

# Дисфункція гіпоталамуса в дітей та підлітків: сучасні аспекти етіопатогенезу і комплексної терапії



**В.М. Пилипенко**

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

У клінічній лекції висвітлено сучасні дані щодо етіопатогенезу гіпоталамічної дисфункції в дітей і підлітків та особливості клінічних виявів патології. З науково-практичним обґрунтуванням представлені сучасні аспекти терапевтичної корекції нейромедіаторних і гормональних порушень при дисфункції гіпоталамуса.

**Ключові слова:** дисфункція гіпоталамуса, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, діти, підлітки, нейротрансмітери, дофамін, гамма-аміномасляна кислота, секреція гіпоталамічних і гіпофізарних гормонів, ожиріння, інсулінорезистентність, лептинорезистентність.

Дисфункція гіпоталамуса (ДГ), шифр за МКХ.10 — E23.3, належить до нейроендокринної патології і раніше в описах неврологів фігурувала як «вегетосудинна дистонія» [2]. У літературі ДГ трапляється під назвами «гіпоталамічний синдром пубертатного періоду» (ГСПП), «нейроендокринно-обмінний синдром», «пубертатно-юнацький базофілізм», «диспітуїтаризм пубертатно-юнацького періоду», «діенцефальний синдром пубертатного періоду», «синдром пубертатного базофілізму», «пубертатно-юнацький диспітуїтаризм». Найпоширеніший синонім ДГ — термін «гіпоталамічний синдром».

Донедавна питання діагнозу «дисфункція гіпоталамуса» залишалося дискусійним. Сьогодні завдяки науковим досягненням нейроендокринології та з'ясуванню деяких патогенетичних аспектів розвитку патології, що призводить до гормонального дисбалансу з порушенням усіх видів обміну в організмі, за даними науковців і практичних ендокринологів [1, 2, 5, 8, 11, 14, 25–27], ДГ — правомірно визнаний діагноз, як і різні його клінічні форми.

**Гіпоталамус** — це складний комплекс, який регулює гомеостаз організму у звичайних умовах і

відіграє провідну роль в активації та координації всіх змін в організмі у відповідь на стрес, що становлять адаптивну реакцію на стресори. Довготривала дія стресора призводить до порушення адаптаційних механізмів організму й до розвитку дистресу, унаслідок чого виникають різні захворювання — так звані психосоматичні хвороби. Отже, гіпоталамус — це своєрідний «вартовий» центральної нервової системи (ЦНС) і гомеостазу, який запускає роботу стрес-системи з гіпоталамічною дисфункцією. Таким чином, ДГ, або гіпоталамічний синдром (ГС), — це симптомокомплекс ендокринних, вегетативних і метаболічних порушень, пов'язаних з розладом функції гіпоталамуса.

Наявність у гіпоталамусі специфічних рецепторів до гормонів периферичних ендокринних залоз разом з рецепторами до тропних гормонів гіпофіза визначає його особливе положення в системі «зворотного зв'язку». У гіпоталамусі відбувається переведення інформації з нервово-медіаторного на нейрогормональний шлях, котрий формують ліберини і статини. Гіпоталамус — це та частина головного мозку, де відбувається регуляція нервових і гуморальних функцій і, отже, складна інтеграція і регуляція всіх

Стаття надійшла до редакції 4 травня 2016 р.

Пилипенко Вікторія Миколаївна, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології  
02112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9  
Тел. (044) 254-12-83. E-mail: vikann2012@ukr.net

видів обміну (білкового, вуглеводного, жирового, водного й мінерального) та енергії з регуляцією температурного балансу й серцево-судинної, сечовивідної, дигестивної, дихальної та ендокринної систем. Правильна регуляція функцій гіпоталамуса забезпечує стабільність внутрішнього середовища організму — гомеостазу — і контроль енергетичного балансу, що тісно інтегрований з механізмами, які забезпечують репродуктивну функцію.

Нейроендокринологи довели приналежність нейромедіаторів до нейроендокринної інтегративної дії нейросекреторних нейронів, які регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза [2–4, 7, 10–12, 14–16, 21, 22, 26]. До цих нейромедіаторів належать норадреналін, адреналін, дофамін (ДА), серотонін, гамма-аміномаляна кислота (ГАМК), гістамін, ацетилхолін, соматостатин, тироліберин (ТРГ), кортиколіберин (КРГ), соматоліберин тощо. Новий клас сполук цих нейромедіаторів регулює ендокринні функції і взаємозв'язок між гіпоталамусом, гіпофізом та периферичними ендокринними залозами. Потрапляючи у кров, гормони периферичних ендокринних залоз активують діяльність усіх органів, тканин і клітин організму людини, контролюючи інтегративну діяльність головного мозку, гіпоталамуса й гіпофіза. Здійснюючи «зворотний зв'язок», гормони периферичних ендокринних залоз блокують надмірний синтез і секрецію рилізінг-гормонів гіпоталамуса і тропних гормонів гіпофіза.

При ДГ перш за все порушується фізіологічний «зворотний зв'язок» між центральними і периферичними ендокринними залозами, і, як наслідок, концентрація периферичних гормонів, особливо гормонів надниркових залоз (ННЗ), не збігається зі ступенем активації тропних гормонів гіпофіза.

Найважливіші періоди життя, коли взаємозв'язок між нервовою та ендокринною системою виявляється найбільше, — це народження, пубертат і вагітність. Тому ДГ — це захворювання переважно підліткового (14–16 років) і репродуктивного віку. За даними M.G. Shaikh (2011), у пубертатний період ДГ спостерігається переважно в дівчат, а в репродуктивний період — у чоловіків і жінок в однаковому співвідношенні. Водночас останніми роками побільшало випадків ДГ і в допубертатний період.

Складність ДГ полягає ще й у тому, що симптоми хвороби неспецифічні, виявляються в будь-якому віці з прогресуванням нейроендокринних порушень у молодих людей, що доволі часто супроводжується частковою або повною втратою працездатності. Крім того, ДГ, починаючись у дитячому чи підлітковому віці, призводить до серйозних порушень репродуктивної функції в жінок і чоловіків, таких як склерополікістоз яєчників, безпліддя, імпотенція, а також до акушерських і перинатальних ускладнень.

Поширеність ДГ серед підлітків сягає 1–4 % [1, 4, 5, 8, 27], що дає підстави зарахувати його до най-

більш значущих форм ендокринно-обмінної патології підліткового віку. За статистикою ВООЗ (2013), у всьому світі приблизно 44 % випадків захворювання на цукровий діабет (ЦД), близько 23 % випадків ішемічної хвороби серця (ІХС) і 7–41 % випадків деяких онкологічних захворювань зумовлені надлишковою масою тіла та ожирінням, особливо на тлі хронічного стресу чи ендогенної депресії з порушенням «зворотного зв'язку» гормональної регуляції, — тобто на тлі ДГ.

Оскільки гіпоталамічна дисфункція супроводжується порушенням функції майже всіх ендокринних залоз, змінами рецепторної чутливості тканин до гормонів, порушеннями ліпідного, вуглеводного та білкового обміну і, прогресуючи, призводить до формування гіпертонічної хвороби, атеросклерозу, ЦД 2 типу, погіршення статевого здоров'я та репродуктивної функції, що своєю чергою впливає на якість життя дитини чи підлітка, а в подальшому й дорослої людини, на її працездатність і соціальну адаптованість, то зрозуміло, що своєчасна діагностика й раціональне лікування ДГ — не лише важлива медична, а й соціальна проблема.

### Етіопатогенез

Як уже було зазначено, у гіпоталамусі відбувається регуляція нервових і гуморальних функцій. Правильна регуляція цих функцій забезпечує стабільність внутрішнього середовища організму — гомеостазу.

**Гіпоталамус** — найважливіший координатор сигналів і взаємозв'язку між нервовою системою та ендокринною, насамперед пітуїтарною залозою. Крім того, гіпоталамус відіграє роль своєрідного комутатора з багатьма гормонами, нейромедіаторами й нутрієнтами, греліном, нейропептидом-У (НПУ), β-ендорфіном. Сприймаючи нервові імпульси від органів чуття, він трансформує їх у гормональну відповідь через нейротрансмітери — ДА і серотонін за активної участі ГАМК, регулюючи енергетичний обмін і гомеостаз.

Гіпоталамус регулює періодичність фізіологічних процесів і реакцій, має центри сну і активності, голоду і насиченості, терморегуляції, формує захисні реакції (гнів, страх) і синтезує рилізінг-гормони (ліберини і статини), які регулюють функцію гіпофіза та периферичних ендокринних залоз. Тому при гіпоталамічній дисфункції відбувається збій у функціонуванні тієї чи тієї системи, що виявляється вегетативним пароксизмом (кризом) із порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи, які регулюють роботу серця, тонус судин, контролюють терморегуляцію і психоемоційний стан, здійснюють когнітивний і емоційний контроль за апетитом тощо. Отже, «вегето-судинна дистонія» (ВСД) або «нейроциркуляторна дистонія» (НЦД) — це не окремі

Таблиця 1  
Вплив нейромедіаторів на синтез гормонів гіпоталамуса й гіпофіза

| Нейромедіатори | Гіпоталамічні й гіпофізарні гормони |                |     |             |           |
|----------------|-------------------------------------|----------------|-----|-------------|-----------|
|                | КРГ — АКТГ                          | ГнРГ — ЛГ, ФСГ | Прл | СТ-РГ — СТГ | ТРГ — ТТГ |
| ДА             | —                                   | +              | —   | +           | —         |
| ГАМК           | —                                   | +              | —   | +           | —         |
| Серотонін      | ++                                  | —              | +   | +           | —         |
| Гістамін       | +                                   | +              | +   | ?           | +         |
| Ацетилхолін    | ++                                  | +              | +   | ?           | ?         |
| Нормадrenalін  | —                                   | +              | —   | +           | +         |

захворювання, а саме ознаки гіпоталамічної дисфункції.

Безпосередню причину ДГ з'ясувати, як правило, не вдається. Пусковим механізмом розвитку патології слугує спадковий чинник, який під дією екзогенних або інших тригерних факторів призводить до «гіпоталамічного стресу», що й стає основною причиною виникнення гіпоталамічної дисфункції.

**До спадкових чинників ризику** розвитку ДГ особливо належать ті, що мають автосомно-домінантний тип успадкування:

- гіпертонічна хвороба;
- ожиріння;
- ЦД 2 типу;
- автоімунні ендокринні синдроми і хвороби.

**Екзогенні чинники ризику** виникнення ДГ:

- патологічний перебіг вагітності в матері хворого (фетоплацентарна недостатність, токсикози чи гестози I і II половини вагітності);
- ускладнений перебіг вагітності (гострі та загострення хронічних хвороб матері під час вагітності, отруєння, інтоксикації тощо);
- патологічні чи ускладнені пологи (передчасні пологи, слабкість пологової діяльності, кесарів розтин, обвиття пуповиною тощо);
- родові травми (асфіксія, черепно-мозкові травми);
- нейроінфекції;
- хронічний тонзиліт;
- неендокринні автоімунні захворювання;
- черепно-мозкові травми;

- рецидивні тяжкі бронхіти;
- хронічний стрес, ендокринні депресії;
- ендокринні «*disruptors*»;
- вплив малих доз радіоактивних речовин.

*Хронічний стрес та ендокринні депресії* — основна й найважливіша причина виникнення ДГ. Систематичний гіпоталамічний стрес запускає в організмі ланцюг порушень — від незначних косметичних змін (наприклад, поява сивини в молодому віці) до тяжких і небезпечних хвороб, таких як онкологічні захворювання.

