричного заряду мембран нейронів і перешкоджає генерації

ними ритмічних потенціалів дії, що є основою функціональної активності клітин головного мозку.

Подальше перевантаження нейронів іонами натрію та кальцію ушкоджує клітинні мембрани й внутрішньоклітинні структури, посилює розлади метаболічних та енергетичних внутрішньоклітинних процесів, що в остаточному підсумку призводить до загибелі нейронів. Патофізіологія порушення функціональної активності й ушкодження клітин мозку при гіпоглікемії порівняна з патологічною дією гострої й хронічної ішемії та гіпоксії. Однак, на відміну від гіпоксичного стану, при гіпоглікемії практично завжди зберігається можливість компенсаторної мобілізації глюкози з депо за умов нормального функціонування відповідних регуляторних систем (нейроендокринної, вегетативної, гуморальної), що суттєво відрізняє ці два стани.

Слід зазначити, що за фізіологічних умов для корекції гіпоглікемічного стану в організмі запускається система контрінсулярного захисту, у якій важливу роль відіграють кортикостероїди (кортизол) і катехоламіни (адреналін, норадреналін). Вони посилюють гліколіз, глікогеноліз, інгібують вивільнення інсуліну та збільшують секрецію глюкагону. Однак тривала зміна концентрації катехоламінів, індукована гіпоглікемією, у подальшому може викликати порушення судинного тонуусу і розлади гемодинаміки мозку, що підсилює функціональні порушення нейронів та надалі сприяє виникненню дрібновогнищевих змін церебральних структур атрофічного й дегенеративного характеру.

Таким чином, необхідною умовою нормальної життєдіяльності нейронів є постійне, безперебійне забезпечення їх киснем і глюкозою. Отже, гіпоглікемія є центральною ланкою патогенезу ураження нервової системи при всіх формах гіперінсулінізму.

Поліморфізм **клінічних проявів**, які спостерігаються при ГІ, пов'язаний зі швидкістю розвитку, частотою виникнення й тяжкістю гіпоглікемій, а також індивідуальною чутливістю нервової тканини до коливань рівня глюкози в крові. У середньому у хворих з ГІ рівень глікемії перебуває в межах від 1 до 2,5 ммоль/л.

Відповідно до класифікації, запропонованої І. Г. Рудаковою (1998), основними неврологічними проявами ГІ є:

1. Гіпоглікемічна дисметаболічна енцефалопатія.
2. Гострі нервово-психічні порушення, що розвиваються при гіпоглікемічних пароксизмах:

- без розладу свідомості (вегетативні пароксизми);
- з порушенням свідомості різного ступеня виразності;
- з психічними порушеннями;
- з моторними феноменами стовбурово-підкіркової локалізації;
- змішаного характеру.

### 3. Дистальна сенсомоторна поліневропатія.

У 80–90 % випадків у хворих із ГІ розвивається *гіпоглікемічна енцефалопатія*, провідним синдромом якої є *когнітивні порушення*, що представлені недостатньою довільною увагою та порушенням короткочасної пам'яті. Хворі скаржаться на неуважність, труднощі зосередження, швидко виснаженість психічної активності, порушення короткочасної пам'яті від легкої гіпомнезії (під час легкого перебігу ГІ) до вираженого псевдодементного синдрому (у разі важкої форми ГІ). Когнітивні розлади при ГІ відзначаються стійкістю. Вони можуть зберігатися в періоді між нападами та після видалення інсуліном, а за інтенсивністю корелюють із тяжкістю ГІ, частотою виникнення й тривалістю гіпоглікемічних пароксизмів.

Достатньо часто в клінічній картині гіпоглікемічної енцефалопатії зустрічається *вегетативна дисфункція перманентного типу*, що проявляється гіпергідрозом, тахікардією, блідістю шкірних покривів, гіперсалівацією, коливаннями АТ. Виникнення вегетативних порушень пов'язано зі стресорним підвищенням активності симпатoadреналової системи за умов гіпоглікемії.

Нерідко у хворих на ГІ спостерігається *цефалгічний синдром*, більшою мірою обумовлений вазомоторними порушеннями, пов'язаними з підвищенням рівня катехоламінів у крові, а також вегетативною дисфункцією. Головний біль носить пульсуючий або стискаючий характер і має лобово-скроневу локалізацію.

Осередкова неврологічна симптоматика у хворих на ГІ зазвичай бідна, має минулий характер і реєструється у зв'язку з тривалими глибокими гіпоглікемічними комами. При цьому переважають симптоми ураження підкірково-стовбурово-мозочкової області: *мозочково-атактичний синдром* (м'язова гіпотонія, статико-координаторні порушення, інтенційний тремор), *вестибулярні порушення* (запаморочення, ністагм), *гіперкінези* (хореоатетодний або балістичний гіперкінез), *симптоми ураження стовбура мозку* (дизартрія, окорухові порушення), *зорові порушення* (скотоми, фото-

псії). Слід зазначити, що після нормалізації рівня глюкози в крові осередковий неврологічний дефіцит практично повністю регресує, зрідка залишаючи резидуальний дефект.

*Гострі нервово-психічні розлади* (ГНПР) при ГІ спостерігаються практично в 100 % випадків, тому є клінічним еквівалентом гіпоглікемічних пароксизмів. Гіпоглікемічні пароксизми при ГІ найбільш часто розвиваються вранці до сніданку або вдень на тлі психоемоційного чи фізичного навантаження у зв'язку з тривалою перервою між прийомами їжі. Широке розмаїття клінічної симптоматики гіпоглікемічних пароксизмів при ГІ, що проявляється різними пароксизмальними неврологічними розладами, є основною причиною діагностичних помилок, частота яких, на думку клініцистів, становить понад 90 %.

ГНПР, що протікають без порушення свідомості, характеризуються вегетативними розладами пароксизмального типу, які патогенетично пов'язані з підвищенням у крові рівня катехоламінів і кортизолу у відповідь на гіпоглікемію. *Гіпоглікемічні вегетативні пароксизми* відрізняються клінічним поліморфізмом, частіше розвиваються вночі або вранці, тривають від декількох хвилин до 1–2 годин і проявляються мігреноподібним варіантом, симпатoadреналовим варіантом (ознобоподібне тремтіння, тахікардія, підвищення АТ, невмотивована тривожність і відчуття страху смерті), вагоінсулярним варіантом (різка слабкість, адинамія, артеріальна гіпотонія, брадикардія, гіперсаливація, гіпергідроз) і змішаним варіантом. На початку захворювання вегетативні пароксизми здебільшого клінічно яскраві. Протягом прогресування хвороби й збільшення кількості перенесених гіпоглікемічних ком вегетативна симптоматика «тьмяніє», що, на думку дослідників, пов'язано з розвитком феномена «адаптації до надлишку інсуліну» й/ або зниженням чутливості глюкозорецепторів гіпоталамуса в результаті повторних гіпоглікемій.

У частини хворих на ГІ ГНПР відзначається *розладом свідомості* різного ступеня тяжкості (сомноленція, оглушення, сопор і кома). При цьому порушення свідомості можуть або поступово наростати від сомноленції до коми, або виникати раптово до певного рівня порушення без подальшого збільшення. У разі порушення свідомості не більше рівня оглушення хворі скаржаться на труднощі ранкового пробудження, загальмованість, млявість, незв'язність мови, в'язкість мислення, зниження психічної

активності. Гіпоглікемічні коми при ГІ за глибиною найбільш часто відповідають I–II ступеню тяжкості згідно з класифікацією А.Н. Коновалова (1982). Коми при ГІ можуть мати провісників у вигляді вегетативних розладів, оглушення, гіперсомнії, сутінкових станів і супроводжуватися різноманітними моторними феноменами.

*Тонічні моторні феномени* при гіпоглікемічних пароксизмах спостерігаються у половини хворих на ГІ, можуть поєднуватися із прогресуючим порушенням свідомості та проявляються адверсивними судомами очей і голови, тонічними судорожними позами, короткочасними клонічними феноменами. Іноді спостерігаються епізоди *моторних автоматизмів*, що проявляються паморочним порушенням свідомості в поєднанні з виконанням цілеспрямованих дій, які надалі повністю амнезуюються. Значно рідше в структурі гіпоглікемічних пароксизмів розвивається *підкірковий гіперкінетичний синдром*, що проявляється хореоатетоїдним або балістичним гіперкінезом на тлі оглушення або сопору. Напади з моторним феноменом тривають від декількох хвилин до декількох годин і часто помилково діагностуються як епілептичні напади. Однак на *відміну від епілептичних нападів* поява моторних феноменів при ГІ ніколи не буває раптовою, завжди має провісників у вигляді слабкості, загальмованості, сонливості. Напади провокуються тривалою харчовою депривацією, а рухові феномени нестереотипні й асиметричні. На ЕЕГ і під час, і після нападу типова епілептична активність відсутня. Ефекту від застосування антиконвульсантів не спостерігається, а введення глюкози дає негайний позитивний ефект.

У багатьох хворих на ГІ вранці до сніданку або після тривалої перерви між прийомами їжі можуть розвиватися *психічні розлади*. Під час таких нападів свідомість зберігається, але з'являються дезорієнтація в просторі й часі, дереалізація, ясні конфабуляції, психомоторне порушення із психоафективною й гіпермоторною симптоматикою, агресією, злістю. Хворі кричать, загрожують, качаються на підлозі, пручаються, коли їм надають допомогу. Застосування седативних і психотропних засобів не ефективно, але введення глюкози швидко нівелює напад.

Ураження периферичної нервової системи при ГІ зустрічається значно рідше у вигляді *поліневропатичного синдрому*, що характеризується вегетативними, сенсорними й моторними синдромами в дистальних відділах кінцівок. Завдяки ЕНМГ-дослідженню лише в частини хворих виявлено

зниження швидкості проведення імпульсу й збільшення резидуальної латентності на моторних волокнах, що свідчить на користь сегментарної демієлінізації.

**Діагностика** ГІ містить у собі вивчення анамнезу захворювання й характеру нападів. Важливе значення має наявність гіпоглікемії під час нападу, зв'язок нападу із затримкою прийому їжі, швидке невілювання нападу введенням глюкози.

Лабораторна діагностика ГІ ґрунтується на дослідженні в крові рівня імунореактивного інсуліну, С-пептиду й глюкози. У разі виявлення гіпоглікемії, нижчої за показник 2 ммоль/л, необхідно проводити провокаційний тест – проби з 72-годинним голодуванням, під час якого повністю виключається прийом їжі зі збереженням питного режиму. Зазначений тест провокує розвиток нападу через кілька годин.

Найбільшої уваги заслуговує інтерпретація ЕЕГ у зв'язку з необхідністю диференціальної діагностики пароксизмальних станів при ГІ. Зміни ЕЕГ у хворих на ГІ не мають специфічних особливостей, залежать від частоти та тяжкості гіпоглікемічних ком і проявляються домінуванням над фоною ЕЕГ  $\beta$ -активності, зглаженістю зональних розподілів, збільшенням індексу повільнохвильової активності, зниженням реактивності на функціональні проби, появою пароксизмальної генералізованої повільнохвильової активності. Типової епілептичної активності на ЕЕГ при ГІ не реєструється ні під час нападу, ні в період між нападами. Під час проведення проби з голодуванням на ЕЕГ поступово зникає альфа-ритм, з'являється високоамплітудна пароксизмальна повільнохвильова активність, іноді з'являються трифазні хвилі, відсутні між нападами.

Використання методів нейровізуалізації мозку (КТ і МРТ) надає неспецифічну інформацію, яку потрібно оцінювати з урахуванням віку хворого й супутньої патології.

**Лікування.** Єдиний ефективний метод лікування неврологічних порушень при ГІ – радикальне видалення інсуліном. Для припинення всіх видів нападів рекомендовано введення глюкози або прийом їжі, багатой на вуглеводи. Для лікування неврологічних ускладнень застосовуються препарати нейрометаболічної, антиоксидантної дії та судинні засоби. Однак використання цих препаратів є ефективним тільки за умов корекції гіпоглікемії.



## 5. Захворювання щитовидної залози

У структурі нейроендокринних патологічних станів особливе місце посідають неврологічні розлади внаслідок дисфункції щитовидної залози. Це обумовлено високим рівнем захворюваності, тиреоїдною патологією в різних країнах світу, різноманітністю та тяжкістю ураження нервової системи при всіх формах тиреопатій, що сприяє значному погіршенню прогнозу захворювання і якості життя пацієнтів. Збільшення частоти виникнення тиреопатій в Україні, що спостерігається в останні роки, пов'язано зі зміною екологічної й соціально-економічної ситуації в країні, йододефіцитом, негативним порушенням харчування серед населення, зростанням частоти аутоімунних хвороб, наслідками аварії на Чорнобильській АЕС, а також з покращенням діагностики цієї патології.

**Анатомо-функціональні особливості тиреоїдної системи.** Щитовидна залоза виробляє три види гормонів: трийодтиронін, тироксин і тиреокальцитонін. Роль *трийодтироніну* й *тироксину* залежить від вікових змін в організмі людини. У період внутрішньоутробного розвитку й раннього дитинства ці гормони сприяють розвитку кісток (остеогенез) і нервової тканини (особливо головного мозку). У дорослої людини, у зв'язку зі сформованими вже нервовою системою й кістяком, основна роль гормонів щитовидної залози полягає в регуляції інтенсивності обміну речовин й енергетичних процесів організму. Встановлено, що тиреоїдні гормони беруть участь у модуляції процесів, які протікають у клітинному ядрі, мітохондріях і клітинній мембрані; стимулюють синтез АТФ-залежних ферментів, що спричиняє активізацію транспорту амінокислот й енергетичних субстратів (глюкози) через клітинну мембрану; сприяють активізації окисних процесів, обміну білків, жирів і вуглеводів на клітинному рівні; впливають на швидкість виходу з клітин іонів натрію й надходження в них іонів калію. Гормон *тиреокальцитонін* разом з гормонами паращитовидних залоз регулює гомеостаз кальцію й фосфору в організмі, що має важливе значення у формуванні й функціонуванні кісткової тканини, росту кістяка й зубів.

Щитовидна залоза також відіграє важливу роль у функціонуванні всієї складної системи нейроендокринної регуляції в організмі. Тиреоїдні гормони впливають на роботу надниркових залоз, чоловічих і жіночих статевих залоз, стимулюють діяльність центральної нервової системи, беруть участь у регуляції утворення грудного молока. Своєю чергою,

діяльність щитовидної залози перебуває під постійним контролем, з одного боку, нервової системи, зокрема гіпоталамуса, з другого – контролюється за допомогою рівня тиреоїдних гормонів у периферичній крові за механізмом негативного зворотного зв'язку. Гіпоталамус, який є основним регулятором гомеостазу, сприймає та переробляє всі сигнали, що надходять із зовнішнього й внутрішнього середовищ. Одержана інформація в подальшому за допомогою синтезу тиреотропін-релізінг-гормону передається гіпофізу, який, своєю чергою, приймає повідомлення й за допомогою секреції тиреотропного гормону регулює роботу щитовидної залози й, відповідно, вироблення тиреоїдних гормонів. З вивільненням гормонів щитовидної залози активність гіпофізу гальмується (за механізмом негативного зворотного зв'язку) і в певний момент система набуває рівноваги: виробляється стільки гормонів, скільки потрібно для підтримки нормальної діяльності організму в певних умовах. Існують дані про значення катехоламініргічних структур як чинників, що активують діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи на всіх рівнях. Встановлено, що гіпоталамус може впливати на щитовидну залозу парагіпофізарно через симпато-адреналову систему шляхом підвищеної продукції катехоламінів (Р. П. Полторацький, 1998).

Серед багатьох класифікацій захворювань щитовидної залози для невролога має клінічне значення та, яка створена з урахуванням рівня тиреоїдних гормонів у периферичній крові. Залежно від цього прийнято розрізняти:

- тиреотоксичний синдром (тиреотоксикоз) – патологія, обумовлена тривалим підвищеним умістом тиреоїдних гормонів щитовидної залози в крові й тканинах організму;
- гіпотиреоз – патологія, пов'язана зі зниженою секрецією тиреоїдних гормонів щитовидної залози;
- захворювання щитовидної залози, що протікають на тлі еутиреозу;
- рак щитовидної залози – злоякісне переродження тканини залози.

Активна роль тиреоїдних гормонів у різноманітних метаболічних процесах, які протікають в організмі, обумовлює той факт, що всі порушення еутиреозу стають пусковим механізмом ланцюга патологічних процесів, результатом яких є розвиток поліорганної патології з переважним ураженням судинної та нервової систем на всіх рівнях. При цьому

неврологічна симптоматика в більшості випадків виходить на перший план, нерідко формуючи ядро клінічної картини захворювання.

Основними **патогенетичними механізмами** формування неврологічного дефіциту за умов порушення функції щитовидної залози є:

- патологічні коливання рівня тиреоїдних гормонів у периферичній крові. В організмі, що росте й формується, за умов дефіциту тиреоїдних гормонів спостерігається неповноцінний розвиток мозкової речовини. А зниження рівня тиреоїдних гормонів в організмі, що вже сформувався, викликає функціональне та/або органічне ураження нервової системи внаслідок різкого пригнічення енергетичних й анаболічних процесів у клітинах мозку. Надлишок тиреоїдних гормонів призводить до підвищеної збудженості нервової системи з відповідною клінічною симптоматикою;

- порушення обмінних процесів в організмі;

- порушення регуляції судинного тонуусу й гемодинаміки;

- розвиток аутоімунних порушень, які, з одного боку, є етіологічним чинником виникнення тиреоїдної патології (аутоімунний тиреоїдит), з другого – можуть призводити до структурно-функціонального пошкодження нервових структур і формування неврологічного дефіциту незалежно від порушень тиреоїдного статусу;

- механічне здавлювання нервів і сплетінь мукоїдним набряком (тунельні синдроми при гіпотиреозі) або механічний тиск на нерви й сплетіння щитовидної залози, збільшеної в розмірах (при утворенні вузлів).

Слід відзначити, що в перші роки хвороби неврологічний дефіцит за умови патології щитовидної залози носить функціональний характер, тому може швидко зменшуватися внаслідок корекції ендокринних порушень. Зі збільшенням тривалості та тяжкості тиреопатій неврологічна симптоматика набуває ознак органічного ураження й може довгостроково зберігатися навіть після досягнення еутиреозу.

## **5.1. Тиреотоксикоз**

Тиреотоксикоз – це стан, розвиток якого обумовлений порушенням еутиреозу вбік посилення продукції тиреоїдних гормонів та їхньої периферичної дії. Наявність синдрому тиреотоксикозу характерно для дифузного токсичного зобу (ДТЗ), або хвороби Грейвса, токсичної

аденоми щитовидної залози, багатовузлового токсичного зобу, тиреотоксичного кризу або коми. Слід зазначити, що гіпертиреоз може бути проявом також певних форм тиреоїдитів, пухлин, передозування препаратами тиреоїдних гормонів чи йоду тощо. За даними ВООЗ близько 60 % усіх випадків тиреотоксикозу припадає на дифузний токсичний зоб (ДТЗ).

**Дифузний токсичний зоб** (тиреотоксикоз, Базедова хвороба, хвороба Грейвса) – багатосистемне захворювання аутоімунного генезу, в основі якого лежить гіперфункція щитовидної залози (гіпертиреоз), що супроводжується її гіперплазією (дифузним збільшенням). Захворювання частіше виникає у віці від 20 до 50 років, переважно в жінок. Співвідношення кількості хворих жінок і чоловіків складає 10–12:1.

**Етіологія й патогенез.** Сьогодні дифузний токсичний зоб розглядають як генетично детерміноване аутоімунне захворювання, що розвивається у зв'язку з генетичним дефектом імунної системи. Результат аутоімунних порушень – вироблення антитіл, які стимулюють діяльність щитовидної залози. Пусковим механізмом у розвитку ДТЗ є порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів з надлишковою секрецією тироксину в судинне русло, а також активація реверсії тироксину в трийодтиронін у клітинах тиреочутливих тканин.

Ураження нервової системи при дифузному токсичному зобі пов'язано як з безпосереднім впливом надлишку тиреоїдних гормонів на клітини мозку, периферичні нерви та м'язи, так і з процесами, обумовленими гіпертиреозом – дефіцитом енергетичного обміну в нейронах унаслідок збільшення внутрішньоклітинного споживання кисню й глюкози, аутоімунними процесами та ін.

У **клінічній картині** ДТЗ тісно переплітаються ендокринні синдроми й неврологічна симптоматика. Вплив надлишку тиреоїдних гормонів на клітини мозку в першу чергу призводить до розвитку симптоматики *неврастенічного синдрому*, що характеризується своєрідним поєднанням гіперастенічних (підвищена нервова збудливість, занепокоєння, почуття внутрішнього напруження, нав'язливі страхи, безсоння, прискорена мова, лабільність настрою, посилення моторики тощо), астенічних (слабкість, стомлюваність, зниження працездатності, неухважність, втрата здатності концентрувати увагу) і депресивних симптомів. Змінюється поведінка

хворих, вони не можуть сидіти спокійно, поспішають, але не доводять до кінця почате, у розмові постійно «перескакують» з однієї думки на іншу. У хворих літнього віку може виникати синдром загальмованості та депресії, що має назву «апатичний тиреотоксикоз». Досить характерні для тиреотоксикозу *фобічні прояви* – кардіофобія, клаустрофобія, соціофобія.

Серед *вегетативних порушень* спостерігається надмірна пітливість, підвищення теплопродукції й тепловіддачі, раннє посивіння та випадіння волосся, ламкість нігтів, потоншення шкіри, червоний стійкий дермографізм. Хворі скаржаться на постійне відчуття жару, краще переносять холод, ніж тепло. Характерним симптомом є прогресивне схуднення за умови збереженого або посиленого апетиту, що відрізняє дифузний токсичний зоб від численних захворювань, які супроводжуються схудненням.

У відповідь на фізичне або психоемоційне навантаження можуть виникати *симпто-адреналові пароксизми (панічні атаки)*, які супроводжуються тахікардією, підвищенням артеріального тиску, зблідненням шкірних покривів, сухістю в роті, посиленням пиломоторного рефлексу, виникненням ознобоподібного тремтіння, мерзлякуватістю кінцівок. Для хворих у період нападу характері тяжкі переживання, невмотивований страх смерті. Такі стани звичайно тривають від декількох хвилин до однієї години й можуть припинитися або самостійно, або після застосування седативних препаратів, транквілізаторів, адреноблокаторів. З прогресуванням ДТЗ клінічна картина панічних атак зазвичай «блідне», втрачає барвистість і гостроту.

Раннім проявом дифузного токсичного зобу є *тремтливий гіперкінез* як варіант посиленого фізіологічного тремору, що зберігається й у стані спокою, і в русі, має нерегулярний дрібнорозмашистий характер і посилюється внаслідок емоційної напруги. Зазвичай тремор охоплює руки (симптом Марі), повіки, а іноді й усе тіло («симптом телеграфного стовпа»). У його походженні відіграє роль синхронізація потенціалів дії рухових одиниць м'язів, що зростає під час стомлення. У правшів у провідній руці тремор є менш вираженим, оскільки в моторній зоні кори головного мозку домінантної півкулі є більша кількість рухових клітин, які контролюють кожен м'яз, ніж у субдомінантній півкулі, що й перешкоджає виникненню синхронізації. У лівшів та амбідекстрів така залежність відсутня.

Уже на етапі маніфестації ДТЗ виникають різні варіанти порушень збоку нервово-м'язової системи: гострі та хронічні тиреотоксичні міопатії, міастенія з тиреотоксикозом, періодичний тиреотоксичний параліч тощо.

*Тиреотоксична гіпокаліємічна міоплегія* (синдром Окінака) характеризується раптовими нападами генералізованої м'язової слабкості, що виникають, як правило, зранку після відпочинку, охоплюють м'язи ніг, тулуба, дихальні м'язи й супроводжуються фасцикуляціями, підвищенням механічного збудження м'язів, парестезіями та зниженням сухожилкових рефлексів. Патогенетичною основою виникнення періодичного паралічу при ДТЗ є гіпокаліємія, що розвивається внаслідок підвищеного надходження іонів калію до м'язових клітин у результаті високої активності АТФ-залежного натрій-калієвого мембранного насоса при надлишковій бета-адренергічній його стимуляції в умовах гіпертиреозу.

*Міопатичний синдром* при дифузному токсичному зобі характеризується слабкістю переважно проксимальної мускулатури, розвитком дифузних гіпотрофій, наявністю в уражених м'язах фасцикуляцій, посиленням глибоких сухожилкових рефлексів. Виникнення міопатій пов'язане з безпосереднім впливом надлишку тиреоїдних гормонів на скелетну мускулатуру.

*Міастенічний синдром* при тиреотоксикозі зустрічається в 30 разів частіше, ніж у загальній популяції, а в третини хворих передєє клінічній маніфестації гіпертиреозу. Проявляється у вигляді патологічної м'язової стомлюваності за умови позитивної прозеринової проби. Згідно з даними А. Г. Санадзе і співавт. (1985) у патогенезі цього синдрому основна роль належить аутоімунним порушенням секреції ацетилхоліну.

