

**Запорізький державний медичний університет  
Кафедра внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини**

**ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА. ЕНДОКРИНОЛОГІЯ.  
МОДУЛЬ 1. ЗМІСТОВНИЙ МОДУЛЬ 1  
ХВОРОБИ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ:  
ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЇ,  
ДІАГНОСТИЧНІ КРИТЕРІЇ**

**(Навчальний посібник для студентів 4 курсу медичних факультетів  
спеціальностей «Медицина», «Педіатрія»)**

УДК 616.43(075.8)

*Навчальний посібник рекомендовано до видання  
Центральною методичною радою Запорізького державного медичного університету  
(протокол № 1 від «01» жовтня 2020 р.)*

**Автори:**

*В. Г. Каджарян*, к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету

*О. О. Солов'юк*, к.мед.н., доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету

*Н. І. Капшитар*, доктор філософії, асистент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини Запорізького державного медичного університету

**Рецензенти:**

*С. Я. Доценко*, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 3 ЗДМУ;

*О. В. Крайдашенко*, професор, доктор медичних наук, завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології ЗДМУ.

**К 13 Каджарян В.Г.**

Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії: навч. посіб. / В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк, Н. І. Капшитар – Запоріжжя: ЗДМУ, 2020. - 113 с.

Навчальний посібник підготовлено у відповідності до вимог програми навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» для вищих медичних закладів освіти III-IV рівнів акредитації, затвердженої МОЗ України (2016 р). У посібнику представлено навчальні матеріали за темами занять модуля 1, змістовного модуля 1 «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи». Наведено діючі сучасні основні класифікації, діагностичні критерії захворювань ендокринної системи, що використовуються в лікувально-діагностичному процесі. Детально проаналізовані методи діагностики цукрового діабету, захворювань щитоподібної залози, наднирникових залоз, гіпоталамо-гіпофізарної та репродуктивної системи. Представлені в посібнику матеріали дозволять студентам засвоїти основні теоретичні знання з діагностики основних захворювань ендокринної системи.

**УДК 616.43(075.8)**

© Каджарян В.Г.. 2020.

© Запорізький державний медичний університет, 2020

**2020**

## ЗМІСТ

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....	4
ПЕРЕДМОВА.....	6
ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ.....	7
ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ .....	26
УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ .....	28
ХВОРОБИ СУПРОВОДУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ.....	43
ДИФУЗНИЙ ЗОБ .....	54
ГІПОТИРЕОЗ.....	63
ВУЗЛОВИЙ ЗОБ.....	68
ТИРЕОТОКСИКОЗ.....	70
ТИРЕОЇДИТИ .....	73
ПІДГОСТРИЙ ТИРЕОЇДИТ.....	74
АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ.....	75
РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ .....	77
ГІПОПАРАТИРЕОЗ.....	79
ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ.....	80
ПЕРВИННА ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ .....	82
ГОСТРА НАДНИРНИКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ.....	82
ПУХЛИНИ КОРКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ .....	84
ФЕОХРОМОЦИТОМА .....	87
ГІПОПІТУЇТАРИЗМ.....	89
НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ.....	90
ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯ .....	91
СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО-ТЕРНЕРА.....	93
СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА .....	95
РЕПРОДУКТИВНІ ПОРУШЕННЯ.....	97
ОЖИРІННЯ.....	100
АКРОМЕГАЛІЯ.....	102
СОМАТОТРОПНА НЕДОСТАТНІСТЬ .....	104
ХВОРОБА ЩЕНКА-КУШИНГА .....	106
АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ .....	108
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	109
ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ .....	114

**СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ	- артеріальна гіпертензія
АТ	- артеріальний тиск
АІТ	- аутоімунний тиреоїдит
АТ	- антитіла
ВІЗ	- Всесвітня організація охорони здоров'я
ДАТ	- діастолічний артеріальний тиск
ДТЗ	- дифузний токсичний зоб
ІБС	- ішемічна хвороба серця
ЛГ	- лютеїнізуючий гормон
ЛЖ	- лівий шлуночок
ЛПВЩ	- ліпопротеїди високої щільності
ЛПНЩ	- ліпопротеїди низкої щільності
МКХ	- міжнародна класифікація хвороб
МТАГ	- міжнародне товариство по вивченню артеріальної гіпертензії
ОТТГ	- оральний тест толерантності до глюкози
ПБЙ	- пов'язаний з білками йод
САТ	- систолічний артеріальний тиск
ЦД	- цукровий діабет
ШКФ	- швидкість клубочкової фільтрації
T <sub>3</sub>	- трийодтиронін
T <sub>4</sub>	- тироксін
ТГ	- тиреоглобулін
ТПО	- тиреоїдна пероксидаза
ТТГ	- тиреотропний гормон
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФСГ	- фолікулостимулюючий гормон
ХГЛ	- людський хоріонічний гонадотропін
ХПН	- хронічна ниркова недостатність
ХС	- холестерин
ЩЖ	- щитоподібна залоза
ЕКГ	- електрокардіографія

ЕхоКГ - ехокардіографія

НbA1C - глікозильований гемоглобін

## ПЕРЕДМОВА

Ендокринна система разом із імунною та нервовою системою регулюють широкий спектр фізіологічних функцій організму. Структурно-функціональні зміни з боку ендокринної системи викликають безліч різноманітних захворювань, з чим доводиться зіткнутися фахівцям багатьох напрямків. Тому вивчення та удосконалення діагностики захворювань ендокринної системи є надзвичайно актуальним питанням внутрішньої медицини.

В навчальному посібнику наведені діагностичні критерії щодо цукрового діабету, розглянуто особливості діагностики захворювання у вагітних жінок. Детально показані особливості діагностики хронічних ускладнень діабету (діабетичної нефропатії, полінейропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, ретинопатії). Звернуто увагу на захворювання, які супроводжують цукровий діабет. Наведено класифікації та особливості діагностики захворювань щитоподібної залози з урахуванням даних інструментальних досліджень. Розглянуто основні захворювання наднирників, гіпоталамо-гіпофізарної та репродуктивної системи, ожиріння та метаболічний синдром.

Навчальний посібник рекомендується до практичних занять та самостійної роботи студентів вищих медичних навчальних закладів медичних факультетів. Його розроблено у відповідності до навчальної програми дисципліни “Внутрішня медицина” (2017). Він має стати повсякденним помічником студента при вивченні хвороб ендокринної системи, ведення хворих в ендокринологічній клініці.

## ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Визначення.* Група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є результатом дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих факторів. Хронічна гіперглікемія при цукровому діабеті (ЦД) асоціюється з ушкодженням, дисфункцією і недостатністю різних органів, особливо очей, нирок, нервів, серця й кровоносних судин.

Цукровий діабет типу 1 – це метаболічне захворювання, яке характеризується хронічною гіперглікемією, що обумовлена розладами або повною недостатністю секреції інсуліну. При ЦД відзначаються порушення вуглеводного, жирового й білкового обміну, які обумовлені порушеннями дії інсуліну на тканини-мішені.

### Класифікації

#### **Класифікація цукрового діабету (ADA, 2018) [1].**

##### **А. Етіологічна класифікація розладів глікемії**

###### **1. Тип 1**

Деструкція  $\beta$ -клітин, що призводить до абсолютної інсулінової недостатності.

А. Аутоімунний

Б. Ідіопатичний

**2. Тип 2** (прогресуюче зниження секреції інсуліну В-клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності)

Може варіювати від переважної інсулінорезистентності з відносною інсуліновою недостатністю до переважливо секреторного дефекту в поєднанні або без поєднання з інсулінорезистентністю.

**3. Гестаційний цукровий діабет** (діагностується в іншому або третьому триместрі вагітності, не передує вагітності або відсутній до вагітності)

##### **4. Інші специфічні типи (внаслідок інших причин)**

###### **А. Генетичні дефекти функції $\beta$ -клітин**

1. Хромосома 12, HNF-1 $\alpha$  (MODY3)

2. Хромосома 7, глюкокіназа (MODY2)

3. Хромосома 20, HNF-4 $\alpha$  (MODY1)

4. Хромосома 13, інсуліновий промоуторний фактор-1 (IPF-1; MODY4)

5. Хромосома 17, HNF-1 $\beta$  (MODY5)

6. Хромосома 2, Neuro D1 (MODY6)

7. Мітохондріальна мутація ДНК

8. Хромосома 7, KCNJ11 (Kir6.2)

9. Інші

###### **В. Генетичні дефекти дії інсуліну**

1. Інсулінорезистентність типу А

2. Лепречаунізм

3. Синдром Робсона-Менденхолла

4. Ліпоатрофічний діабет

5. Інші

##### **С. Захворювання екзокринної частини підшлункової залози**

1. Панкреатит

2. Травма / панкреатектомія

3. Неоплазія

4. Муковісцидоз
5. Гемохроматоз
6. Фіброкалькульозна панкреатопатія
7. Інші

#### **D. Ендокринопатії**

1. Акромегалія
2. Синдром Іценка-Кушинга
3. Глюкогонома
4. Феохромоцитома
5. Гіпертиреоз
6. Соматостатінома
7. Альдостерома
8. Інші

#### **E. Індуковані прийомом фармакологічних або хімічних препаратів**

1. Вакор
2. Пентамідин
3. Нікотинова кислота
4. Глюкокортикоїди
5. Тиреоїдні гормони
6. Діазоксид
7.  $\beta$ -адренергічні агоністи
8. Тіазиди
9. Ділантін
10.  $\alpha$ -інтерферон
11. Інші

#### **F. Інфекції**

1. Вроджена краснуха
2. Цитомегаловірус
3. Інші

#### **G. Рідкісні форми імунного цукрового діабету**

1. Синдром м'язової скутості («Stiff-man» syndrome)
2. Анти-інсулінові рецепторні антитіла
3. Інші
4. Синдром автоімунної поліендокринної недостатності I і II типів (АПС-I і -II)

#### **H. Інші генетичні синдроми, які іноді асоціюються з цукровим діабетом**

1. Синдром Дауна
2. Синдром Клайнфельтера
3. Синдром Шерешевського-Тернера
4. Синдром Вольфраму
5. Атаксія Фридрейха
6. Хорея Хантінгтона
7. Синдром Лоуренса-Муна-Бідля
8. Міотонічна дистрофія
9. Порфірія
10. Синдром Прадера-Віллі
11. Інші



Нижче більш докладно описані стани, які ставляться до інших специфічних типів цукрового діабету.

**Mody-Діабет** (Maturity onset diabetes of the young) – успадковується по аутосомно-домінантному типу з високою пенетрантністю й характеризується порушенням, але не відсутністю секреції інсуліну при нормальній чутливості до нього периферичних тканин. Цей діагноз повинен бути запідозрений у пацієнтів з ЦД без ожиріння, що розвилися до 25-літнього віку, при наявності ЦД в родовідній даної родини у двох або трьох поколіннях.

Типи MODY діабету

Тип MODY	Назва гена	Функції гена	Примітки
MODY1	Hepatocyte nuclear factor-4 $\alpha$ (HNF4A)	Фактор транскрипції	Макросомія й гіпоглікемія в немовлят
MODY2	Glucokinase (GCK)	Фермент гліколізу	
MODY3	Hepatocyte nuclear factor-1 $\alpha$ (HNF1A)	Фактор транскрипції	
MODY4	Insulin promoter factor 1/ Pancreas-duodenum homeobox protein 1 (IPF1/PDX1)	Фактор транскрипції	
MODY5	Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$ (HNF1B)	Фактор транскрипції	Кісти в нирках і діабет
MODY6	Neurogenic differentiation 1 (NEUROD1)	Фактор транскрипції	
MODY7	Kruppel-like factor 11 (KLF11)	Фактор транскрипції	
MODY8	Carboxylester hydrolyase/Bile salt-stimulated lipase (CEL)	Ліпаза	MODY з екзокринною недостатністю підшлункової залози
MODY9	Paired box gene 4 (PAX4)	Фактор транскрипції	
MODY10	Insulin (INS)	Інсулін	
MODY11	Tyrosine kinase, B-lymphocyte specific (BLK)	Фактор транскрипції	

**Lada-Діабет** (latent autoimmune diabetes in adults) - повільно прогресуючий аутоімунний діабет дорослих. Він супроводжується клінічною картиною, що нетипова для класичного ЦД типу 1. Незважаючи на наявність позитивних аутоантитіл, характеризується повільними темпами аутоімунної деструкції, що не відразу призводить до розвитку потреби в інсуліні. Основна відмінність даної форми

від ЦД типу 1 – наявність періоду «інсулінонезалежності» після встановлення діагнозу, а від ЦД типу 2 – наявність маркерів аутоімунної деструкції.

Як показує практика, пацієнти з LADA-діабетом мають деякі характерні черти, на які лікар може відразу звернути увагу. Перш за все це вік хворого - зазвичай від 25 до 50 років - на момент постановки діагнозу. Спадковість багатьох пацієнтів обтяжена по ЦД, в сімейному анамнезі частіше зустрічаються відомості про ЦД 2 типу, хоча ряд дослідників не знаходить цієї закономірності. Показник вага-зріст у цієї групи хворих знаходиться в межах норми або дещо вище. Особливої уваги заслуговують показники глікемічного контролю (високий рівень HbA1c), що поступово погіршуються, незважаючи на призначення сульфаніламідних препаратів і як наслідок цього призначення пацієнту інсулінотерапії. Період часу між моментом постановки діагнозу і призначенням інсулінотерапії хворим з LADA-діабетом становить в середньому від 6 місяців до 6 років. Це також є характерною ознакою для даної категорії хворих, так як подібний період часу у пацієнтів з ЦД 2 типу (в разі розвитку вторинної інсулінорезистентності) протікає на багато довше.

**Мітохондріальний діабет** (мутація мітохондріальної ДНК) - Мітохондріальний геном є єдиною позахромосомною ДНК клітин людини. ЦД при цьому протікає по типу повільно прогресуючого (маніфестує у вигляді ЦД типу 2, а потім до нього приєднуються симптоми інсулінової недостатності з наявністю аутоантитіл до антигенів острівця підшлункової залози), при додатковому обстеженні виявляється мітохондріальна точкова мутація нуклеотида A3243G (trnaleu(UUR)), чого немає у здорових осіб і хворих на ЦД типу 2.