В організмі людини є специфічний білок — Р-53, який здатний пригнічувати ріст пухлин, тобто виступає своєрідним «вартовим» структури ДНК. Науковці (А. Lewkovic, 2011) встановили, що при хронічному стресі значно знижується вміст протеїну Р-53, а також кіспептину-54 (метастину), що стає причиною порушень у геномі й запускає онкопроцес. Крім того, через β-арестин і G-білки на тлі хронічного стресу адреналін проникає в живу клітину і теж порушує структуру ДНК. Цей компонент діє на організм за допомогою адренергічних β-рецепторів.

Стрес-обмежувальні системи здатні лімітувати активність стрес-системи і надмірну реакцію на центральному і периферичному рівні регуляції. Після довготривалого стресу відбувається виснаження саме ГАМК (унаслідок активації ГАМК-трансамінази) та ДА. Основна фізіологічна роль ГАМК — це забезпечення стабільної рівноваги між збуджувальними і гальмівними системами, норма-

Таблиця 2  
Основні чинники, які впливають на зниження ДА і ГАМК

| Зниження ДА   | Зниження ГАМК   |
|---|---|
| Хронічний стрес, ендокринні депресії                  | Хронічний стрес   |
| Недосипання   | Недосипання   |
| Недостатність вітаміну В <sub>6</sub>                 | Недостатність вітамінів В <sub>1</sub> і В <sub>6</sub> |
| Недостатність сірковмісних амінокислот (адеметіоніну) | Дефіцит глютаміну                                       |
| Дефект метаболізму фолатів                            | Недостатність заліза, цинку, марганцю                   |
| Тривалий прийом фенотиазину, резерпіну, клонідину     | Надмірне вживання кофеїну                               |
|   | Тривалий вплив надмірного шуму                          |
|   | Значний вплив електромагнітних випромінювань і радіації |
|   | Хронічний біль  |
|   | Відміна алкоголю  |
|   | Низький рівень прогестерону (у жінок)                   |

лізація сну, постачання енергії для мозку та забезпечення його стійкості до гіпоксії і до інших шкідливих впливів, зокрема до стресу.

Вплив нейромедіаторів на синтез різних гормонів гіпоталамуса й гіпофіза неоднаковий (табл. 1).

На зниження нейромедіаторів ДА і ГАМК, які саме і сприяють розвитку гіпоталамічної дисфункції, впливають різні чинники і стани, насамперед хронічний стрес, ендогенні депресії та порушення сну (табл. 2). Зниження активності ДА і ГАМК призводить до підвищення синтезу КРГ, ТРГ і пролактину (Прл) та зниження синтезу гонадоліберину (ГнРГ) і соматоліберину (СТ-РГ). Таким чином, при зниженні ДА і ГАМК, перш за все на тлі хронічного стресу, ендогенної депресії чи недосипання, значно підвищується рівень гіпофізарних гормонів — адренкортикотропного гормону (АКТГ), гонадотропінів (лютеїнізувальний гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ)), тиреотропного гормону (ТТГ) і гормону росту (СТГ) з відповідним підвищенням гормонів периферичних ендокринних залоз, які регулюються цими тропними гормонами гіпофіза.

До захворювань із виявами ДГ належать і спадкові вроджені генетичні синдроми, що супроводжуються ожирінням і гіпогонадізмом: синдром Прадера — Віллі, синдром Лоуренса — Муна, синдром Барде — Бідля, синдром Кохена та ін. Етіологічні хромосомні чи генні мутації при цих патологіях призводять до порушень рецепторної чутливості до інсуліну, лептину та зниження основних нейромедіаторів ЦНС, перш за все ДА і ГАМК, які безпосередньо через D1-, D2-рецептори і два дискретних пули нейронів аркоподібних ядер, котрі продукують НПУ й агутіподібний білок (АПБ), та проопіомеланокортин (ПОМК) і кокаїн-аметамін-регульований транскрипт (КАРТ) впливають на синтез гіпоталамічних і гіпофізарних гормонів з подальшим порушенням функціонування периферичної ендокринної системи.

У деяких випадках, за даними G.M. Shaik (2011), ДГ відмічається на тлі пухлинного процесу в мозку (наприклад, краніофарингіома, септо-оптична дисплазія), порушень когнітивних реакцій, психічних порушень та епілепсії або неповноцінності гіпоталамуса, яка виявляється з підліткового віку.

При черепно-мозковій травмі спрацьовує гідродинамічний вплив спинномозкової рідини, яка пошкоджує ядра гіпоталамуса, що виступають у дно третього шлуночка.

Серед інфекційних чинників перше місце посідає вірус грипу та нейротропні аденовіруси, які, маючи низьку молекулярну масу й дуже малі розміри, легко вражають гіпоталамічні нейрони.

На розвиток ДГ впливають і токсичні агенти, серед яких ключову роль відіграють наркотики й алкоголь, що безпосередньо впливають на функцію аркоподібних ядер, особливо на два дискретних пули нейронів першого порядку, які продуку-

ють НПУ й АПБ, та ПОМК і КАРТ. Саме ця група клітин у першу чергу отримує і трансформує інформацію про стан енергетичного балансу організму з контролем маси тіла та викликає порушення ЦНС з вегетативними виявами і з порушенням когнітивних і емоційних реакцій, що призводить до трагічних наслідків [7].

Останніми роками значну увагу приділяють впливу дефіциту жиророзчинних вітамінів D і А, що призводить не тільки до порушень фосфорно-кальцієвого обміну й формування кісток та росту дитини, а й до порушення утилізації вуглеводів, накопичення жиру в м'язах, дисліпідемії, інсуліно-резистентності (ІР) та порушення формування ендотелію судин (ще у внутрішньоутробний період) [19, 28].

Необхідно звернути увагу ще й на такий чинник розвитку ДГ, як дія так званих ендокринних руйнівників (endocrine-disruptors). До цих речовин, які надійно ввійшли в наше життя [6], належать:

- пластифікатори: бісфенол-А (пластикові пляшки, пластикові контейнери, упаковки для соків і молока тощо), фталанол та ін.;
- поліхлоровані біфеніли, діоксин, пентахлорфенол та ін.;
- штучні барвники: тартразин (E102), хінолон (E104), сансет (E110), понсо 4-Р (E124);
- пестициди: метоксихлоридин, дихлордифенілтетрахлоретан, гексахлорбензол та інші хлорорганічні сполуки;
- фунгіциди: вінказолін, просимідон, іпродіон;
- рослинні естрогени (пиво, продукти сої);
- фармпрепарати: диетилстильбестрол, глюкокортикоїди;
- продукти та напої, що містять кофеїн, кокаїн, амфетамін або надмірну кількість кофеїну.

Крім зазначених факторів, що провокують розвиток ДГ, мають значення генетичні мутації. Зокрема, встановлено, що людина з мутацією гена KSR2 відчуває найвищий ступінь голоду й має порушення метаболічних процесів з порушенням розщеплення жирних кислот та утилізації вуглеводів. Виявлено ще один ген ожиріння — FTO, який відповідає за відчуття постійного голоду, пристрасть до жирних і солодких продуктів. У разі мутації цього гена відчуття голоду не зникає навіть після вживання їжі. Ген FTO є у 50 % людей, а 16 % мають дві копії мутованого гена, що збільшує ризик ожиріння на 70 %. За наявності однієї копії мутованого гена FTO ризик ожиріння збільшується на 30 %. Виявлено й інші гени, які підвищують схильність людини до ожиріння та ДГ. До таких генів належать: PPARG2, G795A, ADIPOR2, G276T, T45G, ADIPOQ, C53341T, TCF7L2, Glu23Lys, KSNJ11 та багато інших, загалом приблизно 996 генів відповідають за розвиток ожиріння і ДГ. Також генетики встановили, що гени UBE3A, SNRPN і IPW 15-ї хромосоми відповідають за розвиток ожиріння на тлі ІР та ДГ. Так, мутація гена UBE3A материнської

15-ї хромосоми призводить до ожиріння й порушень розвитку мозку в дитини. Ген SNRPN батьківської 15-ї хромосоми відповідає за розвиток і нормальне функціонування гіпоталамуса й гіпофіза, а ген IPW 15-ї хромосоми обох батьків відповідає як за розвиток ожиріння, так і за гіпоталамо-гіпофізарні порушення, зокрема за ДГ [25, 26].

Ризик виникнення ДГ значно зростає, якщо наявні три і більше чинників ризику одночасно.

В основі патогенезу ДГ, як уже було зазначено, лежить порушення «зворотного зв'язку» між гіпоталамічними-гіпофізарними і периферичними гормонами та між центральними і периферичними ендокринними залозами, що своєю чергою призводить до метаболічних порушень із дисбалансом терморегуляції та енергетичного обміну.

Патогенетичні аспекти розвитку ДГ, особливо на тлі стресу, охоплюють порушення обміну біологічно активних речовин, передовсім активацію серотоніну, зниження ДА, ГАМК, опіатів, що призводить до гіперпродукції Прл і КРГ з подальшим підвищенням синтезу й секреції так званих гормонів руйнівної дії — кортизолу, надниркових андрогенів, Прл, ТТГ, СТГ і, відповідно, інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) з порушенням їх циркадного ритму. На тлі гіперсекреції цих гормонів спостерігається гіперплазія і гіперфункція окремих органів і систем та деструктивні зміни на клітинному, тканинному й органному рівні, що призводить до порушення рецепторів та рецепторної чутливості як до гормонів, так і до біологічно активних речовин, нейроамінів та нутрієнтів, до ушкодження тканин, які оточують рецептори, з подальшим формуванням больового симптому.

Чутливість тканин до конкретного гормону визначається кількістю специфічних рецепторів до цього гормону. Порушення гормональної рецепції призводить до розвитку патологічного процесу, наприклад, до ІР з розвитком ожиріння і ЦД.

У регуляції гомеостазу та енергетичного обміну, який перш за все регулює масу тіла, беруть участь центральні і периферичні механізми, де гіпоталамус відіграє головну роль. Центральний контроль відбувається за участю ефекторних систем головного мозку й нейропептидів, моноамінів, ендоканабіоїдів та інших біогенних амінів. Периферична регуляція енергетичного обміну й гомеостазу здійснюється сигналами від гормонів, які контролюють об'єм жирових депо (лептин, інсулін), гормонів шлунково-кишкового тракту (глюкагоноподібний пептид-1, грелін тощо) та нутрієнтів (глюкоза, вільні жирні кислоти тощо) [21, 24–26].

ЦНС отримує інформацію про енергетичний обмін від периферичних органів через ендокринні й невральні сигнали, на основі яких формуються адекватні реакції, направлені на довготривалий контроль і підтримку маси тіла та короткотривалий контроль гомеостазу. У реалізації цього контролю першочергово бере участь гіпоталамус і

стовбур мозку, які тісно взаємодіють із кортиколімбічними структурами, забезпечуючи когнітивний мотиваційний і емоційний контроль за харчовою поведінкою [11, 12, 16, 17, 21, 24–26].

До складу гіпоталамуса входять 32 пари ядер. Передня група гіпоталамічних ядер становить вищий центр парасимпатичної нервової системи, задня група — вищий центр симпатичної нервової системи, середня частина (аркоподібні й вентромедіальні ядра) має центри сну і активності, голоду і насиченості, терморегуляції; тут формуються захисні реакції (гнів, страх) і синтезуються рилізінг-гормони (ліберини і статини), які регулюють функцію гіпофіза та периферичних ендокринних залоз. Аркоподібні ядра гіпоталамуса відіграють пріоритетну роль в інтеграції сигналів, що забезпечують енергетичний гомеостаз і масу тіла. Привілейованість аркоподібних ядер у гомеостатичному контролі енергообміну визначається їх розміщенням безпосередньо із серединним підняттям — одного з навколівентрикулярних органів головного мозку, капіляри яких мають фенестри (своєрідні віконця), що забезпечує подолання гематоенцефалічного бар'єра багатьма периферичними гормональними сигналами.