Більш ніж у половини хворих з ДТЗ розвиваються *очні симптоми*. Так, після погляду вниз з'являється ділянка склери між верхньою повікою і райдужкою (симптом Грефе), після погляду вгору – між нижньою повікою і райдужкою (симптом Кохера), після погляду прямо – між верхньою повікою і райдужкою (симптом Дельримпля). Розвиток цих симптомів пов'язаний з посиленням тонусу гладких м'язових волокон, що інервуються симпатичною нервовою системою й беруть участь у підніманні верхньої повіки. Також порушується конвергенція (симптом Мебіуса), відзначається рідке миготіння повік (симптом Штельвага). Усунення клінічних та лабораторних ознак гіпертиреозу супроводжується регресом цієї групи очних симптомів.

Досить часто клінічна картина ДТЗ доповнюється розвитком *ендокринної екзофтальмічної офтальмоплегії*, виникнення якої пов'язане з аутоімунним ураженням екстраокулярних м'язів, їхнім інтерстиціальним набряком і клітинною інфільтрацією, що згодом призводить до дегенерації та фіброзоутворення в м'язових волокнах, підвищення внутрішньоорбітального тиску, порушення скорочувальної здатності м'язів, офтальмопарезу та екзофтальму. Хворі відзначають двостороннє обмеження рухливості очних яблук за можливої відсутності двоїння, сльозотечі, відчуття тиску на очі, світлобоязні, відчуття стороннього предмета або піску в очах. Можливий розвиток кон'юнктивітів, виразок роговиці, хімузу. Небезпечним ускладненням офтальмоплегії є *нейропатія зорового нерва*, що характеризується прогресуючим звуженням полів зору й зниженням гостроти зору. Ураження зорових нервів обумовлене їхньою інфільтрацією та здавленням збільшеними в обсязі тканинами ретробульбарного простору (у першу чергу, зовнішніми м'язами ока).

*Тиреотоксична мієлопатія* (синдром Бетгорста) проявляється ураженням на фоні тиреотоксикозу передніх рогів і пірамідних трактів у спинному мозку, характеризується гіпотрофією м'язів, фібрилярними посмикуваннями, посиленням сухожилкових рефлексів, появою патологічних стовбурових симптомів. Значно регресувати симптоми мієлопатії можуть унаслідок корекції тиреоїдного статусу.

Під впливом надмірної кількості тиреоїдних гормонів спостерігаються зміни кісткової тканини, що призводить до розвитку *остеопорозу*. Найчастіше при тиреотоксикозі остеопороз розвивається в поперековому відділі хребта, сприяючи зменшенню висоти тіл хребців та формуванню *люмбалгій* та *люмбоішіалгій*.

Серед невідкладних станів, зумовлених гіпертиреозом при ДТЗ, слід зазначити тиреотоксичний криз, порушення серцевого ритму та кардіогенне порушення мозкового кровообігу.

*Тиреотоксичний криз* виникає в 0,02–0,05 % хворих з ДТЗ і супроводжується різким порушенням функції ЦНС, серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, а також печінки й нирок. У патогенезі мають значення масивне вивільнення тиреоїдних гормонів у кров, активація симпато-адреналової системи, посилення надниркової недостатності, активація калікреїн-

кінінової системи та інші чинники. Клінічно криз проявляється психомоторним збудженням, дезорієнтацією (іноді коматозним станом), фебрильною температурою, задишкою, ажитацією, гіпермоторністю, тахікардією від 150 уд/хв та більше, падінням насосної функції міокарду, серцевою недостатністю, що швидко розвивається, блідістю шкірних покривів, болями в животі, рвотою, діареєю тощо. Близько половини летальних наслідків при тиреотоксичному кризі пов'язані з гострою серцево-судинною недостатністю.

Активізація надлишком тироксину схованих вогнищ патологічної активності головного мозку може виявитися виникненням одиничних і повторних *епілептичних первинно генералізованих, фокальних і вторинно генералізованих нападів* (адверсивних, оперкулярних та ін.).

В осіб середнього та літнього віку гіпертиреоз може супроводжуватися розвитком стенокардії, появою фібриляції або мерехтінь передсердь, виникненням ортопное, нападів нічної задишки. У розвитку цих синдромів певна роль приділяється підвищенню при ДТЗ чутливості бета-адренорецепторів (W. M. Weisjnga, 1995; W. S. Aronow, 1995).

Порушення ритму серця є одним з найважливіших чинників ризику виникнення при ДТЗ *гострих порушень мозкового кровообігу*. При цьому найбільше значення має миготлива аритмія, що призводить до тромбоутворення в порожнинах серця з наступним розвитком *кардіоемболічного інсульту*. Емболізація судин мозку частіше відбувається в басейні середньої мозкової артерії, що призводить до розвитку контрлатеральних центральних геміпарезів і гемігіпестезій, різних варіантів афазій, появою гіперкінетичного синдрому тощо.

**Діагностика** тиреотоксикозу заснована на ретельному обстеженні щитовидної залози радіоізотопними, ультразвуковими й лабораторними методами. Обов'язковим при ДТЗ є підвищення базального рівня тиреоїдних гормонів (Т3 і Т4) і зниження рівня ТТГ унаслідок пригнічення виділення останнього надлишком тироксину за механізмом зворотнього зв'язку. Важливе значення має визначення в крові титру антитіл до тиреоглобуліну з огляду на можливу аутоімунну природу захворювання. У низці випадків у хворих на ДТЗ спостерігається підвищення рівня ТТГ, що може свідчити про ТТГ-продукуючу аденому аденогіпофіза й





ЕНМГ є корелятом тиреотоксичного періодичного паралічу (Б. М. Гехт, 1999). Проведення нейровізуалізації необхідно для диференціальної діагностики первинного тиреотоксикозу й вторинного гіпертиреозу, обумовленого ТТГ-продукуючою аденомою гіпофіза. За наявності останньої виявляється неоднорідна щільність умісту турецького сідла, мікроаденома (тиреотропінома). Також на МРТ можна виявити стовщення екстраокулярних м'язів як прояв тиреотоксичної офтальмопатії (рис. 5.2).

**Лікування** хворих із ДТЗ доцільно починати з нормалізації функції щитовидної залози. У цей час застосовують три основних методи лікування ДТЗ: медикаментозне (мерказоліл або його аналоги), субтотальна резекція щитовидної залози та лікування радіоактивним йодом. Вибір методу залежить від тяжкості хвороби, розмірів щитовидної залози, віку пацієнта, супутніх захворювань. Медикаментозна терапія як самостійний метод лікування може бути застосована при: невеликому зобі (I–II ст. ВООЗ); тиреотоксикозі легкого або середньоважкого ступеня; функціональних рецидивах після струмектомії; вагітності. Основу медикаментозної терапії складають тиреостатики, які блокують синтез тиреоїдних гормонів переважно на етапі моноїодтирозин-дйодтирозину, гальмують йодування тирозинових залишків тиреоглобуліну, а також проявляють певну імуномодулюючу дію, покращуючи функцію Т-лімфоцитів-супресорів і знижуючи титри антитіреоїдних антитіл.

Корекція неврологічних проявів здійснюється залежно від превалювання синдромів. За наявності неврастенічних і депресивних розладів призначають ефективну седативну терапію (персен, ново-пассит, мелітор, діазепам, золофт). У разі виражених порушень збоку серцево-судинної системи (тахікардія, підвищення показників АТ, пульсація судин) варто



*Рис. 5.2.* КТ орбіт хворої Г-кої І. В. 45 років. Діагноз: тиреотоксикоз, тиреотоксична офтальмопатія. Видно стовщені екстраокулярні м'язи

застосовувати бета-адреноблокатори (анаприлін, віскен, атенолол тощо). Для лікування вегето-судинних розладів показані транквілізатори та вегетотропні препарати (нейроплант, еглоніл, белатамінал, белоїд), а також широкий спектр ФТЛ (електросон, магнітотерапія, голкорексфлексотерапія). Протипоказанням для призначення препаратів седативної транквілізуючої та нейролептичної дії у хворих з тиреотоксикозом є наявність синдрому патологічної м'язової стомлюваності й міоплегічних епізодів будь-якої виразності. З метою нормалізації обміну речовин головного мозку доцільним є призначення метаболічних засобів (**Актовегін**, гліцин, цитофлавін, мексидол, ноотропи), вітамінотерапії (полівітамінні комплекси групи В, токоферол), вазоактивних препаратів (серміон, трентал, інстенон, кавінтон). Наявність у клінічній картині ДТЗ нервово-м'язових синдромів обумовлює проведення судинної та метаболічної терапії, спрямованої на підтримку периферичного нейромоторного апарату й м'язової системи (ретаболіл, амінокислотні комплекси, трентал, альфа-ліпоєва кислота, нікотинова кислота, вітаміни групи В, пармідінові нуклеотиди, токоферол, антихолінергічні препарати, ФТЛ).

Невідкладну допомогу при тиреотоксичному кризі починають із внутрішньовенного введення 10 % розчину йодистого натрію, внутрішньовенного введення кортикостероїдів і бета-адреноблокаторів (анаприлін, пропранолол). Показано введення поляризуючої суміші, реополіглокіну, вітамінів групи В, аскорбінової кислоти, АТФ, кокарбоксілази. Якщо протягом доби стан не покращується, хворим призначають обмінний плазмаферез.

Лікування кардіоеMBOLічних інсультів проводять відповідно до останніх рекомендацій з використанням непрямих антикоагулянтів під контролем МНО (варфарин, фраксипарин, клексан) або антиагрегантів (аспірин, дипіридамоЛ), препаратів нейрометаболічної, цитопротекторної, ангіопротекторної та антиоксидантної дії (**Цераксон**, **Актовегін**, цитафлавін, кавінтон, семакс, церебролізін, альфа-ліпоєва кислота, мексидол, вітаміни В, Е, С тощо).

## 5.2. Гіпотиреоз

### *Гіпотиреоз дорослих*

Майже у всіх хворих на гіпотиреоз спостерігається симптоматика ураження нервової системи на всіх її рівнях. Більш того, у багатьох ви-

падах розвиток неврологічних синдромів передує встановленню ендокринологічного діагнозу. Але недостатнє знайомство лікарів-терапевтів, ендокринологів і неврологів з особливостями неврологічного симптомокомплексу при гіпотиреозі є найчастішою причиною діагностичних помилок, несвоєчасно призначеної та нераціонально проведеної терапії.

**Етіологія.** Гіпотиреоз – це захворювання, викликане тривалою й стійкою нестачею гормонів щитовидної залози в організмі або зниженням їхнього біологічного ефекту на тканинному рівні. Виділяють **первинний (тиреогенний) гіпотиреоз**, обумовлений ураженням саме щитовидної залози, **вторинний (гіпофізарний)**, що розвивається внаслідок недостатньої продукції ТТГ, **третинний (гіпоталамічний)**, який виникає внаслідок порушення синтезу тироліберину, і **тканинний (периферичний)**, обумовлений патологією зв'язування тиреоїдних гормонів рецепторами, резистентністю рецепторів, пострецепторною патологією, порушенням перетворення тироксину в трийодтиронін. Первинний гіпотиреоз є найчастішим варіантом і спостерігається в 90–95 % випадків.

**Патогенез.** В умовах дефіциту тиреоїдних гормонів в організмі розвивається симптомокомплекс із залученням у патологічний процес практично всіх органів і систем, і в першу чергу нервової системи. При цьому важливе значення має власне дефіцит тиреоїдних гормонів (ураховуючи великий вплив останніх на функціонування нервової системи), порушення метаболічних процесів, що запускаються при гіпотиреозі (оксидантний стрес, дисліпопротеїнемія, ферментативний дисбаланс, пригнічення енергетичних й анаболічних процесів у речовині мозку), а також порушення гемодинаміки на всіх рівнях.

**Клінічна картина** набутого гіпотиреозу (НГ) практично у всіх випадках доповнюється симптомами ураження нервової системи.

*Дисфункція вегетативної нервової системи* перманентного типу належить до постійних проявів НГ і зазвичай протікає з превалюванням парасимпатичного тону. Практично у всіх хворих зустрічаються *вегетативно-трофічні* (сухість шкірних покривів, випадання волосся на голові, бровах, кінцівках, ламкість і розшарування нігтів, гіперкератоз) і *вегетативно-вазомоторні розлади* (гіпотермія, відчуття мерзлякуватості, брадикардія, артеріальна гіпотензія, блідість шкірних покривів, тістоподібний набряк унаслідок нагромадження в інтерстиціальній тканині глікозаміногліканів). Однак поряд із загальною парасимпатикотонією в цих

хворих можуть спостерігатися типові панічні атаки з періодичними нападами тахікардії, підйомом артеріального тиску, відчуттям страху, ознобом тощо. Пароксизмальні стани з вираженим емоційним і вегетативним забарвленням при НГ відрізняються стереотипністю, зазвичай розвиваються в однакових умовах та в той же час. Патогенез симпато-адреналових нападів при гіпотиреозі зв'язують із сенсibiliзацією під впливом глікозаміногліканів судинної системи до ендогенних пресорних факторів, насамперед норадреналіну, і зниженням рівня натрійуретичного фактора (Г. Н. Варварина і співав., 2000).

Найбільш поширеними при НГ є *неврозоподібні порушення*. Наскільки «багатий» емоціями і переживаннями тиреотоксикоз, настільки «бідними» на них є гіпотиреоз. Останнє підтверджується частою появою у хворих загальної слабості, підвищеної стомлюваності, зниження працездатності, плаксивості, сповільненості психічних реакцій на зовнішні подразники, сонливості, погіршення пам'яті, зниження інтересу до навколишнього середовища, апатії, млявості, зниження настрою. Нерідко при гіпотиреозі навіть на субклінічному етапі розвивається *депресія*. Так поширеність депресії при субклінічному гіпотиреозі, за даними різних авторів, коливається від 38 до 56 %, тоді як у загальній популяції – від 6 до 20 %. Серед хворих з депресією частота прихованого гіпотиреозу вище, ніж у загальній популяції, а частота виявлення зоба досягає 86 %. Як біохімічний механізм розвитку депресії при гіпотиреозі розглядається порушення обміну серотоніна в головного мозку внаслідок підвищення рівня ТТГ. Рідко при тяжких і запущених формах НГ зустрічаються грубі порушення психіки у вигляді психозів і мікседематозних делиріозних станів.

У ряді випадків виникнення неврозоподібної симптоматики призводить до появи *цефалгій м'язової напруги*, які характеризуються постійним, монотонним, стягуючим головним болем переважно в потиличній області, відчуттям натягу м'язових тканин, «обруча» або «каска» на голові. Ці симптоми, як правило, виникають після психоемоційної перенапруги і зменшуються після відпочинку або у спокої.

Провідне місце в клініці набутого гіпотиреозу займають *порушення когнітивних функцій*, які проявляються зниженням пам'яті, концентрації уваги, неуважністю, неможливістю зосередитися, уповільненням темпу мислення, іноді зниженням інтелекту. При важкому гіпотиреозі можлива поява псевдодеменції з порушенням соціальної адаптації та навіть навичок

самообслуговування. Від справжньої деменції вона відрізняється зворотністю симптоматики у разі досягнення еутиреоїдного стану. Виникнення цих порушень пов'язують зі зменшенням впливу тиреоїдних гормонів на обмін речовин і зниженням активності обмінних процесів у мозку.

Ураження нервово-м'язової системи при гіпотиреозі згідно з літературними даними зустрічається в 45–80 % випадків і проявляється гіпотиреоїдною міопатією (атрофічна та гіпертрофічна форми), псевдоміотонією і патологічною м'язовою стомлюваністю. *Гіпотиреоїдна міопатія* характеризується м'язовою слабкістю, яка є більш вираженою в проксимальних групах м'язів і найчастіше поєднується з м'язовою гіпертрофією. За даними гістологічних досліджень м'язові гіпертрофії при НГ зв'язані як із справжнім збільшенням розмірів м'язових волокон, так і з їхнім просочуванням мукопротеїнами на тлі атрофічних і дистрофічних змін. *Синдром псевдоміотонії* при гіпотиреозі проявляється наявністю феномена рухової затримки зі збільшенням тривалості скорочення м'язів, часу їхнього розслаблення, збільшенням механічної збудливості м'язів при перкусії, які на відміну від справжньої міотонічної реакції не зменшуються, а збільшуються при повторних довільних рухах – псевдоміотонічна реакція. Сполучення гіпертрофічної форми міопатії із псевдоміотонією і м'язовими судомами в літературі має назву синдрому Гоффмана (у дорослих) або Кохера-Дебре-Семенеля (у дітей) і спостерігається приблизно в 1/3 хворих на гіпотиреоз. Синдром *патологічної м'язової стомлюваності* при гіпотиреозі характеризується прогресуючою м'язовою стомлюваністю у поєднанні з відсутністю позитивної реакції на введення антихолінергічних засобів. Описані зміни нервово-м'язової системи при гіпотиреозі пов'язані із зменшенням функціональної активності м'язових волокон та рефлекторних спинальних систем в умовах недостатньої кількості тироксину в організмі.

Виражені зміни при гіпотиреозі виявляються і з боку периферичної нервової системи. *Поліневропатичний синдром* зустрічається за даними літератури в 25–85 % випадків і виникає внаслідок метаболічних і ферментних порушень, а також розладів периферичного кровообігу. Клінічно проявляється болями, парестезіями, м'язовою слабкістю, судомами, вегетативними порушеннями і чутливими розладами за поліневритичним типом. Рідше виявляються рухові порушення із сухожилною арефлексією або гіпореклексією, слабкістю в кистях і стопах. Дані електронейроміо-

графії свідчать на користь демієлінізуючого характеру ураження, що узгоджується з даними літератури (Б. М. Гехт і співав., 2002).

Формування *мононевропатій* при НГ зазвичай пов'язане зі здавленням периферичних нервів у вузьких кістково-зв'язкових каналах і під сухожиллями м'язів внаслідок набряку м'яких тканин (тунельні невропатії). Найбільш часто формуються синдром карпального каналу з ураженням серединного та ліктьового нервів, синдром тарзального каналу з пошкодженням великогомілкового нерва в п'ятковому каналі Рише, метатарзалгія Мортонна з ураженням четвертого підошовного нерва пальців в області плюснефалангового суглоба. Розвиток *дисфункції черепно-мозкових нервів* у вигляді появи шуму у вухах, зниження слуху, осиплості голосу за умов гіпотиреозу пов'язане з набряком структур кохлеарного апарату та інфільтрацією голосових зв'язок мукополісахаридами. Інфільтрація мукополісахаридами язика та слизової порожнини рота призводить до виникнення дизартрії.

*Цереброваскулярний синдром* у хворих на гіпотиреоз формується за умов вегетативної дизрегуляції судинного тону, порушення медіаторних і метаболічних систем організму і проявляється у двох варіантах: вегетативно-судинна дистонія (ВСД) та хронічна цереброваскулярна недостатність (ХЦВН). ВСД характеризується наявністю астеничних ознак, вазомоторних головних болів, венозних цефалгій, кардіальної дисфункції, емоційної лабільності, порушенням вегетативного тону та вегетативної реактивності. ХЦВН проявляється появою дрібно вогнищевої неврологічної симптоматики у вигляді вестибулярних порушень, пірамідної недостатності, сенсорних розладів, статико-координаційних порушень тощо. *Гострі порушення мозкового кровообігу* при гіпотиреозі зустрічаються лише у 1–4 % хворих і протікають, як правило, за типом транзиторних ішемічних атак або гострих церебральних ішемій із клінічною симптоматикою у відповідності із ураженим судинним басейном.

*Синдром внутрішньочерепної гіпертензії* зустрічається практично у половини хворих і звичайно не досягає високого ступеня виразності. Проявляється дифузними головними болями, що розпирають, іноді супроводжується нудотою та блювотою. При об'єктивному дослідженні (МРТ та КТ головного мозку) у частини хворих виявляється розширення шлуночкової системи мозку і субарахноїдальних просторів. Виникнення цього синдрому здебільшого пов'язане з підвищеною гідратацією мозку.

*Мієлітичний синдром* рідко описується в літературі і характеризується симетричним підвищенням сухожильних рефлексів з розширенням зони їхнього викликання, зниженням або випадінням поверхневих рефлексів, появою двосторонніх патологічних підошовних рефлексів, клонусів стопи. З огляду на те, що набутий гіпотиреоз у більшості випадків починається на фоні аутоімунного тиреоїдиту, можна припустити роль не тільки метаболічних і судинних, але і аутоімунних порушень у формуванні даного синдрому.

**Діагностика** набутого гіпотиреозу заснована на клініко-гормональному обстеженні. Клінічні ознаки гіпотиреозу, як правило, «написані на обличчі» хворого, але не завжди можуть бути правильно інтерпретовані. Тому найбільш доказовим є гормональне дослідження. При первинному гіпотиреозі спостерігається підвищення рівня ТТГ і зниження рівня Т3 і Т4; при вторинному і третинному – рівні ТТГ і Т3 можуть бути нормальними або зниженими, а рівень Т4 знижений.

Для оцінки функціонального стану нервової системи використовують різні електрофізіологічні методи. Порушення церебрального біоелектрогенезу за даними ЕЕГ проявляється дифузною дезорганізацією поліморфного характеру у вигляді відсутності регулярної домінуючої активності, порушення типових регіональних розподілів ритмів та їхніх амплітудних взаємин, згладженості зонального розподілу ритмів та появи ЕЕГ «пологого» типу (рис. 5.3). У ряді випадків виявляються дифузні патологічні коливання – високоамплітудні  $\square$ -хвилі,  $\square$ -хвилі,  $\square$ -хвилі,  $\square$ -хвилі підвищеної амплітуди. При функціональних пробах реєструється зниження реактивності на всі види навантажень.

Зміни зорових і слухових викликаних потенціалів головного мозку характеризується подовженням їхньої латенції і тривалості, збільшенням міжпікових інтервалів, зниженням амплітуд основних піків, деформацією та асиметрією кривих. Для об'єктивної оцінки стану когнітивної сфери широко використовується метод реєстрації ендогенних викликаних потенціалів. При гіпотиреозі результуюча хвиля ендогенних викликаних потенціалів часто згладжена, а амплітуда піка P300 знижена (рис. 5.4).

Подібна негативація викликаної активності є нейрофізіологічним корелятом стомлення мозку і показником когнітивного зниження при НГ. При ультразвуковій доплерографії судин ший та інтракраніальних судин визначається зниження середньої швидкості мозкового кровотоку,



підвищення судинного тонусу в інтракраніальних артеріях. У деяких випадках реєструються гемодинамічно значимі стенози різного ступеня виразності в магістральних артеріях голови, розвиток яких пов'язаний з їхнім атеросклеротичним ураженням.

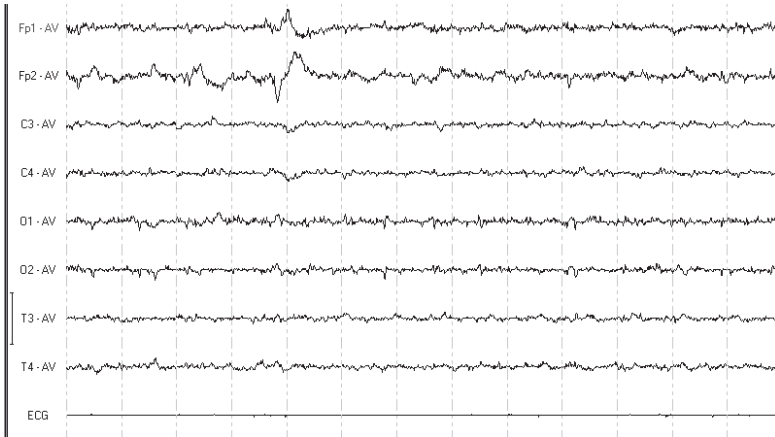


Рис. 5.3. Електроенцефалограма хворої П-як Н.П., 43 р. Діагноз: Первинний гіпотиреоз, важка форма. «Пологий», десинхронний (III) тип ЕЕГ

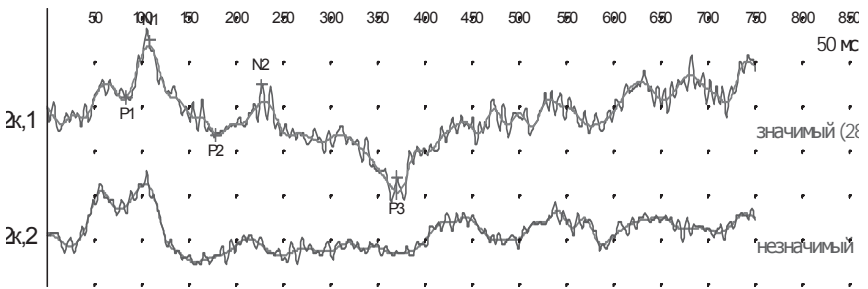


Рис. 5.4. Показники ендогенних довголатентних викликаних потенціалів хворої М-вої Т. І., 41 р. Діагноз: Первинний гіпотиреоз, тяжка форма. Визначається подовження латентності піка когнітивного потенціалу Р300 до 370 мс (вікова норма 310 мс)

На комп'ютерній і магніторезонансній томограмах головного мозку визначається збільшення лікворовмісних просторів, атрофія коркової речовини мозку, наявність дрібно осередкових ішемічних вогнищ.

