

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**«Затверджено»**  
на методичній нараді  
кафедри педіатрії № 1

**Завідувач кафедрою**  
д.м.н., професор **О.В. Тяжка**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2009 р.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

2010 р.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_

**МЕТОДИЧНІ ВКАЗІВКИ**  
ДЛЯ САМОСТІЙНОЇ РОБОТИ СТУДЕНТІВ  
ПРИ ПІДГОТОВЦІ ДО ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

<b>Навчальна дисципліна</b>	<b>педіатрія</b>
<b>Модуль №</b>	
<b>Змістовний модуль №</b>	
<b>Тема заняття</b>	<b>Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи та статевих залоз у дітей</b>
<b>Курс</b>	<b>V</b>
<b>Факультет</b>	<b>I медичний</b>

**Київ – 2009**

## 1. Актуальність теми.

Гіпоталамо-гіпофізарна система є надзвичайно важливою ланкою у регуляції синтезу абсолютної більшості гормонів (щитоподібної залози, наднирників, статевих залоз, нейрогормонів, соматотропіну та інших) та взаємодії нервової та гуморальної систем регуляції організму в цілому. Тому гіпоталамо-гіпофізарні порушення є причиною виникнення багатьох патологічних процесів в організмі і розвитку ендокринних і обмінних захворювань. Серед них в дитячому віці найчастішими є патологія зросту (карликовість чи гігантизм, ожиріння, нецукровий діабет тощо).

Патологія статевого розвитку та статевого формування являє собою складну проблему дитячої ендокринології. Рання діагностика вродженої патології статевого формування дозволяє в ранньому віці визначити паспортну стать дитини та з допомогою гормонального лікування та пластичної хірургії своєчасно здійснити корегуючу терапію, що сприяє соціальній адаптації хворих в суспільстві.

Важливість даних проблем свідчить про необхідність їх поглибленого вивчення.

## 2. Конкретні цілі:

- знати особливості етіології та патогенезу найчастіших форм патології росту, ожиріння, статевого розвитку та статевого диференціювання у дітей;
- знати клінічні прояви найбільш поширених форм порушень росту, ожиріння, статевого розвитку та вроджених порушень статевого диференціювання у дітей;
- засвоїти сучасні класифікації найбільш поширених форм відповідної патології;
- оволодіти технікою збирання анамнезу та проведення клінічного обстеження дітей з гіпоталамо-гіпофізарними порушеннями і патологією статевого розвитку;
- уміти скласти діагностичний алгоритм та аналізувати результати лабораторно-інструментального обстеження при найбільш поширених клінічних формах затримки росту, ожиріння, порушеннях статевого розвитку та вроджених порушень статевого диференціювання у дітей;
- уміти провести диференціальну діагностику порушень росту, статевого розвитку, ожиріння у дітей;
- ознайомитись із сучасним станом питань лікування патології росту, різних клінічних форм ожиріння, статевого розвитку у дітей, вроджених порушень статевого диференціювання;
- володіти принципами організації профілактики патології гіпоталамо-гіпофізарної системи, статевих залоз і ожиріння та диспансерного спостереження за дітьми, хворими на дану патологію.
- демонструвати володіння морально-деонтологічними принципами медичного фахівця та принципами фахової субординації у педіатрії.

### 3. Базовий рівень підготовки.

Назви попередніх дисциплін	Отримані навички
1. Нормальна анатомія	Знання анатомічної будови гіпоталамуса, гіпофіза, надниркових та статевих залоз.
2. Гістологія	Знання гістологічної будови тканин гіпоталамуса, гіпофіза, надниркових та статевих залоз у дітей.
3. Біологія та генетика	Розуміння значення генетичних факторів для росту і розвитку дитини.
4. Нормальна фізіологія	Знання фізіологічної дії гормонів; механізмів регуляції ендокринних залоз, регуляції основних фізіологічних процесів у дитячому організмі.
5. Біохімія	Знання біосинтезу гормонів, їх метаболізму . Знання біологічної ролі білків, жирів, вуглеводів, ферментів в організмі дитини, методів їх визначення. Розуміння сутності процесів обміну речовин, їх регуляції, особливостей метаболізму у дітей; ролі печінки в обміні речовин.
6. Патологічна фізіологія	Розуміння патологічної дії порушень біосинтезу, секреції, метаболізму, регуляції гормонів; патогенезу основних синдромів при недостатній або підвищеній їх продукції при різних патологічних станах гіпоталамо-гіпофізарної системи, статевих та надниркових залоз, ожирінні.
6. Патологічна анатомія	Знання морфологічних змін в гіпоталамусі, гіпофізі, надниркових, статевих залозах, інших органах і системах при розвитку патологічних процесів.
7. Фармакологія	Знання лікарських форм; механізмів дії, властивостей, шляхів введення, розподілу, виділення та дозування препаратів для лікування патології росту, статевого розвитку, ожиріння у дітей, вроджених порушень статевого диференціювання.
8. Основи догляду за дітьми	Антропометричні вимірювання дітей; особливості організації догляду за дітьми з ендокринною патологією.
9. Пропедевтична педіатрія	Закономірності та оцінка фізичного розвитку дітей. Знання анатоμο-фізіологічних особливостей ендокринної системи у дітей різного віку; семіотики основних порушень росту, статевого розвитку, ожиріння. Володіння відповідними методиками збирання анамнезу у дитини та її батьків та обстеження дітей з ендокринною патологією; оцінювання стану хворого, визначення провідних клінічних синдромів, призначення лабораторно-інструментальних досліджень та інтерпретація результатів обслідування.
10. Радіологія та	Ознайомлення з рентгенологічними та радіоізотопними

радіаційна медицина	методами дослідження гіпоталамо-гіпофізарної системи, надниркових, статевих залоз, радіоімунологічними методами визначення гормонів.
---------------------	--

#### 4. Завдання для самостійної роботи під час підготовки до заняття.

##### 4.0. Домашнє завдання:

- повторити і знати гормони, які секретуються в гіпофізі, гіпоталамусі, статевих та надниркових залозах, механізм їх дії;
- пригадати методику проведення антропометричних обстежень;
- пригадати закономірності зміни основних антропометричних показників у дітей;
- уміти визначати ступінь затримки чи прискорення росту, надлишку та дефіциту маси тіла за методами стандартного відхилення та центильними стандартами;
- пригадати методику визначення «кісткового віку».
- пригадати методику оцінки статевого розвитку дитини;

##### 4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:

Термін	Визначення
Карликовість (нанізм)	Синдром значної затримки росту – від-3 стандартних відхилень (чи сигм) і < 3-го перцентиля.
Гіпофізарний нанізм	Карликовість, яка розвивається внаслідок первинної недостатності гормону росту (як ізольованої, так і в поєднанні з іншими тропними гормонами), характеризується пропорційною затримкою росту і розвитку дитини.
Пангіпопітуїтаризм	Недостатність всіх тропних гормонів гіпофіза, що спричинює крім затримки росту, порушення функції статевих, надниркових залоз, щитоподібної залози.
Андроїдне ожиріння (верхнє, абдомінальне)	Характеризується відкладанням жиру переважно у верхній половині тулуба, на животі (вісцеральний жир), обличчі.
Гіноїдне ожиріння (нижній тип, сіднично-стегнове)	Характеризується відкладанням жиру переважно в ділянці сідниць та стегон.
Індекс маси тіла (ІМТ)	$ІМТ = W : H^2$ , де W- маса тіла (кг), H – ріст (м).
Генетична стать	Набір статевих хромосом ХУ чи ХХ, які визначають генетичну стать особи.
Гонадна стать	Розвиток повноцінних яєчок у хлопчиків чи яєчника у дівчаток.
Гіпогонадизм	Стан недостатнього розвитку статевих залоз, органів і

	вторинних статевих ознак.
Інтерсексуалізм (гермафродитизм, бісексуалізм, двостатевість)	Невідповідність вигляду статевих органів і ознак - генетичній і гонадній статі дитини.
Істинний інтерсексуалізм	Вроджене порушення статевого диференціювання, яке характеризується наявністю у одного індивідууму двох статевих залоз різної статі або гонади змішаного типу (овотестіс).
Несправжній жіночий гермафродитизм	Група захворювань, спільними ознаками для яких є вірилізація (маскулінізація) зовнішніх статевих органів у осіб з генетичною і гонадною жіночою статтю (46, XX).
Несправжній чоловічий гермафродитизм	Група захворювань, яка характеризується фемінізацією різного ступеня геніталій, за наявності чоловічої гонадної та генетичної (в каріотипі У-хромосоми) статі.
Телархе	Збільшення молочних залоз.
Пубархе	Розвиток оволосіння (лобкового та аксиллярного).
Менархе	Поява першої менструації.
Адренархе	Поява лобкового оволосіння, прискорення росту, посилений розвиток скелетної мускулатури, збільшення кількості жирової тканини, маси тіла внаслідок підвищення секреції андрогенів.
Каріотип	Набір хромосом, з указанням статевих.

#### **4.2. Теоретичні питання до заняття:**

1. Причини ураження гіпофізу та їх основні клінічні прояви.
2. Причини виникнення соматотропної недостатності, патогенез нанізму.
3. Клінічна характеристика гіпофізарного нанізму.
4. Оцінка соматотропної функції.
5. Диференціальна діагностика різних клінічних форм затримки росту.
6. Лікування соматотропної недостатності.
7. Етіологічні та розрішуючі фактори формування ожиріння.
8. Класифікація ожиріння у дітей.
9. Диференціальна діагностика різних клінічних форм ожиріння у дітей.
10. Принципи лікування різних клінічних форм ожиріння у дітей.
11. Причини виникнення, клінічні прояви, діагностика та лікування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду.
15. Закономірності статевого дозрівання у хлопчиків і дівчаток.
16. Причини, клініка та діагностика затримки статевого дозрівання у хлопчиків і дівчаток.
17. Причини виникнення, клініка і діагностика синдрому Шерешевського-Тернера.
18. Синдром Клайнфельтера, причини виникнення, клініка, діагностика.

19. Причини виникнення та гормональні зміни при вродженій дисфункції кори наднирників.
20. Лабораторно-інструментальні критерії діагностики вродженої дисфункції кори наднирників.
21. Клінічні прояви простої вірильної форми вродженої дисфункції кори наднирників; особливості перебігу у хлопчиків і дівчаток.
22. Особливості перебігу сільвтрачаючої форми вродженої дисфункції кори наднирників.
23. Принципи лікування вродженої дисфункції кори наднирників.

**4. 3. Практичні роботи (завдання), які виконуються на занятті:**

Практичні навички	Засоби навчання
<p>А) провести клінічне обстеження дітей з порушеннями росту, статевого розвитку, ожирінням, вродженими порушеннями статевого диференціювання (опитування, об'єктивне обстеження);</p> <p>Б) Вміти оцінити отримані дані, визначити основні клінічні синдроми, установити попередній діагноз;</p> <p>В) розробити схему лабораторно-інструментального обстеження дітей з різними клінічними формами ожиріння, порушень росту і статевого розвитку, вродженими порушеннями статевого диференціювання; інтерпретувати результати;</p> <p>Г) на підставі даних анамнезу, скарг, об'єктивного та лабораторно-інструментального обстеження, проведення диференціальної діагностики обґрунтувати і сформулювати заключний клінічний діагноз згідно з класифікацією;</p> <p>Д) призначити і обґрунтувати лікування з урахуванням вікових доз препаратів;</p> <p>Ж) вирішувати ситуаційні задачі.</p>	<p>Хворі та їх батьки, історії хвороби, прилади для антропометрії</p> <p>Таблиці для оцінки ФР дітей</p> <p>Класифікації захворювань.</p> <p>Фармакологічні довідники</p>

**Зміст теми.**

**Причини та основні клінічні прояви захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи у дітей**

Причини гормональних порушень	Основні клінічні прояви
-------------------------------	-------------------------

Ідіопатичні або генетичні (порушення структури чи синтезу гормонів гіпоталамусу чи гіпофізу)	Затримка росту, карликовість
Ятрогенні (променева та стероїдна терапія, після хірургічних втручань)	Високорослість, гігантизм, акромегалія
Аномалії розвитку ЦНС	Ожиріння
Черепно-мозкові травми	Раннє або передчасне статеве дозрівання
Пухлини гіпоталамуса та гіпофіза (секреція гормонів знижена, відсутня або підвищена)	Затримка статевого дозрівання
Аутоімунний процес	Поліурія, полідипсія
Інфекції (туберкульоз, токсоплазмоз, тощо)	Слабкість, головний біль, підвищення АТ
Гранулематози (гістіоцитоз Х)	
Ангіопатії (при цукровому діабеті)	

### Гіпофізарний нанізм

**МКХ-10:**

#### **E23.0**

**(Гіпопітуїтаризм з переважаючою соматотропною недостатністю)**

### **Соматотропін, регуляція синтезу і секреції. Метаболічні ефекти**

**Синтез і секреція гормону росту** регулюється системою нейроендокринного контролю, яка включає ЦНС, гіпоталамус, аденогіпофіз, органи-мішені і периферичні тканини.