Аркоподібні ядра мають два дискретних пули нейронів: один продукує НПУ і АПБ, інший — ПОМК і КАРТ. Саме ця група клітин першочергово отримує і трансформує інформацію про стан енергетичного балансу організму з контролем маси тіла і саме означені нейрони належать до нейронів першого порядку.

Нейрони, що містять НПУ і АПБ, стимулюють прийом їжі, тобто чинять анаболічний вплив, тимчасом як інший пул клітин, з ПОМК і КАРТ, тамує апетит і процеси вживання їжі, тобто має катаболічний ефект. Обидві групи нейронів пов'язані з паравентрикулярними й вентромедіальними ядрами та дорсомедіальною, латеральною і перифорнікальною ділянками гіпоталамуса, де містяться нейрони другого порядку, які також беруть участь у регуляції харчування й витрачання енергії. ПОМК- і АПБ-нейрони аркоподібних ядер безпосередньо чи опосередковано взаємодіють з багатьма гормонами, нейромедіаторами й нутрієнтами, що беруть участь в енергетичному обміні, зокрема з лептином, інсуліном, глюкозою, греліном, НПУ,  $\beta$ -ендорфіном, ДА, ГАМК, серотоніном, орексинами, ендогенними канабіоїдами тощо. Своєю чергою інсулін і лептин інгібують активність нейронів, які містять НПУ та АПБ і стимулюють нейрони, які продукують ПОМК та КАРТ, що призводить до пригнічення апетиту і зниження маси тіла. Натомість грелін підвищує апетит за рахунок блокади ПОМК/КАРТ-нейронів і активації НПУ/АПБ-нейронів.

Крім гіпоталамуса, найважливішу роль у регуляції енергообміну й апетиту відіграє стовбур мозку, куди безпосередньо надходять сигнали

насиченості. Численні неврональні зв'язки між стовбуром мозку й гіпоталамічними ядрами забезпечують альтернативну комунікацію сигналів голоду й насиченості з гіпоталамусом. Нейроанатомічний зв'язок між шлунково-кишковим трактом і мозком забезпечує *nervus vagus*, аферентні волокна якого передають інформацію про наповнення шлунка, рівень гастроінтестинальних гормонів і вільних жирних кислот.

Отже, гіпоталамус — це особлива ділянка мозку, яка виступає найважливішим координатором сигналів і взаємозв'язку між нервовою та ендокринною системами, передовсім із пітуїтарною залозою. Крім того, гіпоталамус виконує роль своєрідного комутатора з багатьма гормонами (лептином, інсуліном, Прл, прогестероном, андрогенами, естрогенами, ІФР-1), нейромедіаторами й нутрієнтами (глюкозою), греліном, НПУ,  $\beta$ -ендорфіном; трансформує нервові імпульси від органів чуття в гормональну відповідь через нейротрансмітери — ДА і серотонін за активною участю ГАМК і таким чином регулює енергетичний обмін і гомеостаз.

Дофамінергічні нейрони, що іннервують гіпоталамус, мають клітинні осередки в трьох ділянках мозку. Відомо, що ДА — найважливіший регулятор не лише синтезу та секреції Прл, а й енергетичного балансу організму. ДА разом з адреналіном і норадреналіном належать до катехоламінів. ДА регулює багато процесів в організмі, зокрема когнітивні функції, локомоторну активність, уживання їжі, секрецію гормонів, передусім Прл (див. табл. 1). Найбільша кількість дофамінергічних нейронів зосереджена в медіобазальній частині гіпоталамуса. У хворих з ДГ відмічається зниження концентрації ДА, що й призводить до гіперпролактинемії (зазвичай транзиторної) та до порушення енергетичного обміну з підвищенням апетиту й розвитком ожиріння різного ступеня.

Враховуючи порушення дофамінергічної регуляції зі зниженням рівня ДА і ГАМК, сьогодні провідну роль у патогенетичних аспектах розвитку ДГ відводять Прл як основному стресовому гормону й орексигену, особливо з огляду на його участь в адипогенезі та вплив на репродуктивну систему й фертильність.

Відомо, що секреція Прл у людини відбувається не тільки в гіпофізі, а й в інших органах і тканинах, зокрема й в адипоцитах, переважно в підшкірних і вісцеральних. Прл впливає на диференціювання не лише білих, а й бурих адипоцитів, блокує секрецію адипонектину, пригнічує продукування інтерлейкіну-6. Останнім часом також з'ясовано, що Прл підсилює продукування лептину і сприяє лептинорезистентності (ЛР).

**Прл** — це класичний орексигенний гормон. Його рецептори розташовані в кількох зонах ЦНС, що асоціюються з регуляцією апетиту, зокрема, це аркоподібні, вентромедіальні, паравентрикулярні й дорсомедіальні ядра гіпоталамуса.

Встановлено, що Прл негативно впливає не тільки на секрецію гонадотропінів з порушенням їх циркадного ритму, а й на інші гормони репродуктивної системи з підвищенням продукування прогестерону й порушенням естроген-прогестинного балансу, а також має метаболічні ефекти, що зумовлюють збільшення маси тіла та ожиріння.

У випадку ДГ відмічається незначна гіперпролактинемія, частіше транзиторна. При цьому метаболічні ефекти гіперпролактинемії, навіть транзиторної, виявляються:

- підвищенням апетиту, що зумовлено як орексигенним ефектом Прл, так і зниженням рівня естрогенів, тестостерону й кісептину;
- активацією адипогенезу зі зміною продукції та ефектів адипокінів, зокрема пригніченням секреції адипонектину, і з розвитком ЛР;
- зниженням енергозатрат унаслідок порушення трансдиференціювання білих адипоцитів у бурі;
- зниженням дофамінергічного тону;
- ГІ з розвитком ІР;
- порушенням ендотеліальної функції з активацією запалення, яке поступово прогресує, дисліпідемією, АГ.

Зазначені метаболічні ефекти гіперпролактинемії, навіть транзиторної, у подальшому трансформуються в атеросклероз, ожиріння і ЦД.

Метаболічні ефекти гіперпролактинемії посилюються за наявності ІР з інших причин: гіперкортизолемія, дефіцит вітаміну D, гіперандрогенія, підвищення СТГ і ІФР-1 та аутоімунні й генетичні аномалії рецепторів інсуліну або генетичні аномалії 15-ї хромосоми, що контролюють рецепторну нечутливість до інсуліну та розвиток гіпоталамічних порушень й ожиріння.

На тлі гормонального дисбалансу й порушення «зворотного зв'язку» гормональної регуляції та під впливом різних патологічних і генетичних чинників при ДГ часто розвивається ІР, що стимулює розвиток ожиріння, порушення утилізації вуглеводів та, в подальшому, ЦД. ІР розуміють як зниження чутливості або реактивності до метаболічної дії інсуліну. Вона характеризується низьким рівнем поглинання глюкози периферичними тканинами і клітинами під дією інсуліну. При ІР біологічна відповідь на дію ендогенного чи екзогенного інсуліну патологічно знижена, у результаті чого перш за все порушується вуглеводний обмін, що в подальшому призводить до порушень жирового й білкового обміну, та ініціюються мітогенні реакції, які порушують структуру ДНК клітин, ріст і диференціювання клітин і тканин, регуляцію транскрипції генів тощо. Причиною ІР може бути також мутація гена інсулінового рецептора. На тлі стресу або інших причин, що провокують розвиток ДГ, схильність до ІР активно реалізується, що призводить до порушення утилізації та обміну вуглеводів, посилення гормонального дисбалансу з розвитком ожиріння, дисліпідемії,

порушенням толерантності до вуглеводів та, як наслідок, акселерації атеросклерозу, ІХС та ЦД.

Період маніфестації ДГ у ранньому пубертаті зумовлений активацією тропних функцій гіпофіза під впливом зниження концентрації ДА і ГАМК та підвищення активності серотоніну в клітинах мозку з активацією симпато-адреналової системи (САС). Насамперед підвищується секреція КРГ, що призводить до стимуляції адренкортикотропної, гонадотропної функції гіпофіза та секреції Прл, а також до підвищення секреції ТТГ і СТГ з подальшим зростанням рівня ІФР-1, що викликає пубертатний «стрибок» росту і сприяє ІР. Ці гормональні зміни виявляються підвищеною активністю функціонування ННЗ, гонад, щитоподібної залози. При ДГ, як було зазначено раніше, порушуються фізіологічні «зворотні зв'язки» і секреція гормонів, особливо ННЗ, яка не збігається зі ступенем активації тропних гормонів гіпофіза. Наприклад, підвищену концентрацію кортизолу сироватки крові виявляють лише приблизно у 40 % хворих, тоді як концентрація надниркових андрогенів у кілька разів перевищує вікові показники протягом усього пубертату. У переважній більшості хворих відмічають підвищену концентрацію альдостерону крові, навіть без артеріальної гіпертензії (АГ).

Підвищення секреції гонадотропінів, до того ж ФСГ майже вдвічі перевищує концентрацію ЛГ, призводить до стимуляції гонад і, як наслідок, до значного підвищення рівня загального та вільного тестостерону в 10–14-річних хлопців і прогестерону в дівчат аналогічного віку. Показники естрадіолу, як правило, залишаються в межах вікових нормативів протягом усього періоду пубертатії. У віці 15–17 років у хлопців рівень тестостерону знижується на тлі помірно підвищених ЛГ і ФСГ і не відповідає стадії статевого розвитку. У дівчат залишаються помірно підвищеними ЛГ і ФСГ з нормальним їх співвідношенням 1 : 2 і прогестерон, а естрадіол залишається в межах вікової норми та інколи може знизитися до нижньої межі вікових нормативів. Із часом, без корекції гіпоталамічних порушень, концентрація гонадотропінів знижується, вірогідно, через виснаження гонадотропної функції гіпофіза.

При ДГ спостерігається також активація гіпофізарно-тиреоїдної системи, яка супроводжується помірним підвищенням ТТГ, що в подальшому сприяє стимуляції щитоподібної залози. Остання збільшується в об'ємі з одночасним підвищенням секреції тиреоїдних гормонів, переважно трийодтироніну (Т<sub>3</sub>), що може супроводжуватися клінічними ознаками гіпертиреозу.

Патогенетичні порушення гормонів під час стресу, що призводить до ДГ, наведені на рисунку.

Клінічні вияви ДГ часто відмічаються на тлі пубертатного «ростового стрибка», оскільки в цей час стимулюється соматотропна функція гіпофіза і, як наслідок, підвищується секреція ІФР-1 (со-

матомедину), який у подальшому знижується до вікових нормативних показників.

Маніфестація ДГ супроводжується активацією САС із підвищенням секреції серотоніну та зниженням синтезу мелатоніну. З прогресуванням гіпоталамічної дисфункції резерви САС зменшуються, однак секреція серотоніну залишається підвищеною, що призводить до підвищення апетиту і збільшення маси тіла та ожиріння.

Показники рівня мелатоніну тісніше пов'язані з клінічними виявами ДГ і за рецидивного несприятливого перебігу патології залишаються низькими навіть у постпубертатний період, особливо при порушенні сну, когнітивних та емоційних реакцій у дітей та підлітків.

Велику роль у патогенезі ДГ відіграє гормон жирової тканини лептин, який відповідає за посилення відчуття насиченості. Концентрація лептину у крові хворих з ДГ значно перевищує фізіологічні показники, особливо за абдомінального типу ожиріння. На цьому тлі формується ЛР, яку посилюють гіперпролактинемія і надлишок кортизолу та андрогенів ННЗ [3, 4, 12, 15, 16, 21, 26, 27].