**Інсулінорезистентність типу А.** супроводжується гіперінсулінеміє і значно зниженою чутливістю до екзогенного інсуліну. У всіх обстежених виявляли acanthosis nigricans з ознаками вірилізації. Зустрічається тільки у жінок, у пубертатний період у них з'являються помірно виражені ознаки гіперандрогенізму, гірсутизм, акне, оліго- або аменорея аж до повної ановуляції. Інсулінорезистентність уроджена, чим відрізняється від інших подібних синдромів. Збільшення утворення глюкози в печінці пояснюється резистентністю печінкової тканини до інсуліну. В основі інсулінорезистентності при синдромі типу А лежать дефекти пострецепторного механізму, що брав участь у передачі біологічного сигналу дії інсуліну. Гіперінсулінемія обумовлена зниженням кліренсу інсуліну й дефектами деградації (метаболізму) інсуліну в клітинах. У дівчинок-підлітків з типовим синдромом інсулінової резистентності типу А відзначаються нормальна маса тіла або її зменшення й маскулінізація різного ступеня тяжкості. Описані варіанти синдрому з акромегалією або гіпертрофією кінцівок, відзначаються акральна гіпертрофія, іноді виражені судоми в окремих групах м'язів, ожиріння, акромегалоїдні риси обличчя, макроглюсія, збільшення вушних раковин, прискорення лінійного росту. При цьому спостерігається селективна резистентність до інсуліну, яка призводить до компенсаторного гіперінсулінізму, а останній — до анаболічним і мітогенним ефектам у тканинах, що й супроводжується характерним фенотипом "інсулінопосередкованої псевдоакромегалії". У таких випадках зміст гормону росту й ІФР-1, так само як і рівень інсуліну, у сироватці крові обстежених хворих у межах норми.

**Лепрехаунізм (синдром Донах'ю)** - рідке сімейне захворювання, що супроводжується вираженою затримкою пренатального й постнатального росту при значному зменшенні його підшкірної жирової клітковини, наявністю acanthosis nigricans, кліторомегалією, закінчується ранньою смертю. Для позначення цього

захворювання вони запропонували термін "лепрехаунізм". Ознакою цього вродженого синдрому, крім пренатальної затримки росту, є характерний фенотип: великі вуха, кулевидні очі, мікрогнатія, шкірні прояви (гіпертрихоз, пахідермія), гіперплазія молочних залоз, у хлопчиків — збільшення статевого члена, у дівчаток — кліторомегалія й кістознее збільшення яєчників. У деяких випадках виявляють також порушення розвитку внутрішніх органів: дисморфічні легені, пролапс (випадіння) прямої кишки й порушення розвитку нирок, що супроводжується гіпертензією, альбумінурією й збільшенням клубочків нирки. Виражена гіперінсулінемія (рівень інсуліну в плазмі крові 600-800 1000 мкОд/л і вище) сполучається з високою постпрандіальною гіперглікемією, порушенням толерантності до глюкози або вираженим ЦД, причому характерна гіпоглікемія натще.

**Синдром Рабсона-Менденхолла** – надзвичайно рідкий генетичний розлад, що характеризується важкою резистентністю до інсуліну. Початкові особливості цього синдрому містять у собі вади розвитку голови й обличчя (черепно-лицьової області), аномалії зубів і нігтів, аномалії шкіри, такі як акантоз, гіперпігментація й гіперкератоз шкіри, особливо в складчастих областях (шия, пах і т.д.). У більшості випадків, у пацієнтів присутні додаткові особливості цього синдрому.

**Ліпоатрофічний діабет** - Синдром характеризується постійною комбінацією: загальної ліпоатрофії, гепатомегалії, гіперліпідемії й цукрового інсуліно-стійкого діабету.

**"Stiff-man"- синдром** (синдром нерухомості). У пацієнтів часто виявляються антитіла до ГАМК-синтезуючому ферменту глутаматдекарбоксілази (GAD65), що характерно для хворих з аутоімунним діабетом. На ранній стадії звичайно бувають легко уражені аксіальні м'язи (кістякові м'язи голови й тулуба). При розвитку розладу починають напружуватися проксимальні м'язи кінцівок, особливо в моменти переляку, подиву, сумування, іншої стимуляції. Вкрай болісні спазми, що виникають при цьому, потім повільно спадають. Прагнучи уникнути загострення, що впливає за різкими рухами, пацієнт починає пересуватися по можливості повільніше. Згодом і дистальні м'язи кінцівок починають напружуватися при швидких рухах.

**Синдром Дауна**(трисомія по 21 хромосомі) - одна з форм геномної патології, при якій найчастіше каріотип представлено 47 хромосомами.

**Синдром Клайнфельтера** — хромосомна аномалія. Генетичною особливістю цього синдрому є різноманітність цитогенетичних варіантів і їх комбінацій (мозаїцизм). Виявлено кілька типів полісомії по хромосомах X і Y в осіб чоловічої статі: 47, XXУ; 47, ХУУ; 48, ХХХУ; 48, ХУУУ; 48 ХХУУ; 49 ХХХХУ; 49 ХХХУУ. Найпоширеніший синдром Клайнфельтера (47, ХХУ).

**Синдром Тернера** — геномна хвороба, що супроводжується характерними аномаліями фізичного розвитку, низькорослістю й статевим інфантилізмом. Моносомія по Х-Хромосомі (ХО).

**Didmoad-Синдром** (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic Atrophy, Deafness), або **Синдром Вольфраму** - аутосомно-рецесивно наслідуваний синдром, асоційований з інсулінозалежним ЦД і прогресуючою атрофією диска зорового нерва, поєднується з двосторонньою прогресуючою нейросенсорною приглухуватістю, нецукровим діабетом центрального генеза, дисфункцією автономної нервової системи, що призводить до розвитку нейропатичного сечового міхура й інших проявів нейродегенерації.

**Атаксія Фридрейха** — захворювання з аутосомно-рецесивно наслідуваною мутацією в гені FXN, що кодує білок фратаксин. Фратаксин відіграє важливу роль у роботі мітохондрій, зокрема, у виведенні заліза з навколومیтохондріального простору. Під час відсутності фратаксина надлишок заліза викликає утворення вільних радикалів і ушкодження. Клінічно проявляється порушенням почерку, дизартрією, слабкістю в ногах, порушенням слуху, поступово зростає м'язова атрофія, атрофія зорового нерву з розвитком катаракти до сліпоти, порушується функція тазових органів, розвивається деменція. З боку ендокринної системи -ЦД, гіпогонадізм, дисфункція яєчників, кардіоміопатії, кісткові деформації у вигляді скривлення хребта, «стопа Фридрейха».

**Хорея Гентингтона** - генетичне захворювання нервової системи, що характеризується поступовим початком звичайно у віці 30—50 років і комбінацією прогресуючого хореїчного гіперкінезу й психічних розладів. Хвороба Гентингтона вражає специфічні області мозку. Для початку захворювання найбільш характерна хорея - безладні, неконтрольовані рухи. Звичайно хворий проходить через усі стадії фізичного розладу, однак вплив хвороби на когнітивні функції у всіх дуже індивідуальний. Найчастіше відбувається розлад абстрактного мислення. Поступово з'являються проблеми з пам'яттю, може виникнути депресія й паніка, емоційний дефіцит, егоцентризм, агресія, настирливі ідеї, проблеми з дізнанням інших людей, гіперсексуальність і посилення шкідливих звичок, таких як алкоголізм або ігроманія.

**Синдром Лоренса-Муна-Бідля** - спадкоємне захворювання, яке характеризується пігментною дегенерацією сітківки, ожирінням, полідактилією, гіпогеніталізмом і розумовою відсталістю. Синдром описаний в 1866 г. Лоренсом і Муном.

**Міотонічна дистрофія** – (синдром Россолімо - Куршмана - Штейнерта - Баттена) - аутосомно-домінантне мультисистемне захворювання, що характеризується клінічним поліморфізмом, зустрічається в обох статях. Клініка: міотонія, м'язова слабкість, катаракта, порушення серцевого ритму, алопеція, порушення метаболізму вуглеводів, розумова відсталість. М'язові судоми спостерігаються на руках, щелепах, язика. Одночасно відзначається м'язова слабкість, що поступово підсилюється, у зв'язку з дегенерацією набряклих м'язових клітин і атрофією волокон, що поєднується з порушенням мови й процесу ковтання. Спочатку в патологічний процес втягуються лицьові й скроневі м'язи, потім - шийні, плечові, стегнові м'язи.

**Порфірія або порфірінова хвороба** (грец. Порфύριος - «багряний», «пурпурний») — найчастіше спадкоємне порушення пігментного обміну з підвищеним вмістом порфіринів у крові й тканинах, а також посиленої їх екскрецією із сечею й калом. Клініка: фотодерматози, гемолітичні кризи, шлунково-кишкові, а також нервово-психічні розлади.

**Синдром Прадера-Віллі** – рідке спадкоємне захворювання, причиною якого є відсутність батьківської копії ділянки хромосоми 15q11-13. Основні клінічні прояви - дисплазія тазостегнових суглобів, ожиріння; схильність до переїдання, знижений м'язовий тонус, маленькі кісті й стопи, низький зріст, підвищена сонливість, косоокість, сколіоз зі зниженою щільністю костей, густа слина, погані зуби, гіпогонадізм й інфертильність, затримка психічного розвитку й пізнє статеве дозрівання. У дорослих підкреслене перенісся; чоло високе й вузьке; мигдалеподібний розріз очей, губи вузькі.

В Україні до недавнього часу була прийнята клінічна класифікація А.С.Єфімова (1983,1998) [2].

### **Клінічна класифікація маніфестного (явного) ЦД** **(А.С.Єфімов, 1983, 1998):**

#### **I. Клінічні форми:**

##### **1. Первинний ЦД:**

- а) генетичний;
- б) есенційний (з ожирінням або без нього)

##### **2. Вторинний (симптоматичний) ЦД:**

- а) гіпофізарний;
- б) стероїдний;
- в) тирогенний;
- г) адреналовий;
- д) панкреатичний (запалення підшлункової залози, пухлинне її переродження або видалення);
- е) бронзовий (у випадку гемохроматоза)

##### **3. ЦД вагітних (гестаційний).**

#### **II. Ступені важкості ЦД:**

- 1. Легкий (I)
- 2. Середній (II)
- 3. Важкий (III).

#### **III. Типи ЦД:**

**тип 1** - (лабільний зі схильністю до кетоацидозу й гіпоглікемії, переважно юнацький)

**тип 2** - (стабільний, ЦД людей похилого віку). При тривалому перебігу 5-15 і більш років нерідко розвивається вторинна інсулінзалежність.

#### **IV. Стан компенсації:**

- 1. Компенсований.
- 2. Субкомпенсований.
- 3. Декомпенсований.

#### **V. Наявність діабетичної ангіопатії (I-III стадії) і невропатії:**

- 1. Мікроангіопатія - ретино-, нефро-, капілярнопатія нижніх кінцівок або іншої локалізації
- 2. Макроангіопатія з переважним ураженням судин серця, головного мозку, нижніх кінцівок, іншої локалізації
- 3. Універсальна мікро-, макроангіопатія
- 4. Полинейропатія (периферична, автономна або вісцеральна)
- 5. Енцефалопатія

#### **VI. Ураження інших органів і систем: гепатопатія, катаракта, дерматопатія, остеоартропатія й ін.**

#### **VII. Гострі ускладнення ЦД. Коми:**

- 1. Гіперкетонемічна
- 2. Гіперосмолярна
- 3. Гіперлактацидемічна
- 4. Гіпоглікемічна

<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E10.0 Інсулінозалежний цукровий діабет з комою	Цукровий діабет тип 1, важка форма, декомпенсація, діабетична гіперкетонемічна кома
E10.1 Інсулінозалежний цукровий діабет з кетоацидозом	Цукровий діабет тип 1, важка форма, декомпенсація, діабетичний кетоацидоз
E10.2 Інсулінозалежний цукровий діабет з поразкою нирок	Цукровий діабет тип 1, важка форма, компенсація, діабетична нефропатія V стадії, хронічна ниркова недостатність III ст.
E10.3 Інсулінозалежний цукровий діабет з поразкою зору (око)	
E10.4 Інсулінозалежний цукровий діабет з неврологічними ускладненнями	
E10.5 Інсулінозалежний цукровий діабет з порушенням периферичного кровообігу	
E10.6 Інсулінозалежний цукровий діабет з іншими уточненими ускладненнями	
E10.7 Інсулінозалежний цукровий діабет із множинними ускладненнями	
E10.8 Інсулінозалежний цукровий діабет з неуточненими ускладненнями	
E10.9 Інсулінозалежний цукровий діабет без ускладнень	Цукровий діабет тип 1, середня форма, субкомпенсація, вперше виявлений

Вчені з Лундського університету у Швеції запропонували нову класифікацію ЦД в дорослих пацієнтів (The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2018). В новій системі класифікації ЦД зрілого віку дослідники уникають звичайного позначення діабету як 1-го й 2-го типів на користь п'яти підгруп, що відрізняють унікальне прогресування захворювання й ризик відповідних ускладнень [3]. Таким чином, вчені виділили:

- Важкий аутоімунний діабет (SAID);
- Важкий інсуліндефіцитний діабет (SIDD);
- Важкий інсулінрезистентний діабет (SIRD);
- Діабет легкої форми, пов'язаний з ожирінням (MOD);
- Віковий діабет легкої форми (MARD).

Дана класифікація ще не була схвалена експертами ВІЗ.

### Синдроми моногенного діабету

## Діагностика

### Цукровий діабет типу 1 (Наказ МОЗ України №1021)

Класичними симптомами діабету є спрага, полідипсія (підвищене споживання води), поліурія (збільшення діурезу), рецидивуючі інфекції й втрата ваги. Діагностичні критерії цукрового діабету однакові в дітей, молодих людей і дорослих.

### Консенсус ISPAD (2009) [4]

Способи діагностики ЦД.

- ЦД зазвичай проявляється характерними симптомами, такими як поліурія, полідипсія, порушення зору й зниження маси тіла в поєднанні з глюкозурією й кетонурією.
- За найбільш тяжкої форми розвивається кетоацидоз або рідко - кетоацидотичний, гіперосмолярний статус, що можуть призвести до розвитку ступору, комі й - за відсутності ефективної терапії - до летального результату.
- Діагноз швидко підтверджується при визначенні значного підйому рівня глюкози в крові. Якщо кетонів тіла визначаються в крові або сечі, показана термінова терапія. Очікування наступного дня для підтвердження гіперглікемії може бути небезпечним і сприяти швидкому розвитку кетоацидозу.
- За відсутності симптомів або наявності легкої симптоматики ЦД випадково виявлена гіперглікемія або гіперглікемія в умовах гострого інфекційного, травматичного, циркуляторного або інших видів стресу може бути транзиторною й не повинна сама по собі розцінюватися як факт діагностування ЦД. Діагноз ЦД не повинний ґрунтуватися тільки на одноразовому визначенні рівня глюкози в крові. Встановлення діагнозу може потребувати тривалого спостереження й визначення рівня глюкози в крові натще та / або 2-годинної постпрандіальної глікемії та / або проведення перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ).
- ПГТТ не повинний проводитися, якщо діагноз ЦД може бути встановлено на підставі критеріїв гіперглікемії натще, у випадковій або постпрандіальній пробі крові.

**Для діагностики ЦД використовується лише вивчення вмісту глюкози в плазмі крові**

### Критерії для встановлення діагнозу цукрового діабету (ADA, 2020) [5]

1. Глюкоза плази крові натще (ГПН)  $\geq 126$  мг/дл (7,0 ммоль/л). Відсутність споживання їжі (відсутність споживання калорій) більше 8 часів.