- Пульсуючий характер секреції ГР визначається взаємодією двох гіпоталамічних пептидів – соматотропін-релізинг-гормону і соматостатинінгібуючого фактора (соматостатину).

- Соматотропін-релізинг-гормон стимулює синтез і вивільнення гормону росту з гіпофіза і проліферацію соматотрофів

- Секреція гормону росту стимулюється також багатьма іншими факторами:

фізіологічні: фізичне навантаження, сон, гострий стрес;

фармакологічні: гіпоглікемія, гормони і пептиди (АКТГ, глюкагон, вазопресин, естрогени, глюкокортикоїди, тиреоїдині гормони, холецистокінін, вазоактивний інтестинальний поліпептид, фактори росту тощо), серотонін, допамін, бромкриптин, опіоїди та ін.;

патологічні: голодування, недостатність білків в раціоні харчування, нервова анорексія, хронічна ниркова недостатність, акромегалія тощо.

- Зниження секреції СТГ спостерігається при гіперглікемії, під впливом гормонів (соматостатин, соматотропін, прогестерон, глюкокортикоїди), при патологічних станах (гіпертиреоз, гіпотиреоз, ожиріння тощо) та ін.

#### **Дія гормону росту**



●СТГ активує надходження амінокислот в клітини (кісток, м'язів, внутрішніх органів), включення їх в білки мітохондрій, мікросом та ядер, синтез РНК, ДНК, збільшує загальну кількість клітин.

●Гормон росту сприяє поздовжньому росту трубчатих кісток шляхом стимуляції синтезу епіфізарного хряща, активації періостального росту - збільшується товщина кісток, скелетному дозріванню і накопиченню кісткової маси.

●*Гормон росту здійснює біологічну дію через інсуліноподібні фактори росту (ІФР), особливо ІФР-1 (соматомедин С), що синтезується в печінці та інших органах і є посередником анаболічного, ростового впливу СТГ.*

●Соматотропін належить до контрінсулярних гормонів. При хронічному надлишку СТГ знижує здатність жирових тканин та м'язів використовувати глюкозу, активує глікогеноліз та глюконеогенез в печінці, стимулює виділення глюкагону та підвищує активність ферментів, які руйнують інсулін.

●Дія СТГ на ліпідний обмін полягає в посиленні процесів ліполізу, мобілізації жиру з жирових депо, пригніченні кетогенезу. Енергія, яка утворюється при посиленому ліполізі, використовується на анаболічні процеси.

●Ефекти гормону росту на водно-електролітний обмін виявляються затримкою натрію в організмі, підвищенням активності реніну плазми та рівня альдостерону, збільшенням ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації, підвищенням об'єму позаклітинної рідини з набряками, гіпертензією.

**Гіпофізарний нанізм** розвивається внаслідок первинної недостатності гормону росту (як ізольованої, так і в поєднанні з іншими тропними гормонами) і характеризується пропорційною затримкою росту і розвитку дитини.

Критерієм карликовості визначається ріст, що відстає від середніх значень на 3 і більше стандартних відхилень; це зріст у чоловіків менше 130 см, у жінок – менше 120 см. Співвідношення статей 1:1 чи 2:1 (у хлопчиків частіше).

### **Етіологія і патогенез**

Дефіцит гормону росту може бути спричинений повною або частковою відсутністю його, секрецією патологічного гормону або опосередковано через зниження рівнів ростових факторів, залежних від гормону росту.

●Розрізняють *тотальний*, або абсолютний дефіцит ГР і *частковий* (парціальний).

●Дефіцит ГР може бути *ізольованим* або *поєднуватися з дефіцитом інших тропних гормонів аденогіпофіза* (пангіпопітуїтаризм), що веде до порушення функції статевих залоз, наднирників, щитовидної залози. *Але ведучим є дефіцит соматотропного і гонадотропних гормонів.* Недостатність тиротропіну помірна, а кортикотропіну – незначна.

●Недостатність ГР може бути *вродженою* або *набутою*, обумовленою різними причинами.

●Розрізняють *органічну* (в результаті внутрішньочерепного ушкодження або порушення розвитку) та *ідіопатичну форму* (при відсутності органічної патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки) дефіциту ГР. Найчастіше визначається ідіопатична форма (75-80%).

• Соматотропна недостатність може бути сімейною і спорадичною, з виявленим генетичним дефектом і не виявленим.

• Згідно рівню ураження розрізняють *дефіцит ГР гіпофізарного* (на рівні соматотрофів гіпофіза), *гіпоталамічного походження* (порушення біосинтезу, секреції і вивільнення соматотропін-релізінг-гормону), *периферичну резистентність як до ГР* (патологія рецепторів ГР), *так і до ІРФ-1* (патологія рецепторів ІРФ-1), *а також дефект синтезу ІРФ-1 і біологічно неактивний ГР*.

### **Клінічна картина**

• Немовлята із соматотропною недостатністю мають нормальні показники зрісту і маси тіла. Значне відставання в рості (- 3 стандартних відхилення і нижче) виявляється зазвичай з 3-5 років. Швидкість росту знижена і становить 3-4 см/рік у дітей дошкільного віку і 1-2 см/рік у школярів..

• Пропорції тіла у дитини зберігаються нормальні. Часто виявляється надлишок маси тіла (у верхній ділянці тулуба) у дітей шкільного віку. Шкіра суха, часто – з жовтуватим відтінком, волосся тонке, ламке, голос високий.

• Відзначається затримка скелетного дозрівання і прорізування зубів. Кістковий вік значно відстає від паспортного, «зони росту» у таких хворих залишаються відкритими навіть в дорослому віці.

• Риси обличчя дрібні («лялькове» обличчя) внаслідок недорозвинення кісток лицьового скелета, часто поєднується із запалим переніссям і відносно великим лобом.

• Внутрішні органи зменшені у розмірах (спланхномікрія). Хворі швидко втомлюються, що пов'язано зі слабкістю м'язів.

• Інтелект не порушений, але характерним є психічний інфантилізм. Діти важко сприймають свої вади. Спостерігається схильність до роботи з точними механізмами.

*Пангіпогітуаризм проявляється клінічною симптоматикою недостатності також інших тропних гормонів гіпофіза.*

-Статевий розвиток загальмований, майже завжди відзначаються ознаки гіпогонадізму. Зовнішні та внутрішні статеві органи залишаються інфантильними. Вторинні статеві ознаки зазвичай відсутні. У юнаків з гіпофізарним нанизмом часто спостерігається крипторхізм, гіпоплазія яєчок, мікропеніс. У дівчат – матка та яєчники недорозвинені, аменорея. Для хворих характерно безпліддя.

-Тиреоїдна недостатність незначно виражена, може виявлятися брадикардією, слабкістю, втомлюваністю, сухістю і жовтуватим кольором шкіри.

-Гіпокортицизм характеризується гіпотонією, слабкістю, гіпоглікеміями, іноді наднирковими кризами. Наявність навіть незначної кортикотропної недостатності у хворих слід враховувати особливо при приєднанні з інфекційними захворюваннями та іншими стресовими ситуаціями. При вродженому дефіциті гормону росту ранніми постнатальними ознаками є гіпоглікемія натще, тривала жовтяниця. Симптомами гіпоглікемії у таких дітей є неспокій, підвищений апетит, пітливість, судомна готовність.

### **Діагностика:**

**Встановлення ступеня затримки росту**

Основними клінічними ознаками соматотропної недостатності є постнатальне відставання в рості і прогресуюче уповільнення швидкості росту.

Під затримкою росту розуміють відставання довжини тіла від нормативних показників відповідно віку і статі на  $-2$  СВ і нижче (приблизно нижче 10-го перцентилля). Карликовість (значна затримка росту) визначається при відставанні в рості на 3 і більше стандартних відхилень ( $- 3.5$  СВ відповідають 3-му перцентиллю).

У нелікованих дітей із соматотропною недостатністю кінцевий ріст відстає від середнього для даного віку і статі на  $-4$ СВ –  $-8$ СВ.

### **Встановлення ступеня затримки скелетного дозрівання**

З цією метою визначають «кістковий вік». Ступінь його затримки корелює зі ступенем та тривалістю дефіциту гормону росту. Оцінка «кісткового віку» проводиться за допомогою рентгенографії кистей та променезап'ясткових суглобів.

### **Оцінка соматотропної функції**

Важливе значення для діагностики гіпофізарного нанізму має *визначення стимульованого рівня гормону росту*. Використовують стимуляційні проби з інсуліном, клонідіном, соматоліберином, глюкагоном, L-DOPA, тощо. Рівень СТГ у хворих на гіпофізарний нанізм значно знижений. При відсутності реакції в 2-3-х різних тестах секреція СТГ вважається недостатньою. Тотальний дефіцит СТГ діагностується при максимальному підвищенні його рівня в стимуляційних пробах до 7 нг/мл, парціальний дефіцит СТГ – від 7 до 10 нг/мл (И.И. Дедов та співавт., 2007).

### **Визначення рівнів інсуліноподібних факторів росту (ІРФ-1 та ІРФ-2).**

**Визначення рівнів інших тропних гормонів** (гонадотропінів, тиротропіну, кортикотропіну), рівнів тиреоїдних гормонів, кортизолу, альдостерону, статевих гормонів, екскреції 17-ОКС та 17-КС із сечею, холестерину, глікемії.

Важливе діагностичне значення мають дані комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії головного мозку; рентгенограми черепа, де виявляють ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, кальцифікатів, краніостенозу, встаглюють розміри турецького сідла; УЗД внутрішніх органів, щитовидної залози, ЕКГ. Пацієнти повинні бути обстежені гінекологом, генетиком, окулістом, неврологом та за показаннями іншими спеціалістами. Обов'язково проводиться оцінка статевого розвитку.

**Диференціальна діагностика** проводиться з іншими формами низькорослості.

#### **● Конституційна затримка росту**

Конституційні форми характеризуються помірним ступенем відставання в рості (від  $M-1$ СВ до  $M-3$ СВ), збереженням пропорційності тілобудови, відповідністю маси тіла до росту. Довжина і маса тіла при народженні відповідає середніми або нижче середнього показникам. Кістковий вік співпадає з хронологічним або ростовим віком, соматотропна функція гіпофіза в межах норми. Один або обоє батьків мають низький ріст чи відставали в рості в дитинстві.

• **Хромосомні порушення та генетичні синдроми.** Причиною затримки росту може бути патологія як аутосом, так і статевих хромосом. Розглянемо синдроми Шерешевського-Тернера і Сільвера-Рассела.

*Синдром Шерешевського-Тернера* – див. розділ «Патологія диференціювання гонад».