На тлі зазначених гормональних порушень, зокрема зниження синтезу ДА, ГАМК і мелатоніну, з порушенням функції дофамінових рецепторів (D-1 і D-2) та підвищенням активності САС і, як наслідок, із підвищенням секреції кортизолу, андрогенів ННЗ, СТГ, ІФР-1, виникає ІР. Це призводить до підвищення секреції імунореактивного інсуліну й С-пептиду, що клінічно виявляється посиленням апетиту, розвитком ожиріння і стеатогепатозу. Своєю чергою рівень гіперінсулінемії (ГІ) та ІР безпосередньо залежить від ступеня ожиріння і значно зростає за абдомінального його типу.

При ДГ з ІР та ГІ виникають порушення вуглеводного обміну.

До основних патогенетичних порушень при ДГ також зараховують порушення ліпідного обміну. Найхарактерніша, за даними О.І. Плехової та співавт. (2005), дисліпопротеїнемія ІV типу (за класифікацією Fredrickson), іноді розвивається ІІ-А тип, коли підвищується рівень ЛПНЩ з помірним збільшенням ЗХС на тлі збереження нормальних показників тригліцеридів (ТГ). Ізольоване зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) слугує самостійним чинником ризику розвитку атеросклерозу.

Хворим з ДГ також притаманні порушення обміну білків сполучної тканини. Активність еластази підвищується при маніфестації патології навіть за відсутності смуг розтягнення.

### Класифікація

Треба зауважити, що єдиної, прийнятої ВООЗ, класифікації ДГ досі не існує.

Залежно від того, який з виявів окремих порушень гормонального стану чи нейроенергетич-

ного обміну превалює, виокремлюють 4 клінічних варіанти ДГ, запропоновані О.І. Плеховою та О.О. Хижняк зі співавт. (2005):

- типовий вияв усіх симптомів;
- із превалюванням ожиріння;
- з провідним симптомом АГ;
- стерта (нетипова) форма.

Крім того, до ДГ зараховують діенцефальну епілепсію, порушення терморегуляції, розлади мотивацій і психічно-емоційного стану, а також нейроендокринно-обмінні розлади з порушенням електrolітного і водного балансу та репродуктивної функції [20, 25, 26].

Залежно від превалювання неврологічної патології виокремлюють такі форми ДГ:

- нервово-м'язову;
- психопатичну;
- вегетосудинну;
- псевдоневрастенічну;
- гіпоталамічне порушення терморегуляції;
- нейротрофічну;
- гіпоталамічну епілепсію.

Найчастіше трапляється вегетосудинна форма (до 35 % хворих), приблизно у третині випадків — нейроендокринно-обмінна форма, до 10 % — нервово-м'язова форма, до 20 % — форми з порушенням терморегуляції, психопатична і псевдоневрастенічна форми [1].

Відповідно до класифікації В.М. Терещенко (1996) за тяжкістю виявів гіпоталамічних розладів розрізняють легку, середньої тяжкості і тяжку форму.

За характером перебігу патологічного процесу виокремлюють:

- рецидивну;
- регресивну;
- прогресивну;
- стабільну ДГ.

У період статевого дозрівання ДГ може перебігати з прискоренням або із затримкою статевого розвитку.

На нашу думку, найбільше відповідає патогенетичним порушенням класифікація клінічних форм ДГ, запропонована О.І. Плеховою та співавт. (2005), із доповненнями В.М. Пилипенко, докладніше про яку йдеться в наступному підрозділі.

### Клінічні вияви

Порушення рівноваги між переднім і заднім відділом гіпоталамуса призводить до ДГ з активацією САС і пригніченням ДА і ГАМК та з порушенням центрів парасимпатичної і симпатичної нервової системи, що клінічно виявляється неспецифічними симптомами судинної дистонії. Тому, на думку А.М. Вейн і Т.Г. Вознесенської, ВСД або НЦД — це основні ознаки гіпоталамічної дисфункції, а не окремі захворювання.

ДГ має поліморфну клінічну картину й залежить від специфіки етіопатогенезу та вираженості

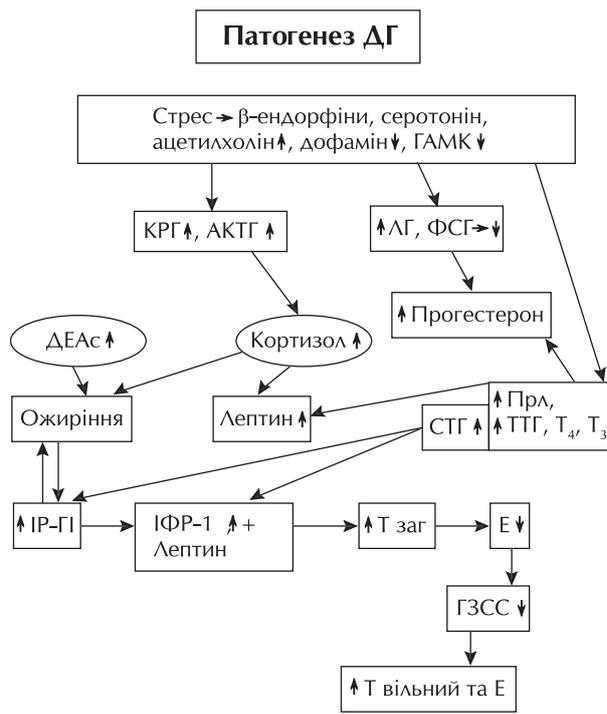


Рисунок. Патогенез ДГ на тлі хронічного стресу (зокрема гіпоталамічного)

гормональних порушень. Клінічні вияви ДГ у дітей і підлітків мають свою специфіку та індивідуальні особливості. Захворювання швидко прогресує на тлі ВСД та нейроендокринних порушень з ускладненнями функцій різних органів і систем.

Маніфестація захворювання частіше збігається з початком статевого дозрівання, переважно у віці 12–14 років, рідше — 16–18 років, іноді після 19 років. Останніми роками клінічні вияви ДГ спостерігаються в дітей допубертатного віку. Часто вияв ДГ збігається в часі з пубертатним ростовим стрибком — із прискоренням росту в 10–12 років, тобто в пре- і на початку пубертату. Хворі з ДГ, особливо юнаки, випереджають однолітків за показниками зросту. Іноді ростовий стрибок відмічають у більш ранньому віці.

Пацієнти з ДГ скаржаться на погане самопочуття, підвищену втомлюваність, дратівливість, плаксивість, депресію, підвищений апетит, іноді невгамовний головний біль, нудоту, носові кровотечі, спрагу, надлишкову масу тіла чи ожиріння, підвищений артеріальний тиск (АТ), кардіалгії, запаморочення, біль у кінцівках, порушення менструального циклу в дівчат, часто з ювенільними матковими кровотечами, та затримку статевого розвитку у хлопців, часто з гінекомастією, тощо. Майже кожен пацієнт із ДГ скаржиться на головний біль різної інтенсивності й частоти, який може супроводжуватися нудотою, іноді запамороченням. Головний біль зазвичай локалізується в потиличних і скроневих, зрідка в лобних ділянках голови. Часто головний біль супроводжується підвищенням АТ. Однак є когорта підлітків із клінічними

ознаками ДГ, які не висловлюють ніяких скарг і самостійно не звертаються до лікаря.

При ДГ майже завжди порушується трофіка шкіри: вона мармурово-ціанотична, холодна на дотик, особливо в ділянках сідниць і стегон. Відмічаються ділянки гіперпігментації на шиї та під пахвами — так званий *acanthosis nigricans* (ознака ІР), і гіперкератозу (коліна, лікті, шия), а також гіпергідроз долонь і стоп. Як правило, маніфестація захворювання супроводжується появою смуг розтягнення (стрий), переважно рожевого чи блідо-рожевого, рідше — багряно-рожевого або багряно-ціанотичного кольору, переважно на спині, сідницях, внутрішній поверхні стегон і плечей, на животі. Стрії можуть бути вертикальними і горизонтальними, тонкими чи широкими. Іноді смуги розтягнення локалізуються на задній поверхні гомілок, під колінами та в пахвинній ділянці. При стійкій ремісії захворювання стрії стають блідими (білими), тоншають, деякі навіть зникають.

У більшості хворих основна скарга й домінуюча клінічна ознака — надлишкова маса тіла або ожиріння, частіше ІІ—ІІІ, іноді навіть ІV ступеня. Однак ДГ може бути і з нормальними показниками маси. Підвищення маси тіла на тлі ДГ зумовлене багатьма чинниками (надлишок кортизолу або СТГ, ІР, ЛР, гіперпролактинемія, брак ДА, порушення екскреції мелатоніну), відповідно до яких різниться клінічна картина захворювання.

Ожиріння в дітей та підлітків з відкритими зонами росту діагностують у разі збільшення маси тіла за рахунок жирової тканини на 10 % і більше від максимального показника для цього зросту, віку і статі. При закритих епіфізарних зонах росту для визначення ступеня ожиріння використовують індекс маси тіла (ІМТ, кг/м<sup>2</sup>). ІМТ у підлітків більший за 27 кг/м<sup>2</sup> (або показники за центильними таблицями відповідно до віку) свідчить про наявність ожиріння.

У дітей та підлітків з ДГ спостерігається переважно абдомінальний тип ожиріння, часто диспропорційний розподіл підшкірно-жирової клітковини. З'ясовано, що чим вищий ступінь ожиріння, тим частіше виникають метаболічні порушення і тим вищий ризик розвитку ускладнень.

При ДГ виявляють підвищення АТ, рівень якого залежить від віку хворого та ступеня метаболічних порушень. Підвищений АТ частіше відмічається в підлітків 14—17 років, а в 10—13-річних — рідше, причому частіше у хлопців, ніж у дівчат. У дітей допубертатного віку також може бути підвищення АТ, але це не завжди фіксують.

З боку нервової системи діагностують лікворно-гіпертензивний синдром. Ще одне доволі часте ускладнення ДГ — ангіопатія сітківки.

Зважаючи на патогенез захворювання, ДГ часто супроводжується порушенням толерантності до вуглеводів і ознаками, характерними для метаболічного синдрому-Х у дорослих.

При ДГ з розвитком ІР та ГІ виникають порушення вуглеводного обміну з основними скаргами на підвищення апетиту, полідипсію, сухість у роті. Чим вища ІР, тим більше виражена гіперпігментація під пахвами, симптом «брудної шиї» та інтенсивність *acanthosis nigricans*.

Майже в половини хворих наявний дифузний нетоксичний зоб, переважно І ступеня, без структурних і функціональних змін щитоподібної залози. Іноді, на початку розвитку патології, відмічають ознаки гіпертиреозу, як правило, транзиторного.

Статевий розвиток у хворих з ДГ відбувається по-різному: у дівчат і половини хлопців настає раннє статеве дозрівання і прискорені темпи пубертату (приблизно з 9—10 років у дівчат і з 9—11 років у хлопців). Прискорені темпи перебігу пубертату реєструють як при ранніх, так і при звичайних термінах початку статевого розвитку. Приблизно з 15—16 років відмічають гальмування процесів статевого розвитку і з'являються ознаки порушення репродуктивної системи, переважно в дівчат, з розвитком клінічних і ультрасонографічних ознак вторинного склерополікістозу яєчників (2-СПКЯ).

Юнацьку істинну гінекомастію реєструють лише в 10 % хлопців. У 2,5 рази частіше відмічають несправжню гінекомастію на тлі ожиріння, яка призводить до гіпердіагностики патології. Приблизно у 7—10 % дівчат виявляють односторонню або двобічну мастопатію.

У більшості хворих пубертатного віку біологічний (кістковий) вік випереджає хронологічний приблизно на 1—2 роки, іноді навіть на 3 роки, що виявляється при маніфестації патології.

Перебіг захворювання може бути сприятливим і несприятливим (рецидивним, прогресивним), з появою додаткових клінічних симптомів та збільшенням ступеня їх тяжкості на тлі глибоких гормонально-метаболічних порушень.