Основними напрямками лікування неврологічних ускладнень гіпотиреозу є замісна гормональна, метаболічна та вазоактивна терапія. Слід зазначити, що замісна терапія (L-тироксин, еутирокс) на початковій стадії захворювання спричиняє регрес симптоматики навіть без використання інших напрямків терапії. З огляду на багатофакторність патогенезу ураження нервової системи при гіпотиреозі, рекомендовано включення до комплексу терапії і інших препаратів. З метою нормалізації нейрометаболічних процесів широко використовуються нейропротектори та цитопротектори (**Актовегін**, цитофлавін), антиоксиданти, препарати  $\alpha$ -ліпоєвої (тіоктової) кислоти, полівітамінні комплекси (нейробіон, нейровітан, вітаміни А, С, Е), ноотропні засоби. Лікування мікро- і макроангіопатії передбачає застосування пентоксифіліну (трентал), тиклідю, кавінтону, серміону (ніцерголін), інстенону. Для лікування гіперхолестеринемії доцільне використання препаратів із групи статинів (зокор, вазиліп). У хворих із психоемоційними та депресивними порушеннями застосовують седативні препарати, антидепресанти на тлі замісної терапії. При моно- і поліневропатіях рекомендовано включати в схеми лікування препарати вазоактивної (серміон, трентал), відновлювальної, нейротрофічної (нейробіон, нейровітан, келтікан, альфа-ліпоєва кислота), антихолінестеразної (прозерін, нейромідін) дії.

### ***Вроджений гіпотиреоз***

Вроджений гіпотиреоз – це стан, при якому порушення функції щитовидної залози спостерігається вже при народженні дитини і характеризується повною або частковою недостатністю тиреоїдних гормонів в організмі: трийодтироніна та тироксину. Тобто дитина народжується з патологією, а не набуває її протягом самостійного життя. Вроджений гіпотиреоз зустрічається досить рідко із частотою 1 на 5000 тисяч немовлят. Хвороба частіше зустрічається в дівчинок, чим у хлопчиків (приблизно в 2,5 рази).

**Етіологія.** У більш ніж 80 % випадків вроджений гіпотиреоз носить спорадичний характер, тобто не вдається встановити типу спадкоємної передачі хвороби або конкретного зв'язку хвороби з певною популяцією. В

інших випадках хвороба передається дітям від батьків, що носять мутантні гени. Розвиток вродженого гіпотиреозу пов'язують з різними порушеннями в роботі системи гіпоталамус-гіпофіз-щитовидна залоза із превалюванням первинних форм захворювання, тобто первинних порушень будови і функції щитовидної залози. Значно рідше зустрічається вторинний вроджений гіпотиреоз, який виникає внаслідок порушення структури або функції гіпофіза.

**Патогенез** гіпотиреозу немовляти пов'язаний з дефіцитом тиреоїдних гормонів під час внутрішньоутробного розвитку плода. Вплив щитовидної залози на становлення інтелектуальних функцій людини починається на самих ранніх етапах розвитку нервової системи. У першому триместрі вагітності під дією гормонів щитовидної залози відбувається міграція нервових клітин, утворення кори головного мозку та інших функціональних центрів нервової системи майбутньої дитини. Також у цей час формуються внутрішнє вухо (равлик і нервовий апарат) і рухові зони мозку, які в майбутньому керуватимуть рухами дитини. Важливим є той факт, що в першому триместрі вагітності щитовидна залоза плоду ще не працює, тому потреба плода в тиреоїдних гормонах покривається за рахунок роботи щитовидної залози матері. Якщо ще до початку вагітності майбутня мама страждала навіть на прихований гіпотиреоз, то під час вагітності тиреоїдний дефіцит стає ще більш вираженим. У результаті дефіцит гормонів щитовидної залози в організмі матері починає гальмувати розвиток мозку дитини. Внаслідок цього немовля народжується із психомоторною затримкою різного ступеня виразності. У другому триместрі вагітності починає працювати щитовидна залоза плоду, тому організм майбутньої дитини стає більш-менш незалежним від роботи щитовидної залози матері. Однак і наприкінці вагітності більше 20 % загальної потреби плода в тиреоїдних гормонах покривається за рахунок гормонів материнського походження. Протягом другого і третього триместрів вагітності гормони щитовидної залози забезпечують процеси синаптогенезу (утворення контактів між нервовими клітинами) і мієлінізації (покриття нервових волокон особливим шаром, необхідним для проведення нервових імпульсів). Після народження гормони щитовидної залози впливають на протікання синтетичних і будівельних процесів мозку, що в значній мірі визначає інтелект зростаючої дитини.

Небезпека вродженого гіпотиреозу полягає в тому, що нестача гормонів щитовидної залози в значній мірі гальмує розвиток нервової системи та психомоторні функції новонародженої дитини. На певному етапі ці порушення стають незворотними і не піддаються лікуванню. У результаті дитина з вродженим гіпотиреозом сильно відстає в як психомоторному, так і соматичному розвитку. При цьому виразність і об'єм неврологічної симптоматики обумовлені ступенем недостатності тиреоїдних гормонів у період пренатального розвитку нервової системи і неможливістю регресу морфологічного і функціонального дефекту у період новонародженості.

Основними **клінічними ознаками** вродженого гіпотиреозу є збільшення тривалості вагітності більше 40 тижнів, народження дитини з ознаками незрілості, незважаючи на перенесену вагітність, вага немовляти більше 3500 грамів, набряклість «подушечків» на тильній стороні стоп і кистей, набряклість обличчя, пізніє відпадіння пуповини і погане заживання пуповинної рани, затяжна післяпологова жовтяниця, грубий низький плач немовляти, млявість, апатичність, послаблене смоктання грудей, затримка розвитку (психічного та фізичного), що проявляється вже в перші місяці життя, холодна і суха шкіра, ламке і сухе волосся; запізнювання в прорізуванні зубів і закритті джерелець. У немовляти спостерігається глухість серцевих тонів, брадикардія, збільшення в обсязі животу, метеоризм, запори. При вродженому гіпотиреозі виявляються зміни кісткової системи: затримка росту, уповільнення процесів окостеніння та дифференціювання скелету, порушення розвитку хрящової тканини епіфізів трубчастих кісток. Статеве дозрівання у більшості хворих дітей запізнюється, але в окремих випадках, в основному у дівчаток, відзначається ранній розвиток молочних залоз і поява менструацій при відсутності статевого оволодіння, що зв'язують із гіперпролактинемією, яка настає одночасно з надлишковим синтезом ТТГ.

Серед неврологічних ускладнень вродженого гіпотиреозу на перший план виступає *гіпотиреїдна енцефалопатія*. У дітей розвивається млявість, апатія, загальмованість, рухові порушення (сповільненість ходи, незручність рухів, гіпертонія м'язів, подовження сухожилкових рефлексів), уповільнена мова та низький тембр голосу, торпідність психічних процесів (утруднення переходу з одного виду діяльності на іншу, відсутність або пригнічення пізнавальних реакцій, зниження пам'яті). Найтяжкою формою

затримки психомоторного розвитку у дітей з вродженим гіпотиреозом є *кретинізм*. Діти, що страждають на кретинізм, мають характерну зовнішність – вузький розріз очей, запале перенісся, пастозне, гіпомімічне обличчя, суха, з жовтяничним відтінком шкіра, низький тембр голосу, збільшений живіт, короткі кінцівки) і значно відстають від своїх однолітків за рівнем інтелектуального та фізичного розвитку.

Існує спадкоємна форма гіпотиреозу, яка рідко зустрічається – **синдром Пендреда**, що характеризується порушенням біосинтезу тиреоїдних гормонів і проявляється клінікою вродженого гіпотиреозу, вузловим зобом і глухонімотою (внаслідок уродженої лабіринтової приглухуватості). Успадковується форма по аутосомно-рецесивному типу і була вперше описана в 1896 р. англійським лікарем V.Pendred.

Для ефективності терапії вродженого гіпотиреозу дуже важлива його рання **діагностика**, яка полягає у визначенні в крові у всіх новонароджених концентрації тиреоїдних гормонів і гормонів гіпофізу, що стимулюють роботу щитовидної залози. Зазвичай при вродженому гіпотиреозі спостерігається сильне зниження концентрації гормонів щитовидної залози (Т3 і Т4) і значне підвищення тиреотропного гормону гіпофіза. Виявлення підвищеного рівня тиреотропіна в крові немовляти є важливим діагностичним критерієм постановки діагнозу. Тиреотропін визначається на 4–5 день життя дитини за допомогою тесту–смужки «Неонаталь», на яку наноситься крапля крові, взятої з п'яти.

При вродженому гіпотиреозі або у дітей, що захворіли на гіпотиреоз у віці до 5–6 років, рентгенологічно виявляють уповільнення окостеніння, росту та диференціювання кісток і скелету.

Підтвердженням органічного ураження головного мозку є виражені зміни на ЕЕГ у вигляді відсутності або значного пригнічення альфа-ритму, збільшення питомої ваги низькочастотної повільнохвильової активності тета-діапазону у всіх відведеннях. Проведення КТ і МРТ досліджень дозволяють виявити морфологічний дефект мозкової тканини (різке розширення субарахноїдальних просторів і шлуночків мозку, ознаки атрофії кори головного мозку).

Диференціальний діагноз проводять із рахітом, для якого не характерні суха набрякла шкіра, недостатній остеогенез, гіпотермія.

**Лікування** гіпотиреозу у дітей повинне починатися якомога раніше, носити індивідуальний характер залежно від віку та тяжкості

захворювання. Основа лікування вродженого гіпотиреозу – замісна гормональна терапія з використанням препаратів лівотироксина натрію. Лікування починають не пізніше 2-го тижня життя, однак у деяких країнах рекомендований ще більш ранній початок замісної терапії (у Німеччині, наприклад, рекомендують починати лікування на 8–9 день життя дитини). Також застосовують препарати метаболічної, цитопротекторної дії (кортексин, ноотропи).

Для **профілактики** вродженого гіпотиреозу рекомендується перед початком вагітності або на максимально ранніх її строках перевірити концентрацію гормонів щитовидної залози в крові майбутньої матері і, у випадку гіпотиреозу, вжити заходів по відновленню нормальної роботи щитовидної залози. Для профілактики йододефіциту під час вагітності, рекомендується приймати вітамінно-мінеральні препарати, що містять йод.

### **5.3. Захворювання щитовидної залози, що мають перебіг на тлі еутиреозу**

До даної групи захворювань відносяться аутоімунний і неаутоімунний тиреоїдити, дифузний и дифузно-вузловий нетоксичний зоб, нетоксичні аденоми щитовидної залози, рак щитовидної залози.

**Аутоімунний тиреоїдит** – запальна аутоімунна патологія, яка характеризується дифузним збільшенням щитовидної залози без порушення її функції. Захворювання супроводжується підвищеним виробленням імуноглобулінів до елементів щитовидної залози, йодглобуліну, мікросомального імуногену, які оказують цитотоксичну дію та викликають морфологічні зміни клітин залози. В 90 % випадків зустрічається гіпертрофічна форма аутоімунного тиреоїдита (хвороба Хашимото), що характеризується прогресуючим збільшенням щитовидної залози і поступовим розвитком гіпотиреозу. При атрофічному варіанті захворювання залоза нормальних розмірів або зменшена, що так само супроводжується розвитком первинного гіпотиреозу.

**Підгострий тиреоїдит де Кервена** – запалення щитовидної залози, що виникає на тлі гострої або хронічної вірусної інфекції та супроводжується деструкцією тиреоцитів. По даним T.F.Nicolai (1991) на 1 випадок підгострого тиреоїдита припадає 5 випадків дифузного токсичного зобу або 15–20 випадків аутоімунного тиреоїдиту. На ранніх ета-

пах захворювання деструкція тиреоцитів призводить до вивільнення та збільшення рівня тиреоїдних гормонів у крові (тиреотоксична фаза). Надалі, виснаження запасів гормонів щитовидної залози приводить до розвитку транзиторного гіпотиреозу. У випадків частих рецидивів захворювання ушкоджується значна частина залози, що сприяє формуванню стійкого гіпотиреоїдного стану.

**Дифузний нетоксичний зоб** – дифузійне збільшення щитовидної залози, незапального та незлоякісного характеру, часто викликається дефіцитом йоду в організмі.

**Вузловий и багатовузловий зоб** – стан, що супроводжується наявністю в щитовидній залозі осередкових уражень гетерогенної морфологічної структури. Серед дорослого населення вузлова патологія щитовидної залози зустрічається в 4–7 %, у дітей в 0,2–1,5 % випадків патології тиреоїдної системи.

Ці захворювання не супроводжуються будь-якими специфічними неврологічними порушеннями. У випадку збільшення щитовидної залози в розмірах вона може стискати стравохід, трахею, судини шиї, що супроводжується появою скарг на почуття «стиснення» у горлі, порушення подиху і ковтання, пульсуючий головний біль. При наявності запальних процесів у залозі (тиреоїдити) вона сама може виступати джерелом болючих відчуттів в області шиї. Іноді у хворих можуть виникати *астенічні скарги* у вигляді загальної слабкості, дратівливості, швидкій стомлюваності, емоційній лабільності.

На пізніх стадіях захворювання розвивається гіпотиреоїдний стан, що приводить до появи відповідної клінічної і неврологічної симптоматики (див. розділ 5.2).

**Лікування** передбачає нормалізацію забезпеченості організму йодом, замісну гормонотерапію препаратами L-тироксину (у випадку розвитку гіпотиреозу та при консервативному лікуванні вузлових форм зоба), протизапальну терапію кортикостероїдами (при підгострому тиреоїдиті), використання бета-адреноблокаторів (для зменшення симптомів тиреотоксикозу), хірургічні методи лікування вузлових форм зоба.

## 6. Захворювання паращитовидних залоз

Паращитовидні залози – життєво важливі органи, які беруть участь у регуляції обміну кальцію і фосфору за допомогою гормону паратирину, який вони виробляють. В цілому підтримка кальцієвого гомеостазу здійснюється при взаємодії трьох біологічно активних речовин: паратгормону, кальцитоніну (гормону щитовидної залози) і 1,25-дігідроксікальциферола (активна форма вітаміну D3, що утворюється в нирках). Кальцій відіграє важливу роль в діяльності нервової системи: регулює електрозбудженність нервової і м'язової тканини, впливає на передачу імпульсів в нервовій системі і скорочення м'язів.

Патологія паращитовидних залоз може супроводжуватися як їхньою гіперфункцією, так і гіпофункцією. При цьому патогенез неврологічного дефіциту в будь-якому випадку обумовлений порушенням регулювання кальцій-фосфорного обміну. Слід зазначити, що при гіпофункції паращитовидних залоз неврологічна симптоматика формує клінічну картину захворювання в цілому і має важливе діагностичне значення. При гіперфункції паращитовидних залоз неврологічний дефіцит зазвичай не має специфічних особливостей та самостійного діагностичного значення, і може сприяти встановленню правильного діагнозу тільки в поєднанні з іншими проявами захворювання.

### 6.1. Гіпопаратиреоз

Гіпопаратиреоз – захворювання, яке обумовлене недостатністю функції паращитовидних залоз, характеризується зниженням продукції паратгормона (ПТГ) або порушенням периферичної чутливості до нього і супроводжується вираженими розладами фосфорно-кальцієвого обміну. Розповсюдженість гіпопаратиреозу в популяції становить 0,2–0,3 %.

Залежно від етіології виділяють:

- *Післяопераційний гіпопаратиреоз*, який виникає внаслідок хірургічних втручань на паращитовидних залозах, видалення або пошкодження паращитовидних залоз під час операції на щитовидній залозі у зв'язку з їхньою анатомічною близькістю або з незвичайним розташуванням залоз.



Це найбільш часті причини гіпопаратиреозу, який може бути постійним або тимчасовим.

▪ *Гіпопаратиреоз, що виникає внаслідок пошкодження паращитовидних залоз* променевими впливами при дистанційному опроміненні органів голови і шиї; ендогенним опроміненням при лікуванні дифузного токсичного зобу або раку щитовидної залози радіоактивним йодом; при інфекціях; у разі запальних захворювань поблизу розташованих органів і тканин (тиреїти, абсцеси, флегмони області шиї і порожнини рота); при амліодозі, кандидомікозі, пухлинах паращитовидної залози.

▪ *Ідіопатичний гіпопаратиреоз*, що спостерігається значно рідше, зазвичай діагностується у дитинстві та пов'язаний з вродженим недорозвиненням або відсутністю паращитовидних залоз, а також з аутоімунними порушеннями, що викликають ізольовану недостатність залоз або множинну гормональну недостатність (аутоімунний полігландулярний синдром I типу синдромом Ді Джорджі (аплазія ПЩЗ і тимуса – синдром Di-George). Розрізняють декілька успадкованих форм – ізольований сімейний гіпопаратиреоз; гіпопаратиреоз в поєднанні з нейросенсорною глухуватістю, нирковою дисплазією або без ниркової дисплазії; гіпопаратиреоз в поєднанні з відставанням в розумовому та фізичному розвитку; вроджена аплазія паращитовидних залоз (X-зв'язаний гіпопаратиреїзм) і інші.

▪ *Периферичний гіпопаратиреоз* (псевдогіпопаратиреоз), обумовлений резистентністю рецепторів до дії ПТГ, а не недостатністю паратгормону (наприклад, хвороба Олбрайта – успадковане захворювання, що характеризується резистентністю органів-мішеней до ПТГ).

▪ У ряді випадків може розвинути *латентний гіпопаратиреоз*, який виявляється на тлі провокуючих факторів, таких як інтеркурентні інфекції, вагітність, лактація, дефіцит кальцію і вітаміну D в харчуванні, порушення кислотно-лужної рівноваги у бік алкалозу (при блюванні, проносі, гіпервентиляції, отруєннях хлороформом, морфіном, окисом вуглецю).

**Патогенез.** Абсолютний або відносний дефіцит паратгормону призводить до порушення кальцій-фосфорного гомеостазу. Розвиток *гіпокальціємії* внаслідок зниження рівня ПТГ відбувається за рахунок зменшення резорбції йонів  $\text{Ca}^{2+}$  з кісток, всмоктування їх в кишковоки і реабсорбції в нирках, зменшення синтезу в нирках 1,25-дігідроксі-холекальційферолу

(активного метаболіту вітаміну D3). Формування *гіперфосфатемії* за умов гіпопаратиреозу пов'язане зі збільшенням реабсорбції фосфору у проксимальних відділах канальців нирок. В цілому негативний кальцієвий і позитивний фосфорний дисбаланс порушує електролітну рівновагу між іонами натрію і калію, а також кальцію і магнію, що призводить до загального порушення проникливості клітинних мембран. Внаслідок цих процесів значно підвищується нервово-м'язова збудливість і судомна готовність, розвивається вегетативна лабільність та спостерігається відкладення солів Са у внутрішніх органах і стінках великих судин. В генезі підвищення судомної готовності та виникнення тетаничних кризів значна роль належить також порушенню метаболізму магнію і розвитку гіпомагнезії. Гіпомагнезіємія та зсув кислотно-лужної рівноваги у бік алкалозу сприяють проникненню іонів натрію в клітину і виходу з клітини іонів калію, що призводить до посилення нервово-м'язової збудливості.

Розвиток нервово-психічних порушень при гіпопаратиреозі пов'язаний з кальцифікацією церебральних структур (частіше – діенцефальної області, базальних гангліїв, мозочка) та виникненням набряку мозку (при тривалих приступах тетанії у зв'язку з порушенням мозкового кровообігу і розвитком гіпоксії).

При **патологоанатомічному дослідженні** паразитовидних залоз нерідко виявляють явища атрофії або дистрофії, іноді вогнища запальних інфільтратів. Часто виявляють крововиливи та ерозивні виразки на слизовій оболонці шлунка, запальні і трофічні зміни в печінці та нирках.

Ядро **клінічної картини** гіпопаратиреозу складають нервово-м'язові розлади та судомні пароксизми, які є наслідком електролітного кальцій-фосфорного дисбалансу за умов дефіциту паратирина. Так тетанія при гіпопаратиреозі зустрічається у 90 % хворих, судоми – у 50,7 %, екстрапірамідна симптоматика – у 11 %, психічні порушення – у 16,9 % хворих.

Майже у всіх хворих з гіпопаратиреозом спостерігається виникнення *тетанії* – стану тривалого скорочення і максимальної напруги різних груп м'язів, який виникає у зв'язку з надходженням до м'язів по нервових волокнах надмірної кількості імпульсів збудження. Напад виникає спонтанно або у разі провокації різними подразниками: больовими, механічними, термічними, гіпервентиляцією. Провісниками нападу тетанії можуть бути

загальна слабкість, повзання мурашок, оніміння або поколювання в кінцівках, парестезії в області обличчя. Потім розвиваються болючі тонічні і клонічні судоми, які охоплюють всі відділи м'язової системи: мимічну мускулатуру обличчя («риб'ячий рот», «сардонічна» посмішка), м'язи кінцівок (в переважним залученням згиначів рук і розгиначів ніг – рука «акушера», «кінська стопа»), м'язи тулуба (опістотоніус), гортані, діафрагми (ларингоспазм, асфіксія). Спазм гладких м'язів ШКТ призводить до розвитку дисфагії, блювоти, закрепів, проносу. Спазми гладкої мускулатури сечоводів і жовчних проток проявляються у вигляді ниркових або печінкових кольок, а спазм сфінктера сечового міхура супроводжується затримкою сечі. Зазвичай судоми при гіпаратиреозі у край тяжкі і протікають при збереженні свідомості. Напад триває від декількох хвилин до декількох годин, його тривалість корелює зі ступенем електролітних порушень.

У разі субклінічного перебігу гіпаратиреозу для діагностики захворювання досліджують наявність ряду симптомів, які свідчать про підвищену нервово-м'язову збудливість:

- **симптом Труссо** (виникнення судом за типом «руки акушера» через 3 хвилини після перетягування руки джгутом);

- **симптом Хвостека** (мимовільне скорочення м'язів обличчя при перкусії в області стовбура лицевого нерва, трохи нижче виличної дуги зпереду від зовнішнього слухового проходу. Розрізняють 3 ступеня симптома: Хвостек I – скорочуються всі м'язи обличчя; Хвостек II – скорочуються м'язи в області крила носа і кута рота; Хвостек III – скорочуються м'язи тільки кута рота);

- **симптом Шлезінгера-Пулу** (судомний спазм розгиначів стегна і супінація стопи при пасивному згинанні в тазостегновому суглобі ноги, яка випрямлена в колінному суглобі);

- **симптом Петеня** (судорожне підошовне згинання стопи при ударі молоточком по середній частині передньої поверхні гомілки);

- **симптом Вейса** (скорочення круглого м'язу повіки при поколюванні біля зовнішнього краю очниці).

Внаслідок порушення кальцій-фосфорного обміну у хворих на гіпаратиреоз розвиваються *парестезії* у вигляді повзання мурашок, похолодання кінцівок, які супроводжуються фібрилярними рухами і болісними м'язовими спазмами. Зазвичай парестезії локалізуються в області губ,

кистей і стоп та обумовлені дисфункцією сенсорних закінчень соматичних нервів.

Досить часто при гіпаратиреозі спостерігаються *епілептичні напади*, розвиток яких обумовлений підвищенням збудливості нейронних комплексів в головному мозку і підвищенням нервово-м'язової збудливості на периферії внаслідок мінерального дисбалансу. Свідомість під час нападу може бути збережена. У разі швидкого зниження рівню кальцію в плазмі крові виникають порушення свідомості до розвитку коматозного стану, що супроводжується судомами переважно тонічного характеру. Диференціально-діагностичною ознакою судомних нападів при гіпаратиреозі і епілептичних випадків є зникнення елементів судомної активності на електроенцефалограмі у хворих на гіпаратиреоз при нормалізації рівня кальцію в крові.

Частим неврологічним проявом гіпаратиреозу є синдром *вегетативно-вісцеральної дистонії*, що проявляється тахікардією, вазомоторними порушеннями, гіпермоторикою шлунково-кишкового тракту. При переважанні тонусу симпатичної нервової системи напад протікає з блідістю шкірних покривів внаслідок спазму периферичних судин, тахікардією, підвищенням артеріального тиску. При парасимпатикотонії типовими є блювота, проноси, поліурія, брадикардія, гіпотонія. Перманентні вегетативні порушення у хворих проявляються відчуттям холоду, стійким дермографізмом, запамороченням, порушеннями зорової акомодатії, диплопією, мігренню, дзвіном у вухах, відчуттям закладання вух, неприємними відчуттями в області серця, ортостатичною гіпертензією, дихальною аритмією і бронхоспазмом, спастичними закрепамі, утрудненням сечовиділення та інш. Не рідко спостерігаються вегетативно-трофічні порушення, які проявляються ламкістю нігтів, порушенням росту волосся, посвіннням, карісом, гіпокальціємічною катарактою та інш.

