**Хижняк Оксана Олегівна. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі : дис... д-ра мед. наук: 14.01.14 / АМН України; Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського. - Х., 2005**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Хижняк О.О. Клініко-патогенетичні особливості перебігу гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у підлітків чоловічої статі. – Рукопис.**  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.14 – ендокринологія. Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського АМН України, Харків, 2005.  Дисертацію присвячено визначенню факторів ризику, ключових механізмів формування гіпоталамічного синдрому (ГСПП) у осіб чоловічої статі в періоді статевого дозрівання, вивченню характеру гормонально-метаболічних порушень, які зумовлюють клінічні прояви і перебіг захворювання. На підставі комплексного обстеження доведено наявність клінічного поліморфізму ГСПП та обґрунтовано доцільність виділення чотирьох варіантів захворювання: перший варіант (типова форма) характеризується максимальними проявами усіх провідних клінічних ознак; другий варіант ГСПП – з провідним симптомом ожиріння; третій – з провідним симптомом артеріальної гіпертензії; четвертий – стерта форма.  Розроблено математичні моделі гормонально-метаболічних перетворень із урахуванням віку обстежених та клінічного варіанта захворювання. Визначено значне підвищення вмісту лептину у цих хворих, яке не залежало від віку і характеру статевого дозрівання обстежених. Вперше висунуто і обґрунтовано концепцію ролі гормону епіфіза мелатоніну у формуванні атерогенних дисліпопротеїдемій у хворих на ГСПП. Доведено роль порушень вуглеводного, ліпідного обмінів та активності протеолітичних ферментів у прогресуванні захворювання. Визначено найбільш інформативні клініко-анамнестичні та гормонально-метаболічні критерії щодо прогнозу перебігу ГСПП. Науково обґрунтовано застосування у комплексному лікуванні хворих препаратів, спроможних усунути метаболічні порушення і доведена їх ефективність. | |
| |  | | --- | | 1. У дисертаційній роботі представлено нове рішення проблеми щодо попередження формування та прогресування гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду у осіб чоловічої статі на підставі визначення факторів ризику виникнення захворювання, клінічних особливостей його перебігу та механізмів розвитку. Науково обґрунтовано алгоритм обстеження хлопців, хворих на гіпоталамічний синдром, із визначенням клінічного варіанта і прогнозу перебігу захворювання. Доведено необхідність застосування вже в дитячому віці препаратів, спрямованих на нормалізацію вуглеводного і ліпідного обмінів.  2. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду у осіб чоловічої статі може перебігати за чотирма клінічними варіантами: перший варіант (типова форма) характеризується максимальними проявами усіх провідних клінічних ознак; другий варіант ГСПП – з провідним симптомом ожиріння; третій – з провідним симптомом артеріальної гіпертензії; четвертий – стерта форма.  3. До факторів ризику виникнення гіпоталамічного синдрому відносяться такі негативні чинники: патологічний перебіг вагітності (сумісні гестози I і II половини вагітності, нефропатія), ускладнений перебіг пологів, закриті черепно-мозкові травми, хронічні тонзиліти і бронхіти. Досліджено наявність у хлопців, хворих на гіпоталамічний синдром, родинного накопичення щодо гіпертонічної хвороби, ожиріння, цукрового діабету 2 типу.  4. Для осіб чоловічої статі, хворих на гіпоталамічний синдром, характерні певні особливості статевого дозрівання. Лише у 50,58 % хлопців термін появи та формування ознак статевого розвитку відповідає віковим нормативам, у 41,85 % реєструються прискорені темпи статевого розвитку, у 7,57 % – уповільнені темпи пубертату, у тому числі лише у 4,26 % було діагностовано затримку статевого дозрівання.  На всіх етапах статевого дозрівання у хворих на ГСПП реєструються відхилення від нормативних показників вмісту гонадотропних і статевих гормонів. У хворих молодшого віку у 71,4 % визначається підвищений рівень ФСГ та у 57,5% - ЛГ при високих показниках тестостерону. У підлітковому віці підвищені рівні гонадотропінів реєструються лише у 21,1 % хлопців, проте знижені показники визначаються більш ніж у половини хворих (59,2%), перш за все ФСГ.  5. Підвищений рівень кортизолу визначається лише у 37,1 % хворих на ГСПП незалежно від віку та клінічного варіанта захворювання. Проте виявлено гіперактивацію андрогенної функції надниркових залоз вже на початкових стадіях захворювання: рівень екскреції 17-КС та їх фракцій у хлопців випереджає паспортний вік і відповідає рівню статевого дозрівання хворих. У підлітковому віці поряд з високим рівнем продукції андрогенів тестикулярної природи вміст надниркових андрогенів залишається також високим, що свідчить про тривалу стійку гіперактивацію андрогенної функції надниркових залоз.  