Зважаючи на значну варіабельність клінічних виявів залежно від етіопатогенезу, виокремлюють чотири клінічних варіанти ДГ (класифікація ГСПП, запропонована О.І. Плеховою, О.О. Хижняк та співавт. (2005), із доповненнями В.М. Пилипенко):

**Перший — типовий варіант**, для якого характерні **максимальні вияви всіх клінічних ознак ГСПП**: ожиріння ІІІ ступеня, підвищений апетит, головний біль, транзиторна АГ, лікворно-гіпертензивний синдром, часто з дienceфальними чи вегетосудинними кризами, ангіопатія сітківки, багряні та багряно-ціанотичні або яскраво-рожеві стрії, *acanthosis nigricans*; прискорений ріст («стрибок росту»), раннє статеве дозрівання; часто — дифузний нетоксичний зоб; справжня гінекомастія у хлопців, порушення менструального циклу (часто з ювенільними матковими кровотечами) і мастопатія в дівчат; порушення толерантності до вуглеводів.

**Другий — варіант із провідним симптомом ожиріння**, характеризується ожирінням переваж-

но II—III ступеня, нормальним або уповільненим статевим дозріванням, нормальним АТ, підвищенням апетиту і спраги, поодинокими тонкими рожевими чи білястими стріями або «змішаними» стріями. Такі пацієнти потребують додаткових обстежень з метою заперечення аліментарно-конституційного ожиріння.

**Третій** — варіант із **провідним симптомом АГ**, за якого спостерігається стійка АГ, прискорене або нормальне статеве дозрівання, помірне ожиріння I—II ступеня або надлишкова (іноді нормальна) маса тіла, головний біль, часто — лікворно-гіпертензивний синдром, ангіопатія сітківки, тонкі рожеві або білясті стрії. Пацієнти з такою формою синдрому потребують додаткових обстежень з метою заперечення первинної АГ.

**Четвертий — стерта форма** — варіант, для якого характерна надлишкова маса тіла або ожиріння I ступеня, часто — нормальна маса тіла; головний біль, емоційна лабільність, ознаки ВСД; «змішані» стрії; дифузний нетоксичний зоб I—II ступеня; нормальні або уповільнені темпи статевого розвитку, справжня гінекомастія у хлопців або мастопатія в дівчат, порушення менструального циклу в дівчат, часто з ювенільними матковими кровотечами; нормальний АТ або транзиторна АГ.

Усі клінічні варіанти об'єднують скарги на головний біль, смуги розтягнення (стрії) різного кольору та інтенсивності, збільшення маси тіла, а також порушення статевого розвитку з різними симптомами (порушення менструального циклу в дівчат та гальмування статевого розвитку, часто з гінекомастією, у хлопців), психоемоційна лабільність із симптомами ВСД і підвищенням АТ.

Симптоми ДГ повністю залежать від клінічної форми патології та від стадії, тяжкості вияву й перебігу патологічного процесу. У деяких хворих ДГ виявляється кризовими станами, переважно у вигляді симпато-адреналових або вагоінсулярних кризів.

При симпато-адреналовому кризі починається сильний головний біль, серцебиття, пульс підвищується до 110—140 за 1 хвилину, кінцівки стають холодними з онімінням, АТ підвищується до 150/90—180/110 мм рт. ст., виникає біль у ділянці серця, озноб, може бути підвищення температури тіла до 38—39 °. У хворих з'являється руховий неспокій, гіперкінезія і страхи, зокрема страх смерті.

Вагоінсулярний криз починається з млявості, апатичності і тривожного настрою. Відмічається почервоніння обличчя, зниження пульсу і АТ, з'являються і посилюються пітливість, перистальтика кишечника та біль у животі. Іноді спостерігається блідість шкіри, задишка, уповільнене дихання. У дітей такий криз триває від 5 до 20 хвилин, зрідка може продовжуватися кілька годин. Після кризу настає загальна слабкість, млявість, пітливість, головний біль і відчуття страху.

У дітей та підлітків можуть бути і змішані кризи, які мають симптоми, притаманні обом за-

значеним станам, особливо при тяжкому перебігу ДГ, що прогресує.

Порушення терморегуляції при ДГ переважно трапляється в дітей та підлітків, залежить від емоційного і фізичного напруження і, як правило, супроводжується кризами з різким підвищенням температури тіла до 39—40 °. Підвищення температури відбувається на тлі тривалої гіпертермії. У разі гіпоталамічних порушень терморегуляції вранці температура зазвичай підвищена, а ввечері знижується. При цьому ефект від прийому жарознижувальних препаратів відсутній.

Порушення терморегуляції при ДГ може виявлятися постійною мерзлякуватістю й нетерпимістю щодо протягів та холоду. З цієї причини такі пацієнти намагаються тепліше одягтися, зігрітися, приймають гарячі ванни й зачиняють кватирки.

Іноді відмічається ДГ з епілепсією («гіпоталамічна епілепсія»), що супроводжується нападами, які можуть тривати добу чи кілька діб. Перш за все з'являється нестерпний біль у серці, який доповнюють лабільність АТ, тремор кінцівок, підвищення температури тіла. Такий напад майже неможливо коригувати ліками.

Зрідка гіпоталамічна дисфункція перебігає з різноманітними психічними розладами, що виявляються панічними атаками, депресивними станами, нав'язливими ідеями, безпідставною тривогою, страхами, сплутаністю свідомості, нападами агресії, синестопатією, галюцинаціями та маренням. Часто порушуються фази сну.

## Діагностика

Складність діагностики ДГ полягає в тому, що симптоми хвороби неспецифічні, виявляються як симптоми ВСД або НЦД. Тому хворі спочатку звертаються до невролога чи кардіолога.

Діагностика ДГ ґрунтується на даних анамнезу, клінічних виявах захворювання, даних обстеження суміжних спеціалістів (невролога, окуліста, кардіолога та ін.), загальних клінічних та спеціальних біохімічних і гормональних дослідженнях з обов'язковим проведенням стандартного глюкозотолерантного тесту. Також часто необхідне визначення біологічного (кісткового) віку за рентгенограмами кистей рук у прямій проекції. За необхідності чи за рекомендацією невролога виконують реоенцефалографію, Ехо-енцефалографію, комп'ютерну томографію (КТ) або магнітно-резонансну томографію (МРТ) головного мозку.

Клінічні симптоми ДГ зазвичай неспецифічні, але досить характерні: підвищений апетит, головний біль, підвищена втомлюваність, погана концентрація уваги, зниження пам'яті, емоційна лабільність та інші скарги, характерні для ВСД; ожиріння I—IV ступеня (переважно диспластичне) або надлишкова маса тіла (може бути й нормальна маса тіла), транзиторна чи постійна АГ, лікворно-гіпер-

Таблиця 3  
Показники інсулінорезистентності

| Показники ІР                                     | Методи визначення   | Інтерпретація  |
|--|---|--|
| С-пептид<br>(Connected-peptid)                   | Визначають концентрацію у крові   | Підвищення — при ІР (та при інсуломі)  |
| Індекс НОМА-ІР<br>(Homeostatic Model Assessment) | Визначають за формулою:<br>концентрація глюкози в плазмі крові натще<br>(ммоль/л) × концентрація інсуліну в плазмі<br>крові натще (мкОд/л) : 22,5 | Норма — до 2,5;<br>більше 2,5 свідчить про ІР                                    |
| Індекс F. Саго                                   | Визначають за формулою:<br>концентрація глюкози в плазмі крові натще<br>(ммоль/л) : концентрація інсуліну в плазмі<br>крові натще (мкОд/л)        | Норма — 0,33 (0,29—0,36);<br>0,28 і менше або більше ніж 0,36<br>свідчить про ІР |

тензивний синдром, часто з дienceфальними чи вегетосудинними кризами, ангіопатія сітківки; багрянні, багряно-ціанотичні, яскраво-рожеві, білі або «змішані» стрії, часто — гіперпигментація (acanthosis nigricans) у пахвових западинах (аксиллярних ділянках) на тлі ІР; прискорений ріст («стрибок росту»), раннє статеве дозрівання, переважно в дівчат, і затримка статевого дозрівання у хлопців; часто — дифузний нетоксичний зоб; справжня гінекомастія у хлопців, порушення менструального циклу (часто з ювенільними матковими кровотечами) і мастопатія і часто — гірсутний синдром у дівчат.

Ожиріння на тлі ДГ діагностують при збільшенні маси тіла за рахунок жирової тканини на 10 % і більше від максимального показника для цього зросту, віку і статі:

- ожиріння I ступеня — перевищення маси тіла на 10–25 %;
- ожиріння II ступеня — перевищення маси тіла на 26–49 %;
- ожиріння III ступеня — перевищення маси тіла на 50–99 %;
- ожиріння IV ступеня — перевищення маси тіла на 100 % і більше.

Як уже було зазначено, у дітей та підлітків при закритих епіфізарних зонах росту ступінь ожиріння визначають за ІМТ:

- ІМТ > 18,5, але < 24,9 кг/м<sup>2</sup> = нормальна маса тіла;
- ІМТ > 25,0, але < 29,9 кг/м<sup>2</sup> = надлишкова маса тіла;
- ІМТ > 30,0, але < 34,9 кг/м<sup>2</sup> = ожиріння I ступеня;
- ІМТ > 35,0, але < 39,9 кг/м<sup>2</sup> = ожиріння II ступеня;
- ІМТ > 40,0, але < 45,9 кг/м<sup>2</sup> = ожиріння III ступеня;
- ІМТ > 45,0 кг/м<sup>2</sup> = ожиріння IV ступеня.

Для оцінки типу ожиріння використовують індекс пропорційності — співвідношення обводу талії і обводу стегон (см). Якщо цей індекс перевищує 0,9, діагностують абдомінальний тип ожиріння. Цей тип переважає у 15–17-річних хворих і відмічається майже у 74 % пацієнтів з ожирінням. Однак на початку пубертації цей тип ожиріння відмічається вдвічі рідше.

Біохімічне обстеження передбачає визначення концентрації електролітів, глюкози, глікозильованого гемоглобіну, сечовини, креатиніну, печінкових проб, ЗХС та всього спектра ліпідів.

Гормональне обстеження означає визначення у крові концентрації кортизолу, Прл, ДГЕАс (DHEAs) С-пептиду, імунореактивного інсуліну та індексу НОМА — ІР (індексу Саго); лептину; ТТГ, вільних Т<sub>3</sub> і Т<sub>4</sub>, ЛГ, ФСГ, ІФР-1, серотоніну, а в добовій сечі — ДА, вільного кортизолу, екскреції сумарних 17-кетостероїдів (17-КС), 17- і 11-оксикортикостероїдів (17-ОКС, 11-ОКС), катехоламінів (КА), мелатоніну. За наявності порушень статевого розвитку необхідно визначити рівень гонадотропінів і статевих гормонів: загального і вільного тестостерону у хлопців та естрадіолу і прогестерону в дівчат. У хлопців з істинною гінекомастією додатково, крім основних обстежень, визначають концентрацію естрадіолу в крові і статевий хроматин (за показаннями — каріотип).

Майже у третини хворих відмічається «сплюснена» (гіперінсулінемічна) крива, а також часто діагностують порушення толерантності до вуглеводів, особливо при типовому клінічному варіанті ДГ, і саме в цих хворих індекс ІР (НОМА-ІР) сягає максимальних значень (більше 5,0), хоч і при інших варіантах захворювання він значно перевищує нормативний показник. Оскільки немає єдиного показника для визначення ІР, то наявність ІР визначають за допомогою кількох критеріїв: показників С-пептиду, індексу ІР (НОМА-ІР) та індексу CARO (табл. 3).