*Екстрапірамідні порушення* у хворих на гіпаратиреоз виникають внаслідок ураження базальних гангліїв (**хвороба Фара**) і проявляються хореїчними гіперкінезами, атетозом, м'язовими дистоніями, синдромом паркінсонізму. У хворих з тривалою гіпокальціємією клінічна картина захворювання доповнюється розвитком неврозів, депресій, безсонням і порушенням пам'яті. Розвиток *цереброваскулярного синдрому* при гіпаратиреозі пов'язаний з порушенням центральної гемодинаміки

внаслідок зміни серцевого викиду, коливання тонуусу артеріол, зміни об'єма циркулюючої крові залежно від домінування симпатико-адреналової або парасимпатичної системи. Так, тахікардія, артеріальна гіпертензія можуть змінитися брадикардією, артеріальною гіпотензією та колапсом. Формування *енцефалопатичного синдрому* посилюється виникненням гіпоксичних станів при нападах тетанії і проявляється у вигляді вестибулярних порушень, емоційних і мнестичних розладів, пірамідної симптоматики та інш.

При тривалому перебігу гіпопаратиреозу зустрічаються зміни в кістках (остеосклероз, періостоз трубчастих кісток, кальцифікація реберних хрящів); кальцифікація стінок артерій, зв'язок, сухожиль; порушення росту зубів.

Важким проявом явної форми тетанії є *гіпокальціємічний криз*, в основі якого лежить швидке зниження рівню кальцію в крові. Гіпокальціємічний криз проявляється у формі судомного нападу з порушенням свідомості майже до коматозного стану і судомами переважно тонічного характеру.

**Перебіг захворювання.** *Гостра форма* захворювання протікає з частими і тяжкими нападами тетанії, які пагано компенсуються. *Хронічна форма* протікає м'якше, і при адекватній терапії можуть бути досягнені тривалі (багаторічних) безнападні періоди. *Латентний гіпопаратиреоз* протікає без наявних зовнішніх симптомів і виявляється тільки при спеціальному обстеженні. Факторами, провокуючими тетанію, при латентному гіпопаратиреозі, можуть бути хвилювання, зменшення надходження з їжею кальцію і збільшення надходження фосфатів, фізичне навантаження, передменструальний період, інфекції, інтоксикації, переохолодження або перегрівання, вагітність, лактація.

**Діагностика** гіпопаратиреозу та інших гіпокальціємічних станів базується на даних анамнезу (операція на щитовидній залозі) і клініко-лабораторних дослідженнях. Лабораторно виявляються зниження ПТГ в крові, гіпокальціємія, гіперфосфатемія (одночасне виявлення гіпокальціємії і гіперфосфатемії при нормальному рівні креатиніну і альбуміну робить діагноз гіпопаратиреозу вельми вірогідним), гіпомагнезіємія, зниження екскреції з сечею фосфору і цАМФ, позитивна проба Елсворта Ховарда (у відповідь на введення паратгормону при гіпопаратиреозі екскреція фосфату з сечею десятикратно збільшується).

На ЕКГ виявляється подовження інтервалу Q-T і зміни сегмента ST (внаслідок гіпокальціємії). При глибокому диханні (проба з гіпервентиляцією) спостерігається посилення судомної готовності або розвитку нападу тетанії. На електроенцефалограмі, так само як і при епілепсії, відзначають пік – хвильові комплекси (піки, гострі хвилі, ізольовані або в поєднанні з повільною хвилею). Відмінністю є швидка сприятлива динаміка біоелектричних порушень при досягненні стійкої нормокальціємії, у порівнянні з епілепсією. На ЕНМГ виявляється характерне виникнення потенціалів дії упродовж коротких часових проміжків. При рентгенологічному обстеженні хворих на гіпарпаратиреоз виявляють явища остеосклерозу, периостозу довгих трубчастих кісток, стрічкоподібні ущільнення метафізів, передчасна кальцифікацію реберних хрящів, а також патологічні звапніння у головному мозку (стовбурі, базальних гангліях, судинах і оболонках головного мозку), в стінках периферичних артерій, в підшкірній клітковині, у зв'язках і сухожиллях (рис. 6.1).

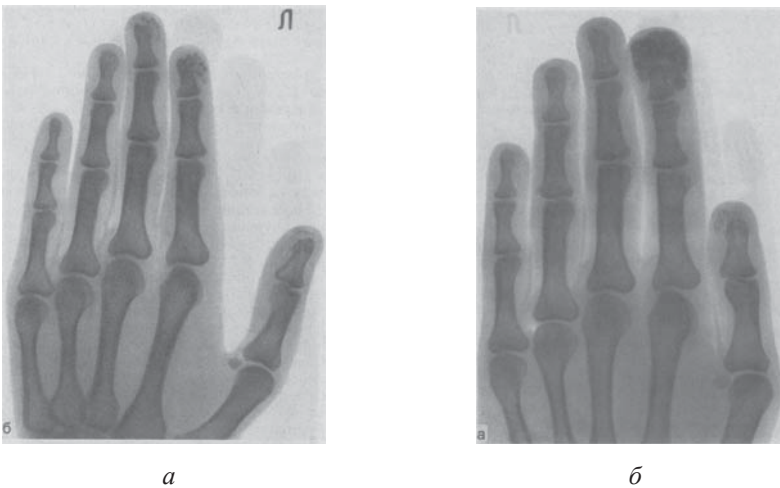


Рис. 6.1. Рентгенограма кисті хворого П., 56 років. Діагноз: Первинний гіпарпаратиреоз (А. П. Калінін, С. В. Котов, 2001):

*а)* до операції – явища субпериостальної резорбції, кальцифікати в області кінцевих фаланг; *б)* через 6 місяців після видалення аденоми – відновлення структури кортикального шару, зменшення кальцифікатів

При наявності судомного симптомокомплексу потрібно проводити **диференціальну діагностику** з захворюваннями, що супроводжуються судомами і гіпокальціємією: 1) гіпаратиреоз (рівень інтактного ПТГ підвищений) при гострому панкреатиті, синдромі мальабсорбції, перитоніті, нирковій недостатності; 2) нормокальціємічна тетанія, що супроводжується зниженням рівня іонізованого кальцію при алкалозі різного генезу (частіше респіраторний алкалоз при психогенній гіпервентиляції); 3) псевдогіпаратиреоз; 4) органічні ураження центральної нервової системи (судинні ураження, енцефалопатія, менінгіти); 5) спазмофілія – спадкове захворювання, яке посилюється при наявності «тетаногенних» чинників (гіпокальціємії, алкалозу); 6) метаболічні тетанії (судомні прояви гіпомagneзіємії і гіпоглікемії); 7) судомні напади не метаболічного походження (епілепсія, правець, сказ, отруєння та інтоксикації). На відміну від гіпаратиреозу і псевдогіпаратиреозу при більшості видів тетанії (за винятком ниркової і кишкової форм) немає порушень фосфорно-кальцієвого обміну.

**Лікування** гіпаратиреозу здійснюється при постійному контролі рівня кальцію в крові. При субклінічному перебігу захворювання призначають препарати вітаміну D і дієту, збагачену солями кальцію, магнію і ергокальциферолом (молоко і молочні продукти, фрукти і овочі, печінка, яйця та інш.) і обмежують надходження продуктів, багатих фосфором (м'ясні продукти).

У гострому періоді (при нападах тетанії) найважливішим завданням є якнайшвидше досягнення нормокальціємії. Для припинення нападу тетанії хворому вводять внутрішньовенно 10%-ний розчин хлористого кальцію (10–20 мл) або розчин кальцію глюконату (доза в 2 рази більше, ніж у хлористого кальцію). Більш повільний ефект (через 2–3 години) надає введення паратгормону, який призначають у дозі 2–4 мл підшкірно або внутрішньом'язово кожні 3–4 години до повного припинення нападу.

Для запобігання нападів призначають перорально препарати кальцію (глюконат, лактат, гліцерофосфат) по 4–6 г/доб (до 10 г на добу) (рівень доказовості B); паратиреоїдин – по 2 мл 2–3 рази на тиждень курсами 1,5–2 міс.; препарати, що поліпшують всмоктування кальцію в кишковоки – дигидротахистерол 10–25 крапель 0,1% розчину 2–3 рази на день, ергокальциферол всередину 0,05–0,25 мг 1 раз на добу, довгостро-

ково (рівень доказовості B); анаболічні стероїди (метандростенолон, нероболіл, ретаболіл, силаболін). Враховуючи можливість розвитку резистентності до паратгормону у зв'язку з появою антитіл до нього при тривалому лікуванні не рекомендується вдаватися до тривалої замісної терапії.

Критеріями ефективності терапії при гіпопаратиреозі є подолання клінічних проявів гіпокальціємії; досягнення загального рівню кальцію в сироватці крові – 2,1–2,5 ммоль/л, іонізованого кальцію – 1,0–1,28 ммоль/л; добової екскреції кальцію з сечею > 2,5 ммоль, але < 10 ммоль.

Для зменшення нервово-м'язової збудливості, зниження збудливості нейронів і зменшення вираженості судомних проявів використовують транквілізатори, карбамазепіни (фінлепсин, тигретол та інш.) по 100–200 мг 2–3 рази на день. Для нормалізації електролітного балансу і зменшення вираженості і болючості м'язових спазмів призначають магне-В6 по 1 таблетці 3 рази на день. Для досягнення міорелаксуючого ефекту використовують міоластан по 50 мг 1–3 рази на день, сирдалуд по 2–4 мг 2–3 рази на добу.

## 6.2. Гіперпаратиреоз

Гіперпаратиреоз (генералізована фіброзна остеодистрофія) – захворювання, яке обумовлене надлишковою продукцією паратгормону парашитовидними залозами. Захворюваність гіперпаратиреозом становить 1 випадок на 1000 населення, переважаючий вік хворих від 20 до 50 років, частіше хворіють жінки (2,5 : 1).

**Етіологія.** Виділяють первинний, вторинний і третинний гіперпаратиреоз. При первинному гіперпаратиреозі гіперпродукція паратгормону пов'язана з наявністю паратиреоаденоми (80 %), двох або кілька таких аденом (5 %), дифузної гіперплазії тканин залози (15 %) або з розвитком гормонально-активної злоякісної пухлини парашитовидних залоз (< 5 %). Розвиток вторинного гіперпаратиреозу обумовлений компенсаторною гіперфункцією і гіперплазією ПЩЗ, що розвивається при тривалій гіпокальціємії і гіперфосфатемії різного генезу. Нирковий вторинний гіперпаратиреоз розвивається внаслідок недостатнього утворення в нирках 1,25-дігідрокальціферола, в результаті чого по механізму зворотного зв'язку виникає гіперпродукція паратгормону. Вторинний гіперпаратиреоз при нормальній функції нирок виникає внаслідок 1) синдрому мальабсорб-



ції і порушення всмоктування кальцію; 2) патології печінки (рідко) та холестаза (порушення резорбції вітаміну D3); 3) дефіцита вітаміну D (недостатня сонячна експозиція). Третинний гіперпаратиреоз розвивається на тлі тривалого некомпенсованого вторинного гіперпаратиреоза та розвитку паратиреоаденоми за схемою «гіперфункція – гіперплазія – пухлина». Зустрічається також псевдогіперпаратиреоз, який спостерігається при злоякісних пухлинах різної локалізації (bronхогенний рак, рак молочної залози та інш.) і пов'язаний зі здатністю деяких злоякісних пухлин секретувати ПТГ. Вважається, що в 5 % випадків гіперпаратиреоз може бути генетично зумовлений і проявляється у вигляді сімейної множинної ендокринної неоплазії першого типу; сімейного первинного гіперпаратиреоїдизма внаслідок гіперплазії клітин паращитовидної залози; вродженого первинного гіперпаратиреозу з гіперкальціурією.

**Патогенез.** Гіперпродукція паратгормону призводить до надмірного виведення через нирки фосфату. Зниження плазмового рівня останнього стимулює синтез кальцитріолу, який сприяє всмоктуванню надлишку кальцію в кишковому. Підвищення рівня кальцію в крові викликає формування патологічних змін, які відбуваються, у першу чергу, в кістковій тканині та нирках.

Неврологічні ускладнення при гіперпаратиреозі обумовлені як безпосереднім впливом підвищеної кількості паратгормону, так і гіперкальціємією. Надмірна продукція паратгормону призводить до збіднення кісткової тканини кальцієм і фосфором, її кістозної перебудови, заміщення кісткової тканини фіброзної, виникнення переломів кісток, підвищення екскреції фосфору з сечею і пригнічення виділення кальцію, що веде до ураження нирок. Підвищення рівня кальцію в крові пригнічує дію антидіуретичного гормону, що викликає поліурію, знижує нервово-м'язову збудливість і тонує м'язів.

**Клінічна картина** захворювання різноманітна, неспецифічна та складається з декількох груп симптомів:

1) Ниркова симптоматика (40–50 %) проявляється у вигляді нефролітіазу, рідше – прогностично несприятливого нефрокальциноза, характеризується розвитком рефрактерного до антидіуретичного гормону синдрому – поліурії, полідипсії, гіпоізостенурії.

2) Кісткова симптоматика (50 %) є одним з ранніх проявів гіперпаратиреозу і проявляється остеопорозом, який на початку захворювання

призводить до болів в кістках нижніх кінцівок, що виникають при ходьбі та натисканні, а у подальшому – до деформації кісток грудної клітини, тазу, хребта, черепа, а також множинних патологічних переломів.

3) Гастроінтестинальна симптоматика (50 %) характеризується анорексією, нудотою, метеоризмом, схудненням, в 10 % випадків наявністю пептичних виразок шлунку і дванадцятипалої кишки, в 10 % – панкреатиту, а також жовчно-кам'яної хвороби (у 2 рази частіше ніж в загальній популяції).

4) Нервово-м'язова симптоматика характеризується розвитком у більшості хворих загальної та м'язової слабкості, стомлюваності, млявості, адинамії.

Дифузна м'язова гіпотонія внаслідок гіперкальціємії призводить до розвитку *міопатичного синдрому* з характерними ознаками: «качина хода», утруднене вставання з сидячого положення без допомоги рук (тест «вставання драбинкою»), розвиток гіпотрофій та ін.

Характерним проявом дебюту захворювання є *больовий синдром*, який частіше виникає в нижніх кінцівках (в гомілкях і стопах). Болі в кістках, м'язах нижніх кінцівок та попереку зазвичай виникають як перший симптом хвороби задовго до клінічної маніфестації, посилюються при рухах та пальпації. Поява болів пов'язана з гіперпаратиреоїдною остеодистрофією в результаті порушення кальцій-фосфорного обміну. Наростаючий остеопороз хребта, розвиток компресійних переломів хребців нижньогрудного і поперекового рівнів призводять до появи *радикулярних болів*, що супроводжуються розвитком позитивних симптомів натягу нервових стовбурів (симптоми Ласега, Нері, Бонні, Вассермана, Мацкевича). А приєднання у подальшому симптомів випадіння (згасання сухожилкових рефлексів, поява гіпестезій, парестезій) свідчить про розвиток *корінцевого синдрому*, у тяжких випадках з явищами компресії спинальних корінців. При ураженні крижових сегментів і корінців, що утворюють тазове сплетіння, порушуються функції сфінктерів сечового міхура і прямої кишки (*справжнє невтримання сечі і калу*). Розвивається параліч сечового міхура і м'язів промежини, анестезія внутрішньої поверхні сідниці, області промежини, заднього проходу, задній поверхні статевих органів. Ураження цих корінців викликає кокцигодинію.

Іноді у хворих на гіперпаратиреоз клінічна картина захворювання доповнюється розвитком синдрому *патологічної м'язової стомлюваності*,

який характеризується наростаючою слабкістю скелетної мускулатури, більш вираженою при фізичному навантаженні. У більшості хворих на гіперпаратирез спостерігається підвищення артеріального тиску. Наявність артеріальної гіпертензії у таких хворих призводить до розвитку *хронічної недостатності мозкового кровообігу* та підвищення ризику розвитку *інсульту*. Розвиток енцефалопатичного синдрому супроводжується астено-невротичною симптоматикою, приступоподібними головними болями, погіршенням пам'яті, емоційною лабільністю, тривожністю, депресією, сонливістю. У літніх людей можуть проявлятися тяжкі психічні розлади.

Тяжким ускладненням гіперпаратиреозу є *паратиреоїдний криз*, розвиток якого пов'язаний з гіперкальціємією та іншими електролітними порушеннями. На перший план при кризі виступають психоневрологічні симптоми, різка м'язова слабкість, загальмованість або, навпаки, збудження. Також наявні гастроентерологічна симптоматика і ознаки порушення водно-електролітного балансу: біль в епігастрії, анорексія, спрага, нудота, блювота, поліурія, тахікардія, артеріальна гіпертонія. Надалі швидко розвивається зневоднення організму, кардіоваскулярний шок, анурія та коматозний стан, який досить складно диференціювати від ком іншого генезу. На початку кризи слабкість охоплює переважно проксимальні відділи кінцівок, потім м'язи тулуба і, нарешті, дихальні м'язи і діафрагму. Останнє вимагає переведення хворих на штучну вентиляцію легень. Швидкість наростання клінічних порушень при цьому пропорційна як стрімкості підвищення рівня кальціємії, так і абсолютним значенням концентрації кальцію в крові.

**Діагностика.** Враховуючи різноманіття клінічних ознак гіперпаратиреозу і частоту атипичного варіанта його перебігу, велика увага при діагностиці надається біохімічним і гормональним дослідженням (рівень паратгормону в крові, рівень кальцію і фосфору в крові і сечі, біохімічні характеристики остеодистрофічних змін (наприклад, оксіпролін сечі).

Особливе діагностичне значення має визначення концентрації іонізованого кальцію, що знаходиться тільки в позаклітинній рідині, рівень якого контролюють рецептори. Підвищення рівня іонізованого кальцію при нормальному вмісті загального кальцію вказує на підвищення активності парачитовидних залоз. При класичному гіперпаратиреозі з вираженою клінічною симптоматикою і ураженням кісткової системи в крові у хворих виявляється зниження рівня фосфору внаслідок потужного фосфатурично-

го ефекту надлишку паратгормону, однак на практиці ці зміни реєструються досить рідко.

Важливим методом діагностики є рентгенологічне дослідження кісткової тканини. Рентгенологічно остеопороз при гіперпаратиреозі характеризується рівномірною зернистістю і поширеністю. Різко стоншується кортикальний шар, втрачається малюнок кісткової частини, виявляються деформації кісток. Явища розсмоктування кісткової речовини найчастіше виявляються в кістках кистей, ребір, ключиці.

На ЕНМГ виявляються низькоамплітудні поліфазні потенціали. В м'язовому біопаті визначаються неспецифічні міопатичні зміни або відсутність патологічних ознак в загалі. При офтальмологічному дослідженні виявляється відкладення солей кальцію в передній камері ока, що проявляється зниженням гостроти зору, виникненням «мушок» перед очима.

**Лікування.** Основним методом лікування гіперпаратиреозу та його неврологічних і соматичних проявів є хірургічне втручання. Ефективність консервативного лікування мала і в основному спрямована на підготовку хворого до операції. Для зниження концентрації кальцію в крові призначають діету багату фосфором і бідну кальцієм, а також крапельне вливання ізотонічного розчину натрію хлориду (до 3–4 л на добу). При відсутності ниркової недостатності – внутрішньовенне краплинне введення фуросеміду (лазикса) по 80–100 мг через 2–3 години в поєднанні з калію хлоридом і 5 % розчином глюкози (тіазидові діуретики протипоказані!), кальцитрин по 10–15 ОД внутрішньовенно крапельно або по 5 ОД внутрішньом'язево кожні 8 год. під контролем концентрації кальцію в сироватці крові. Для збільшення фіксації кальцію в кістках вводять невеликі дози кальцитоніну під контролем рівня кальцію в крові.

Для корекції неврологічних ускладнень використовують симптоматичну терапію (анальгетики, нестероїдні протизапальні препарати, судинні та метаболічні препарати).

## 7. Захворювання надниркових залоз

Надниркові залози виконують важливіші функції в ланцюгу адаптаційних процесів, оказують значний вплив на всі системи організму, а їхня патологія супроводжується ураженням в першу чергу серцево-судинної системи та всіх видів обміну речовин.

**Анатомо-функціональні особливості наднирників.** Надниркові залози – парні ендокринні залози, розташовані ретроперитонеально над верхніми полюсами нирок на рівні Th12 і L1 хребців. Наднирники складаються з двох самостійних частин: коркової і мозкової речовини. Серед інших залоз внутрішньої секреції наднирники посідають особливе місце по кількості гормонів, що секретують, різноманітності впливу цих гормонів на організм та складності їх взаємовідносин з нервовою системою.

Надниркові залози виділяють більш ніж 50 гормонів, з яких 41 – коною наднирників, а решта – мозковою речовиною. У корі наднирників синтезуються стероїдні гормони (мінералокортикоїди, глюкокортикоїди і андрогени). У хромаффинній тканини мозкового шару утворюються катехоламіни (адреналін та норадреналін). Мінералокортикоїди оказують вплив на обмін калію, натрію та контролюють виділення води. Найбільш активним серед мінералокортикоїдів є альдостерон. Його синтез стимулює нестача іонів натрію та надлишок іонів калію, а регулює виділення альдостерону ренін-ангіотензивна система. Мінералокортикоїди збільшують проникність клітинної мембрани для іонів натрію та підвищують їхню внутрішньоклітинну концентрацію, що призводить до вазоконстрикції та збільшенню судинного опору і супроводжується розвитком артеріальної гіпертензії.

До глюкокортикоїдів відносяться: гідрокортизон, кортикостерон, кортизол, 11-дегідрокортикостерон. Найактивнішим глюкокортикоїдом, який секретується наднирниками, є кортизол. Більш ніж 90 % кортизола циркулює в крові у пов'язаному стані з білком-транскортином. А 8 % кортизола плазми є вільною фракцією, яка здійснює біологічний ефект. Упродовж доби вміст кортизолу в крові суттєво коливається зі збільшенням його концентрації з ранку (згідно циркадного ритма). Основним регулятором синтезу глюкокортикоїдів є АКТГ, який синтезується та накопичується у передній долі гіпофіза. Секреція АКТГ контролюється кортикотропін-релізінг-гормоном та вільним кортизолом в плазмі, а також знаходиться у

тісному зв'язку з розвитком стресорних реакцій та циклу сон-будьорість. Глюкокортикоїди оказують вплив на вуглеводний, білковий та жировий обмін, стимулюють неоглюкогенез у печінці. Вони підвищують стійкість організму до різних подразників, мають виражений протизапальний та десенсибілізуючий ефекти, підвищують виділення кальцію та зменшують його всмоктування, що може викликати розвиток остеопорозу.

У корі наднирників секретуються й статеві гормони – андрогени, естрогени та невелика кількість прогестерону, які оказують вплив на матку та яєчники. Після видалення яєчників або в період менопаузи ці гормони здатні продовжувати впливати на ендометрій. Однак, наднирники надають тільки допоміжну дію, не замінюючи яєчники. Андрогени наднирників приймають участь в синтезі білка, оказують анаболічну дію, а також впливають на формування деяких вторинних чоловічих статевих ознак.

Катехоламіни (адреналін, норадреналін та дофамін) – гормони мозкової речовини наднирників оказують вплив на серцево-судинну та гіпоталамо-гіпофізарну системи. Вони відіграють важливу роль в походженні гіперглікемії, підсилюючи гліколіз, глікогеноліз, інгібуючи вивільнення інсуліну та збільшуючи секрецію глюкагону. Регуляція створення катехоламінів здійснюється під впливом нервової системи. Під впливом адреналіну підвищується систолічний артеріальний тиск (діастолічний залишається незмінним), збільшується хвилинний об'єм серця та частота серцевих скорочень, гальмується гормональна функція яєчників. Норадреналін підвищує систолічний та діастолічний тиск, збільшує периферичний опір судин та потребу міокарду у кисні. Дофамін збільшує серцевий викід та підвищує систолічний артеріальний тиск, коронарний і нирковий кровоток.

Складність взаємовідносин з нервовою системою обумовлена тим, що наднирники є однією з ланок складного механізму, який забезпечує пристосування організму до стресових впливів (адаптаційний синдром), з метою збереження гомеостазу. Початковою ланкою адаптації є рефлекторні захисні реакції, потім включаються гуморальні механізми (надходження у кров адреналіну, гістаміну тощо). Інформація з периферії потрапляє у центральну нервову систему і викликає в першу чергу реакцію лімбічної системи, яка має кортизолчутливі нейрони. Імпульси, що надходять з лімбічної системи, активують гіпоталамус, який контролює діяльність аденогіпофізу. Внаслідок чого підвищується секреція кортикотропін-

релізінг-гормону, збільшується продукція кортикотропіну, активується глюкокортикоїдна та андрогенна функція кори наднирників.

Участь наднирників в гомеостатичних та гомеокінетичних реакціях організму пов'язана з їхньої чутливістю та залежністю від функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарної системи. З другого боку, захворювання як кіркової, так й мозкової речовини наднирників може супроводжуватися ураженням нервової системи на всіх її рівнях.