**Або**

2. Постпрандіальна глікемія 200мг/дл (11,1ммоль/л) при проведенні ПГТТГ. Тест повинний проводитися відповідно до рекомендацій ВООЗ з використанням навантаження глюкозою, що еквівалентна 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді або в дозі 1,75 г/кг маси тіла, алі не більше, ніж 75 г.

**Або**

3. HbA1c  $\geq 6,5\%$  (48ммоль/моль). Тест має проводитися в лабораторії з використанням методу, сертифікованого NGSP і стандартизованого до аналізу, що використовувався в дослідженні контролю ЦД і його ускладнень.

**Або**

4. У пацієнтів з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу при випадковому визначенні рівня глюкози в плазмі крові 200мг/дл (11,1 ммоль/л)

**Примітка.** \*За відсутності симптомів гіперглікемії результат повинний бути підтверджений при повторному аналізі.

Порушення регуляції глюкози (метаболічний стан проміжний між нормальним гомеостазом глюкози й діабетом) зустрічається у двох формах:

- порушення толерантності глюкози (концентрація глюкози в плазмі крові натщесерце  $<7,0$  ммоль/л і концентрація глюкози в плазмі  $\geq 7,8$  ммоль/л, алі  $<11,1$  ммоль/л, через 2 години після ПТТГ)
- порушення глікемії натщесерце (концентрація глюкози в плазмі натщесерце  $\geq 6,1$  ммоль/л, але  $<7,0$  ммоль/л, а концентрація глюкози в плазмі  $<7,8$  ммоль/л через 2 години після ПТТГ).

Це категорії ризику майбутнього ЦД та/або серцево-судинних захворювань у дорослих. У разі невизначеності, додатковим підтвердженням типу діагнозу може бути вимірювання специфічних імунологічних маркерів пошкодження бета-клітин: аномальні рівні антитіл до панкреатичних бета-клітин, аутоантитіл і антитіл до інсуліну й антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти зазвичай означають ЦД типу 1.

**Категорії підвищеного ризику розвитку цукрового діабету (переддіабету),  
ADA 2020 [5]**

ГПН 100-125 мг/дл (5,6-6,9ммоль/л) – ізольоване підвищення ГПН

**Або**

Постпрандіальна глікемія (під час ПТТГ з навантаженням 75 г глюкози 140-199 мг/дл (7,8-11,0ммоль/л) – порушення толерантності до глюкози

**Або**

НьА1с 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль)

Для оцінки результатів ПТТГ додатково обчислюють два показники: гіперглікемічний і гіпоглікемічний коефіцієнти.

■ Гіперглікемічний коефіцієнт — відношення концентрації глюкози через 30 або 60 хв послі навантаження (беруть найбільшу величину) до її концентрації натще. У нормі цей коефіцієнт не повинен бути вище 1,7.

■ Гіпоглікемічний коефіцієнт — відношення концентрації глюкози через 2 год послі навантаження до її концентрації натще. У нормі цей коефіцієнт повинен бути менш 1,3.

Якщо відповідно до викладених вище критеріїв ВІЗ у хворого не виявляють порушень толерантності до глюкози, але величина одного або обох коефіцієнтів перевищує нормальні величини, криву навантаження глюкозою трактують як «сумнівну». Такому пацієнтові рекомендують утриматися від зловживання вуглеводами й повторити тест через 1 рік.



Таким чином, діагноз цукрового діабету типу 1 ставитися на підставі клінічної симптоматики та/або критеріїв, визначених ВООЗ.

Діагноз	Час визначення глюкози в крові	Концентрація глюкози, ммоль/л		
		Цільна кров		Плазма
		Венозна	Капілярна	Венозна
Норма	Натще Через 2 години після ТТТГ	> 3,3 < 5,5 < 6,7	> 3,3 < 5,5 < 7,8	> 4,0 < 6,1 < 7,8

Цукровий діабет	Натще Через 2 години після ТТТГ або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі	$\geq 6,1$ $\geq 10,0$	$\geq 6,1$ $\geq 11,1$	$\geq 7,0$ $\geq 11,1$
Порушена толерантність до глюкози	Натще Через 2 години після ТТТГ	$< 6,1$ $\geq 6,7 < 10,0$	$< 6,1$ $\geq 7,8 < 11,1$	$< 7,0$ $\geq 7,8 < 11,1$
Порушена глікемія натще	Натще Через 2 години після ТТТГ	$\geq 5,6 < 6,1$ $< 6,7$	$\geq 5,6 < 6,1$ $< 7,8$	$\geq 6,1 < 7,0$ $< 7,8$

**Цукровий діабет типу 2** – хронічне ендокринно-обмінне захворювання, що виникає або внаслідок переважної резистентності до інсуліну з відносною недостатністю його секреції, або внаслідок переважно секреторного дефекту інсуліну з резистентністю до нього, або без такої. Патологічний процес розвивається під впливом різних ендогенних (генетичних) і екзогенних факторів, які приводять до порушення всіх видів обміну речовин, поразці судин, нервів, різних органів і тканин. Специфічним обов'язковим проявом захворювання є порушення вуглеводного обміну із прогресуючим ростом рівня глюкози в крові й виділенням її із сечею.

#### Результати обстеження та їх інтерпретація (Наказ МОЗ України №1118)

Тест	Результат	Діагноз
Рівень глюкози в плазмі венозної крові натщесерце	$>4,0 - <6,1$ ммоль/л	Норма
	$\geq 6,1$ ммоль/л - $< 7$ ммоль/л	Порушення глікемії натщесерце (предіабет)
	$\geq 7$ ммоль/л.	ЦД *, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Випадковий рівень глюкози капілярної крові.	$\geq 5,6$ ммоль / л $<11,1$ ммоль / л	Для постановки діагнозу зробити тест на визначення рівня глюкози в плазмі венозної крові

		натщесерце.
	$\geq 11,1$ ммоль / л + пацієнт має класичні симптоми гіперглікемії.	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день.
Пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози) (у якості бажаного тесту)	$< 7,8$ ммоль/л	Норма
	$\geq 7,8$ ммоль/л - $< 11,1$ ммоль/л	Порушення толерантності до глюкози (предіабет)
	$\geq 11,1$ ммоль/л	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день
Глікозильований гемоглобін HbA <sub>1c</sub> , (у якості бажаного тесту)	$\geq 6,5\%$	ЦД*, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день

\* Діагноз ЦД ставитися при наявності симптомів глікемії (спрага, головні болі, труднощі при концентрації уваги, неясність зору, часте сечовиділення, апатія, втрата ваги) та підвищення одного з результатів глікемії вище зазначеного рівня. При відсутності симптомів і підвищення одного з результатів глікемії вище зазначеного рівня провести тестування в інший день.

N.B. Для встановлення діагнозу НЕ ВИКОРИСТОВУВАТИ в якості вимірювального приладу портативні глюкометри та тест смужки.

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E11.0 Інсуліннезалежний цукровий діабет з комою	Цукровий діабет тип 2, важка форма, декомпенсація, діабетична гіперкетонемічна кома
E11.1 Інсуліннезалежний цукровий діабет з кетоацидозом	Цукровий діабет тип 2, важка форма, декомпенсація, діабетичний кетоацидоз
E11.2 Інсуліннезалежний цукровий діабет з ураженням нирок	Цукровий діабет тип 2, важка форма, субкомпенсація, діабетична нефропатія III стадії (мікроальбумінурія)
E11.3 Інсулінозалежний цукровий діабет з ураженням зору (око)	
E11.4 Інсулінозалежний цукровий діабет з неврологічними ускладненнями	
E11.5 Інсулінозалежний цукровий діабет з порушенням периферичного кровообігу	
E11.6 Інсулінозалежний цукровий діабет з іншими уточненими ускладненнями	

E11.7 Інсулінозалежний цукровий діабет із множинними ускладненнями	
E11.8 Інсулінозалежний цукровий діабет з неуточненими ускладненнями	
E11.9 Інсулінозалежний цукровий діабет без ускладнень	Цукровий діабет тип 2, середня форма, субкомпенсація, вперше виявлений

### Диференційна діагностика ЦД типу 1 та ЦД типу 2

Люди з порушеннями регуляції глюкози та/або безсимптомною м'якою гіперглікемією можуть мати ЦД не 1 типу (наприклад, ранній початок ЦД типу 1, інші синдроми резистентності до інсуліну, ЦД в молодому віці й молекулярні/ферментативні порушення).

ЦД не 1 типу слід розглядати, якщо пацієнт:

- має сімейну історію діабету;
- страждає ожирінням на момент перших проявів захворювання;
- має африканське або азіатське походження;
- має потребу в інсуліні менше 0,5 Од/кг ваги тіла на день поза частковою фазою ремісії;
- не має потреби в інсулінотерапії;
- рідко або ніколи не мав кетонових тіл у сечі (кетонурія) під час епізодів гіперглікемії;
- має ознаки резистентності до інсуліну (наприклад акантоз);
- має зв'язані порушення функції, такі як захворювання очей, глухота чи інші системні захворювання або синдроми.

Ознака	ЦД типу 1	ЦД типу 2
Вік пацієнта в дебюті захворювання	Частіше до 25-30 років	Частіше після 35-40 років
Характер початку захворювання	Раптовий (швидкий)	Поступовий (часто виявляється випадково)
Ожиріння	Немає	Наявне в 60-80 % пацієнтів
Динаміка маси тіла після маніфестації ЦД	Різка схуднення від моменту качану захворювання	Можлива незначна втрата маси тіла
Випадки захворювання в родині	Можливі	Наявні
Асоціація з HLA-Гаплотипами (B8, DR3, B15, DR4)	Є	Немає
Зв'язок з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Антитіла до	Визначаються	Не визначаються

Ознака	ЦД типу 1	ЦД типу 2
декарбоксилази глютамінової кислоти		
Вміст інсуліну та С- пептиду в плазмі крові	Знижений або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є	Немає
Потреба в інсуліні	Є (інсулін життєво необхідний)	Немає
Позитивний ефект від застосування цукрознижуючих препаратів	Відсутній	Наявний

### Параметри для вимірювання глікемічного контролю

Хороші показники глікемічного контролю крові є однією з основних цілей лікування діабету. Наступні параметри використовують у якості показників глікемічного контролю: глікований гемоглобін (HbA<sub>1c</sub>), гліковані білки сироватки (фруктозамін), рівень глюкози в крові натщесерце і випадковий рівень глюкози в плазмі.

### Клінічний моніторинг рівня глюкози в крові

#### *Глікований гемоглобін*

Глікований гемоглобін утворюється, коли молекули гемоглобіну зв'язується з глюкозою. Вимірювання кількості глікованого гемоглобіну в крові дозволяє дізнатися середній рівень глюкози пацієнта за попередні 6-12 тижнів. Глікований гемоглобін слід розглядати як найбільш відповідний тест довгострокової глікемії.

#### *Фруктозамін*

Аналіз фруктозаміну є найбільш широко використовуваним методом вимірювання глікованого білка сироватки. Фруктозамін корелює з середнім рівнем глюкози в крові за попередні 2-3 тижні, і тому може бути використаний для виявлення короткого або більш недавнього коливання рівня глюкози в крові в порівнянні з глікованим гемоглобіном.

#### *Глюкоза в плазмі натщесерце й випадкове тестування глюкози в крові*

Дослідження показали, що існує значна кореляція між HbA<sub>1c</sub> і глюкозою в крові натщесерце в людей з ЦД типу 1. Глюкоза в плазмі натщесерце і випадкові вимірювання глюкози в крові самі по собі не досить точні, щоб забезпечити клінічну інформацію, незважаючи на очевидну економічну ефективність. Вимірювання глюкози в крові натщесерце і сироватки фруктозаміну не може замінити вимірювання HbA<sub>1c</sub>, але може бути використане для оцінки контролю над короткими і проміжними періодами часу.

### IDF/ISPAD (2011) [6]

**Таблиця 1. Цільові показники глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет ЦД типу 1**

Рівень глікемічного контролю				
	Ідеаль- ний	Оптималь- ний	Субоптималь- ний (пропонується	Високий ризик (потребує активного втручання)

Клінічна оцінка				
Високий рівень глюкози крові	Не підвищений	Без наявності симптомів діабету	Поліурія, полідіпсія, енурез, погане збільшення маси тіла, дитина не може регулярно відвідувати школу	Нечіткий зір, болочі судоми, відставання в зрості, пізній пубертат, інфекції шкіри та геніталій, ознаки судинних ускладнень.
Низький рівень глюкози крові	Не знижений	Періодичні легкі гіпоглікемії, відсутні тяжкі	Епізоди тяжких гіпоглікемії (з втратою свідомості і/або судоми)	
Біохімічна оцінка*, самоконтроль глікемії (ммоль/л)				
Глікемія натще або до їжі, ммоль/л	3,6 – 5,6	5,0 - 8,0	> 8,0	> 9,0
Глікемія після їжі **	4,5 – 7,0	5,0 - 10,0	10,0-14,0	> 14,0
Глікемія перед сном**	4,0 – 5,6	6,7 – 10,0	< 6,7 або 10,0-11,0	< 4,4 або > 11,0
Глікемія вночі	3,6 – 5,6	4,5 – 9,0	< 4,2 або > 9,0	< 4,0 або > 11,0
HbA1c, %	< 6,05	< 7,5	7,5-9,0	> 9,0

ГП – глюкоза плазми крові; HbA1c – глікований гемоглобін

\* Ці популяційні цільові показники повинні бути скореговані відповідно до індивідуальних обставин. Ці цілі не підходять для деяких осіб, наприклад, тих, хто зазнав тяжкої гіпоглікемії або тих, хто не відчуває гіпоглікемію.

\*\* Ці цифри базуються на даних клінічних досліджень і думках експертів, але в даний година немає суворих науково обґрунтованих рекомендацій.