*Синдром Сільвера-Рассела* - патологія аутосом, частіше 7 і 17. Клінічна симптоматика характеризується низькою масою і довжиною тіла при народженні, наступним постнатальним дефіцитом росту і типовими дисморфічними рисами – трикутне обличчя маленьких розмірів, вузькі губи з опущеними кутами («риб'ячий рот»), вкорочення та викривлення (клиндактилія) 5 пальця кистей і стоп, вроджену гемігіпертрофію, що спричинює асиметрію тулуба і кінцівок і порушення ходи. Іноді спостерігається передчасний пубертат.

• **Остеохондродисплазії.** Однією з найбільш частих форм є ахондроплазія. Характеризується непропорційною затримкою росту за рахунок вкорочення кінцівок; великих розмірів голова, навислий лоб, сідлоподібний ніс, вкорочення і потовщення пальців (кисть у вигляді «тризубця»), ізодактилія; поперековий лордоз; розкачування при ходьбі. Статевий розвиток не порушений. Інтелект збережений. Кінцевий зріст у чоловіків близько 131 см, у жінок – близько 125 см.

• **Соматогенна затримка росту (ЗР)**

ЗР обумовлена хронічними захворюваннями або вадами розвитку внутрішніх органів зі значними порушеннями їх функції; або тривалим прийомом кортикостероїдів у значних дозах. Найчастіше зустрічається при захворюванні нирок, серця, целіакії, муковісцидозі, ревматоїдному артриті. ЗР зумовлена гіпоксією, анемією, ацидозом, азотемією, дефіцитом білка, що пригнічує синтез ІРФ-1 в печінці. Глюкокортикоїди є функціональними антагоністами ГР, впливають як на вивільнення, так і на ефекти ГР на органи-мішені.

При соматогенній затримці росту тілобудова пропорційна, тургор тканин знижений, шкіра бліда, дефіцит маси тіла, затримка статевого розвитку. Виявляється затримка дозрівання скелета на 2-3 роки. Вміст гормону росту зазвичай знаходиться на нижній межі норми.

• **Примордіальний нанізм** виникає внутрішньоутробно; маса тіла при народженні при доношеній вагітності становить не більше 2,0 кг. Риси обличчя дрібні, дзьобоподібні, голос дуже високий. Кістковий вік відповідає паспортному. Статевий розвиток затримується, але настає самостійно. Репродуктивна функція збережена.

• **Синдром Ларона** характеризується наявністю клінічних ознак гіпопітуїтаризму внаслідок периферичної резистентності тканин до СТГ за наявності високих рівнів біологічно активного гормону росту в крові. Рівень соматомедуліну С (ІРФ-1) різко знижений. При народженні маса і довжина тіла в межах норми, відставання в рості відзначається з раннього дитинства, тілобудова пропорційна. Лікування препаратами гормону росту при синдромі Ларона абсолютно неефективне. Може спостерігатися часткова нечутливість до гормону росту, в таких випадках лікування препаратами СТГ дає позитивний результат.

• **Тиреогенний нанізм** – затримка росту, що виникає при дефіциті тиреоїдних гормонів внаслідок гіпофункції щитоподібної залози. Ступінь затримки росту

залежить від тяжкості гіпотиреозу. У більшості дітей затримка росту стає помітною на другому році життя. Є інші ознаки гіпотиреозу. Вирішальним у діагностиці вродженого гіпотиреозу є визначення рівнів тиротропіну та тиреоїдних гормонів у крові.

Затримка росту може бути симптомом маніфестації набутого гіпотиреозу, причиною якого в більшості випадків є аутоімунний тиреоїдит.

● **Психосоціальна низькорослість (деприваційний субнанізм, нанізм)** спостерігається у дітей, які знаходяться в умовах психологічного стресу, соціального пригнічення, а також недостатнього харчування. Такі діти, як правило, з неблагополучних родин. Дана категорія дітей відстає в рості і статевому розвитку. Швидкість росту знижена. Кістковий вік відстає від паспортного. Діти неспокійні, емоційно лабільні, замкнуті. Базальна та стимульована секреція СТГ знижена. Секреція АКТГ і ТТГ також може бути знижена. Швидкість росту відновлюється в міру нормалізації психосоціального оточення і умов життя.

### **Лікування дефіциту гормону росту у дітей**

Патогенетичним методом лікування є застосування рекомбінантних препаратів людського гормону росту: **Хуматроп, Генотропін, Нутропін (США); Сайзен (Serono, Швейцарія); Нордітропін і Нордітропін Симплекс (Данія), Растан (Росія), Латропін (Україна)** та інші. Стандартна доза гормону росту складає 25-50 мкг/кг (0.025-0.050 мг/кг) на добу, щодня, підшкірно о 22-23 год. (Consensus guidelines, 2000). Раніше дозували в МО (0,07 - 0,1 МО на кг маси тіла або 2-3 МО на 1 м<sup>2</sup> поверхні тіла на добу ( 1,0 мг відповідає 3,0 МО соматотропіну). За наявності ожиріння дозу розраховують в мкг/м<sup>2</sup>. На фоні даної терапії швидкість росту може досягати 8-12 см на рік. Для введення гормону застосовують шприц-ручки, які містять мультидозові картриджі розведеного ГР.

Ріст на початку пубертату визначає кінцевий ріст пацієнта. Тому при лікуванні гормоном росту важливо максимально збільшити ріст дитини до початку пубертату. Під час пубертату з метою досягнення адекватного ростового «стрибка» можливе збільшення дози препарату гормону росту індивідуально (у 1,5-2 рази).

#### *Критерії припинення лікування гормоном росту*

Препарати рекомбінантного ГР мають низькі імунні властивості і застосовуються роками. Тривалість лікування визначається *клінічним ефектом і часом не обмежується*. Лікування ГР продовжується до закриття епіфізарних зон росту. Терапія ГР зазвичай припиняється при недостатній ефективності лікування (швидкість росту менше 2 см на рік та досягненні рентген-віку («кістковий» вік) 14 років у дівчат і 16 років – у хлопчиків.

Після закриття епіфізарних зон росту лікування препаратами соматотропіну продовжують в *метаболичній* дозі, що становить 1/3-1/4 від дитячої дози. Контролем ефективності лікування є рівень ІРФ-1.

*При наявності симптомів гіпоїтиїтаризму* призначають препарати тиреоїдних, глюкокортикоїдних і статевих гормонів.

*Дієта* повинна містити достатню кількість білка і вітамінів. Рекомендовані загальностимулювальні засоби, препарати кальцію, фосфору; при ураженні ЦНС – ноотропні, протизапальні, дегідратаційні, десенсибілізуючі препарати.

### **Нові напрямки в лікуванні дефіциту гормону росту:**

Проводиться вивчення можливості застосування соматотропін-релізінг гормону. Але ефективність препаратів СТГ-РГ нижче за ГР і, крім того, вони потребують не менше 3-х ін'єкцій на день.

Альтернативою щоденних підшкірних ін'єкцій ГР є тривало діючі **депо-препарати** гормону росту. До них належить препарат *Нутропін Дено* (США), який вводиться один (в дозі 1,5 мг/кг), або два (в дозі 0,75 мг/кг) рази на місяць. Препарат ефективний у дітей з дефіцитом ГР, але доведено, що його рістстимулююча активність дещо нижче, ніж при щоденних ін'єкціях.

### **Диспансерне спостереження**

Діти та підлітки, хворі на гіпофізарний нанізм, перебувають на постійному диспансерному обліку. Обстеження педіатра-ендокринолога здійснюється 1 раз на 6 міс., окуліста, невролога, психолога, гінеколога або андролога – 1 раз на рік, нейрохірурга – за необхідності. Клінічний аналіз крові, сечі – 1 раз на 3-6 міс.; оцінка соматотропної функції та ІРФ-1 проводиться 1 раз на 6-12 міс.; ТТГ вільний та загальний Т<sub>4</sub>, рівні вільного кортизолу, статевих гормонів та гонадотропінів визначаються 1 раз, надалі – за потребою; рівень глюкози крові, сечі – 1 раз на 6 міс., ліпідний спектр – за показаннями. Контроль «кісткового віку» здійснюється 1 раз на рік, МРТ головного мозку – 1 раз на рік у хворих, які мали в анамнезі пухлину головного мозку. Такі хворі перебувають під наглядом ендокринолога та нейрохірурга. Хворі звільняються від служби в армії. Хворим слід забезпечити навчання та працю відповідно до їх фізичного розвитку.

## **Ожиріння у дітей 10:Е66**

**МКХ-**

Ожиріння – хронічне рецидивуюче захворювання, що проявляється надлишковим накопиченням жирової тканини в організмі.

В усіх країнах спостерігається прогресивне збільшення кількості осіб з ожирінням як серед дорослого, так і серед дитячого населення, що дало право ВООЗ вважати його глобальною епідемією. Частота ожиріння у дітей в різні вікові періоди коливається від 5% до 20%. Частіше ожиріння трапляється у мешканців міст.

### **Етіологія**

•Ожиріння може бути **первинним** (самостійним захворюванням) та **вторинним** (симптомом основного захворювання). Ожиріння має поліетіологічну природу. Основними його причинами є **генетична схильність, переїдання та гіподинамія**.

Генетичні фактори обумовлюють особливості функціонування гіпоталамічних центрів, які відповідають за апетит та насичення організму, будови жирової тканини (кількості адипоцитів та швидкості їх диференціювання із

фібробластів), активність ферментів ліпогенеза та ліполіза, рівень утворення в адипоцитах гормону лептину чи дефект рецепторів до нього. Важливим елементом в розвитку ожиріння є переїдання. Надмірне вживання висококалорійних продуктів, особливо жирів, призводить до відкладання їх в депо. Навіть незначне щоденне збільшення раціону сприяє прогресивному зростанню маси тіла. Гіподинамія, особливо у дівчаток, які віддають перевагу малорухливим заняттям, призводить до зниження енерговитрат і поповнення жирових депо.

Причинами ожиріння можуть бути ендокринні захворювання (патологія гіпофіза, щитовидної залози, наднирників, гонад), органічні ураження нервової системи, в тому числі перинатальні ураження мозку, дія психогенних факторів, деякі хромосомні та генні аномалії. В цих випадках розвивається вторинне ожиріння.

### **Патогенез**

Основною ланкою патогенеза ожиріння, незалежно від етіології, є розвиток гіперінсулінемії, яка сприяє підвищенню апетиту, призводить до регулярного переїдання. В умовах надмірного споживання вуглеводів та жирів, при перенаповненні глікогенових депо, інсулін сприяє перетворенню глюкози на жир і його резервацію. Підвищується інтенсивність ліпідного обміну, посилюється кетогенез, розвивається метаболічний ацидоз, з'являється гіперліпідемія. Пригнічення ліполізу в жировій тканині виявляється підвищенням рівня неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) в крові, що в свою чергу пригнічує утилізацію глюкози м'язами. Більша кількість глюкози захоплюється жировою тканиною. Утворюється порочне коло: чим більше жирової тканини, тим менше глюкози надходить у м'язи.

Значний надлишок жиру призводить до вторинних змін в гіпоталамусі, що супроводжується підвищенням активності контрінсулярних гормонів, зниженням чутливості тканин до інсуліну. Розвивається гіперкотицизм, змінюються функції інших ендокринних залоз, нейропептидів і пептидів шлунково-кишкового тракту, центрів терморегуляції і регуляції АТ, тощо.

**Гіпоталамус** відіграє ключову роль в регуляції енергетичного балансу та апетиту. Ушкодження вентромедіальних ядер спричинює гіперфагію та ожиріння, а латерального гіпоталамуса – афагію і втрату маси. В гіпоталамусі відбувається інтеграція багатьох імпульсів, що надходять з кори головного мозку, підкіркових утворень, за симпатичною та парасимпатичною нервовою системою, гормональних та метаболічних. Порушення будь-якої ланки цього регуляторного механізму призводить до змін у кількості їжі, що вживає дитина, відкладанні та мобілізації жиру, розвитку ожиріння чи втрати маси тіла.