Пацієнтам з ДГ показане ультразвукографічне обстеження щитоподібної залози, печінки, підшлункової залози, нирок, ННЗ, а при клінічних показаннях — УЗД серця й судин.

За необхідності проведення диференційного діагнозу зі спадковими синдромами, які супроводжуються ожирінням та ІР (синдроми Прадера — Віллі, Лоуренса — Муна, Барде — Бідля, Коена та ін.), показана консультація генетика і додаткові спеціальні обстеження таких пацієнтів [25, 26].

Під час додаткового обстеження виявляють зміни очного дна у вигляді ангіопатії сітківки, особливо при стійкій АГ, а іноді й порушення регуляції внутрішньоочного тиску; ознаки внутрішньочерепної гіпертензії (за рентгенограмами черепа); підвищений біологічний вік.

Клінічні й біохімічні лабораторні тести виявляють порушення вуглеводного та ліпідного обміну. За даними О.І. Плехової та співавт. (2005), для таких хворих найхарактерніша дисліпопротеїнемія IV типу (за класифікацією Fredrickson):

- підвищення концентрації ТГ;
- підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ);
- нормальний рівень ЗХС;
- підвищення рівня холестерину ЛПНЩ.

Рідше виникає дисліпопротеїнемія II-A типу, коли підвищуються ЛПНЩ з помірним збільшенням ЗХС при збереженні нормальних показників ТГ. У кожного п'ятого хворого спостерігається гіпоальфахолестеринемія, тобто ізольоване зниження холестерину ЛПВЩ, що слугує самостійним чинником ризику розвитку атеросклерозу.

За даними О.І. Плехової та співавт. (2005), у хворих з ДГ виникають порушення обміну білків сполучної тканини: підвищується активність еластази навіть за відсутності смуг розтягнення. Висока активність еластази спостерігається за умов активності патологічного процесу, при ремісії вона нормалізується. Активність колагенази підвищується майже у 2,5 разу, але за наявності смуг розтягнення на шкірі, і може бути критерієм вираженості активності процесу та прогнозу перебігу патологічного стану, що можна використовувати як ранній додатковий критерій диференційної діагностики, особливо при стертому клінічному варіанті ДГ.

Гормональні дослідження дають змогу виявити помірно підвищену секрецію АКТГ, ЛГ, ФСГ та більш виражене підвищення рівня кортизолу, С-пептиду, імунореактивного інсуліну, лептину, серотоніну, екскреції 17-ОКС (11-ОКС) і 17-КС з добовою сечею. Концентрація СТГ і ТТГ у сироватці крові може бути помірно підвищеною або в межах норми, як і інших гормонів. У деяких хворих виявляється підвищення секреції вільного трийодтироніну і помірне підвищення вільного тироксину. Концентрація мелатоніну тісно пов'язана з клінічними виявами ДГ, і при рецидивному перебігу показники цього гормону залишаються низькими навіть у 15–18-річних хворих.

Ультрасонографічне обстеження, а також КТ чи МРТ показують, що контури ННЗ нормальної форми та розмірів. У деяких хворих виявляється помірне збільшення об'єму щитоподібної залози, але структурних змін її тканини, як правило, не буває, за винятком поєднаної патології (наприклад, з автоімунним тиреоїдитом).

## Диференційна діагностика

Диференційну діагностику проводять спочатку з хворобою і синдромом Іценка — Кушинга, з екзогенно-конституційним ожирінням, з первинною АГ, з ЦД, а в дівчат-підлітків — із первинним СПКЯ (синдромом Штейна — Левенталю). У деяких випадках, особливо за наявності гіперандрогенії чи затримки статевого розвитку або вираженої АГ, диференційну діагностику проводять ще й з іншими ендокринними хворобами, зокрема з неklasичними формами вродженої дисфункції кори ННЗ (дефіцит ферменту 21-гідроксилази, 11 $\beta$ -гідроксилази, 17 $\alpha$ -гідроксилази), з гіперальдостеронізмом, з неklasичною гіпертензійною формою первинного гіпотиреозу, з аденомою гіпофіза чи пролактиномою, із хронічними захворюваннями печінки або з вродженим підвищенням активності ферменту 5 $\alpha$ -редуктази чи з іншими вродженими патологіями, що мають аналогічні клінічні вияви.

Диференціацію здійснюють передовсім за клінічними ознаками й за даними біохімічних і гормональних обстежень з додатковим обстеженням суміжних спеціалістів і, за необхідності, проведенням функціональних тестів «стимуляції» чи «пригнічення»: глюкозотолерантного тесту, «малої» дексаметазонової проби (або «нічного» дексаметазонового тесту) і тесту з 1-24АКТГ («Синактен» короткої дії).

Клініко-лабораторні ознаки ДГ наведені в табл. 4 і 5.

З метою диференційної діагностики ДГ і виявлення латентного ЦД виконують стандартний глюкозотолерантний тест. У пацієнтів з ДГ зазвичай спостерігається «сплощена» глікемічна крива. Однак за наявності супутньої патології у хворих з ДГ можуть бути і хибні показники глюкозотолерантного тесту.

Нетипові цукрові криві можуть виявлятися при різних клінічних станах, зокрема за наявності розладів випорожнення шлунка та всмоктування в кишечнику; у стані гіпотрофії, нефрозу. У разі гіпертиреозу відбувається швидке виражене зростання глікемії, можлива глюкозурія та відносно швидке повернення до норми; помітна гіпоглікемічна фаза. За наявності гіпотиреозу крива сплющена, пік глікемії настає пізніше, ніж у нормі; можливий період гіпоглікемії. При ураженнях печінки — низький вихідний рівень цукру крові, відносно високе зростання з'являється повільно (через 1 годину), і повільне повернення до вихідного рівня. За наявності гіпофункції гіпофіза криві сплющені та низькі. У разі хвороби Іценка — Кушинга і при гіперфункції гіпофіза цукрова крива подібна до діабетичної.

Такі пацієнти потребують додаткового обстеження, наприклад, визначення НbA1с.

Таблиця 4  
Диференційний діагноз ДГ із хворобою і синдромом Іценка — Кушинга

| Критерії діагностики               | Хвороба Іценка—Кушинга                                      | ДГ   | Синдром Іценка—Кушинга                                      |
|------------------------------------|---|--|---|
| Ріст                               | Уповільнений (відстає)                                      | Нормальний або випереджає паспортний   | Уповільнений (відстає)                                      |
| Кістковий вік                      | Відстає від паспортного                                     | Нормальний або випереджає паспортний   | Нормальний (іноді відстає від паспортного)                  |
| Статевий розвиток                  | Затриманий  | Випереджає паспортний, нормальний або затриманий                             | Нормальний  |
| АТ                                 | Стойка гіпертензія  | Транзиторна АГ або нормальний АТ   | Стойка АГ   |
| Ожиріння                           | Диспластичне, матронізм                                     | Диспластичне або пропорційне   | Диспластичне, матронізм                                     |
| Апетит                             | Знижений  | Підвищений   | Знижений або нормальний                                     |
| Симптоми гіперандрогенії           | Характерні  | Іноді відмічаються   | Часто, виражені   |
| Тест толерантності до глюкози      | Діабетоїдна крива/<br>Порушення толерантності до вуглеводів | Порушення толерантності до вуглеводів або гіперінсулінічна (сплошена) крива  | Діабетоїдна крива/<br>Порушення толерантності до вуглеводів |
| Глікозильований гемоглобін (HbA1c) | Норма або підвищений  | Норма  | Норма   |
| Кортизол у крові зранку            | Підвищений у 1,5–3 рази                                     | Відсутній добовий ритм секреції: зранку помірно підвищений, увечері знижений | Підвищений у 2–3 рази                                       |
| Вільний кортизол добової сечі      | Підвищений у 1,5–2 рази                                     | Переважає нормальний, іноді помірно підвищений                               | Підвищений у 2–3 і більше разів                             |
| АКТГ                               | Підвищений, рідко нормальний                                | Нормальний або помірно підвищений  | Знижений  |
| ДГЕАс                              | Підвищений  | Помірно підвищений   | Підвищений  |
| Калій у крові                      | Знижений  | Нормальний   | Знижений  |
| Натрій у крові                     | Підвищений  | Нормальний   | Підвищений  |
| Хлор у крові                       | Підвищений  | Нормальний   | Підвищений  |
| Холестерин                         | Норма або знижений  | Помірно підвищений   | Норма   |
| Дофамін дової сечі                 | Нормальний, іноді підвищений                                | Знижений (або на нижній межі норми)  | Підвищений  |
| Серотонін                          | Норма   | Підвищений   | Норма   |
| С-пептид                           | Часто підвищений, може бути нормальний або знижений         | Підвищений, іноді нормальний   | Часто підвищений  |
| Індекс НОМА-IR;<br>Індекс Caro     | Частіше нормальний, іноді підвищений                        | Частіше підвищений, іноді нормальний   | Нормальний  |
| Прл                                | Норма, іноді помірно підвищений                             | Помірно підвищений або високо-нормальний                                     | Норма   |
| СТГ, ІФР-1                         | Норма або знижені   | Помірно підвищені або ближче до верхньої межі норми                          | Норма   |
| Лептин                             | Норма   | Підвищений, іноді нормальний   | Норма   |
| «Мала» проба з дексаметазоном      | Негативна   | Позитивна  | Негативна   |
| «Нічний» дексаметазоновий тест     | Негативний  | Позитивний   | Негативний  |
| УЗД ННЗ                            | Двобічне збільшення   | Нормальний   | Однобічне збільшення/<br>візуалізується пухлина             |
| МРТ (КТ) ННЗ                       | Двобічне збільшення   | Норма  | Новоутворення в надниркових залозах                         |

Під час проведення «малого» або «нічного» дексаметазонового тесту необхідно зважати на вживання пацієнтом лікарських препаратів (барбітуратів, індометацину, фенітоїну, рифампіцину, карбамазепіну, мепробамату), які впливають на показ-

ники гормонів ННЗ і верифікацію дексаметазонового тесту з можливим отриманням хибно-негативного результату.

Для диференційної діагностики гіперандрогенії при ДГ і неklasичних формах вродженої дисфунк-

Таблиця 5  
Диференційна діагностика ДГ та екзогенно-конституційного ожиріння

| Клінічна ознака                                  | ДГ   | Аліментарно-конституційне ожиріння                                       |
|--|--|--|
| Строк маніфестації                               | У перед- та пубертатному віці  | З раннього віку  |
| Розподіл підшкірно-жирового шару                 | Диспластичний: переважно на животі, грудній клітці, тулубі, у ділянці 7-го шийного хребця; іноді пропорційний  | Пропорційний   |
| Зміни шкіри                                      | Колір мармурово-ціанотичний, ділянки гіперпигментації, гіперкератозу; вертикальні і горизонтальні багряні, рожеві, блідо-рожеві, білясті тонкі стрії | Не змінена   |
| Кістковий вік                                    | Частіше випереджає паспортний вік (на 1–2 роки) або збігається з паспортним  | Збігається з паспортним  |
| Статевий розвиток                                | У дівчат частіше прискорений; у хлопців частіше затриманий, іноді нормальний   | Нормальний; іноді незначна затримка                                      |
| АТ   | Залежно від варіанта ДГ – нормальний АТ або транзиторна чи стійка АГ   | Нормальний   |
| Апетит   | Підвищений   | Підвищений   |
| Головний біль                                    | Є  | Відсутній  |
| Ознаки лікворної гіпертензії                     | Є  | Відсутні   |
| Стандартний глюкозотолерантний тест              | Гіперінсулінімічна («сплошена») крива або порушення толерантності до вуглеводів  | Нормальна глікемічна крива   |
| C-пептид, імунореактивний інсулін крові          | Частіше підвищені, у деяких випадках нормальні   | Нормальні або помірно підвищені  |
| Індекс HOMA-IR, Індекс Caro                      | Частіше підвищені  | Переважно нормальні  |
| Кортизол сироватки крові                         | Частіше підвищений чи відповідає верхній межі норми, іноді нормальний (порушений добовий ритм секреції: уранці підвищений, увечері знижений)         | Збігається з показниками вікових норм                                    |
| Кортизол добової сечі                            | Норма  | Норма  |
| Екскреція сумарних 17КС, 17ОКС (11-ОКС) із сечею | Підвищена чи відповідає верхній межі норми   | Збігається з показниками вікових норм                                    |
| Альдостерон плазми крові                         | Підвищений   | Збігається з показниками вікових норм                                    |
| Серотонін крові                                  | Підвищений   | Норма  |
| Холестерин крові                                 | Частіше – дисліпопротеїнемія IV типу: нормальний ЗХС на тлі підвищених ТГ та ХС ЛПНЩ, іноді помірно підвищені  | Частіше ЗХС підвищений, іноді нормальний на тлі підвищених ТГ та ХС ЛПНЩ |

ції кори ННЗ застосовують стимуляційний тест з АКТГ короткої дії.