## **7.1. Захворювання кіркової речовини надниркових залоз, які супроводжуються їхньою гіпофункцією**

### **Гостра нестача кіркової речовини наднирників**

Гостра наднирникова недостатність – ургентний клінічний синдром, обумовлений раптовим зниженням функціональних резервів кори наднирників, що проявляється гострим дефіцитом глюко- та мінералокортикоїдів і тяжкими розладами водно-електролітного обміну.

**Етіологія та патогенез.** Причинами цього стану можуть бути декомпенсація хронічної наднирникової недостатності, крововиливи в наднирники та синдром відміни глюкокортикоїдів.

Механізм розвитку гострої наднирникової недостатності при синдромі відміни пов'язаний з неспроможністю гіпофіза внаслідок тривалого його пригнічення при застосуванні глюкокортикоїдів забезпечити адекватний вивід АКТГ. Гострий крововилив у наднирники виникає при ДВЗ-синдромі, на тлі менінгококсемії (синдром Уотерхауса-Фридериксена), може ускладнювати сепсис або тяжкий геморагічний діатез різного генезу (хвороба Шенлейна-Геноха).

**Клінічна картина.** Захворювання виникає гостро та протікає блискавично. У хворих відмічається головний біль, нервово збудження, судоми, блювота, понос. Виділяють *серцево-судинний варіант* захворювання (домінують явища гострої недостатності кровообігу – блідість обличчя з акроціанозом, виражена артеріальна гіпотензія, слабкий пульс, анурія, колапс), *шлунково-кишковий варіант* (болі у животі спастичного характеру, постійна нудота, блювота, понос, метеоризм), *менінго-енцефалітичний варіант* (превалюють головний біль, збудження, марення, судоми, менінгеальні симптоми, загальмованість, сопор, кома). Зазвичай ці форми зустрічаються в сполученні.

**Діагностика** заснована на даних анамнеза (наявність патології наднирників, гіпофіза), клінічній картині захворювання та даних дослідження рівнів кортизола, АКТГ та електролітів (характерні гіпонатріємія та гіперкаліємія).

**Лікування** включає проведення замісної терапії кортикостероїдами (гідрокортизон), корекцію електролітних розладів (ізотонічний розчин натрію, 10–20 % розчин глюкози) та лікування захворювання, що викликало маніфестацію процесу.

### **Хронічна нестача кіркової речовини наднирників**

Хронічна нестача кіркової речовини наднирників (хвороба Аддісона) – тяжке захворювання, обумовлене недостатністю секреції гормонів кори надниркових залоз (глюкокортикоїдів та/або мінералокортикоїдів) в результаті порушення функціонування одного або декількох ланок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Захворюваність на хронічну надниркову недостатність у розвинутих країнах становить 1 випадок на 10 тис. осіб.

У відповідності до локалізації патологічного процесу розрізняють *первинну хронічну надниркову недостатність*, обумовлену деструктивними процесами саме в наднирниках; *вторинну хронічну надниркову недостатність*, яка пов'язана зі зниженням або відсутністю секреції АКТГ гіпофізом; *третичну хронічну надниркову недостатність*, обумовлену втратою гіпоталамусом здатності виробляти кортикотропін-релізінг-гормон.

**Етіологія.** Розвиток первинної хронічної недостатності кори наднирників пов'язаний з атрофією кори надниркових залоз (у 50–60 % випадків) внаслідок їхнього аутоімунного, туберкульозного або метастатичного (рак легенів, молочних залоз) ураження; після адреналектомії при хірургічному лікуванні пухлин наднирників або після лікування цитостатиками; при хвороби Іценка-Кушинга, некрозі наднирників при СНІДі. Вторинна хронічна надниркова недостатність розвивається при об'ємних процесах в області турецького седла та поєднується зі зниженням рівнів фолікулоstimулюючого, лютеїнізуючого, тиреотропного та соматотропного гормонів. Третична хронічна надниркова недостатність зазвичай є наслідком довготривалої терапії препаратами глюкокортикоїдів.



**Патогенез** захворювання та його неврологічних ускладнень пов'язаний зі зменшенням продукції в першу чергу глюкокортикоїдів (кортизолу), в меншому ступені – мінералокортикоїдів (альдостерону), що викликає складні різноманітні порушення обмінних процесів (передусім вуглеводного обміну з розвитком гіперінсулінізму та гіпоглікемії), значні зміни у функціональній активності серцево-судинної системи, гемодинамічні розлади, порушення водно-сольового обміну, підвищення катаболізму білків. Розвиток дегідратації з гіпонатріємією, гіперкаліємією та зменшення об'єма циркулюючої плазми приводить до внутрішньоклітинної дегідратації з розвитком метаболічного ацидоза, артеріальної гіпотензії, зниження серцевого викиду та клубочкової фільтрації. У разі дефіциту статевих гормонів поряд з розладами статевих функцій порушуються анаболічні процеси, зменшується маса тіла, розвивається гіпотрофія м'язів, підвищена втомлюваність, м'язова слабкість тощо.

Гіперпродукція АКТГ гіпофізом у разі дефіциту кортизолу (негативний зворотній зв'язок) пояснює появу гіперпігментації.

**Клінічна картина.** Зазвичай симптоми наднирникової недостатності розвиваються тільки після руйнування 90 % об'єму тканини наднирників, тому клінічна картина захворювання розвивається поступово. Поступово з'являються та повільно нарастають гіперпігментації шкіри та слизових оболонок, порушується діяльність шлунково-кишкового тракту (анорексія, нудота, блювота, пронос або закріп, болі в животі), втрачається вага тіла, знижується артеріальний тиск, розвивається гіпоглікемія та неврологічна симптоматика (м'язова слабкість, фізична та психічна втомлюваність, адинамія, в'ялість, замкнутість).

*Неврозоподібний синдром* є одним з основних проявів захворювання, що характеризується підвищеною розумовою втомлюваністю, виснаженістю, млявістю, зниженням працездатності, загальною слабкістю, вегетативними розладами. Найрозповсюдженими також є *нервово-м'язові порушення*. На початку хвороби м'язова слабкість виникає періодично під час стресів, збільшується упродовж дня та минає після нічного відпочинку. У подальшому слабкість нарастає, стає постійною, набуває характер адинамії та поєднується з психічною астенизацією. Розвиток м'язової слабкості є результатом порушення вуглеводного (гіпоглікемія) та електролітного (гіпокаліємія) обмінів.

Генералізована *гіперпигментація шкіри* та слизових оболонок є частою та ранньою ознакою первинної хронічної надниркової недостатності. Шкіра та слизові оболонки набувають коричневого або бронзового кольору, що патогенетично пов'язано з надлишком секреції АКТГ та меланостимулюючого гормону.

*Шлунково-кишкові розлади* іноді спостерігаються вже на початку захворювання, але обов'язково виникають у разі прогресування надниркової недостатності. *Втрата ваги* є постійним симптомом надниркової недостатності, що пов'язане зі зниженням апетиту, порушенням всмоктування речовин у кишковикі та дегідратацією організму.

Частково виникнення неврологічних розладів при хворобі Аддісона обумовлено характерними для цього захворювання змінами артеріального тиску та гіпоглікемічними станами. Так *артеріальна гіпотонія* приводить до виникнення головних болів, запаморочень, ортостатичних синкопальних станів, синдрому хронічної цереброваскулярної недостатності. В тяжких випадках можливий розвиток колаптоїдних станів з втратою свідомості або епілептичних нападів. *Хронічна цереброваскулярна недостатність* характеризується зниженням розумової діяльності, пам'яті, уваги, утрудненням при осмисленні семантичних структур, апатією, раздратованістю, пірамідною недостатністю, атактичними порушеннями.

*Гіпоглікемічні стани* у хворих з хронічною наднирковою недостатністю виникають як натще, так й через 2–3 години після прийому їжі, збагаченої вуглеводами. Напади супроводжуються слабкістю, відчуттям голоду, пітливістю та розвиваються внаслідок зниження секреції кортизола, зменшення глюконеогенезу та зниження запасів глікогену в печінці.

Тяжким проявом надниркової недостатності є *аддісонічний криз*, тобто гострий дефіцит глюкокортикоїдної функції надниркових залоз за умов дефіциту секреції гормонів. У хворих поступово, упродовж декількох годин або діб, наростають прояви надниркової недостатності: стійко знижується артеріальний тиск, підсилюються загальна та м'язова слабкість, наростають серцево-судинні та шлунково-кишкові розлади, виникає тяжка неврологічна симптоматика (менінгеальний синдром, порушення свідомості, тимчасові парези та паралічі, які пов'язані з формуванням гострих церебральних дисгемій).

Клінічна симптоматика вторинної хронічної надниркової недостатності подібна симптоматиці при первинному ураженні наднирників, за виключенням гіперпігментації та схильності до гіпотонії (симптомів недостатності мінералокортикоїдів). При наявності плюригландулярної недостатності клінічна картина захворювання доповнюється симптомами гіпогонадізма, гіпотиреоза, недостатності гормону роста.

**Діагностика.** В крові при хворобі Аддісона виявляється нормохромна або гіпохромна анемія, підвищення рівню калію і креатинину, зниження рівню натрію та глюкози натще, полога цукрова крива під час проведення глюкозотолерантного тесту. Важливим діагностичним критерієм є дослідження рівню кортизолу в крові в ранкові години та вільного кортизолу у добовій сечі. Дослідження АКТГ дозволяє диференціювати первинну та вторинну хронічну надниркову недостатність: при первинній – концентрація АКТГ підвищена, при вторинній, зазвичай, знижена. Також використовують стимулюючі фармакологічні тести.

Порушення системної та церебральної гемодинаміки характеризуються зниженням серцевого викиду, зменшенням частоті серцевих скорочень, підвищенням периферичного судинного опору, формуванням дефіциту мозкового кровотоку у поєднанні з гіпотонією церебральних судин.

**Лікування** захворювання та його неврологічних ускладнень спрямовано, в першу чергу, на заміщення гормональної недостатності та ліквідацію патологічного процесу, яке викликало ураження наднирників (терапія туберкулеза, сепсиса, грибкових захворювань, видалення пухлин, аневризм, промінева терапія). Патогенетичне лікування передбачає застосування глюкокортикоїдів (гідрокортизон, кортизона ацетат, преднізолон), мінералокортикоїдів (ДОКСА), анаболічних стероїдів (ретаболіл, феноболіл). При симптоматичному лікуванні застосовуються ангіопротектори, препарати нейрометаболічної дії, вітамінотерапія, дієтотерапія.

## **7.2. Захворювання кіркової речовини надниркових залоз, які супроводжуються їхньою гіперфункцією**

**Первинний альдостеронізм (синдром Конна)** – захворювання, яке супроводжується надлишковим утворенням альдостерону та розвитком в наслідок цього артеріальної гіпертонії, нервово-м'язових порушень, гіпокаліємії та поліурії.

**Етіологія та патогенез.** Синдром первинного альдостеронізму розвивається при наявності альдостероми (65 % випадків), двобічної гіперплазії наднирників (30–40 %) та при інших станах. Розповсюдженість первинного альдостеронізму згідно сучасних даних складає до 10 % від усіх випадків артеріальної гіпертензії. Патогенез цього стану пов'язаний з гіперпродукцією альдостерону, яка не залежить від ренін-ангіотезинової системи. В результаті підвищення концентрації альдостерону посилюється реабсорбція натрію (гіпернатріємія) та збільшується екскреція калію (гіперкалійурія). Втрата калію призводить до зниження кількості внутрішньоклітинної концентрації цього іона і підвищення виведення хлору з сечею. Останнє є причиною гіпохлоремічного алкалозу. Гіпернатріємія призводить до збільшення об'єма циркулюючої крові (ОЦК), внаслідок чого виникає артеріальна гіпертензія. Всупереч збільшення реабсорбції натрію при первинному альдостеронізмі ніколи не буває набряків. Це пов'язано з «феноменом вислизання від альдостерону» (англ. «aldosterone escape»). Спочатку підвищення рівня альдостерону призводить до затримки натрію, далі розвивається гіперволемія, після цього артеріальна гіпертензія і як наслідок – гіпертензійний діурез. Ці порушення складають патогенетичну основу розвитку і неврологічних ускладнень цього захворювання.

**Клінічна картина.** Виділяють дві групи неврологічних синдромів при первинному альдостеронізмі. Першу групу складають неврологічні ускладнення артеріальної гіпертензії, друга є більш специфічною та обумовлена гіпокаліємією.

Артеріальна гіпертензія при первинному альдостеронізмі носить кризовий або постійний характер та є зазвичай рефрактерною до гіпотензивних препаратів. На тлі стійкого підвищення артеріального тиску спостерігається формування *неврозоподібного синдрому* та цереброваскулярного синдрому. Останній розвивається у вигляді *гострих порушень мозкового кровообігу* за ішемічним або геморагічним типом із відповідної клінічною симптоматикою та *хронічної цереброваскулярної недостатності*, яка проявляється головним болем, запамороченням, нудотою, розладами пам'яті, порушенням сну і розсіяною неврологічною симптоматикою (ністагм, парези черепних нервів, порушення координації, гіперкінези, анізорефлексія, патологічні рефлекси, рефлекси орального автоматизму, зниження інтелекту тощо). Провокуючими факторами щодо виникнення гострих мозкових дисциркуляцій є психоемоційне та фізичне

навантаження, в деяких випадках – застосування тіазидових діуретиків, які призначаються саме для лікування артеріальної. Внаслідок коливань артеріального тиску та повільного розвитку мозкових дизгемій через 1–3 роки від початку захворювання розвивається *дисциркуляторна енцефалопатія* із когнітивними, руховими, психоемоційними та іншими розладами.

До другої групи симптомів відносяться нервово-м'язові розлади. Досить часто при первинному альдостеронізмі виникає *м'язова слабкість*, яку більшість хворих відчуває постійно. В інших випадках слабкість може виникати раптово в результаті напруженої м'язової роботи. Також у хворих розвиваються *синдром підвищеної м'язової стомлюваності*, який характеризується зростаючою слабкістю м'язів кінцівок та шії; виникають напади *пароксизмальної міоплегії*, які тривають від декількох хвилин до декількох днів та супроводжуються розвитком парезів м'язів тулуба або кінцівок, м'язовою гіпотонією, арефлексією, втратою механічної та електричної збудженості м'язів.

**Діагностика** первинного альдостеронізму ґрунтується на визначенні високої концентрації альдостерону, низької концентрації реніну та калію. Топічна діагностика альдостерому проводиться за допомогою КТ та МРТ. Картина УЗДГ характеризується підвищенням тонуся судин середнього та дрібного калібру, зниженням швидкості мозкового кровообігу, ознаками утруднення венозного відтоку. Спостерігається зміна електричної активності головного мозку за даними ЕЕГ у вигляді зниження амплітуди основних ритмів та збільшення індексу повільно хвильової активності. Розвиток гострих та хронічних порушень мозкового кровообігу діагностується за даними клінічної картини та нейровізуалізаційного обстеження (КТ або МРТ головного мозку). Останнє дозволяє виявити вогнища ураження речовини головного мозку у вигляді інфарктів в зоні васкуляризації ураженого судинного басейну, або дрібно осередкове ураження мозку переважно в глибинних його відділах.

**Лікування.** Єдиним ефективним методом лікування є адrenaлектомія. У випадку неможливості проведення операції хворі потребують постійного призначення високих доз препаратів калію та верошпірону.

### 7.3. Доброякісні гормонпродуруючі пухлини кори надниркових залоз

**Корткостерома** – гормонпродуруюча пухлина кори наднирників, яка виробляє надмірну кількість кортикостероїдів, головним чином – глюкокортикоїдів.

**Синдром Іценка-Кушинга** – клінічний синдром, що розвивається внаслідок гіперпродукції кортикостероїдів при кортикостеромі або в результаті тривалого прийому синтетичних глюкокортикоїдів. Клінічна картина захворювання на перший погляд дуже схода з проявами хвороби Іценка-Кушинга (при патології гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи), оскільки на походження багатьох симптомів обох хвороб впливає гіперкортизолізм. Але існують значні відмінності в **патогенезі** даного захворювання – центральні механізми гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової вісі не тільки інтактні, але пригнічені внаслідок масивного вивільнення глюкокортикоїдів пухлиною за принципом зворотнього зв'язку.

**Клінічна картина** кортикостероми розвивається прогресивно, випереджаючи темпи прогресування при хворобі Іценка-Кушинга. Формується характерна зовнішність хворих: «місяцеподібне» обличчя багряно-червоного кольору іноді з ціанотичним відтінком, бочкоподібна форма тулуба, надлишкове відкладення жиру в ділянках плечового поясу, на грудях та животі, поява багряно-червоних стрий на шкірі тулуба та стегон, схуднення кінцівок за рахунок аміотрофій. Шкіра суха та лущиться з ділянками регіонарної пітливості, має мармуровий вигляд із судинним малюнком. Ранніми ознаками захворювання є порушення статевої функції. Серед неврологічних синдромів домінують радикулярний та аміотрофічний синдроми. У походженні *радикулярного синдрому* відіграє роль перевагування катаболічних процесів в хребцях, розвиток остеопорозу, зниження висоти хребців та зтиснення спинномозкових корінців у міжхребетних каналах. Найбільш вразливими є грудний та поперековий відділи хребта. Хворі скаржаться на постійні, виражені болі, які ірадіюють по ходу периферичних нервів. Спостерігаються гіпестезія за корінцевим типом, позитивні симптоми натягу корінців, рефлекторні синдроми.

В патогенезе *нерво-м'язових порушень* при кортикостеромі відіграє важливу роль безпосередній катаболічний вплив кортизолу на м'язову тканину, а також дисметаболічні, катаболічні, диселектролітні,

гіперглікемічні та судинні ефекти надлишку глюкокортикоїдів на периферичні нерви. «*Стероїдна атрофія*» характеризується різкою м'язовою слабкістю, атрофією м'язів проксимальних відділів кінцівок, зниженням глибоких рефлексів, утрудненням підйому по дробині.

Під впливом підвищеної концентрації стероїдів підсилюється глюко-неогенез, що приводить до цукрового діабету або порушенню толерантності до глюкози. Розлади вуглеводного обміну та синдром артеріальної гіпертензії при кортикостеромі викликають розвиток *хронічної недостатності мозкового кровотоку та неврозоподібний синдром*.

**Діагностика** кортикостероми базується на характерній зовнішності хворих, наявності атрофічного ураження шкіри, м'язів та кісткової системи, артеріальної гіпертензії, стероїдного діабету, високого рівню екскреції 17-оксикетостероїдів (17-ОКС) із сечею, підвищенні концентрації кортизолу та зниженні АКТГ в плазмі крові, а також визначенні пухлини при візуалізації наднирників. Труднощі полягають у диференціальному діагнозі синдрому від хвороби Іценка-Кушинга.

Діагностика неврологічних ускладнень базується на наявності клінічних неврологічних симптомів, даних лабораторного, нейровізуалізаційного та ЕНМГ обстежень.

Єдиним ефективним методом **лікування** кортикостероми є її видалення. Ліквідація гіперкортикозолізму призводить до регресування неврологічної симптоматики. Для покращення рухової активності застосовують нестероїдні анаболічні препарати (ретаболіл). Доцільно використовувати антиоксиданти (вітаміни А, Е, С), препарати, що покращують мікроциркуляцію (трентал, серміон), препарати нейрометаболическої дії (**Актовегін**, церебролізін), ноотропи.

**Андростерома** – гормонально активна пухлина кори наднирників, що надмірно продукує андрогени та за клінічною картиною походить на вроджену вірилізуючу гіперплазію кори наднирників.

**Клінічна картина** андростероми характеризується передчасним статевим дозріванням та атрофією яєчок у хлопчиків, порушенням статевого розвитку за жіночим типом з наступною маскулінізацією у дівчаток. Частіше такі пухлини спостерігаються у дітей (у дівчаток в 3–4 рази частіше ніж у хлопчиків). Неврологічні прояви андростероми, що розвивається у дітей, характеризуються *відставанням розумового розвитку*, брадіфренією, *емоційною торпідністю*. Часто розвивається

*внутрішньочерепна гіпертензія*, яка проявляється головним болем, нудотою, блювотою.

Розв'язок андростероми у дорослих зазвичай не викликає ураження нервової системи. У хорих може розвиватися лише корінцевий синдром із болями, гіпестезією по ходу корінців, зниженням рефлексів.

**Лікування** оперативне.

## **7.4. Захворювання мозкової речовини надниркових залоз**

**Феохромоцитома** – доброякісна, гормонально активна пухлина, що походить із хромафінних клітин симпато-адреналової системи, локалізується в мозковій речовині надниркових залоз або симпатичних гангліях та секретує у підвищеній кількості катехоламіни. Захворюваність у віці 30–50 років становить 1–2 особи на 2 млн населення у рік.

**Етіологія.** Феохромоцитому часто називають «десятивідсотковою пухлиною», так як 10 % від загальної кількості визначених феохромоцитом формується не з клітин мозкової речовини наднирників, 10 % серед усіх пухлин – множинні, тобто двобічні та позанаднирникові, 10 % виявляються у дітей, 10 % мають сімейний характер та 10 % є злоякісними.

Основною **патогенезу** захворювання є вплив надлишку катехоламінів на більшість органів та систем, в першу чергу, на серцево-судинну систему. Відомо, що катехоламіни розрізняються як за місцем вироблення, так і за афінністю до різних типів адренорецепторів. Дофамін та норадреналін є переважно альфа-адреноміметиками, в той же час адреналін діє на оба типи рецепторів, але з перевагою бета-адренергічного впливу. Фермент, який перетворює норадреналін до адреналіну, присутній переважно у мозковій речовині наднирників та відсутній в екстраадреналовій хромафінній тканині. Таким чином, якщо провідним синдромом є артеріальна гіпертензія без тахікардії та виразних метаболічних порушень, пухлина продукує дофамін та норадреналін, тобто вона розташована поза наднирниками. Якщо поряд з гіпертензією наявні тахікардія, тремтіння, пітливість, гіпертермія та гіперглікемія, то це наднирникова феохромоцитома.

**Клініка.** Характерною ознакою феохромоцитом є підвищення артеріального тиску – артеріальна гіпертензія, що може спостерігатися у трьох варіантах: 1. кризова форма; 2. постійна форма з вторинними кри-



зами; 3. постійна форма без кризів. Поряд з артеріальною гіпертензією у хворих з феохромоцитомою виникають головні болі, пітливість, серцебиття, нервозність та роздратованість, схуднення, нудота, блювота, втомлюваність. Поєднання артеріальної гіпертензії з *триадою симптомів*: головний біль, пітливість, тахікардія робить діагноз феохромоцитомою найвірогіднішим.

Самим яскравим та небезпечним проявом захворювання є *феохромоцитарні кризи*, які виникають внаслідок раптового викиду у кров катехоламінів. Провокуючими факторами кризів є охолодження, психічні та фізичні перенапруження, харчування. В структурі кризів прийнято виділяти симпатичну та парасимпатичну фази. У хворих з'являються парестезії, відчуття страху, прискорення пульсу, різке підвищення артеріального тиску, розпираючий головний біль, стиснення у грудях, запаморочення, внутрішній неспокій, ознобоподібний гіперкінез, підвищення температури тіла, блідість шкірних покривів, гіперглікемія (*симпатична фаза*). Через деякий час знижується АТ, з'являється почуття жару, почервоніння обличчя, пітливість, брадикардія, рясні сечовиснаження, блювота (*парасимпатична фаза*). Однак друга фаза може бути відсутньою. Загальна тривалість криза від декількох хвилин до декількох годин. Під час криза на ЕКГ спостерігається інверсія зубця Т, блокади ніжок пучка Гіса, різні екстрасистоли і навіть картина гострого інфаркту. Після кризу ці порушення зникають.

Відмінністю симптоадrenalових (феохромоцитарних) кризів при захворюваннях мозкової тканини наднирників від типових панічних атак при ураженні різних рівнів вегетативної нервової системи є більш різке підвищення артеріального тиску, збільшення під час кризу рівню цукру в крові та екскреції катехоламінів з сечею (в 15–30 разів вище за норму). Іноді при позанадирникової локалізації пухлини катехоламініові кризи можуть протікати під маскою гострої хірургічної або акушерсько-гінекологічної патології. Розвиток артеріальної гіпертензії при феохромоцитомі сприяє формуванню *цереброваскулярного синдрому*, який проявляється церебральною вазопатією та ознаками хронічної недостатності мозкового кровотоку; *неврозоподібного синдрому*, що характеризується емоційною лабільністю, дратівливістю, почуттям страху, тривоги, порушенням сну; *синдрому осередкового ураження мозку* внаслідок розвитку гострих порушень мозкового кровообігу за ішемічним

або геморагічним типами; *енцефалопатичного синдрому* у вигляді вестибулярних розладів, когнітивних порушень, мозочкової симатоматики, пірамідної та чутливої недостатності, рефлексів орального автоматизму тощо.

**Діагностика.** Найбільш інформативним лабораторним маркером захворювання є збільшення добової екскреції катехоламінів з сечею, підвищення рівнів адреналіну в 5 разів та норадреналіну в 4 рази. При топічній діагностиці пухлини перевагу слід віддавати неінвазивним методам дослідження: ультразвуковому та радіоізотопному скануванню, комп'ютерній та магнітно-резонансній томографії.