### Всебічні цілі терапії, які треба досягти при лікуванні ЦД типу 2 (Наказ МОЗ України №1118)

Параметри	Цілі терапії
<b>Глікемія</b>	
Глікозильований гемоглобін HbA1c, %	Загальноприйнятий рівень для більшості пацієнтів становить $\leq 7$ , алі може встановлюватися індивідуально, враховуючи наявні ускладнення. Рівень $\leq 6,5$ встановлюється в пацієнтів з високою очікуваною тривалістю життя, без ССЗ, без ризику розвитку гіпоглікемічного стану, у тихнув у

Параметри	Цілі терапії
	кого це досягне. Рівень $\leq 7,5$ встановлюється в пацієнтів з низькою очікуваною тривалістю життя, з ССЗ, з ризиком розвитку гіпоглікемічного стану.
Рівень глюкози в плазмі капілярної крові натщесерце, ммоль/л	$< 5,6$
Рівень глюкози в плазмі капілярної крові після їжі (випадковий), ммоль/л	$< 10$
<b>Ліпіди</b>	
Загальний холестерин, ммоль/л	$< 4,5$
Холестерин ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л	$< 2,5$ ( $< 1,8$ якщо наявні ССЗ)
Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л	Жінки $> 1,0$ ; чоловіки $> 1,2$ , якщо наявні ССЗ.
Тригліцериди, ммоль/л	$\leq 1,7$
<b>Артеріальний тиск</b>	
Систолічний / Діастолічний, мм рт.ст.	$< 140/80$
Систолічний / Діастолічний, мм рт.ст. (у разі порушень функцій нирок, очей, кардіо- та цереброваскулярних захворювань)	$< 130/80$
<b>Вага</b>	
Індекс маси тіла (ІМТ)	ІМТ $\leq 25$ (кг/м <sup>2</sup> ), алі втрата ваги не більше 0,5-1 кг на тиждень.
Обхват талії (ОТ)	ОТ $\leq 88$ см (у жінок), $\leq 102$ см (у чоловіків).
<b>Тютюнопаління</b>	
Відмова від паління	Повна відмова пацієнта від тютюнопаління. Дотримання вимог документу « <i>Стандарти первинної медичної допомоги при припиненні вживання тютюнових виробів</i> »
<b>Антитромбоцитарна терапія</b>	
Ацетилсаліцилова кислота (зазвичай 75 мг/добу)	Профілактика вторинних ССЗ або профілактика первинних ССЗ у пацієнтів з дуже високим ризиком

### Підходи до ведення гіперглікемії (ADA, 2018) [1]

Пацієнт/особливості захворювання	Посилення	НvA1c 7%	Пом'якшення	

Ризики, постійно зв'язані з гіпоглікемією та іншими побічними ефектами лікарського засобу	Низькі		Високі	Зазвичай незмінні
Тривалість захворювання	Недавно діагностоване захворювання		Тривале захворювання	
Вірогідна тривалість життя	Довга		Коротка	
Важливі супутні захворювання	Відсутність	Небагато/легкого ступеня	Тяжкого ступеня	
Судинні ускладнення, що виникли	Відсутність	Небагато/легкого ступеня	Тяжкого ступеня	
Відношення пацієнтів та очікувані лікувальні заходи	Висока мотивація, дотримання призначеної схеми терапії, чудові можливості самообслуговування		Менш мотивований, недотримання, малі можливості самообслуговування	Потенційно модифіковані
Ресурси та система підтримки	Легкодоступні		Обмежені	

### Ступені важкості (додаток 1 до наказу МОЗ України №1118):

ЦД типу 2 легені перебігу: відсутні макро- і мікро- судинні ускладнення.

ЦД типу 2 середнього ступеня важкості:

- Діабетична ретинопатія (непроліферативна стадія).
- Діабетична нефропатія в стадії мікроальбумінурії.
- Діабетична полінейропатія.

ЦД типу 2 тяжкого перебігу:

- Діабетична ретинопатія, препроліферативна чи проліферативна стадії.
- Діабетична нефропатія, стадія протеїнурії чи ХХН.
- Вегетативна полінейропатія.
- Макроангіопатії: постінфарктний кардіосклероз, серцева недостатність, стан після гострого порушення мозкового кровообігу, оклюзійне ураження нижніх кінцівок.

### Приклад формулювання діагнозу:

ЦД типу 2, тяжка форма в стадії декомпенсації, діабетична нефропатія V ст., ХХН 2 ступеня.

ЦД типу 2, тяжка форма, у стадії компенсації, синдром діабетичної стопи (гангрена, трофічна виразка)

**Моніторинг обстеження при порушеннях вуглеводного обміну**

<b>Групи обстеження</b>	<b>Обсяг обстеження</b>	<b>Частота обстеження</b>
Особи із клінічними проявами ЦД	Глікемія натще Постпрандіальна глікемія Глюкозурія	Двічі за тиждень
Особи, що мають обтяжений анамнез по ЦД	ОТТГ HbA1C	С 20 років – 1 раз в 5 років 3 45 років – 1 раз в 3 роки
Особи з надлишковою масою тіла й ожирінням (ИМТ>25)	Глікемія натще ОТТГ  HbA1C	1 раз в 6 місяців 1 раз в 2 роки- при нормоглікемії, 1 раз у рік – при порушеній глікемії натще 1 раз в 3 роки
Особи із проявами метаболічного синдрому	Глікемія натще ОТТГ  HbA1C	1 раз в 6 місяців 1 раз в 2 роки- при нормоглікемії, 1 раз у рік – при порушеній глікемії натще 1 раз в 3 роки
Особи із серцево-судинними захворюваннями	ОТТГ HbA1C	1 раз в 3 роки 1 раз в 5 років
Пацієнти, які тривалий час одержують дієтогенні препарати	ОТТГ (спрощений)	1 раз у рік
Хворі з ендокринопатіями	ОТТГ HbA1C	1 раз в 2 роки 1 раз у рік
Уроджені генні й хромосомні синдроми, які можуть супроводжуватися ЦД	Глікемія натще ОТТГ HbA1C	1 раз у рік 1 раз в 3 роки 1 раз в 5 років
Особи із групи ризику, які не ввійшли до вищевказаних	ОТТГ HbA1C	1 раз в 3 роки 1 раз в 5 років

**Перелік обов'язкових діагностичних процедур у пацієнтів з ЦД типу 2**

**Пацієнтам з вперше діагнованим ЦД типу 2 та всім іншим пацієнтам з ЦД типу 2 щонайменше раз на рік:**

- визначати ліпідний профіль (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, тригліцериди)
- визначати САК у першій ранковій сечі.
- обчислювати швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕПІ:

Для чоловіків:

$$[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{MT(кг)} \times 1,23$$



$$\text{ШКФ (мл/хв.)} = \frac{\text{Креатинін (мкмоль/л)}}{\text{-----}}$$

Для жінок:

$$[140 - \text{вік (роки)}] \times \text{МТ(кг)} \times 1,05$$

$$\text{ШКФ (мл/хв.)} = \frac{\text{Креатинін (мкмоль/л)}}{\text{-----}}$$

- забезпечити обстеження очного дна з приводу діабетичної ретинопатії всім пацієнтам з ЦД 2 типу з обов'язковим розширенням зіниці.
- забезпечити комплексне обстеження нижніх кінцівок.
- перевірити наявність невропатичних симптомів (парестезія, відчуття печіння, прострільний біль).
- визначити індекс маси тіла.
- оцінити сексуальне здоров'я в чоловіків.
- виконати електрокардіографію (ЕКГ)
- оцінити наявність ІХС.

Вимірювати рівень АТ при шкірному відвідуванні пацієнтом лікаря загальної практики - сімейного лікаря. Слід проводити визначення концентрації HbA1c не рідше ніж 2 рази на рік у пацієнтів, у яких вдалося досягти індивідуальних цільових значень глікемії та в яких глікемічний контроль є стабільним. Слід проводити визначення концентрації HbA1c кожні 3 міс у пацієнтів, у яких була змінена схема терапії, і пацієнтів, у яких не вдалося досягти цільових значень глікемії. При неможливості контролю рівня HbA1c (через порушення об'єму еритроцитів або аномальний тип гемоглобіну) оцінити тенденції рівня глюкози в крові за допомогою визначення рівня фруктозаміну, якісно-контрольованих концентрацій глюкози в плазмі крові, визначення сукупного рівня глікозильованого гемоглобіну (при аномальних гемоглобінах).

### Відповідність даних пре- та постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA1C

HbA1c, %	Глюкоза плазми перед прийомом їжі (натще), ммоль/л	Глюкоза плазми через 2 години після прийому їжі (постпрандіальна глікемія), ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

### Відповідність HbA1C середньодобовому рівню глюкози плазми (СДГП) за останні 3 місяці

HbA1C %	СДГП ммоль/л	HbA1C %	СДГП ммоль/л	HbA1C %	СДГП ммоль/л	HbA1C %	СДГП ммоль/л
4,0	3,8	8,0	10,2	12,0	16,5	16,0	22,9
4,5	4,6	8,5	11,0	12,5	17,3	16,5	23,7
5,0	5,4	9,0	11,8	13,0	18,1	17,0	24,5
5,5	6,2	9,5	12,6	13,5	18,9	17,5	25,3
6,0	7,0	10,0	13,4	14,0	19,7	18,0	26,1

6,5	7,8	10,5	14,2	14,5	20,5	18,5	26,9
7,0	8,6	11,0	14,9	15,0	21,3	19,0	27,7
7,5	9,4	11,5	15,7	15,5	22,1	19,5	28,5

## Гестаційний цукровий діабет

**Гестаційний цукровий діабет (ГЦД), ADA 2020 [5]**

### Діагностика

#### Одноетапна стратегія (IADPSG)

Виконати ПТТГ з 75г глюкози з вимірюванням рівня глюкози в плазмі натще та через 1 і 2 години на 24-28 тижнях вагітності в жінок, у яких раніше не діагностували явного (маніфестного) ЦД

ПТТГ слід проводити вранці після принаймні 8-годинного голодування протягом ночі

Діагноз ГЦД встановлюють, коли досягаються або перевищуються будь-які з наступних рівнів глюкози в плазмі

Натще  $\geq 92$  мг/дл (5,1 ммоль/л)

1 година –  $\geq 180$  мг/дл (10,0 ммоль/л)

2 години – 153 мг/дл (8,5 ммоль/л)

#### Двоетапна стратегія (NIH Consensus)

Скринінг (у терміни вагітності 24-28 тижнів) 50 грамів не натще ПТТГ. Якщо рівень глюкози через 1 годину після навантаження  $\geq 140$  мг/дл\* (7,2-7,8 ммоль/л), (Step 1), переходьте до 100-грамового ПТТГ натще (Step 2)

### Діагностика

Натще  $\geq 95$  мг/дл (5,3 ммоль/л)

1 година –  $\geq 180$  мг/дл (10,0 ммоль/л)

2 години – 155 мг/дл (8,6 ммоль/л)

3 години – 140 мг/дл (7,8 ммоль/л)

### Коментарі

1. Обстежити вагітну жінку на ГЦД на 24-28 тижні вагітності.

2. Якщо є високий ризик ГЦД на основі декількох клінічних факторів, запропонувати скринінг на будь-якій стадії вагітності. Якщо початковий скринінг проводиться до 24-го тижня вагітності і негативний, рекомендується повторний скринінг між 24-м і 28-м тижнями вагітності. До факторів ризику відносяться попередній діагноз ГЦД, предіабет, приналежність до популяції з високим ступенем ризику (аборигени, іспанці, південні азійці, азійці, африканці), вік  $\geq 35$  років, ІМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, СПКЯ, акантокератодермія, застосування кортикостероїдів, історія великого немовляти, поточна макросомія або багатоводдя.

### Згідно з рекомендаціями ВООЗ, піз час вагітності наступні типи діабету:

1. Цукровий діабет тип 1, цукровий діабет тип 2 і порушення толерантності до глюкози, які були до вагітності.
2. Діабет вагітності, або гестаційний діабет. Гестаційний діабет включає всі порушення толерантності до глюкози, які виникають тільки під час вагітності.

Крім того, при вагітності виділяють 8 класів діабету по клінічному перебігу, тривалості діабету й ризику для плода й матері, по наявності мікросудинних ускладнень діабету і їх лікуванню (Класифікація Priscilla-White).

### **Спеціальна класифікація цукрового діабету у вагітних (Priscilla White) [7]**

Клас	Клас	Лікарська тактика
A 1	Цукровий діабет вагітних 2 тип (інсуліннезалежний).	Необхідно діагностувати до 30 тижня вагітності, для попередження макросомії. Лікування дієтою: адекватна кількість калорій, контроль ваги. Постпрандіальна концентрація глюкози в крові < 7,3 ммоль/л (130 мг/дл) через 1 годину після їжі, а через 2 години - < 5,8 ммоль/л (105 мг/дл). При необхідності – інсулін.
A 2	Цукровий діабет вагітних 1 тип (інсулінозалежний).	Інсулінотерапія.
B	Діабет до вагітності, лікований пероральними цукрознижувальними препаратами. Початок діабету після 20 років тривалість менш 10 років.	Ризик для плода й матері як у класі C і D. Лікування дієтою й при необхідності інсуліном.
C	Початок діабету у віці 10-20 років або тривалість діабету 10-20 років.	Діабет типу 1. Лікування - інсулін.
D	Наявність діабету у віці до 10 років, або тривалість більш 20 років, або наявність гіпертензії, ретинопатії.	Можлива мікросомія плода або внутрішньоутробна затримка росту. Зміни на очному дні: мікроаневризми, геморагії й ексудати можуть прогресувати під час вагітності, але після пологів звичайно регресують.
F	Цукровий діабет з діабетичною нефропатією.	Анемія, гіпертензія й протеїнурія нарастають в третьому триместрі й зменшуються після пологів. Затримка внутрішньоутробного росту плода. При оптимальному контролі – перинатальна виживаність близько 90%.
R	Цукровий діабет із проліферативною діабетичною ретинопатією або крововиливом у склоподібне тіло.	Неоваскуляризація сітківки з ризиком крововиливу в склоподібне тіло або отслойки сітківки. Необхідна лазерна фотокоагуляція.
H	Цукровий діабет з ІХС.	Серйозний ризик для матері.
T	Цукровий діабет, стан після трансплантації нирки.	Адекватна корекція гіперглікемії.

### **Класифікація цукрового діабету у вагітних (ADA) [8].**

**Тип 1** - інсулінозалежний цукровий діабет (поза вагітністю).

**Тип 2** - інсулінонезалежний цукровий діабет (поза вагітністю).

**Тип 3** - діабет вагітних.

**Тип 4** - порушення толерантності до глюкози.

## УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

### Клінічна класифікація діабетичної ангіопатії (А.С.Єфімов, 1973, 1989, 1998) [9]

А. За формою й локалізацією

1. Мікроангіопатія

а) нефропатія (стадії: 0-доклінічна (бессимптомна), I-пренефротична, II-нефротична, III-нефросклеротична);

б) ретинопатія (стадії: I-ангіопатія сітківки (спастико-атонічна, аневризматична), II-проста ретинопатія, III-проліферативна ретинопатія);

в) мікроангіопатія нижніх кінцівок (стадії: I-доклінічна, II-функціональна (гіпертонус, гіпотонус, спастико-атонія), III-органічна, IV-виразково-некротична (гангренозна).

2. Макроангіопатія (атеросклероз):

а) аорти й коронарних судин;

б) мозкових судин;

в) периферичних судин

3. Універсальна мікро-, макроангіопатія

### Діабетична нефропатія

**Діабетична нефропатія** – специфічне захворювання нирок на тлі ЦД, яке характеризується розвитком вузлового або дифузного гломерулосклероза, що приводить до розвитку хронічної ниркової недостатності.