Існують також периферичні медіатори насичення, до яких належать пептиди шлунково-кишкового тракту (глюкагоноподібний пептид-1 та ін.). Жирова тканина сама виконує ендокринні функції, адипоцити секретують гормони (*лептин, адипонектин і резистин*), цитокіни, та інші речовини, які забезпечують гомеостаз енергії.

■ **Лептин** приймає участь у зворотньому зв'язку між жировою тканиною і гіпоталамусом. Його концентрація в крові пропорційна кількості жирової тканини. Під впливом лептину знижується апетит і підвищуються енергетичні витрати організму. Він приймає участь в регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, секретії тропних гормонів гіпофіза, інсуліну, кортикостероїдів, активує симпатичну нервову систему тощо. реалізує свої ефекти через гіпоталамус.

■ **Адіпонектин** стимулює секрецію інсуліну, окислення жирних кислот у м'язах, підвищує чутливість тканин печінки та м'язів до інсуліну. У хворих на ожиріння рівень адіпонектину знижений.

■ **Резистин** є антагоністом адіпонектину. Його вміст підвищений при інсулінорезистентності, а невисокий рівень асоціює з підвищенням чутливості тканин до інсуліну.

Первинною ланкою патогенезу гіпоталамічного та церебрального ожиріння є ураження гіпоталамічних центрів регуляції.

### Класифікація ожиріння

(І.І.Дєдов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадєєв, 2000 р.)

<b>А. Первинне ожиріння</b>	
<p>І. Аліментарно-конституційне</p> <p>стрес;</p> <p>яєчників</p>	<p>1. Андроїдне (верхній тип, абдомінальне, вісцеральне)</p> <p>2. Гіноїдне (нижній тип, сіднично-стегнове)</p> <p>3. З вираженим порушенням харчової поведінки</p> <p>а) з компонентами метаболічного синдрому</p> <p>б) з розгорнутою симптоматикою метаболічного синдрому</p> <p>а) синдром нічної їжі;</p> <p>б) сезонні афективні коливання;</p> <p>в) з гіперфагічною реакцією на стрес;</p> <p>г) із синдромом Піквіка;</p> <p>д) із синдромом апное під час сну</p> <p>е) з вторинним полікістозом яєчників</p> <p>ж) змішане</p>
<b>Б. Вторинне (симптоматичне) ожиріння</b>	
<p>І. З визначеним генетичним дефектом</p>	<p>Генетичні синдроми та дефекти</p>
<p>ІІ. Церебральне турецького</p>	<p>1. Пухлини, травми головного мозку</p> <p>2. Системні ураження мозку, інфекційні захворювання</p> <p>3. Гормонально неактивні пухлини гіпофізу, синдром «пустого сідла»</p> <p>4. На тлі психічних захворювань</p>
<p>ІІІ. Ендокринне</p>	<p>1. Гіпоталамо-гіпофізарне (гіпоталамічне)</p>



2. Гіпотиреоїдне
3. Гіпооваріальне
4. Гіперкортикоїдне

## Клініка

У 75% дітей з ожирінням діагностується *конституціонально-екзогенна форма*. Для неї характерно обтяженість сімейного анамнезу ожирінням у родичів, початок в ранньому віці, повільно прогресуючий перебіг, рівномірне відкладання жиру. Діти часто випереджають однолітків у рості, фізично активні, мають нормальний інтелект. Тривалий час самопочуття хворих добре, скарг нема. В періоді статевого дозрівання у частини хворих на тлі інтенсивного прогресування ожиріння, розвивається вторинний гіпоталамічний синдром.

Більш сприятливою формою є *аліментарна*, за якої спадкової схильності до надлишкової маси немає, трапляється рідко (2%).

*Церебральне ожиріння* розвивається на тлі органічних уражень головного мозку. Клінічна картина характеризується швидким наростанням маси тіла, значним ступенем ожиріння, особливою локалізацією відкладання жиру: абсолютне переважання на животі, грудях та бедрах. Жирова складка живота може звисати до колін. Часто приєднуються симптоми ураження гіпоталамічної ділянки, діти відстають в психічному та статевому розвитку.

Варіантом церебрального ожиріння є *Адипозо-генітальна дистрофія (хвороба Бабінського-Пехкранца-Фреліха)* - симптомокомплекс, який включає 2 основних синдроми - ожиріння та гіпогеніталізм (можливий зворотній розвиток статевого апарата). Трапляється частіше у хлопчиків. Початок захворювання частіше припадає на перед- та пубертатний періоди. Інтелект в нормі, іноді знижений. Вміст гонадотропних та статевих гормонів в крові знижений. Зміни нервової системи відповідають характеру ураження мозку.

*Гіпоталамічне ожиріння* характеризується швидко прогресуючим перебігом, за короткий термін хворі прибавляють 10-20 кг. Спостерігається нерівномірний характер відкладання жиру з переважанням на животі подібно "фартуху", в ділянці VII шийного хребця та грудей. Одночасно з'являються головні болі, спрага, артеріальна гіпертензія, шкірні зміни, порушення терморегуляції. У деяких хворих можливий розвиток інших проявів ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки: нецукровий діабет, затримка або прискорення росту, дисфункція статевих залоз.

*Вторинні форми ожиріння у дітей із встановленим генетичним дефектом* характеризуються різноманітністю клінічних проявів. Існує багато синдромів, асоційованих з ожирінням, їх частота складає близько 1% серед осіб з ожирінням.

• *Синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бідля* – спадковий синдром (аутосомно-рецесивний тип успадкування) до мінімальних діагностичних ознак якого відносяться: ожиріння (в 90% випадків), пігментна дегенерація сітківки, що спричинює в подальшому сліпоту (90%), розумова відсталість (85%), полідактилія (75%), гіпогеніталізм (65%). Співвідношення статей: Ч1 : Ж1.

• *Синдром Прадера-Віллі* – успадковується за рецесивним типом. До мінімальних діагностичних ознак відносяться: виражена м'язова гіпотонія, особливо в перші місяці після народження; гіпогонадізм (виражене недорозвинення статевих органів.), ожиріння (з перших років життя), розумова відсталість, затримка росту, диспропорційно маленькі кисті та стопи. Крім того можливі синдактилія, клинодактилія, патологія вушних раковин, зубів, косоокість, міопія, остеопенія, гіпопігментація волосся, шкіри, райдужки, високий поріг болю; нерідкі судоми. Порушується толерантність до вуглеводів, може виникати цукровий діабет. Співвідношення статей: Ч1 : Ж1.

### Діагностика

• Анамнез: фактори, що сприяли розвитку ожиріння, динаміка збільшення маси тіла з народження до моменту обстеження, сімейний анамнез (наявність спадковості по ожирінню, ЦД типу 2, гіпертонічної хвороби, подагри).

• *Визначення ожиріння*, його ступеня і типу:

• Ризик ожиріння діагностують при показниках ІМТ в межах від 85-ї до 95-ї перцентилі або від +2СВ до +3 СВ для даного зросту, віку і статі.

• Ожиріння діагностують при перевищенні індексу маси тіла 95-ї перцентилі або +3 СВ для даного зросту, віку і статі.

**Індекс маси тіла** розраховується за формулою - маса тіла (в кг), поділена на квадрат величини росту в метрах  $ІМТ=W : H^2$ ; де W – маса тіла, (кг); H – ріст, (м).

З 14 років при рості від 140 см можна користуватися наступною таблицею

Ступінь ожиріння	ІМТ кг/м <sup>2</sup>	Ризик супутніх захворювань
Норма	18,5-24,9	Звичайний
Надмірна маса тіла	25,0-29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30,0-34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35,0-39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	≥40,0	Надмірно високий

Для визначення типу ожиріння використовують показники обсягу талії (ОТ), стегон (ОС) та їх співвідношення (ОТ/ОС). Андрійдний тип ожиріння діагностують, якщо індекс ОТ/ОС для хлопців >0,9; для дівчат >0,8.

• Загальне клінічне обстеження: пропорції тіла; оцінка довжини тіла, статевого розвитку, стану внутрішніх органів, інтелекту. Артеріальний тиск;

• Лабораторне обстеження: загальний аналіз крові, сечі; визначення глюкози в крові натще і проведення орального глюкозотолерантного тесту; ліпідного спектру крові (холестерин, тригліцериди, β-ліпопротеїди, ліпопротеїди високої щільності), рівня кальцію, фосфору в крові та сечі.

• Визначення «кісткового віку».

• МРТ або КТ головного мозку – за необхідності, консультація нейрохірурга. УЗД щитоподібної залози, надниркових залоз, органів черевної порожнини, дівчаткам за необхідності – УЗД органів малого тазу.

- При наявності ендокринних порушень - обстеження згідно відповідних протоколів.
- При можливості – рівень інсуліну, лептину в крові.
- ЕКГ, при необхідності – ЕхоКГ.
- Консультації спеціалістів: невролог, офтальмолог, генетик.

### **Диференціальна діагностика**

Проводять диференціальну діагностику різних клінічних форм ожиріння, а також спадкових синдромів, при яких ожиріння є лише одним з клінічних проявів основного захворювання. Важливого значення при цьому набуває анамнез та характерна клінічна картина.

**Лікування.** Основними методами лікування ожиріння є дієтотерапія та підвищення фізичної активності. Дієтотерапія передбачає зниження енергетичної цінності їжі за рахунок жирів та рафінованих вуглеводів, 4-5-и разовий прийом їжі. Голодування забороняються. Найраціональнішим видами фізичного навантаження є ходьба, аеробіка, їзда на велосипеді, гра в теніс, бадмінтон, катання на ковзанах.

Діти з ожирінням III-IV ступеня потребують стаціонарного лікування. Показання до медикаментозного лікування: важкий ступінь ожиріння; абдомінальне ожиріння; ознаки гіперінсулінізму; порушення толерантності до глюкози. Застосовують анорексигенні препарати та орлістат (ксенікал), який селективно інактивує ліпазу, блокуючи всмоктування жирів. При порушенні толерантності до глюкози - метформін в початковій дозі 500-750 мг на добу (250 мг 2-3 рази на день), курс лікування – 3- 6 місяців.

*При вторинних формах ожиріння* лікування доповнюється терапією основного захворювання.

### **Диспансерне спостереження**

Огляд педіатра-ендокринолога -1 раз на 3-6 міс.; невролога, окуліста, гінеколога – 1 раз на рік; клінічний аналіз крові, сечі – 1 раз на 6 міс.; оральний глюкозо-толерантний тест, ліпідний спектр, визначення кісткового віку, ЕКГ, УЗД органів черевної порожнини – 1 раз на рік. При вторинних формах - ТТГ крові, вільний кортизол у добовій сечі, або при неможливості – екскреція із сечею 17-оксикортикостероїдів та 17-кетостероїдів, К, Na, Cl, МРТ головного мозку – 1 раз на рік;

### **Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду**

**МКХ-10: E33.0**

*Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП, пубертатний диспитуїтаризм)* – нейроендокринний синдром, який виникає в пубертатному або постпубертатному періоді внаслідок функціональних ендокринних порушень. Відноситься до найбільш частих ускладнень ожиріння.

### **Етіологія**

- патологічний та ускладнений перебіг вагітності та пологів у матері;
- пологова травма;
- перинатальна енцефалопатія;
- черепно-мозкові травми;
- нейроінфекції, нейротоксикоз у ранньому віці;

•хронічні інфекції та інтоксикації; хронічні вогнища інфекції носоглотки та придаткових

пазух носа, часті ангіни та ін.;

• ожиріння;

•генетична схильність до метаболічних захворювань;

•аутоімунні захворювання;

•хронічний стрес, вживання анаболічних стероїдів.

### **Патогенез**

•В пубертатний період значно зростає навантаження на гіпоталамо-гіпофізарну систему, що спричинює виникнення її дисфункції, особливо при наявності факторів ризику.