**Диференційну діагностику** необхідно проводити із захворюваннями, які проявляються підвищенням артеріального тиску та катехоламіновими кризами: тиреотоксикоз, кластерними та діенцефальними кризами.

Патогенетичну основу кластерного криза складає гостре порушення тонууса різних церебральних судин. Кластерний головний біль має різкий, пекучий характер; вражає найчастіше одну сторону обличчя; локалізується в періорбітальній області; супроводжується птозом, почервонінням ока, сльозотечею, закладеністю носа на боці більшого відчуття та помірним підвищенням артеріального тиску. Важливо пам'ятати, що кластерні кризи мають чітку сімейно-спадкову схильність та характерні для чоловіків у віці 20–30 років.

На відміну від короткочасних катехоламінових кризів діенцефальні тривають кілька годин, супроводжуються вираженою слабкістю, сонливістю, депресією, запамороченням, болями в животі, а в міжприступному періоді характерні різноманітні психоемоційні та нейровегетативні порушення. При катехоламінових кризах в період між приступами клінічних проявів немає.

**Лікування.** Основний метод лікування феохромоцитоми – оперативний.

Якщо після видалення феохромоцитоми, ураження серцево-судинної та нервової систем не регресували слід проводити адекватну патогенетичну терапію з використанням препаратів нейрометаболічної, вазоактивної, антиоксидантної, антигіпоксантаної дії, препаратів, що нормалізують реологічні властивості крові.

## 8. Захворювання статевих залоз

Взаємозв'язок нервової і статевої систем дуже тісний. При цьому в кортико-гіпоталамо-гіпофізарно-гонадній вісі вплив кожної з ланок на інші більш значущий, ніж в інших гормональних системах. Відомо, що процес синтезу та вивільнення статевих гормонів управляється ієрархічне організованим функціональним комплексом, до складу якого входять кора мозку, гіпоталамус, лімбіко-ретикулярні структури та гіпофіз, а регулюється цей процес нейрогуморальною системою зворотних зв'язків. Це дозволяє підтримувати оптимальний рівень тестостерону у чоловіків і естрогенів у жінок, необхідний для функціонування системи розмноження, забезпечення різних видів обміну речовин, а також реалізації специфічних форм поведінки людини.

У разі порушення функції статевих залоз та розвитку дисбалансу стероїдогенезу андрогенів і естрогенів аблігатними в клінічній картині захворювання є органічні та функціональні зміни в діяльності нервової системи, що охоплюють і центральні, і периферичні її відділи.

### 8.1. Клімактеричний синдром

**Клімактеричний синдром (КС) у жінок** – це симптомокомплекс, який розвивається в період вікового згасання функції репродуктивної системи жінки і характеризується нейровегетативними, обмінно-ендокринними і психо-емоційними розладами різного ступеня інтенсивності і тривалості. Загальна частота клімактеричного синдрому варіює від 40 % до 80 %.

**Етіологія і патогенез.** Клімактеричний період як прояв загальних механізмів старіння організму є певною мірою унікальним періодом, оскільки в його реалізації задіяні як фізіологічні, так і патологічні механізми. Менопауза виникає в результаті вікового коливання рівня естрогенів та є результатом послідовного розвитку вікових змін у певних центрах гіпоталамусу. Універсальною гормональною характеристикою клімактеричного періоду є підвищення рівнів гонадотропінів і поступове зниження естрогенів. Виникнення клімактеричного синдрому обумовлено комплексом причин, які пов'язані з впливом несприятливих зовнішніх факторів,

стресових ситуацій, порушенням захисно-адаптивних механізмів і метаболічної рівноваги в період вікової перебудови організму на тлі прогресуючого згасання функції яєчників.

В основі розвитку неврологічної симптоматики в рамках КС лежать порушення як на нейрональному, так і на системному рівнях, які пов'язані з процесами старіння мозку і зниженням його адаптаційного потенціалу. Провідну роль у порушенні діяльності нейронів грають пригнічення енергетичних процесів, зниження біосинтезу білка, порушення проникності мембран, активація вільнорадикальних процесів, дисбаланс різних нейромедіаторних систем мозку (катехоламінергічної, серотонінергічної, холінергічної) та ін. Механізми дезадаптаційних процесів в ЦНС, що характерні для природного, фізіологічного старіння, зростають в рамках клімактеричного синдрому та сприяють формуванню патологічних змін в мозку. Внаслідок цього посилюється гормональний дефіцит і формується порочне коло, що лежить в основі клінічної маніфестації неврологічної та іншої симптоматики КС.

Патогенез неврологічних проявів клімактеричного синдрому досить складний і включає в себе нейрометаболічні, нейромедіаторні та судинні порушення, які тісно пов'язані між собою в патогенетичному плані.

**Клінічні прояви.** У більшості випадків перші ознаки клімактеричного синдрому виникають в безпосередньому зв'язку з закінченням менструацій (менопаузою) або в перший рік після менопаузи. Маніфестації захворювання зазвичай передують стресові ситуації різного характеру. Перебіг клімактеричного синдрому здебільшого має хвилеподібний і сезонний характер із підсиленням симптоматики у весняний (лютий – березень) або осінній (вересень – жовтень) періоди.

Незважаючи на різноманітність окремих проявів клімактеричного синдрому, у клінічній картині захворювання основне місце займають *вегетативно-вазомоторні порушення*, розвиток яких пов'язаний з впливом гормонального дисбалансу на гіпоталамус, а також з ослабленням катехоламінергічної нейромедіації на тлі відносної активації серотонінергічних процесів в період клімактерію. Найбільш типовими (в 90–98 % випадків) вегетативними проявами є приливи, підвищена пітливість, почуття жару в обличчі, голові й верхній частині тулуба, які тривають від 30 секунд до 1–2 хв. Ці явища обумовлені порушеннями процесу терморегуляції з боку центральної нервової системи і можуть провокуватися емоційним

стресом, зміною метеоумов тощо. У хворих спостерігаються підвищення температури тіла на  $\sim 5$  °С, тахікардія до 130 ударів/хв, поява червоних плям на шиї і грудях («судинне намисто»), напади вираженого вазомоторного головного болю, зниження або підвищення артеріального тиску, вегетативно-судинні пароксизми з яскраво вираженим психоемоційним забарвленням.

Виникнення *когнітивних порушень* в рамках клімактеричного синдрому пов'язано з ослабленням катехоламінінергічної та холінергічної нейромедіації, наростаючим естрогенним дефіцитом, а також розвитком хронічної ішемії мозку. Хворі пред'являють скарги на зниження пам'яті, розумової працездатності і продуктивності, здатності до планування діяльності, уповільнення темпів мислення. У деяких пацієнтів ступінь когнітивних розладів може досягати рівня деменції.

Частими проявами КС є *психоемоційні порушення* у вигляді астеничних, депресивних, істеричних, тривожних, іпохондричних та фобічних реакцій, розвиток яких пов'язаний з порушенням діяльності катехоламіні- і серотонінергічних систем, розвитком вегетативних розладів і церебральних дисциркуляцій. Формування астеноневротичного синдрому при КС розглядають як патологічно змінену реакцію адаптації нервової системи у відповідь на фізичні й психічні перевантаження, екзо- або ендогенні інтоксикації, судинні розлади, а також на вікові зміни процесів нейрогуморальної регуляції. Хворі скаржаться на плаксивість, дратівливість, відчуття страху, тривоги, непереносимість звукових і нюхових відчуттів.

Достатньо часто при клімактерії виникають *больові синдроми* різного генезу (психогенні або пов'язані з компресією корінців в результаті зниження висоти тіл хребців). Дані больові синдроми істотно погіршують психоемоційний стан жінки і посилюють тривожно-депресивну симптоматику.

Формування *цереброваскулярної недостатності* (ЦВН) у вигляді гострої або хронічної ішемії мозку при КС пов'язане з погіршенням церебрального кровообігу, порушенням балансу нейромедіаторів і тонуусу судин мозку, коливаннями АТ, схильністю до підвищення активності системи згортання крові в умовах дефіциту естрогенів. Клінічно цереброваскулярна недостатність проявляється розвитком гострої загально мозкової (головний біль, нудота, запаморочення), або гострої осередкової (пірамідна недостатність, підкірковий, вестибуло-атактичний

та інші синдроми) симптоматики, або повільно прогресуючим дрібновогнищевим синдромокомплексом. Формування ЦВН при КС сприяє збільшенню гіпоталамічної дисфункції, вегетативних, емоційно-вольових, когнітивних та ін. неврологічних синдромів.

Особливе місце при клімактеричному синдромі належить серцево-судинній симптоматиці (болі в області серця, задишка, тахікардія, підвищення АТ та ін.), змінам імунологічної реактивності (поява кропив'янки, набряків на обличчі, вазомоторного риніту, нападів бронхіальної астми, непереносимість ряду харчових продуктів), урогенітальним симптомам (дистрофічні зміни вульви, запалення стінок піхви, цисталгії, вагінальні інфекції), обмінно-ендокринним порушенням (ожиріння, болі в суглобах, остеопороз). В розвитку поліорганної симптоматики за умов клімактерію важливу роль грають як загальні зміни обмінних процесів, так і підвищена реакція деяких органів і тканин на вікове зниження рівня естрогену.

*Постменопаузний остеопороз* – найпоширеніша форма метаболічних остепатій, що виникає в 85 % випадків. Внаслідок остеопорозу у жінок в клімактеричному періоді часто спостерігаються переломи, у тому числі компресійні переломи тіл хребців. Останні є причиною компресії спинномозкових корінців в міжхребцевих каналах з розвитком *люмбалгій, люмбоішіалгій, радикулопатій* або компресії кінського хвоста спинного мозку з появою болів, парестезій, гіпестезій по задній і внутрішній поверхні стегон, сідниць, промежини, у тяжких випадках приєднання тазових порушень (справжнє нетримання сечі). Дані порушення можуть виникати після падіння, підйому ваги, необережних рухів і помилково розцінюються як результат випадіння грижі дисків поперекового відділу хребта.

Відсутність анаболічного впливу статевих гормонів на білковий обмін призводить до появи в клінічній картині КС *міопатоподібних порушень*. При цьому спостерігається дифузне схуднення і слабкість м'язів кінцівок, переважно проксимальних відділів, які часто поєднуються з розвитком остеопорозу і больовими корінцевими синдромами.

**Діагностика** КС заснована на лабораторному дослідженні рівнів естрогенів та адекватного трактування неврологічної симптоматики. Проведення прямої і бічної спонділографії дозволяє виявити різке зниження висоти і деформацію тіл хребців в результаті остеопорозу. Для верифікації

системного характеру постменопаузного остеопорозу показана денситометрія.

В лікуванні умовно виділяють три етапи: немедикаментозна терапія, спеціальна медикаментозна, негормональна терапія і гормональна терапія. Важливе значення має психопрофілактика, спеціальні комплекси лікувальної фізкультури, загальний масаж, бальнеотерапія, фізіотерапевтичні методи, голкорефлексотерапія, раціональне харчування з урахуванням якості, обсягу і режиму споживаної їжі, що позитивно впливає на регуляторні механізми центральної нервової системи.

Медикаментозна терапія включає препарати, що містять комплекс вітамінів, макро- та мікроелементів, препарати кальцію (Кальцій Д3 Нікомед), препарати загальнотонізуючої й адаптогенної дії. Для нормалізації функціонального стану нервової системи рекомендовано використання седативних препаратів (настоянки кореня валеріани, собачої кропиви, Ново-Пассит), антидепресантів, препаратів нейротропної і нейропротекторної дії (церебролізін, ноотропи, вітаміни групи В), антигіпоксантів (**Актовегін**), вазоактивних препаратів (кавінтон, серміон), антиоксидантів (токоферол, мексидол), антиагрегантів (кардіомагніл, дипіридамо́л), антигіпертензивних препаратів.

Гормональне лікування рекомендується проводити тільки при відсутності повного ефекту від комплексної негормональної терапії. Залежно від клінічних проявів клімактеричного синдрому можуть бути використані: естрогени, гестагени, комбіновані естроген-гестагенні препарати, поєднання естрогенів з андрогенами, поєднання естрогенів з антиандрогенами у індивідуально підбраному дозуванні. В рамках замісної гормональної терапії при КС можливе застосування препаратів, які не є гормонами, але які мають естрогенну, гестагенну і андрогенну активність (Сигетин, Тиболон (Лівіал), Клімадинон, Ременс). Рішення про призначення гормональної терапії може бути прийнято лише при дотриманні принципів максимальної онкологічної настороженості з повною орієнтацією на стан гормонів чутливих органів, насамперед ендометрію, яєчників і молочних залоз.

**Прогноз** іноді викликає значні труднощі, що пов'язано з тривалістю перебігу цього своєрідного й складного за патогенезом захворювання, яке нерідко набуває атипової форми. У разі відсутності ефекту від проведеної терапії показано поглиблене обстеження для виключення органічних

і функціональних порушень центральної нервової, ендокринної та серцево-судинної систем.

**Чоловічий клімакс (ЧК)** – стан, що характеризується зниженням рівня тестостерону у чоловіків, який зазвичай настає у віці від 45 до 60 років. ВООЗ визначає чоловічий клімакс як гіпогонадізм, що пізно розвинувся (недостатність функції чоловічих статевих залоз).

**Етіологія** ЧК пов'язана з процесами старіння організму. Однак при фізіологічному старінні відбувається координувана перебудова різних рівнів регулювання, що залежить від конституційних особливостей індивіда. У тих випадках, коли старіння має нерівномірний перебіг, порушується функціонування регуляторних механізмів і виникає клінічний патологічний клімакс – андропауза. Пусковим механізмом її є порушення чутливості гіпоталамічних центрів до гонадотропінів і статевих гормонів, що призводить до дисбалансу секреції гіпофізом лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів, зміни коефіцієнта ФСГ/ЛГ, зниження амплітуди й частоти циркадної секреції ЛГ і зменшення з віком вироблення та вивільнення гонадоліберинів гіпоталамусом. Важливе значення мають також вроджена неповноцінність нейрогуморальної регуляції статевих функцій, порушення статевого дозрівання, гіпогонадізм, крипторхізм і супутні захворювання: гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет, усі види кастрації (травматична, хірургічна, медикаментозна, променева), алкогольна та інші хронічні інтоксикації.

У **патогенезі** клімаксу у чоловіків провідну роль відіграють вікові зміни нейрогуморального й гормонального гомеостазу. У чоловіків інволюційного віку підвищується поріг чутливості гіпоталамуса до дії статевих гормонів, що призводить до підвищення рівня гонадотропінів у крові на тлі повільного зниження концентрації андрогенів. Крім того, з віком відзначається зростання атрофічних змін в інтерстиціальній тканині яєчок із залученням у патологічний процес клітин Лейдіга. Коли гіпофіз зберігає здатність адекватно реагувати на зниження концентрації тестостерону в плазмі крові при підвищеній секреції ЛГ, гландулоцити яєчок втрачають здатність реагувати на цю стимуляцію. Такі зміни виявляються вже в 30–40 років. Спочатку вони мають латентний характер, потім маніфестують ознаками андрогенної недостатності.

Тестостерон – це основний чоловічий статевий гормон, який разом з дигідротестостероном, андростендіоном та їхніми метаболітами активно впливає на функціонування центральної нервової системи, підкіркових



утворень, центрів вегетативної нервової системи, функцію статевих залоз, серцево-судинної системи, процеси атерогенезу, мінеральний обмін, систему гемокоагуляції тощо. Таким чином, гіпоандрогенія призводить до дисбалансу в різних системах, що і є патобіохімічним і функціональним фоном, на якому розвивається клінічна картина чоловічого клімаксу.

**Клінічна картина.** Якщо чоловічий клімакс протікає як нормальний фізіологічний процес старіння організму, він не супроводжується скаргами та клінічними проявами. Якщо з'являються скарги і зміни з боку нервової, серцево-судинної та сечостатевої систем, клімакс має назву патологічним.

Практично завжди патологічний чоловічий клімакс, так само як і жіночий, супроводжується порушеннями з боку психоемоційної сфери. В одних хворих переважають процеси збудження: запальність, дратівливість, підвищена конфліктність, відчуття тривоги, страху, в інших виникає слабкість, млявість, сонливість, ослаблення пам'яті, різко знижується працездатність. У частини хворих спостерігається прихована, або явна депресія. Розвиток *психоемоційних порушень* астено-депресивного характеру при ЧК пов'язаний зі зниженням андрогенної насиченості в організмі, що приводить до пригнічення структур «емоційного мозку» – гіпокампа, мигдалини, лімбічного комплексу, лобових ділянок кори головного мозку.

Одночасно зі зниженням секреції гонадотропінів в інволюційний період спостерігаються активація та подальше виснаження гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, зрив вагоінсулярної систем, активація та дезорганізація діяльності ядерного комплексу гіпоталамуса, що призводить до посилення симпатичної імпульсації. Наслідком цих процесів є розвиток *вегетосудинних порушень* (підвищення судинного тону, припливи, почервоніння обличчя, головний біль, нудота, тахікардія, пітливість, розлади сну, зниження працездатності та ін.). У частини хворих можуть розвиватися типові *панічні атаки* з підвищенням АТ, тахікардією, відчуттям страху, блідістю шкіри, занепокоєнням або напади запаморочення з відчуттям втрати свідомості, нестачі повітря, потемніння в очах. Часто при ЧК спостерігаються *головні болі* (невротичного або вазомоторного типу), *знижується пам'ять*, здатність концентрувати й утримувати увагу. Порушення пам'яті й уваги досягають рівня псевдодеменції лише в рідкісних випадках.

Зростання співвідношення «естрадіол/тестостерон» призводить до активізації атерогенезу, порушенню вуглеводного обміну аж до розвитку цукрового діабету 2-го типу, підвищенню активності системи згорання

крові, збільшенню утворення NO та вазодилатації дрібних судин, сприяє розвитку ожиріння. Сукупність цих чинників на тлі вікового зниження рівня тестостерону підвищує ризик виникнення *гострих і хронічних цереброваскулярних подій* з формуванням відповідної симптоматики (геміпарези, гемігіперестезії, вестибулярні порушення, підкірковий синдром, афазії та ін.).

Як і клімактеричний синдром у жінок, чоловічий клімакс характеризується частим розвитком остеопорозу хребта переважно попереково-крижового його відділу, що призводить до появи компресійних радикальних синдромів у вигляді хронічних болів, гіперестезій за корінцевим типом, рефлекторних м'язово-тонічних феноменів. Послаблюється тонус сечового міхура, що призводить до порушень сечовипускання: ослаблення струменя сечі, уповільнення сечовипускання, виділення сечі по краплі в кінці сечовипускання, тупі болі в ділянці сечового міхура, затримка сечі в сечовому міхурі.

При ЧК неврологічна симптоматика поєднується з ознаками супутніх захворювань (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз та інші).

**Діагностика** чоловічого клімаксу ґрунтується на характерних скаргах, виявленні ознак андрогенної недостатності й дисгормональних змін. З лабораторних та інструментальних методів обстеження перевагу слід віддавати визначенням рівнів гонадотропінів і статевих гормонів у крові, вивчення добової екскреції статевих гормонів та їхніх метаболітів із сечею.

На електроенцефалограмі відмічається феномен пригнічення альфаритму і зростання індексу повільнохвильової активності. Ультразвукова доплерографія судин мозку дозволяє виявити зниження швидкості церебрального кровотоку й порушення судинного тону. При проведенні рентгенографії хребта виявляється зниження висоти й деформація тіл хребців як прояви остеопорозу, який необхідно верифікувати за допомогою денситометрії.

**Терапію** клімаксу необхідно проводити тільки в тому випадку, якщо його прояви значною мірою виходять за фізіологічні рамки і супроводжуються розладами важливих функціональних систем організму. Лікування повинно бути комплексним, етіотропним, патогенетично обумовленим, включати симптоматичну терапію. У першу чергу необхідно відрегулювати режим праці й відпочинку, відкоригувати харчовий раціон, усунути гіподинамію, максимально зменшити надлишкову масу тіла. Лікування

включає всі види психотерапевтичної корекції, фізіотерапевтичні процедури (бальнеотерапія, електрофорез на комірну зону), рефлексотерапія, а також ЛФК. Медикаментозна терапія включає призначення седативних засобів (препарати собачої кропиви, валеріани, півонії, броміди), транквілізуючих препаратів (сибазон, сонапакс), вегетотропних лікарських засобів (белодід, белатамінал), центральних адреноблокаторів (піроксан, бутироксан). Широко використовують нейротрофічні й нейрометаболичні препарати (ноотропи, **Актовегін**, церебролізин), вазоактивні препарати (кавінтон, трентал, серміон), антиагреганти (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л, агренокс), полівітамінні комплекси, адаптогени (настоянка женьшеню, китайського лимонника, адаптол). Для зняття больового синдрому використовують нестероїдні протизапальні препарати (ксефокам, вольтарен), карбамазепіни (фінлепсин), анальгетики, габапентин (габагамма), прегабін (лірика), вітаміни групи В (нейровітан, нейробіон, нейрорубін), ФТЛ та ЛФК. Для підвищення мінералізації кісткової тканини призначають дієту, багату на солі кальцію, препарати вітаміну D і кальцію (кальцій-Д3-нікомед).

Велике значення в лікуванні патологічних проявів клімаксу має гормонотерапія, яку слід проводити суворо індивідуально і за відсутності протипоказань: новоутворень передміхурової залози, серцевої, печінкової і ниркової недостатності, декомпенсованої артеріальної гіпертензії.

**Посткастраційний синдром Зельгейма** – стан, обумовлений дефіцитом статевих гормонів унаслідок великих гінекологічних операцій, що супроводжуються видаленням яєчників або порушенням припливу до них достатньої кількості крові.

У **патогенезі** синдрому лежать дисгормональні, дисметаболичні, нейромедіаторні, гемодинамічні порушення, що розвиваються внаслідок дефіциту естрогенів і вторинної дисфункції гіпоталамо-гіпофізарних структур.

**Клінічна картина** схожа із проявами клімактеричного синдрому, але виникає гостро, відразу після оваріоектомії. Найбільш вираженими є *прояви вегетативного дисбалансу* у вигляді припливів жару, гіпергідрозу, нападів тахікардії, запаморочення, відчуття нестачі повітря, розладів сну. Зазвичай розвивається *астенічний синдром*: виражена загальна слабкість, стомлюваність, зниження настрою й працездатності. Хворі скаржаться на порушення пам'яті, уваги, швидку розумову виснаженість, внутрішній дискомфорт. Поступово прогресують ознаки *іпохондричного синдрому*, прояви депресії, плаксивість, істеричні реакції, фобії.

Можливий розвиток ознак передчасного старіння (в'ялість шкіри, перерозподіл жирової клітковини, розвиток ознак атеросклерозу), мускулізації (зміна тембру голосу, ріст волосся за чоловічим типом і т. ін.). Згодом розвивається остеопороз переважно поперекового відділу хребта, що викликає появу *компресійного радикулярного синдрому* (болі в спині, порушення чутливості за корінцевим типом, рефлекторно-м'язові феномени).

**Діагностика** ґрунтується на анамнестичних даних (операційний анамнез), клінічних проявах, даних лабораторних (визначенням гормонального статусу), рентгенологічних (переломи, зменшення висоти і деформація тіл хребців), денситометричного (остеопороз) і нейрофізіологічного (порушення церебрального біоелектрогенезу та церебральної гемодинаміки) методів обстеження.

Характер **лікувальних заходів** визначається віком пацієнтки і особливостями клінічної картини. Застосовують седативні засоби (ново-пассит, персен), антидепресанти (коаксил, амітриптилін), вазоактивні препарати (трентал, серміон), нейропротектори (церебралізін, **Актовегін**). При появі ознак остеопорозу призначають остеогеннон, кальцитонін, кальцій-Д3 нікомед. Питання про призначення замісної гормональної терапії вирішується в індивідуальному порядку.

## 8.2. Синдром Штейна-Левенталя

Синдром Штейна-Левенталя (синдром полікістозних яєчників (СПЯ), полікістозна дегенерація яєчників) – симптомокомплекс, який характеризується порушенням менструального циклу на тлі відсутності овуляції, безпліддям, ожирінням, оволосінням за чоловічим типом, склеро-кістозними змінами яєчників. Синдром був описаний американськими гінекологами I. F. Stein та M. L. Leventhal в 1935 р. СПЯ становить близько 3 % серед усіх захворювань репродуктивної системи і найбільш часто розвивається в період статевого дозрівання і в першому десятилітті після встановлення репродуктивної функції.