### Діагностичні значення альбумінурії (Наказ МОЗ України №1118)

Стадія діабетичної нефропатії	Альбумінурія		Концентрація альбуміну в сечі(мг/л)	Співвідношення альбумін/креатинін сечі (UACR) (мг/моль)
	У ранковій порції (мкг/хв)	За добу (мг)		
Нормоальбумінурія	<20	<30	<20	<2,5 (чоловіки) <3,5 (жінки)
Мікроальбумінурія	20-199	30-299	20-199	2,5 - 25,0 (чол.) 3,5 - 25,0 (жін.)
Протеїнурія	≥ 200	≥300	≥200	>25

### Характеристика рівня ШКФ ( за DOQI, 2002) [10]

Рівень	ШКФ (мол/хв)
1. Нормальний або підвищений	≥90
2. Незначно знижений	60 - 89

3. Помірно знижений	30-59
4. Значно знижений	15-29
5. Термінальний	<15 або діаліз

### **Класифікація діабетичної нефропатії (С. Mogensen, 1983, ВООЗ) [11]**

I стадія – гіперфункції – гіперфільтрація, гіперперфузія, гіпертрофія нирок, нормоальбумінурія (менше 30мг/дб). Спостерігається на початку клінічних проявів ЦД.

II стадія – початкових структурних змін нирок – потовщення базальної мембрани, експансія мезангіума, гіперфільтрація, нормоальбумінурія. Тривалість ЦД більше 2 років, але менше 5 років.

III стадія – мікроальбумінурії – мікроальбумінурія 30-300 мг/дб, нормальна або помірковано підвищена ШКФ. Тривалість ЦД більше 5 років.

IV стадія – протеїнурії – протеїнурія, артеріальна гіпертензія, зниження ШКФ, склероз 50-75% клубочків. Тривалість ЦД більше 10-15 років.

V стадія – уремії – ШКФ менше 10мол/хв, тотальний дифузійний або вузелковий гломерулосклероз. Тривалість ЦД 15-20 років.

### **Способи розрахунків швидкості клубочкової фільтрації [12]**

Study equation and the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

1. CKD-EPI формула з використанням креатиніна

ШКФ =  $a \times (\text{креатинин крові (мг/дл)} / b) \times c \times (0.993)^{\text{вік}}$

•перемінна a - чорношкірі: жінки = 166; чоловіки = 164; білі/представники інших рас: жінки = 144; чоловіки = 141

•перемінна b - жінки = 0,7; чоловіки = 0,9

•перемінна c - жінки : креатинін у крові  $\leq 0,7$  мг/дл = -0,329; креатинін у крові  $> 0,7$  мг/дл = -1,209. чоловіки: креатинін у крові  $\leq 0,7$  мг/дл = -0,411; креатинін у крові  $> 0,7$  мг/дл = -1,209

1. CKD-EPI формула з використанням креатиніна й цистатіна

ШКФ =  $177,6 \times (\text{креатинін крові (мг/дл)}) - 0,65 \times (\text{цистатін крові (мг/л)}) - 0,57 \times \text{вік}$

Недолік методу – найбільш адекватна для розрахунків при ШКФ 60 і менше мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> у пацієнтів у віці 18-70 років.

Для полегшення розрахунку ШКФ можливо використовувати мобільні додатки (наприклад, GFR для iPhone)

### **Класифікація KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), 2013**

#### **Градації ШКФ (KDIGO, 2013) [13]**

Категорії ШКФ	ШКФ, мол/хв/1,73м <sup>2</sup>	Опис
<b>G1</b>	$\geq 90$	Нормальна або висока
<b>G2</b>	60-89	Незначно знижена
<b>G3a</b>	45-59	Помірковано знижена
<b>G3b</b>	30-44	Суттєво знижена
<b>G4</b>	15-29	Різко знижена

<b>G5</b>	< 15	Термінальна ниркова недостатність
-----------	------	-----------------------------------

### **Оцінка альбумінурії й протеїнурії (KDIGO, 2013) [13]**

Показник і метод оцінки	Норма або підвищене значення (A1)	Значно підвищена (A2)	Висока й дуже висока (A3)
Альбумін у сечі			
Добова екскреція альбуміну (мг/дб)	< 30	30-300	≥ 300
ВАК (мг/г)	< 30	30-300	≥ 300
ВАК (мг/ммоль)	< 3	3-30	≥ 30
Загальний білок у сечі			
Добова екскреція білка (мг/дб)	< 150	150-500	≥ 500
ВБК (мг/г)	< 150	150-500	≥ 500
ВБК (мг/ммоль)	< 15	15-50	≥ 50

ВАК – відношення альбумін/креатинин (в англомовних джерелах – UACR).

ВБК – відношення білок/креатинин

### **Формулювання діагнозу ХБП (класифікація KDIGO)**

Вказується:

- основне захворювання;
- градація СКФ;
- градація альбумінурії/протеїнурії

Приклад формулювання діагнозу:

Діабетична нефропатія, ХБП ІЗ3а А2

### **Діагностичні критерії**

1. Швидкість клубочкової фільтрації (ранні стадії – підвищення, на пізніх стадіях – зниження)

*Для чоловіків (норма 100-150 мл/хв)*

*Для жінок (норма 85-130 мл/хв)*

2. Мікроальбумінурія (ІІІ стадія – 30-300мг/дб білка в сечі)
3. Протеїнурія (ІV-V стадії – більш 300мг/дб білка в сечі)
4. Осад сечі (еритроцити, лейкоцити – підвищена кількість при ХХН)
5. Сечовина й креатинін сироватки крові – (показники підвищені при ХНН).

### **Діабетична ретинопатія**

Діабетична ретинопатія (ДР) – специфічне захворювання сітківки ока, характеризується розвитком судинних і позасудинних змін, що призводить до зниження зору, навіть до повної сліпоти.

### **Класифікація змін очного дна при ЦД (ВООЗ, 1992)[14,15]**

Непроліферативна	Початкова стадія: мікроаневризми, мілкоплямисті геморагії.
------------------	--

ДР	Поодинокі «тверді» ексудати
	Виражена стадія: збільшення дрібно- і крупноплямистих крововиливів «твердих» ексудатів. Макулопатія: фокальна, дифузна, ішемічна
	Запущена стадія: велика кількість ексудатів, крововиливів, набряків сітківки
	Ексудативне відшарування сітківки
Препроліферативна ДР	Нерівномірний калібр судин, інтравитреальні мілкосудинні аномалії, «ватноподібні» м'які й щільні ексудати, геморагії різного розміру до преретинальних
Проліферативна ДР	Початкова стадія: неоваскуляризація на диску зорового нерва або з периферичною локалізацією в площині сітківки
	Виражена стадія: поширення неоваскуляризації за межі диска зорового нерва до задніх шарів склоподібного тіла, гіалошизис
	Запущена стадія: гемофтальм, проліферативна вітроретинопатія, проліферативний фіброз сітківки, склоподібного тіла
	Тракційне відшарування сітківки, рубець райдужки, вторинна (неоваскулярна) глаукома
<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E10.3 Діабетична ретинопатія	Початкова стадія непроліферативної діабетичної ретинопатії
	Виражена стадія непроліферативної діабетичної ретинопатії з фокальною макулопатією (дифузійною, ішемічною)
	Запущена непроліферативна діабетична ретинопатія з ексудативним відшаруванням сітківки
	Запущена проліферативна діабетична ретинопатія, проліферативна вітроретинопатія
	Запущена проліферативна діабетична ретинопатія з локальним (субтотальним, тотальним) відшаруванням сітківки

### Діабетична нейропатія

*Визначення.* Ураження периферичної нервової системи у хворих на ЦД.

#### **Класифікація діабетичної нейропатії (P.K.Thomas, J.D.Ward, D.A.Green, модифікована P. Kampler, A.I. Vinik., D.Ziegler) [16]**

1. По клінічним проявам:

А. Дифузна нейропатія.

Периферична дистальна, симетрична.

*Стадія* (субклінічна, клінічна, ускладнена).

*Перебіг* (гострий, хронічний).

*Форма* (сенсорна, сенсорно-моторна).

Автономна нейропатія.

*Стадія* (субклінічна, клінічна).

*Локалізація* (з переважним ураженням серцево-судинної системи, шлунково-кишкового тракту, сечостатевої системи, органів зору, потових залоз, мозкового шару надниркових залоз, порушенням терморегуляції, ендокринних залоз, з діабетичною кахексією, мультисистемна).

## Б. Локальна нейропатія:

- краніальна (ураження черепно-мозкових нервів);
- моно- і поліфокальна;
- радикулопатія (з вказівкою локалізації);
- тунельні синдроми;
- аміотрофія (проксимальна моторна атрофія);
- демієлінізуюча хронічна запальна нейропатія.

2. За рівнем глікемії: гіпоглікемічна (інсулінові неврити, часті гіпоглікемічні стани), гіперглікемічна (тривала декомпенсація, кетоацидоз).

3. Стадії нейропатії ( по виразності больового синдрому)

0 – немає проявів нейропатії;

1 – прояву больового синдрому й порушення чутливості відсутні;

2 – безбольова форма з порушенням чутливості;

3 – хронічна больова форма (печіння);

4 – гостра больова форма;

5 – ускладнення: безбольова форма на тлі синдрому діабетичної стопи.

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E10.4 Діабетична нейропатія	Периферична дистальна симетрична сенсорно-моторна нейропатія, клінічна стадія.
	Діабетична автономна нейропатія, кардіоваскулярна форма, II стадія
	Діабетична локальна нейропатія, тунельний синдром, синдром зап'ястного каналу, II стадія.

Діагностичні критерії:

*Дифузна діабетична нейропатія* – поразка елементів периферичної нервової системи в рамках усього організму.

*Фокальна або мультифокальна діабетична нейропатія* – відзначається поразка одного або декількох нервів.

*Периферична дистальна симетрична діабетична нейропатія* – супроводжується патологічним процесом у дрібних галузях чутливих нервів в обох нижніх кінцівках. На ранніх стадіях відзначається порушення різних видів чутливості (сенсорна форма), пізніше клінічні прояви доповнюються втратою глибокої чутливості при поразці товстих сенсорних нервів, а також ослаблення сухожильних рефлексів і вповільнення швидкості передачі нервового імпульсу (сенсорно-моторна форма). Проводитися оцінка неврологічного статусу невропатологом (суб'єктивно – болючий синдром, парестезії, судороги; об'єктивно – зниження або зникнення ахілових і колінних рефлексів, порушення болючої, вібраційної, температурної,



тактильної чутливості по типу «носків» і «рукавичок», болісність м'язів при пальпації, зниження м'язової сили, гіпотрофія дистальної групи м'язів) електронейроміографія (зниження швидкості проведення імпульсу по периферичних нервах і зменшенням амплітуди біологічної активності дистальних груп м'язів, головним чином нижніх кінцівок).

Субклінічний перебіг нейропатії діагностується при наявності змін, виявлених за допомогою спеціальних електрофізіологічних методів дослідження, скарги й об'єктивні прояви відсутні. При комбінації нейропатії з мікроангіопатією нижніх кінцівок, трофічними виразками, таку форму патології периферичної нервової системи слід розглядати як ускладнену ( у рамках синдрому діабетичної стопи). Про гостру діабетичну нейропатію слід говорити у випадку розвитку стану протягом одного-двох тижнів, хронічної форму слід вважати при строках захворювання більш одного місяця.

*Автономна діабетична нейропатія* – це розлад вегетативної регуляції у хворих на ЦД, перебіг якого ділиться на 2 групи: клінічно явний і бессимптомний плин. Виділяють наступні форми автономної діабетичної нейропатії:

### **Клінічна класифікація діабетичної автономної нейропатії**

(Kempner P., 2002 p., у модифікації) [17]:

- Тахікардія спокою;
- Фіксований ригідний серцевий ритм (синдром денервації серця);
- Аритмії;
- Ортостатична гіпотензія;
- Безбольова ішемія й інфаркт міокарда;
- Нічна артеріальна гіпертензія;
- Судинна гіперчутливість до катехоламінів;
- Зниження толерантності до фізичного навантаження;
- Зміни ЕКГ (дисперсія інтервалу ST, подовження інтервалу QT, інверсія позитивного зубця T, псевдокоронарний підйом сегменту ST);
- Кардіореспіраторна зупинка;
- Дисфункція лівого шлуночка;
- набрякований синдром;
- Раптова смерть.

- **кардіоваскулярна форма** – тахікардія спокою, фіксований ригідний серцевий ритм (синдром денервованого серця), аритмії, ортостатична гіпотензія, безбольова ішемія й інфаркт міокарда, артеріальна гіпертензія, судинна гіперчутливість до катехоламінів, зниження толерантності до фізичного навантаження, зміни ЕКГ (депресія сегмента ST, подовження інтервалу QT, інверсія позитивного зубця T, псевдокоронарний підйом сегмента ST), кардіореспіраторна зупинка, дисфункція лівого шлуночка, набряковий синдром, раптова смерть;

- **гастроінтестинальна форма** – смакова гіперсалівація, гіпо- і атонія шлунка (гастропарез), атонія стравоходу, гіпомоторика кишечника, функціональний гіпоацидоз, рефлюкс-езофагіт, дисбактеріоз (діабетична ентеропатія), діарея, атонія жовчного міхура й дискінезія жовчних шляхів зі схильністю до холелітіазу, реактивний панкреатит, абдомінальний больовий синдром;

- **урогенітальна форма** – атонія сечоводів і сечового міхура, рефлюкс і стаза сечі, сечові інфекції, еректильна дисфункція (50% хворих на ЦД), ретроградна еякуляція й порушення больової іннервації яєчок, порушення зволоження піхви;
- **порушення системи дихання** – апноє, гіпервентиляційний синдром, порушення контролю ЦНС за диханням, зниження вироблення сурфактанта;
- **порушення органів зору** – зменшення діаметра зіниці, зниження й зникнення спонтанних осциляцій зіниці, уповільнення реакції зіниці на світло, порушення сутінкового зору;
- **порушення функції потових залоз** – дистальний гіпо- та ангідроз, гіпергідроз при прийманні їжі;
- **порушення функції мозкового шару надниркових залоз** – бессимптомна гіпоглікемія;
- **порушення терморегуляції** – субфебрильна температура;
- **порушення ендокринної системи** – зниження швидкості секреції й підвищення порога для секреції контрінсулярних гормонів, бессимптомна гіпоглікемія, порушення секреції гастроінтестинальних гормонів, зниження реакції ендотеліна, системи ренін-ангіотензин-альдостерон на ортостатичну пробу й зміни артеріального тиску, порушення адекватної секреції передсердного натрійуретичного пептиду;
- **діабетична кахексія** – прогресуюче виснаження.

Для діагностики автономної нейропатії використовують загальноклінічне обстеження неврологічного статусу невропатологом (вегетативно-трофічні порушення: зміни потовідділення, виснаження й лущення шкіри, порушення росту волосся й трофіки нігтів, трофічні виразки, остеоартропатія), використовують спектральний аналіз варіабельності серцевого ритму (зниження загальної спектральної потужності, ультранизькочастотної, низькочастотної й високочастотної компонент спектра, зниження коефіцієнта варіації й зміна часових показників), проведення стандартних кардіоваскулярних автономних тестів, УЗД жовчного міхура на тлі жовчогінного сніданку, радіоізотопна урофлоуметрія, радіоізотопне визначення залишкової сечі або УЗД сечового міхура.