•Сутність захворювання визначається гормонально-обмінними порушеннями, зумовленими активацією тропних функцій гіпофіза, передусім - кортикотропної і гонадотропної. Порушується фізіологічний зворотний зв'язок між центральними і периферичними гормонами. Виникає дисфункція майже всіх ендокринних залоз, порушення ліпідного, вуглеводного та білкового обмінів. Підвищення продукції кортикотропіну проявляється змінами функціонування надниркових залоз і, відповідно, збільшенням секреції гормонів кіркової речовини наднирників. Підвищення секреції гонадотропінів супроводжується стимуляцією гонад, значним зростанням у хлопчиків-підлітків рівня тестостерону і прогестерону – у дівчаток. Активація тиреотропної функції гіпофіза призводить в подальшому до стимуляції щитоподібної залози, збільшення її об'єму і секреції тиреоїдних гормонів, переважно трийодтироніну.

•Відзначається активація симпато-адреналової системи- підвищення АТ.

•Порушення ліпідного обміну відносять до основних метаболічних порушень при ГСПІІ. Виявляється підвищення рівня холестерину та концентрації тригліцеридів в крові; дисфункція лептину.

•Порушення вуглеводного обміну зумовлені інсулінорезистентністю, яка спричинює підвищення секреції інсуліну, відмічаються порушення обміну білків сполучної тканини.

### **Клініка**

За захворювання проявляється у віці 12-16 років, іноді пізніше (17-18 років). У хворих швидко збільшується маса тіла з переважним відкладанням в ділянці стегон, живота, грудей, з'являються численні яскраво червоні стрії в цих місцях, іноді на спині, попереку. Ступінь ожиріння різний, частіше II-III. Шкіра суха, холодна на дотик, мармурово-ціанотичного кольору, гіпергідроз стоп і долоней. Виявляються гіперпігментація шкірних складок, акне, непокоїть головний біль, який часто супроводжується гіпертензією, підвищена втомлюваність, плаксивість, дратівливість, порушення сну, зміни настрою, депресивні стани, тощо.

У хворих іноді спостерігаються гірсутизм, затримка або прискорення росту, синдром нецукрового сечовиснаження, дисфункція статевих залоз (порушення менструального циклу, гінекомастія), тощо. Кістковий вік у більшості хворих випереджає паспортний вік на 2-3 роки.

## Діагностика

- При комп'ютерній та МР-томографії головного мозку та надниркових залоз виключається пухлинний процес.
- При УЗД надниркових залоз може визначатися їх незначна гіперплазія.
- На рентгенограмі черепа в більшості випадків виявляють ознаки внутрішньочерепної гіпертензії.
- Можуть виявлятися зміни очного дна у вигляді ангіопатії сітківки, особливо при стійкій артеріальній гіпертензії.
- Часто відзначається дисліпідемія: підвищення концентрації тригліцеридів, рівня ліпопротеїдів дуже низької і низької щільності, зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності, помірне підвищення загального холестерину.
- Характерні порушення обміну білків сполучної тканини: підвищується активність еластази, особливо за наявності смуг розтягнення.
- Часто діагностується порушення толерантності до глюкози, майже у третини хворих виявляється «пласка» (гіперінсулінемічна) глікемічна крива.
- Помірно підвищена секреція кортикотропіну, лютеїнізуючого гормону; більш виражене підвищення рівнів кортизолу, фолікулостимулюючого гормону, імунореактивного інсуліну, С-пептиду, лептину в крові; підвищення екскреції 17-оксикортикостероїдів із сечею, екскреція 17-кетостероїдів – незначно підвищена або в межах норми. Концентрація СТГ, ТТГ, трийодтироніну і тироксину в крові помірно підвищена або в межах норми.
- Може визначатися незначне випередження «кісткового віку» відповідно до паспортного.

## Диференціальна діагностика

Диференціальна діагностика проводиться з хворобою та синдромом Іценка-Кушинга, різними клінічними формами ожиріння, первинною артеріальною гіпертензією, синдромом полікістозних яєчників.

## Принципи лікування ГСПП

- Лікування надмірної маси тіла (див. лікування ожиріння).
- Базова медикаментозна терапія: дегідратаційна, десенсибілізуюча, вітамінотерапія, антиоксиданти, препарати, які покращують церебральний кровообіг, метаболічні процеси в ЦНС і в організмі; гепатотропні.
- Симптоматична терапія: за наявності гіпертензії, дисліпротеїдемії, порушенні толерантності до глюкози, тощо.
- Фізіотерапія (електросон, ендоназальний електрофорез вітаміну В<sub>1</sub> та літію, електрофорез іонів бромиду, магнію, кальцію на комірцеву зону, гальванічний комірць за Щербаким тощо); бальнеотерапія (ванни, душі), вібромасаж.
- Санація вогнищ хронічної інфекції;

При формах середньої тяжкості та тяжких курси комплексної терапії повторюють декілька разів до нормалізації стану – 1-й рік – кожні 3 місяці, 2-й рік – кожні 4-5 місяців, надалі – 1 раз на півроку і 1 раз на рік.

**Диспансерне спостереження та профілактика** (див. ожиріння).

## **Порушення статевого розвитку у дітей**

Поділяються на дві групи: затримка статевого дозрівання і передчасний статевий розвиток.

### **Затримка статевого дозрівання**

**МКХ-10 : E30.0**

*Затримка статевого дозрівання (ЗСД) – відсутність вторинних статевих ознак у хлопчиків – після 14 років; у дівчат – відсутність телархе та адренархе після 13 років, менархе – після 15 років. Неповний статевий розвиток – своєчасна поява одних та відставання інших статевих ознак.*

#### **Епідеміологія**

Затримка статевого дозрівання зустрічається у 5-12% дітей. Переважна більшість випадків ЗСД супроводжується затримкою росту. Значно частіше спостерігається у хлопчиків. *У переважної більшості пацієнтів затримка статевого дозрівання має функціональний характер.*

**Класифікація затримки статевого розвитку і гіпогонадізму (цит. За І.І.Дедов, В.О.Петеркова, 2007)**

#### **1. Функціональна затримка пубертату**

- Конституційна затримка росту і пубертату
- Затримка росту при хронічних системних захворюваннях
- Затримка росту при недостатньому харчуванні та неадекватних енерговитратах

#### **2. Гіпогонадотропний (вторинний) гіпогонадізм**

##### *Вроджені форми*

- Синдром Кальмана
- Множинний вроджений дефіцит тропних гормонів гіпофіза
- Вроджена гіпоплазія наднирників і гіпогонадотропний гіпогонадізм у хлопчиків (дефекти гена *DAX 1*)
- Дефекти рецептора ЛГ-РГ
- Вроджені множинні сполучені дефекти розвитку (синдром Прадера-Віллі, синдром Лоуренса-Муна-Барде- Бідля)

##### *Набуті форми*

- Пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки (краніофарингіоми, аденоми гіпофіза, супраселлярні гліоми)
- Інфекційні ураження ЦНС (менінгіт, енцефаліт)
- Опромінення ЦНС

#### **3. Гіпергонадотропний (первинний) гіпогонадізм**

##### *Вроджені форми*

- Хромосомні аномалії (синдром Шерешевського-Тернера, синдром Клайнфельтера)
- Анорхізм
- Дефект рецептора ЛГ/ХГЧ (спричинює синдром резистентних яєчників у дівчаток і гермафродитизм/гіпогонадізм у хлопчиків)
- Порушення стероїдогенезу в гонадах (дефект ферментів P450c17, StAR-протеїну спричинює клініку

гіпогонадизму у дівчаток і гермафродитизму у хлопчиків)

#### *Набуті форми*

- Інфекції (епідемічний паротит, краснуха)
- Травма, перекручення яєчка та яєчника
- Опромінення, протипухлинна терапія
- Аутоімунний процес

**Анорхізм** – вроджена відсутність яєчок у дитини з генотипом 46, XY. Причини: агенезія яєчок обумовлена порушенням синтезу тестостерона внутрішньоутробно або атрофія яєчок при їх перекруті.

**Крипторхізм** – відсутність яєчок в калитці. Несправжній, коли підвищений кремастерний рефлекс (25-50%); істиний, коли яєчки розташовані в брюшній порожнині (10%), пахвинному каналі (20%), в дфлянці зовнішнього пахвинного кільця (40%).

**Мікропенія** – аномалія статевого члена, коли його довжина менша -2,5СВ для відповідного віку хлопчиків (при народженні  $\leq 2,5$  см, в 5 років  $\leq 3,5$  см, 10 років  $\leq 3,8$  см, дорослі  $\leq 9,3$  см. )

Конституційна затримка росту і пубертату

**Етіологія** Генетичні (спадкові) фактори. Посилюючі фактори: хронічні захворювання, несприятливі соціально-побутові умови життя, значні зміни маси тіла;

#### **Патогенез**

•Конституційне запізненням активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи і порушення імпульсної секреції лютропін-релізинг-гормону (люліберину). В результаті знижується продукція гонадотропних гормонів і статевих гормонів периферичними залозами. Можливі: недостатня секреція гормону росту, особливо ІРФ-1 (недостатня тканинна продукція ІРФ-1 може порушувати процеси стероїдогенезу в статевих залозах); розвиток функціональної гіперпролактинемії, що може спричинювати зниження імпульсної секреції як гонадотропних гормонів, так і гормону росту; порушення моноамінового контролю (зниження рівнів адреналіну та норадреналіну, підвищення концентрації серотоніну, мелатоніну; зміни концентрації лептину, який має стимулюючий вплив на секрецію гонадоліберину (у підлітків з дефіцитом маси тіла рівень лептину різко знижений, що може спричинювати зниження рівня гонадотропінів. В той же час, значне підвищення вмісту лептину у дітей з ожирінням може призводити до зниження гонадотропної функції гіпофіза; аномальні форми лютропіну.

#### **Клініка**

*Симптоми затримки статевого дозрівання:*

•У хлопчиків основним симптомом є допубертатний об'єм яєчок (3-4 мл); вторинні статеві ознаки відсутні: мутація голосу, оволосіння на обличчі, м'язова гіпертрофія плечового поясу, активність потових і сальних залоз; може спостерігатися крипторхізм. У старших підлітків – відсутність полюцій, напруження статевого члена.

- У дівчаток основним симптомом затримки статевого дозрівання є відсутність розвитку молочних залоз. Відсутні перерозподіл жиру за фемінним типом, менструації.

- Лобкове та аксиллярне овоłosіння у підлітків із затримкою статевого дозрівання часто відсутнє або слабо виражене, що пов'язане також із затримкою активації надниркових андрогенів, які обумовлюють адренархе.

- Найбільш патогномонічним симптомом функціональної затримки статевого дозрівання є затримка росту, диференціювання кісток (кісткового віку) від паспортного віку (на 2-3 роки). Статевий розвиток і зріст відповідають кістковому віку.

### **Діагностика**

Діагностичне обстеження слід проводити у пацієнтів не раніше 13 років. Наявність обтяженого сімейного анамнезу за даною формою затримки росту і статевого розвитку, пропорційність тілобудови, нормальна будова зовнішніх та внутрішніх геніталій, що відповідають генетичній статі; нормальна соматотропна функція та оцінка базальних і стимульованих рівнів статевих гормонів дають можливість поставити діагноз.

### **Лікування**

- Підліткам, кістковий вік яких не досягає 12 років, рекомендують призначення анаболічних стероїдів, які стимулюють, головним чином, ріст, не впливають на гонадотропну секрецію, розвиток вторинних статевих ознак і не прискорюють дозрівання кісток. Призначають **оксандролон** (анаболічний стероїд, має незначний андрогенізуючий ефект) у дозі 0,05-0,1 мг/кг на добу, але не більше 2,5 мг на добу per os щоденно впродовж 3-6 місяців. Через 3 місяці лікування необхідно здійснити контроль кісткового віку.

- Хлопчикам, чий кістковий вік досяг 12 років, призначають короткі курси препаратів тестостерону пролонгованої дії: **тестостерону енантат** 50-100 мг в/м один раз на місяць або поліестери тестостерону (сустанон, омнадрен) в/м 0,5 мл один раз на місяць. Препарати призначають впродовж 3-6 місяців під контролем кісткового віку.