### Лікування

Сучасні технології лікування ДГ спираються на світовий досвід виявлення етіопатогенетичних особливостей патології з урахуванням перш за все змін гормонального балансу та особливостей клінічних виявів цих змін. Однак необхідно зауважити, що рандомізованих досліджень ефективності такої терапії не проводили.

Лікування ДГ комплексне, з проведенням базової терапії для будь-якого клінічного варіанта хвороби та з лікуванням ожиріння чи надлишкової маси тіла залежно від етіопатогенетичних аспектів їх розвитку, а також додаткова корекція метаболічних і гормональних порушень.

### Основні принципи лікування ДГ у дітей та підлітків

1. Нормалізація режиму дня – праці та відпочинку.
2. Санація вогнищ хронічної інфекції; лікування хронічних автоімунних захворювань неендокринного генезу.
3. Базова терапія:
  - дегідратаційна (іноді сульфат магнію 25 % внутрішньом'язово);
  - препарати, що нормалізують ДА і ГАМК: вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub>, препарати магнію, адеметіонін;
  - цереброваскулярна (з відновленням активності нейротрансмітерів);
  - антиоксидантна (насамперед жиророзчинні вітаміни D і А);
  - препарати, що нормалізують метаболічні процеси;
  - гепатотропна.
4. Лікування ожиріння:

- а) нормалізація режиму харчування (шестиразове харчування з обов'язковою другою вечерею о 21.00–21.30 білковою їжею);
- б) гіпокалорійна дієта (корекція вмісту жирів);
- в) дозовані фізичні навантаження (50–60 хвилин на добу);
- г) етіопатогенетичні препарати:
  - 1) засоби для зниження апетиту:
    - при інсулінорезистентності — бігуаніди (метформіну гідрохлорид) 3–6 міс; натуральний комбінований препарат «Стифімол» (1 міс, курсами); неселективні агоністи дофамінових рецепторів (бромокриптин) у мінімальних дозах, 2–6 міс);
    - при лептинорезистентності — препарати альфа-ліпоєвої кислоти; жиророзчинні вітаміни D і A; препарати тритурації Мадара («Цефамадар») 3–6 міс;
  - 2) засоби для зниження всмоктування жирів у кишечнику:
    - «Орлістат» 3–4 тиж (обмежене використання в підлітків, до підліткового віку не застосовують);
    - клітковина (після 15 років).
4. Додаткова терапія (симптоматична):
  - а) при гіпертензії:
    - седативні (фітопрепарати);
    - селективні β-адреноблокатори (2–3 міс);
    - блокатори (неселективні або селективні) альдостеронових рецепторів: спіронолактон або еплеренон;
    - не застосовують антагоністи кальцієвих каналів і препарати раувольфії.
  - б) при гіперліпідемії, гіперхолестеринемії:
    - препарати α-ліпоєвої кислоти;
    - риб'ячий жир (у капсулах) або жиророзчинні вітаміни D і A в максимальних дозах, тривало;
    - фітостатини (обмежене застосування);
  - в) для нормалізації екскреції мелатоніну та синтезу й секреції ЛГ і ФСГ:
    - метіонін (курсами, 3 тиж) або таурин;
    - фолієва кислота (курсами, 2–3 тиж);
    - препарати сульфату цинку;
    - неселективні або селективні агоністи дофамінових рецепторів (у малих дозах, 2–6 (іноді до 12) міс).

Базова медикаментозна терапія за всіх варіантів ДГ передбачає проведення дегідратаційних заходів із застосуванням «Діакарбу» чи фуросеміду перорально паралельно з прийомом препаратів калію (3–4-денними курсами протягом 3 тиж 3–4 рази на рік), а при АГ і при багряних чи синюшних виражених стріях на шкірі — 25 % розчину сульфату магнію по 5 мл 1 раз на добу внутрішньом'язово.

Для нормалізації синтезу й функції нейротрансмітерів (ДА, ГАМК, серотонін, ацетилхолін тощо) як базова патогенетична терапія показані препарати ГАМК та вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub>, а також жиророзчинні

вітаміни D і A з метою поновлення й нормалізації «зворотного зв'язку» між ЦНС, гіпоталамо-гіпофізарною системою та периферичними ендокринними залозами.

Обов'язково рекомендується обмежити вживання кухонної солі (менше 3 г на добу) і рідини (до 1,0–1,5 л на добу для підлітків і до 0,7–0,8 л на добу для дітей допубертатного віку).

У разі виявлення дискінезії жовчовивідних шляхів, хронічного гепатохолангіту, стеатогепатозу, які часто супроводжують ДГ, призначають гепатотропні й жовчогінні препарати, фітопрепарати і спеціальні трав'яні чаї, які застосовують при хворобах печінки й жовчовивідних шляхів.

За наявності цереброваскулярної патології та лікворно-венозної дисциркуляції призначають препарати, які покращують церебральний кровообіг, метаболічні процеси та підтримують ЦНС (препарати ГАМК, піритинолу гідрохлорид, препарати магнію, калію (оротат калію), мілдронат, рибоксин) у середніх вікових дозах протягом 3–4 тиж.

Одна з проблем лікування ожиріння у хворих з ДГ — наявність у них підвищеного апетиту, який зумовлений інсуліно- та лептинорезистентністю як чинниками регуляції апетиту й центрами насиченості в головному мозку. Відчуття голоду в цих пацієнтів часто призводить до психоемоційного напруження, депресії і може закінчитися достроковим припиненням дієти.

Першочергова мета лікування ожиріння чи надлишкової маси тіла — це зупинка процесу збільшення цієї маси та її поступове довгострокове зменшення. Досягнення цієї мети можливе за умов нормалізації харчової поведінки, застосування гіпокалорійної дієти та дозованих фізичних навантажень. Так як харчова поведінка є більш соціальною і сімейною проблемою, то до її вирішення необхідно залучати не лише підлітка з ДГ, а й батьків та членів усієї сім'ї [9]. Їм необхідно роз'яснити умови режиму харчування (п'яти- чи шестиразове харчування з обов'язковими другим сніданком і другою вечерею, під час яких слід з'їдати невелику кількість білкових продуктів, наприклад, 1 склянку кефіру, чи 1 відварене яйце, чи 1–2 столові ложки сиру), правила прийому їжі та детально пояснити принципи корекції складових і калорійності продуктів, а також переконати, що голодування протипоказане. Увечері бажано здійснити прогулянку чи зайнятися спортом (краще ігрові чи легкоатлетичні види спорту) або спортивними чи бальними танцями. Фізичні навантаження мають бути дозованими і тривати 50–60 хвилин на добу, тому що фізичні перевантаження призводять до підвищення активності ННЗ з гіперкортизолемією і подальшим прогресуванням ДГ.

Гіпокалорійна дієта (редукована за жирами) має бути досить різноманітною, з обов'язковим уживанням продуктів з великим вмістом клітко-

вини й вітамінів та збалансованою за співвідношенням білків, жирів і вуглеводів (білки — 20–25 %, жири — менше 30 % (переважно ненасичені), вуглеводи — 50–55 % добового раціону). Відомо, що для зниження маси тіла на 0,5–1,0 кг за тиждень необхідно зменшити калораж їжі на 500–1000 ккал/добу. Для підлітка з ожирінням калораж їжі не має перевищувати 1500–1700 ккал/добу. Обмеження набору продуктів має бути поступовим. Також необхідно зменшувати кількість їжі, ужитої за раз, тобто порції.

До сьогодні медикаментозні схеми лікування підвищеного апетиту при ДГ, незважаючи на велику кількість фармацевтичних препаратів, залишаються недостатньо ефективними, а можливості ендокринологів-педіатрів досить обмежені. У педіатричній практиці протипоказане застосування аноректиків центральної дії, тому що вони можуть викликати небажані психотичні ефекти та ускладнювати функціонування інших органів. Препарати, які блокують всмоктування жирів у кишечнику й завдяки цьому ефективно знижують масу тіла («Орлістат»), порушують всмоктування і поліненасичених жирних кислот та жиророзчинних вітамінів, особливо вітамінів D і A, що в разі тривалого прийому призводить до їх дефіциту, провокує рецидив гормонального дисбалансу з посиленням ІР, ЛР та ожиріння і в цілому шкідливо впливає на організм дитини чи підлітка.

За несприятливого (прогресивного або рецидивного) перебігу ДГ при ожирінні та з клінічними виявами й лабораторно підтвердженою ІР доцільне призначення препаратів групи бігуанідів (метформіну гідрохлориду), що дозволені для застосування в дітей (із 3-х років) та підлітків у початковій дозі 500 мг на добу (у деяких випадках 250 мг на добу), за два прийоми (з інтервалом 10,5–12 годин), з подальшим підвищенням дози, за необхідності, до 1500 мг на добу. Курс лікування становить 3–6 міс (іноді довше) під контролем клініко-лабораторного й гормонального обстеження та з обов'язковим визначенням показників ІР.

За даними С.Д. Gibson і W. Karmally та співавт. (2012), патогенетично обґрунтоване призначення неселективних агоністів дофамінових рецепторів — бромокриптину в мінімальних дозах протягом 2–6 міс (іноді довше) або селективних агоністів ДА — карбеголіну в мінімальних дозах протягом 12–24 міс і довше [5, 12] — для нормалізації рівня ДА і, як наслідок, налагодження синтезу й секреції Прл, лептину, ліквідації ІР та виявів ДГ і нормалізації маси тіла.

Дискусійним залишається питання про застосування в разі підвищення показників лептину та серотоніну за активації САС селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, які мають центральний подвійний механізм дії. Такі препарати дозволено приймати з 18 років у малих дозах і коротким курсом (2–3 тиж) у

виняткових випадках — при тяжкому перебігу ДГ, що супроводжується ожирінням ІV ступеня, за умови нормальних показників глікемії, печінкових проб і нормалізації показників ліпідограми. Тому селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну сучасний дитячий ендокринолог не використовує.

У разі негативних змін ліпідограми крові, особливо за відсутності позитивних змін у клінічних виявах ДГ і нормалізації ліпідного спектра крові, можна короткими курсами (10–15 діб) і в невеликій дозі (1/2–1 таблетка на добу) застосовувати препарати, які блокують всмоктування жирів у кишечнику.

Хлопцям і дівчатам підліткового віку з прискореним статевим розвитком та виявами гіперандрогенії, з транзиторною чи постійною АГ, коли виявляється помірне підвищення концентрації андрогенів ННЗ і прогестерону у крові, призначають неселективні блокатори альдостеронових рецепторів — спіронолактон по 150–200 мг на добу курсами до 6–8 тиж і більше.