*Краніальна нейропатія* - частіше зустрічається в похилому віці при тривалому перебігу ЦД. Частіше вражається ококоруховий нерв (порушення рухів очного яблука, опущення повік, больова симптоматика з розвитком диплопії), відвідний нерв (порушення латерального відведення очного яблука), лицьовий нерв (параліч Белла).

*Діабетична радікулонеуропатія* – зустрічається в середньому й літньому віці.

Характерний біль опоясуючого характеру, локалізація болю на рівні грудної клітини й/або черевної стінки в певному дерматомі. Зустрічаються різні клінічні прояви у вигляді порушень чутливості й гіперальгезії, локальної слабкості м'язів передньої черевної стінки.

*Тунельні синдроми* – частіше розвиваються при ЦД типу 2 в пацієнтів старших вікових категорій. Компресійні мононейропатії зустрічаються у вигляді карпального (компресія серединного нерва) і тарзального (компресія великогомілкового нерва) тунельних синдромів, рідше – ліктьовий тунельний синдром. Клінічно синдром зап'ястного каналу проявляється нічними або ранковими парестезіями, болісними відчуттями, онімінням в області 1, 2, 3 пальців кисті, посиленням болю при піднятті руки вгору. В міру

прогресування стану з'являються больові відчуття, парестезії й дизестезії пальців з іррадіацією в передпліччя й плече, з найбільшою інтенсивністю в нічний час. Тунельна нейропатія ліктьового нерва супроводжується больовими відчуттями й парестезією в області 4 і 5 пальців, супроводжується атрофією м'язів кісті в області гіпотенара.

*Проксимальна моторна атрофія (аміотрофія)* – частіше зустрічається в осіб з ЦД типу 2, частіше у віці 50-60 років, супроводжується важкою болючою симптоматикою й носить одно- і двосторонній характер. Стан обумовлений феморальною нейропатією або сакральною плексопатією, основною клінічною ознакою яких є аміотрофія. Пацієнти скаржаться на біль в області стегнових м'язів, м'язову слабкість, атрофію м'язів стегнової групи, утруднення при устанванні зі стільця й підйомі по сходах.

*Хронічна запальна димієлінізуюча нейропатія* – настає при швидкопрогресуючому характері нейропатії, чіткі диференційно-діагностичні ознаки захворювання не виділені.

У цей час не існує «золотого стандарту» для виявлення нейропатичних порушень при ЦД. В 1998р. в Сан-Антоніо був запропонований консенсус стандартизованих методів діагностики діабетичної полінейропатії, який рекомендує проводити наступні заходи: виявлення клінічних симптомів, клінічне обстеження (морфологічний і біохімічний аналіз), електродіагностичне дослідження (визначення швидкості проведення імпульсу по нерву), кількісні сенсорні тести, автономні функціональні проби.

Для виявлення діабетичної нейропатії використовують шкалу симптомів – NSS (Neuropathy Symptom Score) і шкалу ознак - NDS (Neuropathy Disability Score). Для клінічної практики ця система була адаптована M. Young et al. [18].

### Оцінка NSS

- печіння, нечутливість (оніміння) або відчуття «повзання мурах» = 2
- стомлюваність, судоми або болісність = 1
- поширення:
  - стопа = 1
  - литкові м'язи = 1
  - інше = 0
- посилення:
  - вночі = 2
  - день або ніч = 1
  - денний час = 0
  - пробудження від сну = 1
- зменшення:
  - при ходьбі = 2
  - стоячи = 1
  - сидячи або лежачи = 0

Сума балів становить значення шкали:

- 3-4 - незначна симптоматика,
- 5-6 - помірна симптоматика,
- 7-9 - важка симптоматика.

### Оцінка NDS:

- колінний рефлекс
- вібраційна чутливість
- болюча чутливість
- температурна чутливість
- рефлексі:
  - нормальні = 0
  - підсилюються = 1
  - відсутні = 2 з кожної сторони
- сенсорна (тактильна) чутливість:
  - є присутнім = 0
  - знижена або відсутня = 1 з кожної сторони

Сума балів:

3-5 - незначні ознаки

6-8 - помірні ознаки

9-10 - важкі ознаки

Мінімальними критеріями для діагностики діабетичної нейропатії згідно NSS і NDS є:

- помірні ознаки з наявністю або без симптомів ( $NDS = 6-8 + NSS \geq 0$ )
- незначні ознаки з помірними симптомами ( $NDS = 3-5 + NSS = 5-6$ )

Для визначення виразності клінічних проявів необхідно неврологічне дослідження сенсомоторних розладів. Воно включає вивчення всіх видів чутливості й рефлексів.

Тактильну чутливість оцінюють за допомогою 10г монофіламента (5,07 Semmes-Weinstein). Місця, у яких необхідно проводити дослідження, - підошова поверхня дистальної фаланги великого пальця стопи, підошова поверхня дистальної голівки й V плюсневої кістки. Доторкань повинно бути не менше 2-х в одній точці. Поріг вібраційної чутливості визначають за допомогою неврологічного камертона або біотензиометра. Дослідження проводять у стандартних точках: підстава великого пальця й внутрішня щиколотка. Вібраційна чутливість не знижена, якщо хворий перестає відчувати вібрацію, коли значення шкали камертона відповідає 7УО й вище. Зменшення порога вібраційної чутливості багатьма дослідниками оцінюється як найбільш несприятлива прогностична ознака. Температурну чутливість визначають чергуванням доторкань теплого й холодного предмета до сусідніх областей великого пальця, тилу стопи, внутрішньої щиколотки, гомілки й коліна. Больова чутливість вивчається за допомогою тупої голки або спеціальних приладів (Neuropen, Pin-wheel). Для аналізу стану моторного відділу нервової системи визначають ахілови й колінні рефлексі за допомогою неврологічного молоточка. Для виявлення автономної нейропатії найбільш доступним методом у рутинній практиці є ортостатична проба.

### Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок

*Визначення.* Судинні зміни в гомілках і стопах, обумовлені комбінацією атеросклерозу (макроангіопатія) і ураженням дрібних судин, насамперед капілярів (мікроангіопатія).

### Класифікація діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок

**(А.С.Єфімов, 1973, 1989, 1998) [9]**

I (доклінічна) стадія – зміни визначають спеціальними методами дослідження;

II (функціональна) стадія – найбільш типова ознака – біль у дистальних відділах нижніх кінцівок, яка спочатку з'являється в результаті тривалої ходьби, пізніше з'являється в спокої, поєднується з парестезіями, похолоданням або почуттям печіння, судомами литкових м'язів. Об'єктивно – похолодання стоп, ослаблення пульсації тильної й задньої великогомілкової артерій. При переважанні мікроангіопатії пульсація на артеріях збережена, превалюють трофічні розлади – блідість, мраморність, сухість, зниження температури шкіри, бліді стовщені нігті з нерівною поверхнею;

III (органічна) стадія – синдром перемежної кульгавості, який прогресує, поступово біль стає постійним, не проходить у спокої й уночі; на тильній або підшовній поверхні пальців стоп можуть утворюватися міхури з серозно-геморагічним вмістом. Прогресування ішемії приводить до утвору трофічних виразок;

IV (виразково-некротична) стадія – утворення гангрен на місці потертості, мозолів, тріщини, яка може розвиватися по типу сухої (з поступовою муміфікацією, демаркацією й відторгненням некротичної маси) або вологої (з важкою загальною симптоматикою аж до швидкого розвитку септичного стану).

<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E10.5 Діабетична периферична ангіопатія	Цукровий діабет, діабетична ангіопатія нижніх кінцівок II ст.

**Синдром діабетичної стопи**

*Визначення.* Інфекція, виразка або деструкція глибоких тканин, які пов'язані з неврологічними патологічними змінами, погіршенням магістрального кровотока в артеріях нижніх кінцівок різному ступеню важкості й остеоартропатією (ВООЗ).

Традиційно для оцінки ступеня ішемії нижніх кінцівок при облітеруючих захворюваннях судин використовують класифікацію Фонтейна. Однак цю класифікацію, засновану на суб'єктивних відчуттях пацієнта, не можна застосовувати при СДС. Така діагностика супроводжується високою частотою хибнопозитивних і хибнонегативних результатів внаслідок наявності у пацієнта не тільки ангіопатії, але й нейропатії з порушенням чутливості.

Для визначення ваги гнійно-некротичних процесів при синдромі діабетичної стопи була розроблена класифікація Вагнера (пізніше в модифікації Армстронга), однак вона виявилася не досить зручною з практичної точки зору, оскільки стадія ураження визначається тільки на підставі самого вираженого ознаки й не враховує ступінь важкості інших проявів синдрому діабетичної стопи.

Цього недоліку позбавлена класифікація PEDIS, яка охоплює всі патогенетические ланки СДС і в цей час широко використовується у світі. Дана система по своїй ідеї схожа на онкологічну класифікацію TNM, у якій кожна буква з індексом характеризує ступінь виразності окремих компонентів патології.

**Класифікація уражень стоп залежно від глибини руйнування тканин**  
**(по F.W.Wagner) [19]**

**0-я ступінь** - дефекту немає, є кістково-суглобні аномалії, порушення чутливості,

гіперкератоз (група ризику).

**1-я ступінь** - поверхнева виразка, що не проникає за межі шкіри, без ознак інфікування.

**2-я ступінь** - глибока виразка, звичайно інфікована, що проникає в м'які тканини, сухожилля, але без залучення кістки.

**3-я ступінь** - глибока виразка з абсцедуванням і залученням кістки (остеомієліт), флегмона стопи.

**4-я ступінь** - обмежена гангрена (пальця або частини стопи).

**5-я ступінь** - розповсюджена гангрена всієї стопи.

### Класифікація ускладненого синдрому діабетичної стопи (Шаповал С.Д., 2010)

[21]

Хірургічна класифікація ускладненого СДС визначена як система «CZE», що враховує клінічну форму (символ «C»), анатомічну локалізацію (символ «Z»), етіологічний чинник (символ «E»),

Клінічна форма передбачає ідентифікацію конкретного ускладнення СДС та позначається символами від C1 до C18 з урахуванням зростаючого ступеня тяжкості локальної поразки тканин кінцівки.

Клас	Клінічна форма
C1	Поверхнева виразка
C2	Неускладнений панарицій
C3	Мозольний абсцес
C4	Підшкірний абсцес
C5	Епіфасціальна флегмона
C6	Фасціїт
C7	Глибока виразка
C8	Гнійний тендовагініт
C9	Гнійний тендобурсит
C10	Субфасціальна флегмона
C11	Панфлегмона
C12	Міонекроз
C13	Остеомієліт
C14	Діабетична остеоартропатія - стопа Шарко
C15	Акральний некроз пальця
C16	Пандактиліт
C17	Гангрена пальців або дистального відділу стопи
C18	Гангрена стопи і гомілки

Поширеність локального патологічного процесу оцінюється по анатомічних критеріях, які позначаються символами від Z<sub>1</sub> до Z<sub>4</sub> і також відображають зростаючий характер тяжкості ураження тканин.

Клас	Анатомічна локалізація
Z1	Шкіра, підшкірна клітковина, поверхнева фасція
Z2	М'язи і глибокі фасції
Z3	Кістка та/або суглоб

Z4	Всі тканини стопи та/або гомілки
----	----------------------------------

Етіологічний чинник враховується як наявність інфекції - E<sub>1</sub>, наявність ішемії - E<sub>2</sub>, наявність інфекції та ішемії - E<sub>3</sub>.

Клас	Етіологічний чинник
E1	Наявність інфекції
E2	Наявність ішемії
E3	Наявність інфекції та ішемії

### **Класифікація PEDIS [22]**

P (perfusion) – зміни кровотока нижньої кінцівки;  
 E (extent/size) – розмір дефекту тканин (виразки) стопи;  
 D (depth/tissue loss) – глибина ураження тканин стопи;  
 I (infection) – ступінь виразності інфекційного процесу;  
 S (sensation) – порушення чутливості.

### **Класифікація PEDIS виразкових дефектів у хворих із синдромом діабетичної стопи [22]**

Оцінюваний параметр	Ступінь виразності
Perfusion – стан кровотока (3 ступені)	1-я – немає ознак хронічного облітеруючого захворювання нижніх кінцівок (ХОЗНК). 2-я – є ознаки ХОЗНК, але немає критичної ішемії (ЛПІ>0,5, ТсрО <sub>2</sub> >30 мм рт.ст.) 3-я – критична ішемія (ЛПІ<0,5, ТсрО <sub>2</sub> <30 мм рт.ст.)
Extent – розмір (см <sup>2</sup> )	Планіметричне обчислення площі дефекту
Depth – глибина (3 ступені)	1-я – поверхнева виразка, що зачіпає тільки шкіру. 2-я - глибока виразка, що проникає через усі шари шкіри з залученням м'язів, сухожиль, фасцій. 3-я – глибокий дефект із залученням костей і суглобів.
Infection – інфекція (4 ступені)	1-я – немає симптоматики й ознак інфекції 2-я – інфекційне запалення шкіри й жирової клітковини без системних ознак; наявність мінімум 2-х ознак (місцевий набряк, ущільнення, гіперемія <2см, відокремлюване). 3-я – гіперемія >2см навколо рани, ознаки абсцесу, остеомієліта, септичного артрити, фасцита; системні ознаки відсутні. 4-я – наявність системних ознак інфекції: t тіла >38оС, ЧСС >90 в хвилину, лейкоцитоз >12000.
Sensation – чутливість (2 ступені)	1-я – чутливість стоп збережена. 2-я втрата тактильної (10г монофіламент) і вібраційної (128 Гц камертон, біотензіометрія >25V) чутливості.

– **Перфузія нижніх кінцівок (P)** – оцінюється за критеріями, запропонованим робочою групою TASK:

· I стадія – відсутність клінічних проявів в комбінації з одним з критеріїв:

- пальпаторно визначається пульсація на дорсальній артерії стопи або задньої тибіальної артерії;
- лодичечно-плечовий індекс (ЛПІ – відношення систолічного артеріального тиску (САТ) на тибіальних артеріях на рівні середньої третини гомілки до САТ на плечовій артерії) – 0,9-1,1;
- індекс співвідношення САТ на плечі й великому пальці стопи  $> 0,6$ ;
- показник транскутанної напруги кисню на стопі (Тсро2)  $> 60$  мм рт. ст.
- II стадія – симптоми або ознаки периферичної ангіопатії, але без критичної ішемії нижніх кінцівок:
  - перемежована кульгавість;
  - ЛПІ  $< 0,9$ , але САТ на гомілці  $> 50$  мм рт. ст.;
  - індекс співвідношення САТ на плечі й великому пальці стопи  $< 0,6$ , при цьому САТ на великому пальці стопи  $> 30$  мм рт. ст.;
  - Тсро2 – 30-60 мм рт. ст.;
  - інші симптоми або результати неінвазивних методів дослідження, які вказують на периферичну ангіопатію (але не критичну ішемію нижніх кінцівок).
- III стадія – критична ішемія нижніх кінцівок:
  - САТ на гомілці  $< 50$  мм рт. ст.;
  - САТ на великому пальці стопи  $< 30$  мм рт. ст.;
  - Тсро2  $< 30$  мм рт. ст.