В основі **етіології та патогенезу** синдрому полікістозних яєчників і його неврологічних ускладнень лежать генетична схильність і порушення різних ланок регулювання оваріальної системи: а) гіпоталамо-гіпофізарної системи з пригніченням продукції і виділення гонадотропінів, б) кіркової речовини надниркових залоз (гіперплазія), в) яєчників. Гіпоталамо-

гіпофізарна дисфункція при СПЯ характеризується підвищенням рівня лютеїнізуючого гормону, відсутністю його овуляторного піку при нормальному або зниженому рівні фолікулостимулюючого гормону. При цьому співвідношенні ЛГ/ФСГ завжди порушено у бік переваги лютеїнізуючого гормону. Порушення стероїдогенезу в яєчниках може бути як первинним внаслідок ферментативної блокади синтезу естрогенів з їхніх попередників – андрогенів, так і вторинним у результаті порушення гіпоталамо-гіпофізарної гонадотропної регуляції або функції надниркових залоз. Ферментативний блок, що призводить до первинного порушення стероїдогенезу в яєчниках, розглядається як прояв генетичної неповноцінності ферментних систем, що беруть участь у синтезі естрогену в яєчниках. Ще однією патогенетичною ланкою синдрому полікістозних яєчників є гіперандрогенія оваріального генезу, яка сполучається з порушенням гонадотропної функції. У деяких випадках патологія надниркових залоз, спричинюючи недостатність ферменту 17-гідроксилази, зумовлює порушення гормонального балансу при СПЯ. У цілому при синдромі полікістозних яєчників має місце комбінована гіперандрогенія – яєчникова і надниркова.

Визначення у хворих із синдромом полікістозних яєчників в 20–60 % випадків гіперпролактинемії дозволило припустити роль дофамінергічних аномалій у діяльності гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи. Підвищення рівня лютеїнізуючого гормону може бути викликано низьким ендogenousним дофамінергічним впливом на секрецію ЛГ. Положення про підвищену чутливість лютеїнізуючого гормону на гальмівний ефект дофаміну при СПЯ підтверджується різким зниженням рівня ЛГ після введення дофаміну.

Зрештою посилене утворення й виділення передньою часткою гіпофіза лютеїнізуючого гормону порушує процес стероїдогенезу в тканині яєчників, уповільнює утворення естрогенів яєчниками, у результаті чого концентрація андрогенів у крові зростає, а вміст естрогенів зменшується. Згаданий вище гормональний дисбаланс ще більше посилює виділення лютеїнізуючого гормону гіпофізом і поглиблює порушення функції яєчників. Порочне коло замикається. В яєчниках різко потовщується білкова оболонка, утворюється безліч кістозних порожнин діаметром до 6 мм, гіпертрофується строма, розвиваються склеротичні зміни в кірковій і мозковій речовині, судинах.

**Клінічна картина.** Початок захворювання часто збігається з так званими критичними періодами життя жінки – становленням менструальної функції, початком статевого життя. Характерні порушення менструального циклу (олігоменорея або аменорея), безпліддя, двостороннє збільшення яєчників, ановуляційні цикли, гіперандрогенія, гірсутизм при жіночому фенотипі. Залежно від рівня метаболічних розладів виокремлюють яєчникову, надниркову й гіпоталамічну (діенцефальну) форми захворювання (Л. П. Любимова, 1999; Y. Kondoh, 1999).

Наслідком гіпоталамічних розладів є розвиток поліморфних *вегетативних порушень перманентного й пароксизмального типів*. Характерними ознаками є нестабільність показників АТ і пульсу, дифузний гіпергідроз, «мармуровість» шкірних покривів, головні болі вазомоторного типу. Можливе виникнення симпато-адреналових пароксизмів, які зазвичай не досягають вираженості панічних атак, але при частих повтореннях можуть істотно знижувати якість життя пацієнтів. Хворі скаржаться на відчуття тривоги, неспокій, серцебиття, підвищення АТ, почуття нестачі повітря. Поява ознак вегетативної дистонії внаслідок первинного ураження неспецифічних структур мозку в рамках СПЯ може бути підставою для визначення гіпоталамічної форми захворювання. При оваріальному й наднирковому варіанті СПЯ вегетативні порушення мають вторинний характер, розвиваються паралельно з ознаками гормонзалежного патологічного стану й недостатності надниркових залоз відповідно. У хворих спостерігаються трофічні порушення шкіри, нігтів, волосся, жирна себорея, вугровий висип, гірсутизм. Порушення менструального циклу, безпліддя, гірсутизм, а також гіпоталамо-лімбіко-ретикюлярна дисфункція сприяє порушенню емоційно-вольової сфери, що проявляється дратівливістю, порушенням сну, формуванням *астеничного синдрому*.

Досить часто у хворих з СПЯ розвивається ожиріння з пропорційним відкладенням жиру, переважно в нижній частині живота, тазу й стегон. Ожиріння та гормональний дисбаланс супроводжуються порушенням вуглеводного обміну: гіперінсулінемія та інсулінорезистентність, унаслідок чого у хворих значно частіше, ніж у загальній популяції розвивається 2-ий тип цукрового діабету. Порушення метаболізму ліпідів, гіперкоагуляція, пригнічення фібринолізу в поєднанні з інсулінорезистентністю призводять до раннього атеросклеротичного ураження судин. Сукупність метаболічних та судинних розладів стають

основою розвитку *гострих порушень мозкового кровообігу і хронічної ішемії мозку* з відповідною осередковою і загальномозковою симптоматикою, а також кардіоваскулярних подій.

**Діагностика** синдрому Штейна-Левенталя ґрунтується на клінічній картині, тестах функціональної діагностики для виявлення порушень овуляторної функції, ультразвукових, рентгенологічних та інших інструментальних методів обстеження, а також на оцінці гонадотропної функції гіпофіза й стероїдопродукуючої функції яєчників і надниркових залоз. При УЗД визначають розміри яєчників, їх обсяг і ехоструктуру, що дозволяє виявити кистозну дегенерацію фолікулів.

На електроенцефалограмі у хворих з СПЯ наявні ознаки дезорганізації основних ритмів із зацікавленістю гіпоталамічних структур. При проведенні МР-томографії мозку виявляються ознаки внутрішньої та зовнішньої гідроцефалії.

**Диференціальну діагностику** захворювання проводять з усіма захворюваннями, що супроводжуються клінічною картиною гіперандрогенії: вірилізуючі пухлини яєчників та надниркових залоз, хвороба або синдром Іценка-Кушинга, ектопований АКТГ-синдром, ідіопатичний гірсутизм.

В основі сучасного підходу до патогенетичного **лікування** СПЯ лежить принцип відновлення порушеної овуляторної функції яєчників, тобто усунення ановуляції. Існують два підходи до лікування СПЯ: консервативний та оперативний. Також необхідно проводити заходи, спрямовані на нормалізацію маси тіла, компенсацію вуглеводного обміну, корекцію гемодинамічних показників.

Симптоматична терапія, спрямована на корекцію неврологічних проявів, включає використання вегетотропних (беллатамінал, беллоїд), седативних (ново-пассит), вазоактивних (трентал, серміон) препаратів, антиагрегантів (ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л), нейропротекторів і антигіпоксанти́в (церебролізин, **Актовегін**, ноотропи). У разі розвитку гострих порушень мозкового кровообігу тактика лікування визначається згідно з оцінкою стану хворих і типу ГНМК.

### 8.3. Еректильна дисфункція

Еректильна дисфункція (ЕД) – нездатність, яка триває більше 6-ти місяців, до ерекції або до підтримання її на рівні, достатньому для здійснення нормального статевого акту. Цей термін був запропонований

в 1988 році Національним інститутом здоров'я США замість слова «імпотенція», а в 1992 році прийнятий міжнародними організаціями урологів і андрологів. Ерекційна дисфункція не завжди супроводжує старіння, навіть може бути відсутньою в глибокій старості. З віком частота і вираженість еякуляцій, ступінь сексуальної напруги та потреба в еякуляціях знижуються, а здатність до ерекції часто зберігається. Частота ерекційної дисфункції у віковій групі від 20 до 40 років становить у середньому 30 %, у віці від 40 до 60 років вона знижується до 15–20 %, а у віці старше 70 років знову зростає до 30 %.

**Етіологія** ерекційної дисфункції мультифакторна і включає судинні, неврологічні, ендокринологічні, психогенні фактори, травми, застосування лікарських препаратів, або їхнє поєднання. Найбільш частою причиною є гіпонадотропний гіпонадизм, у походженні якого відіграють роль два патогенетичні механізми: зниження вивільнення гіпоталамусом гонадотропних релізінг-гормонів та блокування вивільнення гонадотропнів гіпофіза естрадіолом, що утворюється шляхом ароматизації тестостерону в жировій тканині. Ураховуючи тісний зв'язок преоптичної зони гіпоталамуса з моноамінергічними зонами головного мозку стає зрозумілою роль психоемоційних переважань у розвитку ЕД. В умовах тривалого психологічного стресу спостерігається виснаження норадренергічних систем мозку та дисфункція гіпоталамічної ділянки, що призводить до зміни чоловічої статевої поведінки та порушень чоловічої сексуальності.

Ерекційна дисфункція може розвиватися вторинно при різній неврологічній патології (порушення мозкового кровообігу, пухлини гіпоталамуса, хвороба Альцгеймера, захворювання спинного мозку, розсіяний склероз, сириномієлія, пухлини і травми спинного мозку, периферичні нейропатії) та захворюваннях ендокринної системи (цукровий діабет, хвороба Іценка-Кушинга, гіпотиреоз та ін.).

**Клінічно неврологічна симптоматика**, якщо вона не пов'язана із супутнім неврологічним захворюванням, у хворих з ерекційною дисфункцією проявляється *вегетативними порушеннями* (коливання АТ, лабільність пульсу, вазомоторні цефалгії, розлади сну) та *розладами емоційно-вольової сфери* (запальність, дратівливість, підвищена конфліктність, відчуття тривоги, страху, внутрішня незадоволеність). У частини хворих спостерігається прихована або явна депресія.



**Лікування** еректильної дисфункції включає застосування лікарських препаратів, вакуумних пристроїв, психотерапію. Хворим призначають йохімбін, фентоламін, апоморфін, тразодон, тіоридазин, тестостерон, андріол, пантокрин, елеутерокок, L-аргінін, фітопрепарати та ін. Проведення гормональної терапії показано лише хворим, у яких ЕД пов'язана з первинним або вторинним гіпогонадізмом. У хворих з надгіпофізарним рівнем розладів використання андрогенів протипоказане, оскільки за механізмом зворотного зв'язку вони (андрогени) будуть ще більше пригнічувати статеву систему. Цій групі хворих призначають курсове лікування препаратами нейрометаболічної дії (церебралізін, **Актовегін**, ноотропи), седативними (ново-пассит, магне-В6), вазоактивними препаратами (іністон, серміон, кавінтон).

#### **8.4. Синдроми ураження статевих залоз, які обумовлені гіпоталамо-гіпофізарними порушеннями**

**Синдром Каллманна** – комплекс спадкових аномалій, зумовлених недостатністю продукції гонадотропних гормонів: євнухoidна статура, гіпоплазія статевих органів, пізні статево дозрівання, стерильність. Захворювання передається за рецесивно-зв'язаним з X-хромосомою типом. Хворіють тільки чоловіки. Неврологічна симптоматика включає часту *двусторонню аносмію*, унаслідок недорозвинення нюхових цибулин. Також спостерігаються двосторонній птоз, парез погляду (*ураження III пари ЧМН*), слабкість м'язової мускулатури (*парез лицевого нерва*), порушення жування, атрофія язика. У частини хворих можуть виникати імітаційні та координаторні *синкінезії*. Описав американський психіатр F.Kallman.

**Синдром Барде-Бідля** – комплекс спадкових аномалій, що має аутосомно-рецесивний шлях спадкування. Клінічна картина характеризується *нижньою спастичною паралегією* з підвищенням м'язового тону, слабкістю м'язів ніг і гіперрефлексії, *затримкою розумового розвитку*, пігментним ретинітом, первинним гіпогонадізмом. Незважаючи на первинність характеру гіпогонадізму у хворих відмічаються ознаки ураження і гіпоталамо-гіпофізарної зони у вигляді «порожнього турецького сідла», зниження в крові рівнів гонадотропнів.

**Синдром Форбса-Олбрайта** – захворювання, що характеризується аменореєю і галактореєю без попередньої вагітності. Розвиток хвороби пов'язаний з підвищеним виділенням пролактину внаслідок гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції. Часто супроводжується ожирінням, оволосінням за чоловічим типом, дратівливістю, *емоційної лабільністю, порушенням сну*, больовим синдромом в ділянці живота, попереково-крижовій ділянці хребта іноді з іррадіацією в нижні кінцівки. Описали синдром американські лікарі A.Forbes і F.Albright.

**Дисгормональна вегетопатія** (синдром Курціуса) проявляється у жінок на тлі функціональної недостатності яєчників та дисменореї. Характерні гіпогеніталізм, *синкопальні стани*, крововиливи в склеру очей, *вегетативно-вазомоторні розлади* (мармуровість шкіри, вазомоторні набряки, гіпергідроз та ін.), *астеноневротичний синдром* (головні болі, емоційна нестабільність, кардіалгії, загальна слабкість, зниження працездатності). Можлива спадкова схильність, що передається за аутосомно-домінантним типом (А. С. Никіфоров і співавт., 2002). Описав синдром німецький терапевт F.Curtius.

## **8.5. Поєднані гіпоталамо-гіпофізарно-гландулярні порушення**

Це група синдромів, при яких порушення функції статевих органів обумовлено дисфункцією «вищих ешелонів» статевої осі. А той факт, що початковим чинником периферичних гормональних розладів є гіпоталамо-гіпофізарна недостатність, обумовлює полігландулярний характер ураження, за яким дисфункція статевих залоз поєднується з іншими ендокринними порушеннями. Основна частина цих станів описана в розділі 2 (гіпопітуїтаризм, синдром Бругша, синдром Іценка-Кушинга, синдром Шихана, синдром Пархона, синдром Прадера-Віллі, синдром Дебре-Марі, синдром Нонні-Мілроя-Мейжа, синдром пубертатного базофілізму, гіперпролактинемія, синдром Клайнфелтера).

**Синдром Фальта** – передчасне старіння, що спостерігається в осіб молодого й середнього віку та характеризується полігландулярною недостатністю, фізичною та психічною астеною, сухістю й дряблістю шкіри, зниженням потенції, аменореєю, випадання волосся та ін. Описав австрійський терапевт W.Falta.

## Тестові завдання

1. Яка з нижче перелічених структур не належить до нейроендокринної системи?

- A. Гіпоталамус.
- B. Таламус.
- C. Гіпофіз.
- D. Підшлункова залоза.
- E. Надниркові залози.

2. Перетворення нервових імпульсів на гуморальні сигнали відбувається в клітинах:

- A. Кори півкуль мозку.
- B. Лімбічної системи.
- C. Гіпоталамуса.
- D. Гіпофіза.
- E. Периферичних ендокринних залоз.

3. Які процеси не впливають на синтез та секрецію гормонів у ядрах гіпоталамуса?

- A. Імпульсація від кори півкуль мозку.
- B. Вивільнення гіпофізотропних гормонів гіпоталамусом.
- C. Рівень тропних гормонів гіпофіза.
- D. Активність стріарної системи.
- E. Рівень периферичних гормонів у крові.

4. У патогенезі формування неврологічних синдромів при патології ендокринної системи відіграє роль:

- A. Прямий токсичний вплив гормонального дисбалансу.
- B. Негативна дія метаболічних розладів.
- C. Порушення гемодинаміки.
- D. Вплив аутоімунних порушень.
- E. Усе перелічене.

5. Який варіант порушення зору найбільш часто зустрічається при аденомі гіпофіза?

- A. Однобічний амавроз.
- B. Бітемпоральна геміанопсія.
- C. Контралатеральна гомонімна геміанопсія.
- D. Негативна скотома.
- E. Квадрантна анопсія.

6. Розвиток гіпоталамо-гіпофізарної коми може бути обумовлений усіма переліченими факторами, крім:

- A. Крововиливу в пухлину гіпофіза.
- B. Фізичного навантаження.
- C. Застосування нейролептиків.
- D. Гострої ішемії гіпофізарної ділянки.
- E. Черепно-мозкової травми.

7. Який з перелічених неврологічних проявів не є характерним для пухлини гіпоталамуса?

- A. Психоемоційні порушення.
- B. Синдром вегетативної дистонії.
- C. Диссомнії.
- D. Зорові порушення.
- E. Чутливі розлади.

8. Основу патогенезу формування неврологічного дефіциту при пухлинах гіпофіза складають усі перелічені фактори, крім:

- A. Розвитку остеохондрозу.
- B. Механічного здавлювання парагіпофізарних утворень.
- C. Порушення лікворовідтоку.
- D. Ендокринно-гормонального дисбалансу.
- E. Вазомоторних порушень.

9. Розвиток колаптоїдних станів і непритомностей при нецукровому діабеті обумовлений:

- A. Вазомоторними розладами.
- B. Тривалою некомпенсованою поліурією.
- C. Пароксизмальною активацією гіпоталамічної ділянки.

- D. Ендокринним дисбалансом.
- E. Метаболічними порушеннями.

**10.** Можливими факторами формування синдрому «порожнього» турецького сідла є всі, крім:

- A. Вродженої недостатності діафрагми турецького сідла.
- B. Підвищення внутрішньочерепного тиску.
- C. Чоловічої статі.
- D. Застосування агоністів допаміну.
- E. Оперативного втручання.

**11.** Який з варіантів неврологічних ускладнень не є характерним для захворювань підшлункової залози?

- A. Енцефалопатія.
- B. Мієлопатія.
- C. Поліневропатія.
- D. Мононевропатія.
- E. Нервово-м'язові порушення.

**12.** Патогенетичними механізмами формування діабетичної нейропатії є всі порушення, окрім:

- A. Гіперінсулінізму.
- B. Оксидантного стресу.
- C. Макро- та мікроангіопатії.
- D. Неферментативного глікозилювання білків.
- E. Дисліпідемії.

**13.** Чим обумовлена «дисоціація» у частоті ураження центральних і периферичних відділів нервової системи при цукровому діабеті?

- A. Особливостями анатомічної будови центральних і периферичних відділів нервової системи.
- B. Особливостями функціонування центральних і периферичних відділів нервової системи.
- C. Різною чутливістю центральних і периферичних відділів нервової системи до порушень вуглеводного обміну.

D. Превалюванням різних патогенетичних механізмів ураження центральних та периферичних відділів нервової системи при цукровому діабеті.

E. Типом цукрового діабету.

**14.** Який з варіантів ураження периферичної нервової системи не є характерним при цукровому діабеті?

A. Симетрична, переважно сенсорна, дистальна поліневропатія;

B. Асиметрична, переважно моторна, проксимальна невропатія.

C. Плексопатія.

D. Радикулопатія.

E. Мононевропатія.

**15.** Особливістю перебігу діабетичної радикулопатії (на відміну від вертеброгенної) є:

A. Обмеження рухливості хребта.

B. Посилення болів при пальпації та рухах.

C. Легка інтенсивність або відсутність болів у спині вдень, але посилення їх уночі.

D. Зменшення болів при постільному режимі.

E. Наявність ознак сколіозу та м'язового дефансу.

**16.** Потенційними причинами й механізмами раптової смерті при кардіо-васкулярній автономній нейропатії є всі порушення, окрім:

A. Підвищення короточасної варіабельності артеріального тиску.

B. Зниження рівня варіабельності ритму серця.

C. Миготливої аритмії.

D. Тахікардії спокою.

E. Ортостатичної гіпотонії.

**17.** Основними складовими лікування діабетичної нейропатії є всі засоби, окрім:

A. Адекватного контролю глікемії та корекції супутніх факторів ризику (артеріальної гіпертонії, дисліпідемії).

B. Вазоактивної терапії.

C. Препаратів нейрометаболічної дії.

D. Відновлюваної терапії.

E. Седативних препаратів.

**18.** Підґрунтям розвитку нервово-психічних розладів при гіперінсулінізмі є:

- A. Коливання рівня глюкози (гіпоглікемія).
- B. Оксидантний стрес.
- C. Неферментативне глікозилювання протеїнів.
- D. Дисліпідемія.
- E. Нейромедіаторні розлади.

**19.** Які порушення не входять до структури гострих гіпоглікемічних нападів при гіперінсулінізмі?

- A. Сенсорні розлади.
- B. Моторні феномени.
- C. Вегетативні порушення.
- D. Розлади свідомості.
- E. Психічні порушення.

**20.** Які препарати використовують при невідкладній допомозі при гострих нервово-психічних нападах за умов гіперінсулінізму?

- A. Антиконвульсанти.
- B. Седативні препарати.
- C. Протинабрякові препарати.
- D. Розчин глюкози.
- E. Нейролептики.

**21.** Який з перелічених неврологічних синдромів не є характерним для тиреотоксикозу:

- A. Неврастенічний синдром.
- B. Поліневропатійний синдром.
- C. Гіпокаліємічна міоплегія.
- D. Міастенічний синдром.
- E. Тремливий гіперкінез.

**22.** Який з очних симптомів не спостерігається при дифузному токсичному зобі?

- A. Симптом Белла.
- B. Симптом Грефе.

- C. Симптом Кохера.
- D. Симптом Дельримпля.
- E. Симптом Штельвага.

**23.** Розвиток ендокринної екзофтальмічної офтальмоплегії при ДТЗ обумовлений:

- A. Периферичним парезом очорухового нерва.
- B. Периферичним парезом блокового нерва.
- C. Периферичним парезом відвідного нерва.
- D. Аутоімунним ураженням екстраокулярних м'язів.
- E. Сукупним ураженням III, IV та VI пар черепно-мозкових нервів.

**24.** До неврологічних ускладнень гіпертиреозу належить усе наведене нижче, окрім:

- A. Міастенічного синдрому.
- B. Менінгеального синдрому.
- C. Міопатичного синдрому (гіпертрофічний варіант).
- D. Енцефалопатії.
- E. Поліневропатичного синдрому.

**25.** Який з варіантів нервово-м'язових синдромів не є характерним для гіпотиреозу?

- A. Патологічна м'язова втомлюваність.
- B. Псевдоміотонічний синдром.
- C. Міопатичний синдром (гіпертрофічний варіант).
- D. Міоплегічний синдром.
- E. Синдром Гоффмана.

**26.** Вроджений дефіцит якого гормону викликає значну затримку психомоторного розвитку у дітей?

- A. Паратгормону.
- B. Тироксину.
- C. Інсуліну.
- D. Глюкокортикоїдів.
- E. Мінералокортикоїдів.



- 27.** Клінічними ознаками вродженого гіпотиреозу є:
- A. Народження дитини з ознаками незрілості при перенесеній вагітності.
  - B. Набряклість «подушечок» на тильній стороні стоп і кистей, обличчя.
  - C. Грубий низький плач немовляти.
  - D. Млявість, апатичність, послаблене смоктання грудей.
  - E. Усе перелічене.

- 28.** В основі патогенезу підвищення судомної активності при гіпопаратиреозі лежать:
- A. Метаболічні порушення.
  - B. Гіперкальціємія та гіпофосфатемія.
  - C. Гіпокальціємія та гіперфосфатемія.
  - D. Судинні розлади.
  - E. Вегетативна дисфункція.

- 29.** Розвиток нервово-психічних порушень при гіпопаратиреозі пов'язаний з:
- A. Кальцифікацією церебральних структур.
  - B. Виникненням набряку мозку.
  - C. Порушенням мозкового кровообігу.
  - D. Розвитком гіпоксії.
  - E. Усім переліченим.

- 30.** Основним неврологічним проявом гіпопаратиреозу є:
- A. Психічні порушення.
  - B. Епілептичні напади.
  - C. Тетанія.
  - D. Екстрапірамідна симптоматика.
  - E. Вегетативна-вісцеральна дистонія.

- 31.** Дефіцит якого гормону приводить до розвитку хвороби Фара (екстрапірамідні порушення у вигляді хореїчних гіперкінезів, атетозу, м'язових дистоній)?
- A. Окситоцину.
  - B. Альдостерону.

- C. Тироксину.
- D. Паратгормону.
- E. Глюкортикоїдів.

**32.** Який з факторів чинить найбільший вплив на тривалість нападів тетанії при гіпопаратиреозі?

- A. Ступінь електролітних порушень.
- B. Стан нервово-м'язової збудливості.
- C. Стан біоелектричної активності головного мозку.
- D. Стан мозкової та периферичної гемодинаміки.
- E. Швидкість проведення нервового імпульсу.

**33.** Який з перелічених симптомів не є проявом підвищеної нервово-м'язової збудливості при гіпопаратиреозі?:

- A. Симптом Труссо.
- B. Симптом Хвостека.
- C. Симптом Шлезінгера-Пулу.
- D. Симптом Петеня.
- E. Симптом Россолімо.

**34.** Диференціально-діагностичною відмінністю судомних нападів при гіпопаратиреозі від епілептичних випадків є:

- A. Відсутність епілептичної активності на електроенцефалограмі.
- B. Збільшення судомної активності при функціональних навантаженнях.
- C. Зникнення ознак судомної активності на електроенцефалограмі при нормалізації рівня кальцію в крові.
- D. Тривалість нападу.
- E. Наявність передвісників нападу.

**35.** Для припинення нападу тетанії при гіпопаратиреозі хворому необхідно ввести:

- A. Внутрішньовенно розчин сибазону.
- B. Внутрішньовенно діуретики.
- C. Внутрішньом'язово розчин сибазону.
- D. Внутрішньовенно міорелаксанти.