- Застосовують вітаміни групи А, Є, В, С, фолієву кислоту, препарати цинку, метилурацил, ЛФК, фізіотерапевтичні процедури (загальний масаж, душі, ванни тощо).

Синдром Кальмана – найчастіша причина вторинного (гіпогонадального) гіпогонадізма. Види успадкування різні. Обумовлений вадами розвитку переднього мозку з порушенням міграції гонадоліберинсекретуючих нейронів в нюхові залози і далі в гіпоталамус. Розвивається дефіцит гонадоліберина і/або порушення ритму його секреції. Рівні ЛГ, ФСГ, естрогенів чи андрогенів – знижені. Частіше зустрічається у хлопчиків. Затримка статевого розвитку супроводжується порушенням нюху (гіпо- або аносмією), часто – вади піднебіння.

### **Передчасний статевий розвиток**



Передчасний статевий розвиток – поява всіх або деяких вторинних статевих ознак у дівчаток раніше 8 років, у хлопчиків – раніше 9 років.

Основні форми, причини і коротка характеристика окремих форм передчасного статевого розвитку

**I. Істинний (справжній) передчасний статевий розвиток (90% випадків)**

**Ідіопатичний.** Обумовлений передчасною імпульсною секрецією гонадотропіну, що призводить до надлишкової секреції ЛГ і ФСГ. Найважливішими особливостями є: завжди ізосексуальне (відповідає генетичній і гонадній статі дитини), завжди повне і завершене, супроводжується прискоренням росту. Частота: у дівчаток діагностується у 70%, у хлопчиків – у 20% випадків.

**Захворювання ЦНС.** Пухлини, травми, інфекції, вади розвитку. Пухлини ЦНС є найчастішою причиною передчасного статевого розвитку у хлопчиків.

**II. Несправжній передчасний статевий розвиток**

Обумовлений надлишковою концентрацією статевих гормонів різного походження. Завжди незавершене і може бути як ізо- так і гетеросексуальним. Супроводжується прискоренням росту.

**Вроджена дисфункція кори наднирників (ВДКН)**

**Естроген- чи андрогенсекретуючі пухлини статевих органів, наднирників тощо.**

**Ятрогенний прийом статевих гормонів**

**III. Неповний передчасний статевий розвиток**

Може бути обумовлений надлишком як гонадотропних, так і статевих гормонів, зазвичай не супроводжується прискоренням росту. Кістковий вік відповідає паспортному.

**Ізольоване передчасне телархе** (причина розвитку: підвищена секреція естрогенів яєчниками або підвищена чутливість молочних залоз до естрогенів);

**Ізольоване передчасне адренархе** (причина розвитку: підвищена секреція андрогенів наднирниками).

**IV. Захворювання, що супроводжуються передчасним статевим розвитком**

Первинний гіпотиреоз, кисти яєчників, деякі синдроми (Рассела-Сільвера).

**Діагностика.** Визначають рівні гонадотропних гормонів, естрогенів та андрогенів і порівнюють їх з віковими нормами. Визначають кістковий вік і порівнюють його з паспортним. Проводять пробу з гонадотропіном, за наявності істинного передчасного статевого розвитку – секреція ЛГ і ФСГ значно посилюється. Цитологічне дослідження слизової оболонки пристінки піхви (при передчасному телархе переважають базальні клітини, при істинному передчасному статевому розвитку – поверхневі клітини). Методом УЗД органів брюшної порожнини і малої миски оцінюють форму і розміри матки, яєчників, наднирників. За необхідності : КТ, МРТ, ЕЕГ, офтальмоскопія, оцінюють функцію інших ендокринних залоз.

**Лікувальна тактика.**

- Ізольоване передчасне телархе або адренархе медикаментозного лікування не потребує. Призначається спостереження ендокринологом протягом 2 років (1 раз в 6 міс.), психологічна підтримка дитині і батькам.
- Істинний передчасний статевий розвиток. Метою лікування є затримка статевого і фізичного розвитку, зупинка менархе для забезпечення нормального формування особистості, попередження ранньої вагітності та раннього закриття зон росту. З метою зупинки імпульсної секреції ЛГ і ФСГ застосовуються аналоги гонадоліберину (знижують чутливість рецепторів гонадоліберину на гонадотропних клітинах аденогіпофіза.). Вони затримують не тільки статевий розвиток але і прискорене дозрівання скелету. Препарати: Деслорелін, 4мкг/кг, в/м, 1 раз на добу на ніч;

Нафареліна ацетат, інтраназальний спрей, 1200-1600 мкг/добу в 2 прийома;

Лейпрореліна ацетат в суспензії, 300 мкг/кг, 1 раз в 28 діб.

Лікування проводиться 1-2 роки, припиняється у віці 10-12 років. Переважно обирають препарати пролонгованої дії. Після відміни препаратів функція гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи відновлюється досить швидко.

- Етіологічне лікування: видалення пухлин, відміна гормональних препаратів, тощо.

## **Вроджені порушення**

### **статевого диференціювання** **Q96, Q98, Q99**

**МКХ-10: E25.0, E25.8, E29.1, E34.5, Q56,**

*Вроджені порушення статевого диференціювання – інтерсексуалізм* - група захворювань, які характеризуються невідповідністю ознак (генетичних, гонадних, гормональних, фенотипових, психічних, паспортних), що визначають стать людини.

Патологічні фактори, що порушують процеси статевого формування, спричинюють такі основні групи захворювань:

- *Група захворювань, пов'язана з порушенням диференціювання гонад* (формування яєчок або яєчників). Головними причинами, що перешкоджають утворенню повноцінної гонади, є *генетичні порушення* (кількісні або якісні аномалії статевих хромосом; ушкодження, відсутність або мутації генів, які приймають участь у становленні гонадної статі на статевих хромосомах та аутосомах).

Найчастіше зустрічаються синдроми Шерешевського-Тернера та Клайнфельтера.

- *Група захворювань, яка супроводжується порушенням формування зовнішніх геніталій* при нормальному диференціюванні гонад відповідно до генетичної статі дитини внаслідок:

- генетичних дефектів, які призводять до порушення тканинної чутливості до андрогенів;

- генетичних дефектів ферментів, що призводять до порушення біосинтезу статевих гормонів;

- наявності у матері під час вагітності андрогенпродукуючої пухлини, дисфункції кори наднирників або застосування жінкою під час вагітності гормональних препаратів тощо.

Найчастіше зустрічаються: вроджена дисфункція кори наднирників, синдром тестикулярної фемінізації.

Захворювання обох груп часто супроводжуються гермафродитизмом. **Гермафродитизм** або **двустатевість** – стан, коли розвиток зовнішніх геніталій затруднює визначення статі. Зовнішні геніталії мають змішану будову або формуються за типом протилежної статі. Розрізняють:

- *істинний (справжній) гермафродитизм*;

- *несправжній жіночий гермафродитизм* – група захворювань, спільними ознаками для яких є вірилізація зовнішніх геніталій різного ступеня за наявності жіночої генетичної та гонадної статі.

- *несправжній чоловічий гермафродитизм* – група захворювань, яка характеризується змішаною будовою зовнішніх геніталій, наявністю чоловічих гонад (або їх рудиментів) та в каріотипі Y-хромосоми.

**Патологія диференціювання гонад** **МКХ-10: Q96, Q98.0-Q98.2, Q98.4, Q99.1**

**Синдром Шерешевського-Тернера** – найтипівіша форма агенезії або дисгенезії яєчників у дівчаток з характерними вадами соматичного розвитку та низькорослістю. Частота синдрому у популяції становить 1:2500 серед дівчаток.

Цитогенетична картина представлена повною відсутністю X-хромосоми (каріотип 45,X; зустрічається у 60% хворих) або структурними аномаліями однієї X-хромосоми або мозаїчними варіантами хромосомного набору. Це спричинює втрату генетичного матеріалу. Гонадна стать дитини формується за жіночим типом. В ранній внутрішньоутробний період яєчники формуються нормально, надалі швидко розвиваються процеси атрезії фолікулів, яєчники заміщуються фіброзною тканиною.

**Клініка.** Головними ознаками синдрому є *низькорослість і статевий інфантилізм* (гіпергонадотропний гіпогонадізм). На момент народження відставання в рості і масі у дітей незначне до 1,5 СВ. Внаслідок лімфостазу у новонароджених часто виявляється набряк стоп, кистей, гомілок, верхньої частини тулуба, який зникає в перші місяці життя. З 3-х років швидкість росту починає прогресивно знижуватися. Кістковий вік спочатку відстає від паспортного на кілька років, надалі диференціація скелета прискорюється і в пубертатному періоді може випереджувати його. Діти залишаються низькорослими (в межах 140-147 см).

Статевий інфантилізм проявляється первинною аменореєю, відсутністю розвитку молочних залоз; зовнішні геніталії сформовані за жіночим типом але інфантильні. Матка різко недорозвинена, ректально пальпується у вигляді тяжу, піхва вузька, довга. Хворі, як правило, неплідні.

Характерні вади розвитку внутрішніх органів: серця, сечовидільної системи та множинні стигми дисембріогенезу: коротка шия з крилоподібними складками

(«шия сфінкса»), низький ріст волосся на потилиці, широкі плечі, широка діжкоподібна грудна клітка, деформовані та низько розміщені вушні раковини, широко поставлені, бліді маленькі втягнуті соски, епікантус, готичне тверде піднебіння та інші.

**Діагностика** базується на характерній клінічній картині, каріотипі 45,ХО, або наявності клону клітин 45,ХО при мозаїцизмі, зниженому статевому хроматині, різкому недорозвиненні гонад і матки. Гормональні дослідження підтверджують первинну недостатність яєчників (вміст естрогенів у крові та сечі різко знижений). Значно збільшуються рівні ЛГ та ФСГ, переважно ФСГ, у крові та сечі.

**Лікування:** проводять неспецифічну стимуляцію росту та фізичного розвитку анаболами, вітамінами (А, С, Є, фолієва кислота, гр.В), призначають загальностимулювальні засоби, фізіотерапевтичні процедури. Після досягнення 14-15 років призначають замісну терапію естрогенами (бісекурін, інфекундін, нон-овлон та ін. Циклічна терапія (що імітує нормальний статевий цикл) проводиться протягом всього дітородного періоду.

Наявність в каріотипі У-хромосоми при мозаїчному варіанті (45,ХО/46,ХУ) підвищує ризик розвитку гонадобластоми; в цих випадках застосовують превентивну гонадектомію

● **Синдром Клайнфельтера** – дисгенезія сім'яних каналців у хлопчиків, зумовлена аномалією складу статевих хромосом: класичний каріотип 47,ХХУ; можливі варіанти 48,ХХХУ; 49,ХХХХУ; а також мозаїцизм 47,ХХУ/46,ХХ/45,ХО, 46,ХУ/47,ХХУ; 47,ХХУ/46,ХХ; 47,ХХУ/45,ХО. Частота синдрому у популяції становить 1:1000 хлопчиків.

Наявність У-хромосоми визначає формування в ембріогенезі чоловічих статевих органів. Дегенеративні зміни в яєчках призводять до зниження секреції тестостерону.

**Клініка.** Зріст високий, відставання кісткового віку від паспортного відмічається з 13-14 років, зони росту залишаються відкритими до 18-20 років. Тілобудова євнухоїдна. До пубертатного віку у хлопчиків можуть виявлятися крипторхізм, маленькі розміри яєчок і статевого члена. Діагностується, зазвичай, в пубертатному періоді.

Зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом; статевий член нормальних розмірів, або дещо відстає в розвитку. У пубертатному віці вторинне оволошіння з'являється у звичайні терміни; але воно незначне, частіше за жіночим типом. Часто спостерігається есправжня гінекомастія. Об'єм тестикул недостатній, не перевищує 8 мл, консистенція ущільнена. Сперматогенез недостатній або відсутній, беспліддя.