На тлі дисліпідемії, ЛР та ІР показане призначення препаратів  $\alpha$ -ліпоєвої кислоти в дозі 300–600 мг перорально 1 раз на добу протягом 1 міс. Після закінчення курсу лікування необхідний контроль ліпідограми крові.

З метою нормалізації секреції ЛГ, ФСГ і корекції сезонних та вікових порушень синтезу мелатоніну (при зниженій його секреції) показаний прийом фолієвої кислоти в максимальних вікових дозах (курсами, по 2–3 тиж) та метіоніну (курсами, протягом 3 тиж). Метіонін сприяє формуванню нічного піку екскреції мелатоніну й нормалізації САС і ДА, а також відновлює порушений фолатний цикл в організмі.

За наявності дифузного нетоксичного зоба призначають препарати йодиду калію протягом 6 міс або довше, а в разі відсутності позитивної динаміки лікування або за наявності субклінічного гіпотиреозу рекомендоване призначення препаратів левотироксину у вікових дозах.

При АГ у хворих з ДГ перш за все необхідно призначити седативні фітопрепарати, змінюючи їх (курсами, 3–4 тиж), протягом тривалого часу (до 3 міс). Якщо шляхом комплексного лікування протягом 3–4 міс неможливо досягнути нормалізації АТ і у хворих немає брадикардії, рекомендується призначення препаратів із групи селективних  $\beta$ -адреноблокаторів, а саме небівололу, або блокаторів імідазолінових рецепторів, тому що ці препарати не здійснюють негативного впливу на ліпідний і вуглеводний обмін, що дає змогу застосовувати їх у підлітків з ІР. Лікування починають з мінімальних доз (1,25 мг/добу) і за необхідності поступово підвищують дозу до 5 мг на добу. Селективні  $\beta$ -адреноблокатори застосовують до досягнення стійкої нормалізації АТ, але не довше ніж 2 міс.

З метою нормалізації АТ недоцільно призначати препарати з групи антагоністів кальцієвих каналів. Застосування препаратів раувольфії протипоказане, тому що вони пригнічують ДА і, як наслідок, спричиняють розвиток гіперпролактинемії, яка і так часто є основним патогенетичним аспектом розвитку АГ, атеросклерозу, ІХС на тлі ДГ.

Під час комплексної терапії ДГ протягом 6–12 міс клініко-гормональний стан хворих значно покращується, і в подальшому їм призначають підтримувальну та профілактичну терапію.

У пацієнтів із тяжкою формою ДГ та при несприятливому рецидивному перебігу хвороби доцільно повторювати курси комплексної терапії кілька разів протягом кількох років до нормалізації стану й досягнення стійкої ремісії.

Критерії ефективності лікування:

- Регресія клінічних виявів ДГ або їх відсутність; нормалізація антропометричних показників, особливо показників маси тіла; відсутність рецидиву хвороби і збільшення маси тіла.
  - Позитивна динаміка або нормалізація метаболічних і гормональних показників, особливо вуглеводного й ліпідного обміну.
- Диспансерний нагляд:
- При прогресивному перебігу захворювання потрібна консультація ендокринолога й біохімічно-гормональне обстеження, а також обстеження суміжних спеціалістів (невролога, окуліста, кардіолога) за показаннями з проведенням додаткового обстеження 1 раз на 3–4 міс.
  - При стабільному перебігу ДГ — консультація ендокринолога й гормональне обстеження та консультація невролога й окуліста 1 раз на рік.

## Профілактика

Запобігання ДГ передбачає збалансований режим життя з нормалізацією відпочинку і сну, адекватне

і збалансоване якісне харчування, а також дозовані фізичні навантаження. Дітям і підліткам із групи ризику необхідно додатково профілактично, особливо в осінньо-зимово-весняний період, призначати курсами вітаміни В<sub>1</sub> і В<sub>6</sub> та жиророзчинні вітаміни D і А або риб'ячий жир (у желатинових капсулах).

Для підтримання стабільної ремісії ДГ доцільно 1 раз на рік проводити протирецидивне лікування (базову терапію). При прогресивному перебігу захворювання з різними клінічними виявами комплексне лікування необхідно повторювати кожних 6 міс.

## Висновки

Отже, ДГ — це самостійне нейроендокринне захворювання дітей та підлітків переважно пубертатного віку, яке сьогодні все частіше виникає в дітей допубертатного віку. ДГ має поліморфні клінічні вияви, значною мірою зумовлені станом гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводить до порушення майже всіх ланок ендокринної регуляції та формування серії метаболічних розладів навіть на ранніх стадіях статевого дозрівання. Тому першочергове завдання ендокринолога — виявлення ДГ у дітей та підлітків і ретельне їх обстеження для визначення гормональних і метаболічних порушень з метою своєчасного призначення адекватної комплексної терапії. Пацієнти з ДГ потребують ретельного диспансерного спостереження для запобігання прогресуванню патології та виникненню у старшому віці різноманітних ускладнень, таких як ЦД 2 типу, атеросклероз, гіпертонічна хвороба та безпліддя, що призводять до інвалідизації та скорочення життя людини, а також з метою поліпшення й нормалізації якості життя хворих з гіпоталамічною дисфункцією.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Боцюрко В.И. Гипоталамический синдром // 100 избранных лекций по эндокринологии (второй выпуск) / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова, Н.А. Кравчун, И.М. Ильиной. — Харьков: «С.А.М.», 2014. — 1000 с. — С. 776–781.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Гипоталамический синдром // Врач. — 2000. — № 4. — С. 12–14.
3. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Кулик О.Ю., Якушко А.В. Взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом // Артеріальна гіпертензія. — 2015. — № 3 (41). — С. 62–68.
4. Плехова Е.И., Хижняк О.О., Турчина С.И. Роль гормона эпифиза мелатонина в патогенезе метаболических нарушений при гипоталамическом синдроме у мальчиков подростков // Пробл. эндокрин. патол. — 2003. — № 3. — С. 61–66.
5. Плехова О.І., Хижняк О.О., Багацька Н.В. та ін. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у хлопців (клініка, діагностика, прогнозування перебігу, лікування): Метод. рекомендації. — Харків, 2005. — 24 с.
6. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Гойда Н.Г. та ін. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології. — К.: ІГМЕ АМН України, 2003. — 206 с.
7. Скибчик В.І. Інсулінорезистентність: клінічне значення, методи визначення, підходи до лікування (огляд) // Український медичний часопис. — 2006. — № 6 (56). — С. 61–68.
8. Тронько М.Д., Пилипенко В.М. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду. Лекція // Ендокринологія. — 2007. — Т. 12, № 2. — С. 305–316.
9. Чайченко Т.В. Ефективність немедикаментозних інтервенцій у дітей з ожирінням (огляд) // Український журнал дитячої ендокринології. — 2015. — № 1 (13). — С. 31–34.
10. Auremma R.S., Granieri L., Galdiero M. et al. Effect of cabergoline on metabolism in prolactinomas // Neuroendocrinol. — 2013. — Doi:10.1159/000357810.
11. Bernabeu I., Casanueva F.F., Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? // Endocrine. — 2013. — Vol. 44, N 2. — P. 273–274.
12. Berthoud H.-R. Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who's the boss? // Curr. Opin. Neurobiol. — 2011. — Vol. 21, N 6. — P. 888–896.
13. Bouckennooghe T., Sisino G., Aurientis S. et al. Adipose tissue macrophages (ATM) of obese patients are releasing increased levels of prolactin during an inflammatory challenge: A role for prolactin in diabetes? // Biochim. Biophys. Acta. — 2013. — Doi: 10.1016/j.bbdis.

14. Brown Richard E. Neuroendocrinology. — Cambridge University Press, 1994. — 548 p.
15. Carre N., Binart N. Prolactin and adipose tissue // *Biochimie*. — 2014. — Vol. 97. — P. 16—21. — Doi:10.1016/j.biochi.2013.09.023.
16. Elias C.F., Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility // *Cell Mol. Life Sci.* — 2013. — Vol. 70. — P. 841—862.
17. Garcia-Garcia R.M. Integrative control of energy balance and reproduction in females // *Int. Schol. Res. Net.* — 2012. — P. 51—64.
18. Gibson C.D., Karmally W., McMahon D.J. et al. Randomized pilot study of cabergoline, a dopamine receptor agonist: effects on body weight and glucose tolerance in obese adults // *Diabetes Obes. Metab.* — 2012. — Vol. 14, N 4. — P. 335—340.
19. Gutierrez Medina S., Gavela-Perez T., Dominguez-Garrido M.N. et al. The influence of puberty on vitamin D status in obese children and the possible relation between vitamin D deficiency and insulin resistance // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* — 2015. — N 28 (1—2). — P. 105—110.
20. Hirschberg L.A. Sex hormones, appetite and eating behavior in women // *Maturitas*. — 2012. — Vol. 71. — P. 248—256.
21. Hussain S.S., Bloom S.R. The regulation of food intake by the gut-brain axis: implications for obesity // *Int. J. Obes. (Lond)*. — 2012. — Doi: 10.1038/ijo.2012.
22. Kenny P.J. Reward mechanisms in obesity: new insights and future directions // *Neuron*. — 2011. — Vol. 69, N 4. — P. 664—679.
23. Pereira-Lima J.F.S., Leaes C.G.S., Neto F.M.F. et al. Hyperprolactinemia and body weight: prevalence of obesity and overweight in patients with hyperprolactinemia // *Res. J. Endocrine Metab.* — 2013. — Doi. 10.7243/2053-3640-1-2.
24. Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: implication for obesity // *Trends Cogn. Sci.* — 2011. — Vol. 15, N 1. — P. 37—46.
25. Shaikh M. Guftar Hypothalamic dysfunction (hypothalamic syndromes) // *Oxford Textbook of Endocrinology and Diabetes*. — 2011. — P. 233—239.
26. Swaab D.F. Neuropeptides in Hypothalamic neuronal disorders // *Rev. Cytol.* — 2004. — Vol. 240. — P. 305—375.
27. Zafon C., Simo R. The current obesity epidemic: unraveling the evolutionary legacy of adipose tissue // *Obes. J.* — 2011. — N 3. — P. 98—106.
28. Williams R., Novick M., Lehman E. Prevalence of hypovitaminosis D and its association with comorbidities of childhood obesity // *Perm. J.* — 2014. — Fall; N 18 (4). — P. 32—39.

## Дисфункция гипоталамуса у детей и подростков: современные аспекты этиопатогенеза и комплексной терапии

В.Н. Пилипенко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

В клинической лекции освещены современные данные об этиопатогенезе гипоталамической дисфункции у детей и подростков и особенности клинических проявлений патологии. С научно-практическим обоснованием представлены современные аспекты терапевтической коррекции нейромедиаторных и гормональных нарушений при дисфункции гипоталамуса.

**Ключевые слова:** дисфункция гипоталамуса, гипоталамический синдром пубертатного периода, дети, подростки, нейротрансмиттеры, дофамин, гамма-аминомасляная кислота, секреция гипоталамических и гипофизарных гормонов, ожирение, инсулинорезистентность, лептинорезистентность.

## Hypothalamic dysfunction in children and adolescents: modern aspects of etiopathogenesis and complex therapy

V.N. Pylypenko

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of MoH of Ukraine, Kyiv

The clinical lecture highlights modern data regarding etiopathogenesis of hypothalamic dysfunction in children and adolescents as well as clinical manifestations of the disease. Modern aspects of therapeutic correction of neurotransmitter and hormonal disorders at hypothalamic dysfunction are presented based on scientific and practical aspects.

**Key words:** dysfunction of hypothalamus, hypothalamic syndrome of puberty, children, adolescents, neurotransmitters, dopamine, gammaaminobutyric acid, secretion of hypothalamic and pituitary hormones, obesity, insulin resistance, leptin resistance.