Е. Внутрішньовенно 10%-ий розчин хлористого кальцію.

**36.** Патогенез неврологічних ускладнень недостатності функції кори надниркових залоз пов'язаний з:

- А. Зменшенням продукції глюкокортикоїдів.
- В. Розвитком гіперінсулінізму та гіпоглікемії.
- С. Гемодинамічними розладами.
- Д. Виразним катаболізмом білків.
- Е. Усім переліченим.

**37.** Відмінністю симпато-адреналових кризів при захворюваннях мозкової тканини надниркових залоз від типових панічних атак є:

- А. Більш різке підвищення артеріального тиску.
- В. Збільшення під час кризи рівня цукру в крові.
- С. Збільшення в 15–30 разів екскреції катехоламінів із сечею.
- Д. Підвищення в 5 разів вмісту адреналіну в крові.
- Е. Усе перелічене.

**38.** Для лікування аддісонічного кризу використовують:

- А. Внутрішньовенне введення адреналіну та інших адреноміметиків.
- В. Введення морфіну для зменшення больового шоку з подальшою госпіталізацією.
- С. Введення фізіологічного розчину хлориду натрію та великих доз гідрокортизону.
- Д. Дегідратаційні препарати.
- Е. Введення фентоламіну або тропafenу.

**39.** У патогенезі розвитку неврологічних проявів клімактеричного синдрому у жінок лежать:

- А. Процеси фізіологічного старіння організму.
- В. Посилення дезадаптаційних процесів фізіологічного старіння організму.
- С. Ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи.
- Д. Патологічні розлади нейроендокринної регуляції.

Е. Первинне ураження яєчників.

40. Клінічну картину чоловічого клімаксу складають усі перелічені прояви, окрім:

А. Астеноневротичний синдром.

В. Вегетативно-судинні порушення.

С. Цереброваскулярна недостатність.

D. Міопатичний синдром.

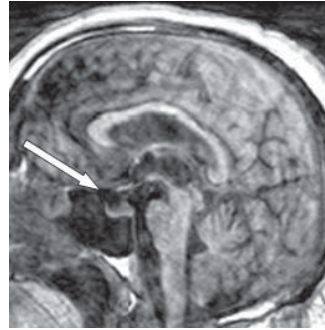
Е. Корінцевий синдром.

### Коди правильних відповідей

1	В	9	В	17	Е	25	D	33	Е
2	С	10	С	18	А	26	В	34	С
3	D	11	Е	19	А	27	Е	35	Е
4	Е	12	А	20	D	28	С	36	Е
5	В	13	D	21	В	29	Е	37	Е
6	С	14	С	22	А	30	С	38	С
7	Е	15	С	23	D	31	D	39	В
8	А	16	С	24	В	32	А	40	D

## Ситуаційні задачі

1. Хворому 37 років зі скаргами на постійний головний біль без чіткої локалізації і напади, які супроводжуються ознобом, різким підвищенням артеріального тиску, кардіалгіями, задишкою, почуттям страху було проведено МРТ-дослідження головного мозку (див. рисунок).



При якій патології гіпоталамо-гіпофізарної лілянки свідчать отримані МРТ-дані?

- A. Аденома гіпофіза.
- B. Крововилив у гіпофіз.
- C. Ішемія гіпофізарної ділянки.
- D. Базальний арахноїдит.
- E. Синдром «порожнього» турецького сідла.

2. Хворий 32 років висуває скарги на постійний стріляючий біль у правій половині обличчя з іррадіацією в ділянку чола й перенісся, без періодів ремісії. При огляді виявлено збільшення у розмірі надбрівних дуг, вилиць, нижньої щелепи, вушних раковин, кисті і стоп. У неврологічному статусі: Невралгія трійчастого нерва справа з відсутністю тригерних зон. Гіперестезія правої половини обличчя. Обличчя симетричне. Парезів немає, статика й координація збережені. У крові спостерігається підвищення рівня соматотропіну.

Ускладненням якого захворювання є описана неврологічна симптоматика?

- A. Акромегалія.
- B. Хвороба Іценка-Кушинга.
- C. Гіпоталамічний синдром.
- D. Гіпофізарний гігантизм.

Е. Гіпопітуїтаризм.

3. У жінки 44 років спостерігаються значне збільшення розмірів кистей та стоп, укрупнення рис обличчя, наявні головні болі, запаморочення. Який діагноз можливо встановити?

А. Гіпоталамічний синдром.

В. Акромегалія.

С. Синдром Фреліха.

Д. Хвороба Педжета.

Е. Ревматоїдний поліартрит.

4. Юнак 17 років скаржиться на надлишкову вагу, часті головні болі. Надлишкова вага спостерігається з 5 років. У віці 11–12 років був вищий за однолітків. Об'єктивно: зріст 180 см, вага 110 кг. Обличчя кругле. Рожеві стрії в ділянці живота та стегон. Статевий розвиток відповідає віку. АТ 160/100 мм рт ст. Який попередній діагноз?

А. Хвороба Іценка-Кушинга.

В. Екзогенно-конституційне ожиріння.

С. Синдром Іценка-Кушинга.

Д. Пубертатне ожиріння зі стріями.

Е. Гіпертонічна хвороба.

5. Хвора 47 років скаржиться на збільшення ваги, почервоніння обличчя, головний біль, підвищення АТ, слабкість у ногах, через що важко підніматися по сходах. Шість років тому встановлено діагноз хвороби Іценка-Кушинга. Останнім часом стан погіршився, з'явилася слабкість у ногах. Об-но: кушингоїдного складу, синюшність шкіри обличчя, стрії на животі, АТ 200/100 мм рт.ст. Тонус м'язів сідниць знижений, «качача хода», зі стільця підіймається за допомогою рук, гіпотрофія м'язів проксимальних відділів кінцівок. Сухожилкові рефлекси середньої живості, чутливість та координація збережені. Яка форма нервово-м'язової патології ускладнює захворювання?

А. Стероїдна міопатія.

В. Патологічна м'язова втомлюваність.

С. Міотонічний синдром.

Д. Поліневропатичний синдром.

Е. Пароксизмальна міоплегія.

6. Хворий 20 років скаржиться на надлишкову вагу, дифузні головні болі, нудоту, сонливість, підвищений апетит, спрагу, які повільно виникли після отриманої черепно-мозкової травми. Об-но: внутрішні органи без патології, ожиріння з відкладення жиру на грудях, стегнах, животі. У неврологічному статусі: Настановний горизонтальний ністагм. Сила м'язів достатня, сухожилкові рефлекси рівномірно підвищені, чутливість, статика та координація збережені. Стійкий червоний дермографізм, гіпергідроз, ортостатичне прискорення – 21, кліностатичне уповільнення – 13. Яке захворювання виникло внаслідок ЧМТ?

- А. Хвороба Іценка-Кушинга.
- В. Синдром Іценка-Кушинга.
- С. Аліментарне ожиріння.
- Д. Гіпоталамічний синдром.
- Е. Акромегалія.

7. Протягом лікування кетоацидозу у хворого розвинувся виражений головний біль, запаморочення, нудота, блювота, розлади зору, з'явилася лихоманка. Про який стан більше за все свідчить зазначена симптоматика?:

- А. Розвиток гострого панкреатиту.
- В. Прогресування симптомів кетоацидозу.
- С. Розвиток набряку мозку.
- Д. Приєднання інτερкурентної інфекції.
- Е. Усе перелічене неправильно.

8. Хвора 48 років, скаржиться на болі по передній поверхні стегна ліворуч, що поширюються на гомілку та посилюються в нічний час. Анамнез: більше ніж 10 років страждає на ІНЗЦД. При огляді: гіперестезія в зоні поширення болів, гіпотрофія передньої групи м'язів стегна, сідниці ліворуч, зниження колінного рефлексу. Чітких симптомів натягу не виявлено. Лікування нестероїдними протизапальними препаратами ефекту не дало. При КТ попереково-крижового відділу хребта виявлено грижу диска L5-S1 без ознак здавлювання корінців спинного мозку. Який діагноз можна встановити?

- А. Симетрична проксимальна моторна невропатія.
- В. Асиметрична моторна проксимальна невропатія.

- C. Дистальна симетрична сенсомоторна поліневропатія.
- D. Радикулопатія L5-S1.
- E. Мононевропатія стегнового нерва ліворуч.

9. У хворого 51 року упродовж доби з'явилися птоз верхньої повіки справа, розбіжна косоокість, диплопія, мідріаз справа. В анамнезі: цукровий діабет 1-го типу, тяжка форма, стадія декомпенсації. У неврологічному статусі: Обличчя симетричне. Чутливість на обличчі збережена. Язик по середній лінії. Парезів немає. Поліневропатичний тип розладу больової та вібраційної чутливості в кистях та стопах. Статика та координація збережені. Який діагноз можна встановити?

- A. Альтернуючий синдром Вебера. Діабетична поліневропатія.
- B. Синдром Горнера праворуч. Діабетична поліневропатія.
- C. Міастеноподібний синдром. Діабетична поліневропатія.
- D. Мононевропатія окорухового нерва праворуч. Діабетична поліневропатія.
- E. Тромбоз кавернозного синусу праворуч. Діабетична поліневропатія.

10. Хворий 54 років скаржиться на болі та оніміння пальців рук та ніг, які посилюються вночі. Півроку тому при обстеженні йому був встановлений діагноз цукрового діабету 2-го типу. При обстеженні послаблення акту конвергенції, парезів немає, помірне зниження ахіллових рефлексів, зниження поверхневих видів чутливості на пальцях кінцівок. Яке неврологічне ускладнення має місце?

- A. Діабетична дистальна поліневропатія.
- B. Діабетична асиметрична моторна невропатія.
- C. Міастеноподібний синдром.
- D. Діабетична симетрична моторна невропатія.
- E. Нейропатична форма діабетичної стопи.

11. Хвора 50 років, звернулася зі скаргами на напади втрати свідомості, які з'явилися рік тому, повторювалися 2–3 рази на місяць, розвивалися уранці після сну до сніданку, супроводжувалися асиметричними клонічними судомами. Нападам передував період провісників у вигляді сонливості та загальмованості. Призначення протиепілептичних препаратів ефекту не дало, але прийом їжі покращував стан. На ЕЕГ типова епілептична



активність відсутня, мають місце низькоамплітудний тип ЕЕГ, пароксизмальна повільнохвильова активність переважно в скроневих відведеннях. Про який варіант пароксизмального стану можна думати?

- А. Гіпоглікемічний пароксизм із порушенням свідомості і появою моторних феноменів.
- В. Минуще порушення мозкового кровообігу.
- С. Генералізований епілептичний напад.
- Д. Вегетативно-судинний пароксизм.
- Е. Непритомність.

**12.** Хворий 37 років доставлений машиною швидкої допомоги у стані оглушення. На запитання не відповідає, періодично підіймається із ліжка, ходить по кімнаті, щось бурмоче під ніс. Під час спроби лікаря його зупинити хворий почав кричати, розмахувати руками. У неврологічному статусі: черепно-мозкова іннервація збережена. Парезів немає. Сухожилкові рефлекси злегка пригнічені. Статико-координаційні порушення не виявляються. Зі слів родичів напад розвився зранку, до сніданку. Подібні напади спостерігаються упродовж півроку, 2 тижні тому при обстеженні була діагностована інсулінома. При дослідженні: глікемія натще – 2,49 ммоль/л. Які препарати потрібно негайно призначити?

- А. Седативні препарати.
- В. Препарати, нейрометаболічної дії.
- С. Нейролептики.
- Д. Протинабрякові препарати.
- Е. Розчин глюкози.

**13.** Жінка 43 років звернулася до лікаря зі скаргами на безсоння, роздратованість, серцебиття, зниження ваги за останні півроку на 15 кг. Об'єктивно: шкірні покриви бліді. Зниженого харчування. У легенях – везикулярне дихання. Тони серця чисті, діяльність ритмічна. АТ 155/95, пульс 115 уд. за хв. Хвора емоційно лабільна. Легкий екзофтальм. Сухожилкові рефлекси D=S, підвищені. Патологічних знаків немає. Чутливість, статика та координація без змін. Тремор рук. Білий стійкий дермографізм. Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Тиреотоксикоз.
- В. Вегетативна дистонія за гіпертонічним типом.

- C. Гіпертонічна хвороба.
- D. Феохромоцитома.
- E. Хронічна надниркова недостатність.

**14.** Молода жінка з гіперфункцією щитовидної залози скаржиться на виразну м'язову стомлюваність при фізичному навантаженні, не може ходити на далекі відстані, при прийманні їжі настає погіршення ковтання. Після прийому прозерину стан поліпшується. Яке неврологічне ускладнення гіпертиреозу є найбільш імовірним у цьому випадку?:

- A. Синдром пароксизмальної міоплегії.
- B. Міопатичний синдром.
- C. Енцефалопатія.
- D. Полінейропатичний синдром.
- E. Міастенічний синдром.

**15.** Хвора 38 років скаржиться на підвишену роздратованість, тривожність, загальну слабкість, «випадання предметів з рук», утруднення при жуванні. Заключення ендокринолога – тиреотоксикоз. Об'єктивно звертає на себе увагу підвищення сухожилкових рефлексів із поширенням їх рефлексогенних зон, клонус надколінка, стоп. Який неврологічний синдром описаний у даному випадку?:

- A. Міопатичний синдром.
- B. Міастенічний синдром.
- C. Псевдоміастенічний синдром.
- D. Поліневропатичний синдром.
- E. Невростенічний синдром.

**16.** У хворої 40 років спостерігається різка загальна слабкість, сухість та злущення шкіри, осиплість голосу, збільшення ваги на 10 кг за останній рік, порушення пам'яті, уповільнення рухів. Об-но: черепно-мозкова іннервація без патології, сила м'язів 4 бали, сухожилкові рефлекси підвищені, чутливість знижена на кінчиках пальців, ходить дрібними кроками, олігобрадикінезія, статика та координація збережені. Щитовидна залоза зменшена, рівень ТТГ у крові – 14,6 мМЕ/л. Який імовірний діагноз?

- A. Хвороба Паркінсона.
- B. Первинний гіпотиреоз. Гіпотиреодна енцефалопатія.

- C. Гіпоталамічний синдром.
- D. Енцефаліт з підкірковим синдромом.
- E. Судинна деменція.

**17.** У хворої 41 року через місяць після тиреоїдектомії з приводу вузлового зобу виникли тяжкі болючі судоми в м'язах обличчя та кінцівок, які тривали декілька хвилин. Свідомість під час нападу була збережена. На момент огляду хвора квола, байдужа. Сухожилкові рефлекси підвищені, спостерігаються фібрилярні посмикування в м'язах кінцівок. Позитивні симптоми Труссо, Хвостека. На ЕЕГ – ознаки судомної активності мозку. Який попередній діагноз можливо встановити?

- A. Епілепсія.
- B. Гіпотиреоїдна псевдоміотонія.
- C. Гіпоксична енцефалопатія із судомним синдромом.
- D. Моторна джексо́нівська епілепсія.
- E. Гіпопаратиреоїдна тетанія.

**18.** У хворої 47 років з гіпопаратиреозом розвинувся напад судом у кінцівках та м'язах обличчя («сардонічна посмішка», «рука акушера», «кінська стопа»). Свідомість під час нападу збережена. Який із препаратів необхідно призначити для припинення нападу?

- A. Седативні препарати.
- B. Препарати кальцію.
- C. Діуретики.
- D. Препарати нейрометаболічної дії.
- E. Вазоактивні препарати.

**19.** У хворої 28 років раптово розвинувся напад м'язової слабкості, унаслідок чого вона впала на коліна. При обстеженні: свідомість збережена, АТ 180/100 мм рт.ст., пульс 60 уд. за хв. У неврологічному статусі: легка асиметрія нижньолицевої мускулатури зліва, дифузна гіпотонія м'язів кінцівок, м'язовий тонус не змінений, сухожилкові рефлекси жваві, S>D. У позі Ромберга – хиткість. У крові підвищення рівня альдостерону та зниження концентрації реніну. Встановлений попередній діагноз первинний гіперальдостеронізм. Яке неврологічне ускладнення у хворої?

- A. Транзиторна ішемічна атака.
- B. Патологічна м'язова втомлюваність.
- C. Міоплегія.
- D. Міопатія.
- E. Поліневропатія.

**20.** У хворої 39 років, яка рік тому перенесла тотальну адреналектомію, на тлі самовільного зменшення дози преднізолону стрімко зросла загальна слабкість, гіпотензія та диспептичні розлади. При обстеженні стан середньо тяжкий, АТ 80/50 мм рт.ст., помірна ригідність м'язів шиї, м'язова сила знижена до 3–3,5 балів, дифузна м'язова гіпотонія, гіпорексія, патологічних знаків та чутливих розладів немає. Яке неврологічне ускладнення розвинулося у хворої?

- A. Гіпотонічний криз.
- B. Транзиторна ішемічна атака.
- C. Вегетативно-судинний пароксизм.
- D. Пароксизмальна міоплегія.
- E. Адиссонічний криз.

**21.** У хворого 36 років після фізичного напруження розвинувся напад, який супроводжувався серцебиттям, збудженням, почуттям страху, тахікардією, підвищенням АТ до 180/90, ознобоподібним гіперкінезом, підвищенням температури тіла, блідістю шкірних покривів. При лабораторному обстеженні привернуло увагу збільшення добової екскреції із сечею катехоламінів. Який напад розвинувся у хворого?

- A. Гіпертонічний криз.
- B. Симпато-адреналовий пароксизм.
- C. Тиреотоксичний криз.
- D. Феохромоцитарний криз.
- E. Адиссонічний криз.

**22.** У хворої, яка після адреналектомії, розвинувся адиссонічний криз. Які препарати слід застосувати при наданні невідкладної допомоги?

- A. Пероральне введення глюкокортикоїдів.
- B. Внутрішньовенне введення глюкокортикоїдів.
- C. Внутрішньовенне введення седативних препаратів.

D. Внутрішньовенне введення судинорозширювальних препаратів.

E. Внутрішньовенне введення судинозвужувальних препаратів.

23. У хворой П. 40 років упродовж 2-х місяців поступово з'явилися відчуття припливів, жару, напади тахікардії, запаморочення, стомлюваність, зниження настрою і працездатності. Іноді у хворой спостерігаються істеричні реакції, емоційна лабільність, фобії, болі в попереково-крижовому відділі хребта. Півроку тому вона перенесла велику гінекологічну операцію з приводу наявності фіброміоми матки. Який діагноз можна встановити?

A. Вегетосудинна дистонія.

B. Клімактеричний синдром.

C. Посткастраційний синдром.

D. Люмбалгія.

E. Істеричний синдром.

24. Хвора Т. 22 років скаржитья на головні болі, запаморочення, коливання АТ, вегетативні кризи, пітливість, порушення менструального циклу. За останні 4 роки збільшилась вага тіла на 10 кг, з'явилося волосся на обличчі, животі та кінцівках. Перші ознаки захворювання з'явилися в 12-річному віці у вигляді головних болів, коливання АТ, астеничних проявів, порушень менструального циклу, альгодисменореї. Під час проведенні УЗД органів малого тазу діагностовано склерокистоз яєчників. Який діагноз можливо встановити хворій?

A. Синдром Штейна-Левенталя, гіпоталамічний варіант .

B. Синдром Штейна-Левенталя, наднирковий варіант.

C. Синдром Штейна-Левенталя, яєчниковий варіант.

D. Нейроендокринне ожиріння.

E. Гіпоталамічний синдром.

### Коди правильних відповідей

1	E	5	A	9	D	13	A	17	E	21	D
2	A	6	D	10	A	14	E	18	B	22	B
3	B	7	C	11	A	15	E	19	C	23	C
4	D	8	B	12	E	16	B	20	E	24	A

## Список літератури

1. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний : руководство / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская. – М. : Медицина, 2002. – 752 с.
2. Будневский А.В. Гипотиреоз и нетиреоидные заболевания / А.В. Будневский, Т.И. Грекова, В.Т. Бурлачук. – М.: ИнтелТек, 2004. – 169 [1] с.
3. Вегетативные расстройства: клиника, диагностика, лечение / [под ред. А.М. Вейна]. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2003. – 752 с.
4. Диабетическая стопа / А.П. Калинин, Д.С. Рафибеков, М.И. Ахунбаев и др.. – Бишкек, 2000. – 282 с.
5. Калинин А.П. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях / А.П.Калинин, С.В.Котов. – М.: Медицина, 2001. – 272 с.
6. Караченцев Ю.И. Симптомы и синдромы в эндокринологии: Справочное пособие / Ю.И. Караченцев, М.Р. Микитюк. – Харьков: ТОВ «С.А.М.», 2006. – 223 с.
7. Котов С.В. Диабетическая нейропатия / С.В. Котов, А.П. Калинин. – М.: МИА, 2011. – 440 с.
8. Клиническая эндокринология. Руководство для врачей / Под ред. Е.А.Холодовой. – М.:МИА, 2011. – 736 с.
9. Котов С.В. Диабетическая нейропатия / С.В. Котов, А.П. Калинин, И.Г. Рудаква. – М.: Медицина, 2000. – 228 с.
10. Нейроэндокринология / Генри М. Кроненберг, Шломо Мелмед, Кеннет С. Полонски, П. Рид Ларсен. Пер. И.Дедов, Г.Мельниченко. – Рид Элсивер, ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 472 с.
11. Клиническая неврология : учебник : в 3 т. – Т. 2 / А. С. Никифоров, А. Н. Коновалов, Е. И. Гусев. – М. : Медицина, 2002. – С. 671–684.
12. Неврологічні аспекти ендокринології (ендокринна невропатія) / Р. П. Полторацький. – К. : «Варта», 1998. – 120 с.
13. Руководство по клинической эндокринологии / Под ред. Н.Т.Старковой. – СПб.: Питер Пресс, 2002. – 576 с.
14. Эндокринология : национальное руководство / под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1072 с.
15. Основы нейрофизиологии : учеб. пособие / В. В. Шульговский. – М : Аспект Пресс, 2000. – 277 с.

## Зміст

Перелік умовних скорочень .....	3
Вступ.....	4
1. Основи взаємодії нервової та ендокринної систем .....	6
2. Роль нейроендокринної дисрегуляції в розвитку патологічних станів.....	21
3. Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи .....	26
3.1. Пухлини гіпоталамічної ділянки .....	27
3.2. Гіпофізарна кома.....	29
3.3. Пухлини гіпофіза .....	34
3.4. Хронічний гіпопітуїтаризм .....	37
3.5. Нецукровий діабет .....	41
3.6. Синдроми, що пов'язані з надмірним виділенням антидіуретичного гормону.....	44
3.7. Акремегалія .....	46
3.8. Гіпофізарний гігантизм .....	50
3.9. Гіпофізарний нанізм.....	53
3.10. Хвороба Іценка-Кушинга .....	58
3.11. Синдроми, що пов'язані з порушенням секреції пролактину .....	63
3.12. Гіпоталамічний синдром .....	67
3.13. Синдром «порожнього» турецького сідла.....	69
4. Захворювання підшлункової залози.....	72
4.1. Цукровий діабет .....	72
4.2. Гіперінсулінізм.....	106
5. Захворювання щитовидної залози .....	113
5.1. Тиреотоксикоз .....	115
5.2. Гіпотиреоз.....	123
5.3. Захворювання щитовидної залози, що мають перебіг на тлі еутиреозу.....	134
6. Захворювання паращитовидних залоз .....	136
6.1. Гіпопаратиреоз .....	136
6.2. Гіперпаратиреоз .....	144

7.	Захворювання надниркових залоз .....	149
7.1.	Захворювання кіркової речовини надниркових залоз, що супроводжуються їхньою гіпофункцією .....	151
7.2.	Захворювання кіркової речовини надниркових залоз, що супроводжуються їхньою гіперфункцією .....	155
7.3.	Доброякісні гормонпродукуючі пухлини кори надниркових залоз .....	158
7.4.	Захворювання мозкової речовини надниркових залоз.....	160
8.	Захворювання статевих залоз.....	163
8.1.	Клімактеричний синдром.....	163
8.2.	Синдром Штейна-Левенталя.....	172
8.3.	Ерекtilьна дисфункція .....	175
8.4.	Синдром ураження статевих залоз, які обумовлені гіпоталамо-гіпофізарними порушеннями.....	177
8.5.	Поєднані гіпоталамо-гіпофізарно-гландулярні порушення .....	178
	Тестові завдання .....	179
	Ситуаційні задачі.....	189
	Список літератури .....	198





Навчальне видання

**Товажнянська** Олена Леонідівна  
**Каук** Оксана Іванівна  
**Марковська** Олена Володимирівна  
**Некрасова** Наталія Олесандрівна  
**Соловійова** Євгенія Тарасівна  
**Самойлова** Ганна Петрівна

**СУЧАСНІ АСПЕКТИ НЕЙРОЕНДОКРИНОЛОГІЇ  
ОСНОВНІ НЕВРОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ**

Навчальний посібник для студентів медичних ВНЗ,  
лікарів-інтернів та клінічних ординаторів

Роботу до видання рекомендував \_\_\_\_\_

В авторській редакції