Найбільш ефективний метод виявлення ішемії – чресшкірне визначення парціального тиску кисню в тканинах (Тсро2). Враховуючи дефіцит найсучасніших апаратів для проведення цього дослідження (2-3 в Україні), з успіхом застосовуються такі перевірені часом методики, як доплеро- і ангіографія. Досить простим і ефективним методом оцінки рівня ішемії є визначення ЛПІ й індексу співвідношення САТ на плечі й великому пальці стопи.

– **Ступінь виразності виразково-некротичного процесу** оцінюється по двом показникам – **розмір (E) і глибина (D) виразкового дефекту**.

Розмір такого дефекту оцінюють після проведення некректомії, при цьому краєм виразки слід вважати ділянку здорової тканини, що оточує дефект. Для визначення розмірів виразки використовують сітчасті трафарети, метод калькуляції (множення максимального діаметра дефекту м'яких тканин на перпендикулярний йому розмір), спеціальну комп'ютерну програму обробки цифрових зображень, що дозволяє точно й швидко визначити розмір виразкового дефекту по світліні.

Глибина дефекту (D) також оцінюється після проведення первинної хірургічної обробки рани за такими критеріями:

- I стадія – поверхнева виразка, що зачіпає всі шари шкіри, але не пенетруюча інші структури;
- II стадія – глибока виразка, при якій у патологічний процес залучені фасції, м'яза й сухожилля;
- III стадія – залучені всі шари стопи, у тому числі кістки й/або суглоби.

Якщо по візуальній оцінці виразка не поширюється за межі шкіри, але є клінічні прояви інфекції більш глибоких шарів (абсцес, остеомієліт), то такий дефект розцінюють як глибоку виразку.

Для точної верифікації поразки кісток тільки рентгенографії в багатьох випадках недостатньо, тому бажане проводити магнітно-резонансну (МРТ) і комп'ютерну (КТ) томографію.



– **Поширення інфекційного процесу (I)** оцінюють у такий спосіб:

- I стадія – відсутність симптомів інфекційного процесу;
- II стадія – інфекційний процес поширюється тільки на шкіру й поверхневі шари підшкірної клітковини (еритема й целюліт навколо виразки), без залучення більш глибоких шарів і ознак генералізації процесу. Необхідна наявність 2 або більш ознак запалення: гнійне відокремлюване, гіперемія, біль, набряк, локальна гіпертермія;
- III стадія – відсутність генералізації процесу, однак наявність одного або більш місцевих ознак: еритеми й целюліта навколо виразки більш 2см, лімфангіту, поширення глибше поверхневої фасції, абсцесу м'яких тканин стопи, гангрени, залучення м'язів, сухожилів, костей і/або суглобів;
- IV стадія – генералізація інфекційного процесу на тлі декомпенсації ЦД (лихоманка, озноб, тахікардія, гіпотонія, лейкоцитоз, порушення свідомості, виражена гіперглікемія, ацидоз, азотемія).

– **Порушення чутливості (S)** ми оцінюємо за допомогою нескладних неврологічних тестів:

- тактильна чутливість – за допомогою шматочка вати (якісний тест) або монофіламента 10г (напівкількісний);
- вібраційна – камертон 128Гц або вібраційний генератор;
- температурна – по чергове прикладання холодних і теплих предметів;
- больова – поколювання тупою голкою з дозатором навантаження;
- пропріоцептивна – визначення правильності оцінки пацієнтом напрямку пасивних рухів пальців стопи й усієї стопи;
- дискримінаційна – одночасний дотик до шкіри стопи двома паличками на відстані 2см (пацієнт розцінює як дотик одним або двома предметами).

Як правило, оцінюючи чутливість, фіксують наявність або відсутність симптомів, а не ступінь їх виразності.

*Приклад формулювання діагнозу відповідно до класифікації виразкових дефектів у хворих із синдромом діабетичної стопи: Цукровий діабет тип 1, важка форма, декомпенсація. Периферична дистальна симетрична сенсорно-моторна нейропатія, ускладнена стадія. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок IV стадія. Синдром діабетичної стопи: P-III, E-8см<sup>2</sup>, D-II, I-III, S-II (класифікація PEDIS).*

### **Діабетична хайропатія**

**Діабетична хайропатія** - синдром обмеження рухливості суглобів, синдром діабетичної руки. Є варіантом остеоартропатії. Характеризується безбольовими контрактурами, які розвиваються переважно в кистях рук. Перший передвісник ускладнень ЦД типу 1, обумовлених хронічною гіперглікемією (ретинопатія, нефропатія, нейропатія, атеросклероз, артеріальна гіпертензія).

**Класифікація діабетичної хайропатії** (H.Starkman, S.Brink, 1982) [23]

Стадія 0 – порушень немає

Стадія I – порушення шкіри, рухливість в суглобах не порушена

Стадія II – порушення розгинання мізинців

Стадія III – двостороннє ураження інших пальців

Стадія IV - ураження пальців і кистей

Стадія V – ураження пальців, кистей, інших суглобів

**Діагностика:** клінічний огляд кистей рук, складених долонями разом, огляд інших суглобів. Рентгенологічне дослідження при зміні більших суглобів і хребта. Зняття відбитків кисті з активно й пасивно максимально розігнутими пальцями.

## ХВОРОБИ СУПРОВОДУ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

### Гіпертонічна хвороба

#### Класифікація артеріальної гіпертензії за рівнем артеріального тиску (ВООЗ/МОАГ, 1999 р.) [24]

Категорії	Систолічний АТ, мм рт.ст.	Діастолічний АТ, мм рт.ст.
Оптимальний	<120	<80
Нормальний	<130	<85
Високий нормальний	130-139	85-89
1 ступінь – м'яка гіпертензія	140-159	90-99
Підгрупа – гранична гіпертензія	140-149	90-94
2 ступінь – помірна гіпертензія	160-179	100-109
3 ступінь – важка гіпертензія	≥180	≥110
Ізольована систолічна гіпертензія	≥140	≤90
Підгрупа – гранична гіпертензія	140-149	<90

#### Класифікація артеріальної гіпертензії по ураженню органів-мішеней (ВООЗ, 1996 р.) [25]

Стадії	Симптоми
I	Відсутність об'єктивних ознак ураження органів-мішеней
II	Наявність як мінімум одного з наступних ознак ураження органів-мішеней: - гіпертрофія лівого шлуночка (за даними рентгенографії органів грудної клітини, електро- і ехокардіографії); - генералізоване або фокальне звуження артерій сітківки; - мікроальбумінурія, протеїнурія або підвищений вміст креатиніна в плазмі крові (1,2-2,0мг/дл); - атеросклеротичне ураження аорти, сонних, коронарних, клубових, стегнових артерій (за даними ультразвукового або ангиографічного дослідження)
III	Наявність симптомів і ознак ураження органів-мішеней Серце: стенокардія, інфаркт міокарда, серцева недостатність Головний мозок: інсульт, транзиторна ішемічна атака, гіпертонічна енцефалопатія, судинна деменція Сітківка: крововиливи й ексудати з набряком диска зорового нерва або без нього Нирки: зміст креатиніна в плазмі крові вище 2,0 мг/дл, ниркова недостатність Судини: розшаровуюча аневризма аорти, симптоми оклюзуючого ураження артерій.

#### Критерії стратифікації ризику (ВООЗ/МТАГ, 1999р.) [26]

Фактори ризику	Поразки органів-мішеней	Супутні клінічні стани
----------------	-------------------------	------------------------

<p>1. Використовують для стратифікації ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- САТ &gt;140, ДАТ &gt;90 мм рт.ст.</li> <li>- чоловіки &gt;55 років</li> <li>- жінки &gt;65 років</li> <li>- паління</li> <li>- холестерин &gt; 6.5 ммоль/л</li> <li>- цукровий діабет</li> <li>- сімейний анамнез ранніх серцево-судинних захворювань</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Гіпертрофія ЛШ (ЕКГ, ехокардіографія або рентгенографія)</li> <li>- Протеїнурія й/або креатинін 1,2-2,0мг</li> <li>- Ультразвукові або рентгенологічні ознаки атеросклеротичної бляшки</li> <li>- Генералізоване або вогнищеве звуження судин сітківки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Цереброваскулярні: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака.</li> <li>- Захворювання серця: інфаркт міокарда, стенокардія, коронарна ревазуляризація, серцева недостатність.</li> <li>- Захворювання нирок: діабетична нефропатія, ниркова недостатність (креатинін &gt;2мг%).</li> <li>- Судинні захворювання: розшаровуюча аневризма аорти, симптоматичне ураження периферичних артерій.</li> <li>- Гіпертонічна ретинопатія: геморагії або ексудати сітківки, набряк диска зорового нерва</li> </ul>
<p>2. Інші фактори, які погіршують прогноз:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- зниження ХС ЛПВП</li> <li>- підвищення ХС ЛПНП</li> <li>- мікроальбумінурія (ЦД)</li> <li>- порушення толерантності до глюкози</li> <li>- ожиріння</li> <li>- сидячий спосіб життя</li> <li>- підвищення фібриногену</li> <li>- соціальне економічне становище</li> <li>- етнічна приналежність</li> <li>- географічний регіон</li> </ul>		

### **Артеріальна гіпертензія: стратифікація ризику (ВООЗ/МТАГ, 1999р.) [26]**

Фактори ризику й анамнез	АГ I ступеня, 140-159/90-99 мм рт.ст.	АГ II ступеня, 160-179/100-109 мм рт.ст.	АГ III ступеня, $\geq 180/\geq 110$ мм рт.ст.
Відсутні інші фактори ризику	Низький ризик (1)	Середній ризик (2)	Високий ризик (3)
1-2 фактора ризику	Середній ризик (2)	Середній ризик (2)	Дуже високий ризик (4)
3 і більше факторів або поразку органів-мішеней або ЦД	Високий ризик (3)	Високий ризик (3)	Дуже високий ризик (4)
Супутні	Дуже високий	Дуже високий ризик	Дуже високий

захворювання	ризик (4)	(4)	ризик (4)
--------------	-----------	-----	-----------

### Метаболічна кардіоміопатія

#### Систематизація некоронарогенних хвороб і уражень серця по етіологічному й патогенетичному механізму розвитку

Групи хвороб і поразок серця			
1. Функціональні	2. Метаболічні й дегенеративні (дистрофічні)	3. Запальні (у т.ч. інфекційні, паразитарні)	4. Первинні морфологічні
Соматоформна вегетативна дисфункція Вегето-судинна дистонія	<b>-Ендокринні захворювання, розлади харчування й метаболічні порушення (I43.1-2)</b> <b>-Тиреотоксична хвороба серця (E05.9+I43.8)</b> -Подагричне серце -Міокардіофіброз -Амілоїдоз серця -Алкогольна кардіоміопатія -Кардіоміопатія, викликана дією лікарських засобів і інших факторів -Дегенерація міокарда -Інші кардіоміопатії	-Перикардит -Ендокардит -Міокардит -Гострий ревматизм і хронічні ревматичні захворювання (пороки) серця -Ревматичні захворювання із запальними й імунними механізмами розвитку -Прямі вірусні й паразитарні ураження міокарда -Опосередковані ураження при інших хворобах	-Неревматичні ураження мітрального клапана -Набуті вади серця, крім ревматичних -Уроджені вади серця -Кардіоміопатії (дилатаційна, гіпертрофічна, рестриктивна, аритмогенна) -Інші кардіоміопатії -Пухлини серця (доброякісні, злоякісні)

#### Стандарти й критерії діагностики метаболічних і дегенеративних уражень міокарда

- Клінічні прояви: біль в області серця, серцебиття й порушення ритму
- Фізикальне обстеження: приглушеність тонів, розширення границь серця, можливий систолічний шум
- ЕКГ: порушення реполяризації зі змінами сегмента ST і зубця T
- Проби з навантаженням: відсутність критеріїв діагностики ішемії
- Холтеровське моніторування: відсутність критеріїв діагностики ішемії
- Рентгенологічні обстеження: неспецифічне збільшення розмірів серця
- Ехо-КГ: відсутні органічні зміни клапанного апарата, можливе розширення камер серця й зниження його скорочувальної функції

- Коронарографія: проводиться при необхідності диференціальної діагностики з ІХС

Конкуруючі по диференціальній діагностиці хвороби й ураження: міокардіофіброз, кардіоміопатії, ішемічна хвороба серця, міокардит.

#### Критерії виключення:

1. Позитивний навантажувальний тест на ішемію.
2. Ознаки ішемії за даними холтеровського моніторування.
3. Відсутність критеріїв діагностики інфекції й запалення за даними лабораторних і імунологічних методів дослідження.
4. Негативні медикаментозні проби з бета-адреноблокаторами, препаратами калію.

### **Діабетична кардіоміопатія**

Діабетична кардіоміопатія - це патологія серцевого м'яза у хворих на цукровий діабет, що не пов'язана з віком, артеріальною гіпертензією, клапанними вадами серця, ожирінням, гіперліпідемією і патологією коронарних судин, що виявляється широким спектром біохімічних, а також структурних порушень, які призводять згодом до систолічної та діастолічної дисфункції, а в завершенні до застійної серцевої недостатності.

Діабетичну кардіоміопатію поділяють на первинну і вторинну. Первинна є результатом накопичення в інтерстиціальній тканині міокарда глікопротеїдних комплексів, глюкуронати і аномального колагену. Вторинна розвивається внаслідок обширного ураження капілярного русла міокарда мікроангіопатичною процесом. Як правило, ці два процеси розвиваються паралельно. Гістологічне дослідження виявляє потовщення базальної мембрани капілярів, а також проліферацію ендотеліальних клітин, мікроаневризми, міокардіальний фіброз, дегенеративні зміни м'язових волокон.

Основною причиною діабетичної кардіоміопатії є порушення окисно-відновних реакцій внаслідок недостатнього надходження енергетичних субстратів в умовах гіперглікемії. Механізм цієї патології може бути представлений таким чином: абсолютний або відносний дефіцит інсуліну призводить до різкого зниження утилізації глюкози в клітинах-мішенях. В таких умовах потреба в енергетичних витратах заповнюється за рахунок активації ліполізу та протеолізу, основою поповнення енергетичних потреб міокарда є утилізація вільних жирних кислот і амінокислот. Паралельно відзначається накопичення в серцевому м'язі тригліцеридів, фруктозо-6-фосфату, глікогену та інших полісахаридів. Зазначені біохімічні зміни ускладнюються паралельним порушенням внутрішньоклітинного метаболізму NO, Ca<sup>2+</sup> і проліферативними процесами в судинах, зумовленими дією інсуліну і / або інсуліноподібний фактор росту. Погіршує і прискорює розвиток метаболічних порушень в міокарді порушення функції печінки в результаті розвитку діабетичного гепатозу. Патогенетичною основою діабетичної кардіоміопатії є глибока декомпенсація цукрового діабету.