У хлопців підліткового віку виявлено гіперактивацію мінералокортикоїдної функції надниркових залоз – рівень альдостерону в середньому по групі у 10 разів перевищує нормативний.  6. У хлопців, хворих на гіпоталамічний синдром, вірогідно частіше (51,4 %), ніж у здорових однолітків реєструється дифузний нетоксичний зоб I та ІІ ступеня, переважно при стертій формі ГСПП (83,7 %). Виявлені особливості тиреоїдного статусу в хворих на гіпоталамічний синдром свідчать про напружене функціонування гіпофізарно-тиреоїдної системи, що може служити одним із показників тяжкості нейрогормональних розладів при даному захворюванні.  7. Формування гормональних порушень з боку статевих, надниркових та щитоподібної залоз пов‘язано зі змінами активності симпатико-адреналової системи, їх вираженість і спрямованість залежить від віку хворих на гіпоталамічний синдром, тривалості захворювання та його клінічного варіанта. Для хворих молодшого віку характерна активація всіх ланок симпатико-адреналової системи, яка зменшується у підлітків, а екскреція катехоламінів досягає вікових нормативів. Найбільш глибокі порушення були визначені у підлітків із третім варіантом захворювання, при якому характерно зменшення резервних можливостей симпатико – адреналової системи.  Незалежно від віку та клінічного варіанта ГСПП у хворих визначається підвищений рівень серотоніну при нормальних показниках 5-ОІОК.  8. Важливою ланкою в патогенезі ГСПП є зміни гормону епіфіза мелатоніну. Його різке зниження в період маніфестації захворювання на тлі активації симпатико-адреналової системи зумовлює прискорене статеве дозрівання. Збереження низького рівня гормону епіфіза в підлітковому віці стає одним із можливих механізмів формування порушень обміну ліпідів у хворих на ГСПП.  9. У хлопців, хворих на ГСПП, незалежно від хронологічного віку значно підвищений вміст лептину в крові. Встановлено його залежність із типом ожиріння. При ГСПП виявлено порушення значення лептину як регулятора харчової поведінки.  10. ГСПП у осіб чоловічої статі супроводжується метаболічними порушеннями, частота і вираженість яких залежить від віку, клінічного варіанта і характеру перебігу захворювання. У хворих на ГСПП вже в дитячому і підлітковому віці формуються дисліпопротеїдемії – IV, II-А типу та гіпоальфахолестеринемія, яка є самостійним чинником ризику розвитку атеросклерозу, а також їх сполучення.  Встановлено певні порушення вуглеводного обміну: в 8,64 % випадків зареєстровано ізольоване підвищення рівня глікемії натще, у 10,91 % – порушення толерантності до глюкози, у 34,55 % хворих при проведенні СТТГ виявлено “плоску” глікемічну криву. У хворих із типовим варіантом ГСПП і в групі з провідним симптомом артеріальної гіпертензії вірогідно частіше виявлено підвищення в крові базального рівня ІРІ та індексу інсулінорезистентності НОМА.  У хворих на ГСПП відзначається активація ферментів катаболізму колагену та еластину в крові. Посилення активності еластази та антиеластази у хворих має місце ще до появи рожевих стрій, що може бути використано як додатковий диференційно-діагностичний критерій несприятливого перебігу ГСПП.  11. Визначено інформативність анамнестичних, клінічних, біохімічних і гормональних показників щодо прогнозу перебігу ГСПП у хлопців. До прогностично несприятливих відносяться наступні показники: типова форма ГСПП, обтяжена спадковість щодо гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу, у тому числі сполучення обтяженої спадковості водночас щодо гіпертонічної хвороби, цукрового діабету 2 типу та ожиріння, велика маса тіла при народженні хворого, маніфестація ожиріння у ранньому віці, високий інфекційний індекс, стійка артеріальна гіпертензія, ожиріння ІІІ – IV ступеня, прискорені темпи статевого дозрівання, наявність рожевих стрій, ангіопатії сітківки, знижений рівень мелатоніну та підвищений рівень серотоніну, кортизолу, тригліцеридів та індексу НОМА.  12. Порушення вуглеводного і ліпідного обмінів у хворих на ГСПП стали підставою для включення в лікувальний комплекс препаратів із групи бігуанідів і a-ліпоєвої кислоти, які спрямовані на зниження інсулінорезистентності та сприяють нормалізації показників вуглеводного і ліпідного обмінів. | |