Інтелект нормальний або помірна затримка розумового розвитку, яка супроводжується порушенням поведінки, важкістю контактів з однолітками. Можуть виявлятися вроджені аномалії кісткової системи, вади серцево-судинної системи, захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет.

**Діагностика.** Визначають статевий хроматин, проводять каріотипування, біопсію яєчок (виявляють гіаліноз сім'яних каналців, дегенерацію або відсутність клітин Сертолі; відсутність сперматогенезу). Рівні ЛГ, ФСГ та

тестостерону в крові у допубертатному віці відповідають нормі. В пубертатному періоді рівні ФСГ і ЛГ в крові підвищується, тестостерону – не досягає норми.

**Лікування** гіпогонадізма препаратами тестостерону. У зв'язку з високим ризиком розвитку раку молочної залози проводять мастектомію.

● **Істинний гермафродитизм** – порушення статевого формування, яке характеризується наявністю у одного індивідууму двох статевих залоз різної статі, або гонади змішаного типу (овотестіс). Причини невідомі. Каріотип жіночий - 46,XX (у 60% випадків), рідше – 46,XY, або виявляється мозаїцизм – 46,XX/46,XY. Зустрічається дуже рідко.

Гонади двостатеві, які представлені яєчком з одного боку, а з іншого - яєчником або овотестіс; або овотестіс з обох боків. Це можливо у зв'язку з тим, що формування гонад з обох боків відбувається незалежно. Будова внутрішніх геніталій змішана: на боці яєчка знаходиться придаток сім'яника, сім'явиносний проток, на боці яєчника – матка і маточна труба. Будова зовнішніх геніталій залежить від активності яєчка в період ембріогенезу: може бути жіночою з гіпертрофією клітора, інтерсексуальною і майже чоловічою з одностороннім крипторхізмом. При народженні часто виявляється пахова грижа, яка містить одну з гонад (зазвичай, тестикул або овотестіс).

В пубертатному періоді статевий розвиток може проходити за чоловічим, жіночим типом, або бути відсутнім в залежності від функціональної активності гонад. Частіше переважає оваріальна активність, і вторинні статеві ознаки (молочні залози, оволосіння) розвиваються за жіночим типом, можливі менструації; рідше – тестикулярна, тоді в пубертаті виявляються ознаки андрогенізації.

**Діагноз.** Зовнішні геніталії мають риси двостатевості. Остаточо підтверджується після гістологічного дослідження гонад при проведенні діагностичної лапаротомії: наявність в гонадах (одній або обох) сім'яних каналців та фолікулярних утворень. Визначають рівень статевих гормонів.

**Терапія.** Складним питанням терапії є вибір громадянської статі. При цьому враховують можливість кращої адаптації хворого в соціальному та статевому питаннях. *Здебільшого перевагу віддають жіночій громадянській статі, бо функціонально більш активна жіноча гонада, а фенотип ближчий до жіночого.* Лапаротомія є не тільки діагностичним, але й основним терапевтичним заходом - вилучення тестикулярної тканини з причини високої вірогідності малігнізації тестикулярної тканини. Надалі здійснюють фемінізуючу хірургічну корекцію зовнішніх статевих органів, а з настанням пубертатного віку - замісну терапію жіночими статевими гормонами. При збереженні оваріальної тканини замісне лікування не показане.

## Патологія диференціювання геніталій

МКХ-10: E25.0

### Несправжній жіночий гермафродитизм

● **Вроджена дисфункція кори наднирників (ВДКН) (адреногенітальний синдром, вроджена гіперплазія кори наднирників)** – група аутосомно-рецесивних захворювань, в основі яких лежить генетичне порушення

стероїдогенезу в кірковій речовині надниркових залоз внаслідок вродженого дефекту ферментів, які відповідають за синтез кортикостероїдів. Найчастіше (90% випадків) зустрічається *дефіцит 21-гідроксилази* (часткового або повного). Можливі дефіцити інших ферментів: 20,22-десмолази, 3 $\beta$ -гідроксистероїддегідрогенази, 17 $\alpha$ -гідроксилази, 11 $\beta$ -гідроксилази. Поширеність класичної недостатності 21-гідроксилази коливається від 1:10000-18000 новонароджених. Розвивається у осіб обох статей.

**Етіологія.** Причиною захворювання є дефекти генів, які відповідають за активність того чи іншого ферменту біосинтезу стероїдів.

**Патогенез** Частковий дефіцит 21-гідроксилази внутрішньоутробно призводить до недостатньої продукції кортизолу. Це викликає підвищення секреції АКТГ гіпофізом, за типом зворотного зв'язку, відбувається стимуляція кори надниркових залоз, що спричинює її гіперплазію і гіперпродукцію попередників кортизолу (*17-оксигідропрогестерону*) та андрогенів. Рівень андрогенів в крові значно перевищує норму і призводить до вірилізації у дівчаток та гіперандрогенізації у хлопчиків. Формується *проста вірильна форма ВДКН*. Внаслідок повного блоку 21-гідроксилази, виникає як виражена глюко-, так і мінералокортикоїдна недостатність, формується *сільвтрачаюча форма* (30% хворих на ВДКН) за якої розвиваються виражені електролітні порушення: зменшується реабсорбція натрію та хлору в нирках і збільшується реабсорбція калію. Результатом цих порушень є гіпонатріємія, гіперкаліємія, ацидоз, втрата рідини. Зниження продукції мінералокортикоїдів стимулює ренінову активність плазми, підвищується рівень ангіотензину II, який також сприяє втраті натрію із сечею.

### **Клініка**

#### ● *Вірильна форма ВДКН*

◆ У дівчаток з ВДКН при народженні виявляється вірилізація зовнішніх статевих органів. Розрізняють 5 ступенів вірилізації зовнішніх геніталій (Prader) від помірної гіпертрофії клітора до майже повної відповідності зовнішніх геніталій чоловічій статі. Часто діти жіночої статі помилково реєструються і виховуються як хлопчики. В постнатальний період, якщо діагноз не встановлений, розвиток дівчаток продовжує відбуватися під дією надмірної кількості андрогенів – за гетеросексуальним типом: голос стає низьким, з'являється чоловічий тип тілобудови, акне, гіпертрофія м'язів, збільшуються розміри клітора, рано виникає оволосіння за чоловічим типом; в пубертатному віці молочні залози не розвиваються, менструацій немає. Сексуальна орієнтація у підлітків-дівчаток з ВДКН чоловіча.

◆ У хлопчиків при народженні зовнішні геніталії відповідають статі дитини, відзначається незначне збільшення статевого члена, пігментація мошонки. З 2-4 років у хлопчиків починається бурхливий фізичний і статевий розвиток за ізосексуальним типом. З'являється статеve оволосіння, у пахвових ділянках, згодом – на обличчі, тулубі, нижніх кінцівках, збільшується статевий член. Грубішає голос, підвищується функція сальних і потових залоз, з'являються акне.

◆ Внаслідок пригнічення надлишком андрогенів гонадотропної функції гіпофіза у дівчаток гіпоплазовані матка, яєчники, піхва, часто виявляють кістозне

переродження оваріальної тканини; у хлопчиків – яєчка гіпоплазовані, процес сперматогенезу порушений.

◆ У дітей обох статей, за рахунок анаболічного ефекту андрогенів, прискорюється ріст та осифікація скелета. Ступінь кісткового диференціювання випереджає паспортний вік хворого, тому епіфізарні зони рано закриваються і ріст дітей в 9-11 років припиняється. Хворі залишаються низькорослими (близько 150 см). Періодично проявляються ознаки прихованої хронічної недостатності надниркових залоз: слабкість, втомлюваність, гіперпігментація шкіри в ділянках суглобів, сосків, білої лінії живота та інше. Тривала стимуляція кори наднирників АКТГ призводить до вичерпання функціональних резервів і при дії будь-якого провокуючого фактора (травма, стрес, операція, інфекційні захворювання) може виникати гостра надниркова недостатність.

● *Сільвтрачаюча форма ВДКН.* Крім вищезгаданих ознак у дитини з перших днів життя виявляється млявість, поганий апетит, відсутність наростання маси тіла. Невдовзі приєднуються блювання, діарея, біль у животі, відмова від їжі, розвивається зневоднення. На тлі вираженого ексикозу може розвинути гостра надниркова недостатність (ціаноз шкіри, порушення серцевого ритму, судоми, колапс). При несвоєчасній діагностиці та лікуванні дитина може загинути внаслідок різкої дегідратації, гіперкаліємії, шоку.

При *некласичних формах* захворювання найбільш частим проявом у дітей обох статей є рання поява лобкового та аксиллярного оволосіння та прискорення швидкості росту і кісткового дозрівання. Але кінцевий зріст відповідає очікуваному генетичному. У дівчаток пубертатного віку часто відмічаються гіпертрихоз, іноді гірсутизмом, дисменорея, склерополікістоз яєчників, що призводить до безпліддя.

### **Діагностика**

При народженні дитини з бісексуальною будовою зовнішніх геніталій одразу визначають статевий хроматин і досліджують каріотип. *Діагноз ВДКН встановлюють, коли базальні та стимульовані АКТГ рівні 17-оксигідропрогестерону (17-ОНР) в крові підвищені* (при класичних формах захворювання більше, ніж у 10 разів). Виявляється високий рівень андрогенів: *дегідроепіандростерону і андростендіону в крові*. Відзначається знижений рівень кортизолу крові та підвищений рівень АКТГ; при сільвтрачаючій формі - зниження рівнів альдостерону в крові та сечі, гіперкаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, високий рівень реніну в плазмі. На ЕКГ – ознаки гіперкаліємії. При всіх формах ВДКН добова екскреція 17-кетостероїдів із сечею перевищує норму у 5-10 разів.

• Діагностичне значення має *проба з дексаметазоном* з метою діагностики різних форм ВДКН та пухлин наднирників. У хворих з ВДКН добова екскреція 17-кетостероїдів та рівень 17-ОНР в крові на фоні проби знижуються більше, ніж в 2 рази.

• У відповідь на стимуляцію АКТГ (синактен, кортросин) при ВДКН відзначається значне збільшення рівня 17-ОНР; тест може використовуватися як скринінг-тест для виявлення прихованих форм.

- Введення *хоріогоніну* блокує синтез АКТГ з подальшим зниженням рівнів глюкокортикоїдів та андрогенів.

- Проведення медико-генетичного дослідження дозволяє виявити мутації гена *CYP21*.

- Для пренатального скринінгу дефіциту 21-гідроксилази, зумовленого мутаціями гена *CYP21*, який кодує цей фермент, використовують біопсію ворсин хоріону з наступним молекулярно-генетичним аналізом.

**Диференціальний діагноз** ВДКН проводять з іншими формами інтерсексуалізму, передчасним статевим розвитком (пухлини епіфізу, надниркових залоз, яєчок, яєчників), синдромом полікістозних яєчників, захворюваннями, які супроводжуються блюванням та дегідратацією (пілороспазм, пілоростеноз, кишкові інфекції, сепсис, спадкові ферментопатії, пухлини мозку тощо) та іншими.

### **Лікування**

- Основним методом лікування вірільної форми ВДКН є застосування глюкокортикоїдів для пригнічення надмірної секреції АКТГ та нормалізації секреції андрогенів наднирниками. Для дітей з відкритими зонами росту віддають перевагу аналогам гідрокортизону. На першому році життя добова доза гідрокортизону складає 20 мг/м<sup>2</sup>, надалі середня добова доза гідрокортизону становить 10-15 мг/м<sup>2</sup> (3 рази на добу в рівних дозах). У дітей із закритими зонами росту можливе застосування пролонгованих глюкокортикоїдних препаратів, які справляють виразніший АКТГ-пригнічуючий ефект. Добова доза преднізолону складає 2-4 мг/м<sup>2</sup> (1/3 дози – зранку, 2/3 – перед сном), дексаметазону – 0,25-0,35 мг/м<sup>2</sup> (приймають однократно у вечірні години), що відповідає еквівалентній дозі гідрокортизону 10-15 мг/м<sup>2</sup>.

- Дітям із сільвтрачаючою формою ВДКН додатково призначають мінералокортикоїдні препарати: флудрокортизон (кортинеф) в дозі 0,05-0,3 мг/добу. Потреба в мінералокортикоїдах найбільша у дітей першого року життя (0,1-0,3 мг на добу у 3 прийоми). У старших дітей доза мінералокортикоїдів знижується до 0,05-0,15 мг на добу у 2 прийоми.

- Хворим на ВДКН додають до їжі куховарську сіль (1-2 г/добу).

- В період тяжких інтеркурентних захворювань, оперативних втручань та інших стресових ситуацій дозу глюкокортикоїдів збільшують у 2-3 рази, рівномірно протягом доби. Для стимуляції пригніченої надлишком андрогенів гонадотропної функції гіпофіза при лікуванні дітей з ВДКН застосовують аналоги гонадоліберину.

- Для покращення ростового прогнозу у дітей з дефіцитом 21-гідроксилази рекомендують схеми лікування, які окрім глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів, включають блокатори андрогенного зв'язування (флутамід, андрокур) - антиандрогени та інгібітори ароматази (тестолактон). Призначення цих препаратів дозволяє використовувати мінімальні дози глюкокортикоїдів, які не впливають негативно на ріст.

- Замісна терапія триває протягом усього життя. Дівчаткам з ВДКН проводять хірургічну корекцію зовнішніх геніталій. Операція здійснюється протягом першого року життя дитини.



Діти, хворі на ВДКН, потребують постійного *диспансерного спостереження*.

### **Несправжній чоловічий гермафродитизм**

**Синдром тестикулярної фемінізації (СТФ)** - генетично обумовлена нечутливість до андрогенів внаслідок дефекта рецепторів тканин. Каріотип 46,XY. Відповідальний ген знаходиться на X-хромосомі.

За повної форми СТФ зовнішні статеві органи сформовані за чоловічим типом, за неповної – гермафродитизм. Яєчки можуть знаходитись в пахових каналах, мають нормальні або збільшені розміри. Внутрішні геніталаї чоловічі. В пубертатному періоді розвиваються вторинні статеві ознаки за жіночим типом. Найчастіша причина обстеження – ізольована затримка менархе. Ріст високий, інтелект нормальний. Бажано обирати жіночу паспортну стать, бо до екзогенних андрогенів тканини також не чутливі.

### **Література.**

#### **Основна:**

1. Педіатрія. Підручник /За ред. проф. О.В.Тяжкої. Вінниця «Нова книга», 2006. С.695-725.
2. Шабалов Н.П. Детские болезни. Учебник.-Питер-Ком, С-Пб., 2002.- 1080 с.
3. Ендокринологія. Підручник /За ред. проф. П.М. Боднара. – К.: Здоров'я, 2003. – 508 с.
4. Волосовець О.П., Кривоустов С.П., Криворук І.М., Черній О.Ф. Навчальний посібник з дитячої ендокринології. – Тернопіль: Укрмедкнига. 2004. – 496 с.

#### **Додаткова:**

1. И.П. Минков. Эндокринные болезни детского возраста. – Одесса: Латстар, 2001. – С. 55-68, 195-220.
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков. Справочник /Под. ред. проф. Н.П.Шабалова. - М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 544 с.
3. И.И. Дедов, В.А. Петеркова. Руководство по детской эндокринологии. – М.: Универсум Паблишинг. 2006. – 600 с.
4. Рациональна діагностика та лікування ендокринних захворювань у дітей та підлітків /За ред. чл.-кор.НАН та АМН України, проф. М. Д. Тронька та канд.мед.наук О.В.Большовой// Довідник лікаря «Дитячий ендокринолог» К.:ТОВ «Доктор-Медіа», 2008. – 380 с.

### **Матеріали для самоконтролю**

#### **Тести для самоконтролю:**

1. Причиною виникнення вродженої дисфункції кори наднирників є:  
А. Аденома гіпофіза. Б. Пухлина кіркової речовини наднирника.  
В. Аутоімунне ураження кори надниркових залоз. Г. Вроджений дефект фермента 21-гідроксилази.  
Д. Травма головного мозку.

2. Індекс маси тіла при ожирінні III ступеня становить:  
А.  $\geq 40$ . Б. 35,0-39,9. В. 30,0-34,9. Г. 25,0-29,9. Д. 18,5-24,9.

3. Найчастіше у дітей зустрічається форма гіпофізарного нанізму, за якої виявляється недостатність:

А. Всіх тропних гормонів гіпофіза. Б. Соматотропіну і гонадотропінів.  
В. Ізольований дефіцит соматотропіну. Г. Соматотропіну і кортикотропіну. Д. Соматотропіну і тиротропіну.

4. Найбільш характерний каріотип при синдромі Клайнфельтера:  
А. 45,ХО. Б. 47,ХХУ. В. 47,ХУУ. Г. 45,ХО/46,ХХ. Д. 46,ХХ/47,ХХУ.

### **Задачі для самоконтролю:**

#### **Задача 1.**

У хлопчика 14 років надмірна маса тіла спостерігається з раннього дитинства. Народився від I вагітності з масою тіла - 4000 г, довжиною - 52 см. Ріс і розвивався відповідно віку. Часто хворіє на ГРВІ, ангіни. Протягом останнього року відзначався прискорений ріст і прибавка маси тіла на 6 кг, непокоять втомлюваність, головний біль, спрага, періодичний біль в ділянці серця, задишка при фізичному навантаженні; періодично підвищується артеріальний тиск. З'явилися яскраво-червоні стрії на грудях, плечах, стегнах, попереку, животі. Батьки середнього зросту, мають підвищену масу тіла.

Об'єктивно: зріст - 175 см, маса тіла - 82 кг (індекс маси тіла у межах – 30,0-34,9). Розподіл підшкірно-жирової клітковини з деяким переважанням на грудях, животі, стегнах. Шкіра суха, «мармурова», на животі, грудях, стегнах, попереку яскраво-рожеві стрії; акне, ділянки гіперпігментації. Дихання везикулярне. Тони серця ритмічні, гучні. Артеріальний тиск лабільний зі схильністю до гіпертензії. Статевий розвиток відповідає віку.

Загальний аналіз крові: Нь- 130 г/л, еритроцити – 4,2 Т/л, лейкоцити – 5,5 Г/л: п-1%, с-52%, е-1%, л-41%, м-5%, ШОЕ – 8 мм/год.

Загальний аналіз сечі: колір – жовтий, прозора, відносна щільність – 1012, реакція – кисла, білок - немає, цукор – немає, ацетон – відсутній.

Біохімічний аналіз крові: глюкоза – 5,2 ммоль/л, натрій – 135 ммоль/л, калій – 5,0 ммоль/л, загальний білок – 55,0 г/л, холестерин – 6,5 ммоль/л.

Дайте відповіді на запитання:

1. Діагноз?
2. Лабораторно-інструментальні критерії діагностики даного захворювання?
3. Диференціальна діагностика .
4. Які профілактичні заходи могли попередити виникнення захворювання?
5. Принципи лікування.

#### **Задача 2.**

Двоє хлопчиків-близнюків 7 років госпіталізовані в дитяче ендокринологічне відділення зі скаргами батьків на прискорення фізичного розвитку та передчасне статеве дозрівання. Від III нормальної вагітності, маса тіла при народженні - 2400 і 2300 г, довжина - 52 і 51 см. З дня народження відмічалось збільшення зовнішніх

статевих органів. У фізичному розвитку помітно випереджали своїх одноліток. В 2-х річному віці з'явилося овоłosіння на лобку.

Об'єктивно: фізичний розвиток відповідає 13-14 рокам, зріст - 151 і 150 см, М - 34 та 33 кг. Кістковий вік відповідає 15 рокам. На обличчі, спині численні акне. З боку внутрішніх органів патології не виявлено. Виражене овоłosіння на лобку за чоловічим типом. Статевий член у обох крупний, майже дорослого чоловіка. Тестикули в мошонці, до 3 см в діаметрі, еластичні. При ректальному обстеженні пальпується передміхурова залоза.

Дайте відповіді на запитання:

1. Попередній діагноз? Яка стать у дітей?
2. Діагностика?
3. Причина виникнення даного захворювання?
4. З чим пов'язаний передчасний статевий розвиток у дітей?
5. Принципи лікування.

**Відповіді до тестів: 1.Г; 2.А; 3.А; 4.Б.**

**Відповіді до задач:**

**Задача 1.**

1. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Ожиріння І ступеня.

2. При комп'ютерній та МР-томографії головного мозку та надниркових залоз виключається пухлинний процес. При УЗД надниркових залоз може визначитися незначна гіперплазія. На рентгенограмі черепа виявляють ознаки внутрішньочерепної гіпертензії.

Відзначається дисліпідемія, помірне підвищення загального холестерину, підвищується активність еластази, особливо при наявності смуг розтягнення. Діагностується порушення толерантності до глюкози, найчастіше - «пласка» глікемічна крива.

Помірно підвищена концентрація в крові тропних гормонів, рівнів кортизолу, фолікулостимулюючого гормону, імунореактивного інсуліну, С-пептиду, лептину в крові. Екскреція 17-оксикортикостероїдів із сечею підвищена.. Можливе випередження «кісткового віку» .

3. При екзогенно-конституційному ожирінні надлишок маси тіла відзначається з раннього дитинства, розподіл підшкірно-жирового шару рівномірний, шкіра не змінена, кістковий вік відповідає паспортному, статевий розвиток нормальний, іноді незначна затримка, артеріальний тиск нормальний, скарги відсутні. Рівні гормонів в крові і сечі відповідають віковим нормам.

4. Лікування ожиріння з раннього дитинства, санація хронічних вогнищ інфекції.

5. Збалансований режим харчування; дозовані фізичні навантаження, ЛФК. Дегідратаційна, десенсибілізуюча, вітамінотерапія, антиоксиданти, препарати, які покращують церебральний кровообіг, метаболічні процеси в ЦНС і в організмі; гепатотропні. Фізіотерапія, бальнеотерапія (ванни, душі), вібромасаж. Санація вогнищ хронічної інфекції.

## **Задача 2.**

1. Вроджена дисфункція кори наднирників, проста вірильна форма, стан декомпенсації.

Стать у дітей – чоловіча.

2. Для підтвердження статі визначають статевий хроматин і каріотип. Досліджують рівні 17-оксигідропрогестерону (17-ОНР), кортизолу, кортикотропіну, дегідроепіандростерону і андростендіону в крові, калію, натрію, хлору, реніну, альдостерону в крові та сечі, добову екскрецію 17-оксикортикостероїдів та 17-кетостероїдів із сечею. Діагностичне значення мають проби з дексаметазоном, АКТГ, хоріогоніном. Проводять УЗД наднирників, органів малого тазу, ЕКГ. Визначення кісткового віку. Оцінюють фізичний (оцінка росту, швидкості росту за перцентильними таблицями з використанням коефіцієнту стандартного відхилення відповідно віку і статі) та статевий розвиток (за Таннером).

3. Захворювання належить до «Вродженої патології диференціювання геніталій».

В основі захворювання лежить первинне порушення стероїдогенезу в корі надниркових залоз внаслідок вродженого дефекту ферментів, які відповідають за синтез кортикостероїдів.

4. Передчасний статевий розвиток у дітей пов'язаний з надлишковою продукцією андрогенів, починаючи з внутрішньоутробного періоду.

5. Основним методом лікування є застосування глюкокортикоїдів для пригнічення надмірної секреції АКТГ та нормалізації секреції андрогенів наднирниками. Хворим додають до їжі куховарську сіль (1-2 г/добу). Для стимуляції гонадотропної функції гіпофіза застосовують аналоги гонадоліберину. Замісна терапія триває протягом усього життя.