Клінічні прояви діабетичної кардіоміопатії обумовлені порушеннями скорочувальної здатності міокарда за рахунок зменшення маси міокардіальних клітин. При цьому хворі відзначають ниючі, розлиті болі в області серця поза чіткого зв'язку з фізичним навантаженням і, як правило, не мають характерної для ІХС іррадіації, що минають самотійно, без використання коронаролітиків.

Поступово наростають ознаки серцевої недостатності (задишка, набряки і т.д.). Одночасно у пацієнтів практично завжди виявляються і інші пізні ускладнення цукрового діабету, такі як ретинопатія, нефроангіопатія і ін. Подальше прогресування діабетичної кардіоміопатії залежить від тривалості і ступеня декомпенсації цукрового діабету, а також від ступеня вираженості артеріальної гіпертензії. Діабетична кардіоміопатія тривалий час протікає безсимптомно, і у більшості пацієнтів існує значний інтервал в часі між появою структурно-функціональних порушень і її клінічною маніфестацією.

Діабетична кардіоміопатія у молодих людей не має специфічних ознак і в більшості випадків протікає без суб'єктивної симптоматики. Однак при спеціальних дослідженнях досить часто виявляються функціональні зміни міокарда. Так, у 30-50% осіб з діабетом молодше 40 років на ЕКГ виявляються згладженість, деформація зубців Р і R, зміни тривалості інтервалів Р-Q, Q-T, зменшення амплітуди комплексу QRS, збільшення індексу Макруза. Після фізичного навантаження (а іноді і в спокої) виникають зміщення інтервалу S-T і різноманітні зміни зубця Т, які інтерпретіруються без достатніх підстав як прояви ішемії міокарда. Нерідкі різноманітні розлади серцевого ритму і провідності: синусова тахі і брадикардія, синусова аритмія, періодично виникає нижньопредсердний ритм, часткове порушення внутрішньощлуночкової провідності і ін.

### ***Діагностика***

Виявити діабетичну кардіоміопатію тільки по клінічних проявах неможливо. Для встановлення діагнозу проводять додаткові обстеження:

- аналіз крові – визначення гемоглобіну, загального холестерину, ліпопротеїдів низької й високої щільності, протромбінового індексу, фібриногену, глюкози, іонограму, печінкові проби, сечовину, креатинін;
- при підозрі на ішемію серця визначають рівень тропонінів;
- тест толерантності до глюкози;
- загальний аналіз сечі:
- електрокардіографія;
- Холтеровське моніторування;
- оглядовий рентгенівський знімок грудної клітки;
- ультразвукове дослідження порожнин серця, клапанів, посудин;
- коронарографії;
- генетичне дослідження при підозрі на спадкоємний характер хвороби;
- КТ, СКТ, МРТ.

### **Хронічна хвороба нирок**

**Визначення.** **Хронічна хвороба нирок (ХХН)** - це захворювання, яке характеризується тривалими (не менше 3 місяців) структурними й/або функціональними нирковими змінами по даним клінічних, лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень, які в той же час дають підставу для виключення гострого характеру патологічного процесу в нирках.

Отже, критеріями визначення ХХН є:

### **Критерії визначення хронічної хвороби нирок (NKF, США)**

Критерій	Характеристика
1	
	1) ураження нирок тривалістю більш 3 місяців, проявами якого є структурні або функціональні порушення органа з наявністю/відсутністю зменшення ШКФ. Ураження маніфестує патоморфологічними змінами ниркової тканини або змінами в крові або сечі;
2	ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м <sup>2</sup> тривалістю 3 місяця й більш при відсутності інших ознак уражень нирок.

### **Класифікація хронічної хвороби нирок (NKF, США)**

Стадія	Характеристика	ШКФ (мл/хв/1,73м <sup>2</sup> )	Рекомендації
I	Нормальна ШКФ із іншими очевидними ознаками ушкодження нирок*	≥ 90	Діагностика й лікування основного захворювання.
II	Незначне ушкодження з помірним зниженням ШКФ із іншими очевидними ознаками ушкодження нирок*	60-89	Діагностика й лікування основного захворювання, оцінка швидкості прогресування й застосування препаратів для вповільнення її темпів.
III	Середньо важке ушкодження нирок, зниження ШКФ	30-59	діагностика й лікування ускладнень, застосування препаратів для вповільнення темпів прогресування ХХН.
IV	Важке ушкодження, значний ступінь зниження ШКФ	15-29	Діагностика й лікування ускладнень, підготовка до ниркової замісної терапії (гемодіаліз).
V	Ниркова недостатність	< 15 або початок діалізу	Гемодіаліз і лікування ускладнень.

\* - «інші очевидні ознаки ушкодження нирок» представлені наступними

1. Персистуюча мікроальбумінурія.
2. Персистуюча протеїнурія.
3. Персистуюча гематурія (після виключення інших причин, таких як урологічні захворювання).
4. Структурні порушення нирок виявлені при ультразвуковому дослідженні й інших видах променевої діагностики, такі як полікістозні нирки, рефлюкс-нефропатія.
5. Хронічний гломерулонефрит доведений за допомогою біопсії (багато з таких пацієнтів будуть мати мікроальбумінурію або протеїнурію, і/або гематурію).



*Пацієнти з наявністю ШКФ у межах 60-89 мл/хв/1,73м<sup>2</sup> без інших очевидних ознак ушкодження нирок не повинні відноситись до таких із хронічною хворобою нирок і потребують подальшого обстеження, якщо для цього не існує додаткових причин.*

Із клінічної точки зору бажане, щоб у діагнозі відзначалася нозологічна основа ХХН. Вітчизняна класифікація ХХН урахує ці вимоги, вона погоджена з міжнародною статистичною класифікацією хвороб МКБ-10 і складається з рубрик, позначених більшими буквами кирилиці, і подрубрик - відповідно малими буквами:

**Українська класифікація хронічної хвороби нирок  
(IV національний з'їзд нефрологів України, 2013) [28]**

- А. Первинні гломерулярні захворювання.
- Б. Вторинні гломерулярні ураження, обумовлені:
  - а) системними захворюваннями сполучної тканини;
  - б) системними васкулітами;
  - в) цукровим діабетом 1 або 2 типів;
  - г) вірусним гепатитом В або С, СНІД;
  - д) артеріальною гіпертензією будь-якого генезу;
  - е) пізнім гестозом;
  - є) іншими причинами.
- В. Спадкоємні нефропатії.
- Г. Хронічні неінфекційні тубулоінтерстиціальні хвороби.
- Д. Хронічний пієлонефрит:
  - а) ускладнений;
  - б) неускладнений.
- Е. Кістозні хвороби нирок.
- Е. Хронічні хвороби (ураження) трансплантованої нирки.

**Основними лабораторними ознаками в сечі є:**

**Гематурія** – ця наявність еритроцитів у сечі, ділиться на видиму неозброєним оком (макрогематурія) та що виявляється при мікроскопії (мікрогематурія).

**Альбумінурія** – наявність альбуміну в сечі.

**Протеїнурія** – це наявність білка в сечі, визначається екскрецією білка із сечею більш 150 мг/дб.

**Мікроальбумінурія** – це екскреція альбуміну із сечею в кількості 30-300 мг/дб.

У більшості випадків **саме разова порція сечі, а не добова сеча** повинні використовуватися для виявлення протеїнурії. Найбільш прийнятною є перша ранкова порція, оскільки концентрація білка в сечі може дуже значно коливатися протягом дня. Більшість пацієнтів, у яких виявлена протеїнурія, що не виявляється при повторних обстеженнях, слід розглядати, що мають транзиторну протеїнурію, тобто доброякісний стан, обумовлений, наприклад, лихоманкою, стресом або фізичними навантаженнями.

**Найбільш часті ускладнення й діагностичні прояви ХХН залежно від стадії захворювання (модифікована Chronic Kidney Disease in Adults: UK Guidelines for Identification, Management and Referral) [29]**

Стадія	Характеристика	Лабораторні знахідки
I	Артеріальна гіпертензія зустрічається частіше, ніж у пацієнтів без ХХН	Мікроальбумінурія
II	Часто артеріальна гіпертензія, незначне підвищення паратгормону в крові.	Мікроальбумінурія, мікрогематурія, ознаки хронічного гломерулонефрита при біопсії
III	Часто артеріальна гіпертензія, зниження абсорбції кальцію, зниження екскреції фосфору, більш виражене підвищення в крові паратгормону, порушення метаболізму ліпопротеїнів, ниркова анемія, гіпертрофія лівого шлуночка.	Протеїнурія, мікрогематурія, зменшення розмірів нирки, ознаки хронічного гломерулонефрита при біопсії
IV	Усе перераховане вище плюс метаболічний ацидоз, гіперкаліємія, знижене лібідо.	Протеїнурія, макрогематурія, зменшення розмірів нирки, більш виражені ознаки хронічного гломерулонефрита при біопсії
V	Усе перераховане вище (більш важкі прояви) плюс затримка води й натрію, що приводить до застійної серцевої недостатності, анорексія, блювота, сверблячка шкіри.	Протеїнурія, макрогематурія, зменшення розмірів нирки, ознаки тотального гломерулонефрита при біопсії

У випадку первинного хронічного ураження нирок в діагнозі вказують стадію ХХН, її нозологічну основу (клінічну або морфологічну), наявність нефротичного або нефритичного синдрому, артеріальної гіпертензії, анемії, ускладнень і супутніх захворювань. Ці синдроми вказують обов'язково, адже вони визначають швидкість прогресування хвороби, якість і тривалість життя пацієнта.

Якщо має місце вторинне хронічне ураження нирок, спочатку вказують нозологічну основу виникнення ХХН, далі - стадія ХХН і найменування хвороби нирок з морфологічним уточненням, якщо воно є:

**«Системний червоний вовчак, ХХН V стадія: люпус-нефрит, VI клас (прогресуючий склерозуючий люпус-нефрит з вираженою тубулярною атрофією, інтерстиціальним фіброзом і артериолосклерозом), симптоматична артеріальна гіпертензія».**

**«Діабетична нефропатія IV стадія (протеїнурія), ХХН IV стадія, нефротичний синдром, анемія».** У випадку неможливості визначити нозологічну основу ХХН встановлюється лише діагноз ХХН.

### **Пієлонефрит**

**Визначення.** Неспецифічне інфекційно-запальне захворювання нирок з переважною поразкою інтерстиціальної тканини, обов'язковим залученням у патологічний процес чашечно-лоханочної системи з наступним залученням кровоносних судин і загибеллю паренхіми нирок.

### **Класифікація хронічних пієлонефритів (модифікована Л.А.Пиріг, 1996) [30]**

По механізму ураження	<p><b>Первинний (гематогенний)</b> - немає органічних причин для порушення уродинаміки, запальний процес розвивається на здорових нирках і, як правило, носить двосторонній характер.</p> <p><b>Вторинний (висхідний, урогенний)</b> - розвивається на тлі попереднього ураження сечовивідних шляхів. З'ясування органічної причини дуже важливо для лікування: там, де є обструкція, потрібно спочатку відновити пасаж сечі (оперативне лікування). Спочатку хронічний пієлонефрит носить однобічний характер, але після декількох років захворювання приєднується й друга нирка.</p>
За місцем виникнення	<p><b>Позалікарняний (амбулаторний)</b> пієлонефрит.</p> <p><b>Внутрішньолікарняний (нозокоміальний) пієлонефрит.</b> Діагноз ставиться, якщо запальний процес розвився не менш ніж через 48 годин після перебування в стаціонарі. З'ясування місця виникнення важливо, тому що госпітальні штами бактерій відрізняються наявністю високого рівня резистентності до багатьом антибіотикам.</p>
По локалізації	<p><b>Однобічний</b>  <b>Двосторонній</b>  <b>Пієлонефрит єдиної нирки</b></p>
За течією	<p><b>Латентне</b>  <b>Рецидивуюче</b>  <b>Прогредієнтне</b></p>
По фазі захворювання	<p><b>Загострення</b> - симптоми пієлонефриту + лабораторні відхилення.</p> <p><b>Нестійка ремісія</b> – мають місце періодичні загострення.</p> <p><b>Ремісія</b> - якщо протягом 5-ти років хронічний пієлонефрит не мав загострень, то можна говорити про видужання.</p>
По стадії захворювання	<p><b>Догіпертензивна</b>  <b>Гіпертензивна</b>  <b>Хронічна ниркова недостатність</b></p>
По наявності ускладнень	<p><b>Неускладнений пієлонефрит</b> - звичайно первинно-хронічний пієлонефрит в амбулаторних хворих</p> <p><b>Ускладнений пієлонефрит</b> - нозокоміальна інфекція; вторинний хронічний пієлонефрит (тобто коли є анатомічні зміни — сечокам'яна хвороба, пухлини, доброякісна гіперплазія передміхурової залози, вроджені аномалії); хронічний пієлонефрит, що розвився після урологічних маніпуляцій (катетери, дренажі); на тлі метаболічних або гормональних порушень (ЦД, ХНН); на тлі імунодефіцитних станів (нейтропенія, ВІЛ-інфекція) та ін. Зверни увагу! Якщо пацієнт з ЦД, і в нього є хронічний пієлонефрит — це ускладнена інфекція</p>

	сечовивідних шляхів. Усі інфекції сечовивідних шляхів у чоловіків, як правило, ускладнені.
По наявності екстрауренальних проявів	<i>Вторинна рено-паренхіматозна артеріальна гіпертензія. Анемія.</i>
По ступеню порушення функції нирок (стадії ХНН).	<i>I стадія (ШКФ &lt; 90 ≥ 60 мл/хв, креатинін крові &gt; 0,123 ≤ 0,176 ммоль/л). II стадія (ШКФ &lt; 60 ≥ 30 мл/хв, креатинін крові &gt; 0,176 ≤ 0,352 ммоль/л). III стадія (ШКФ &lt; 30 ≥ 15 мл/хв, креатинін крові &gt; 0,352 ≤ 0,528 ммоль/л) IV стадія (ШКФ &lt; 15 мл/хв або гемодіаліз, креатинін крові &gt; 0,528 ммоль/л).</i>

### Класифікація хронічного пієлонефриту по активності запального процесу.

#### 1. Фаза активності запального:

- лейкоцитурія – 25000 і більш в 1 мл сечі;
- бактериурія – 100000 і більш в 1 мл сечі;
- активні лейкоцити (30% і більш) у сечі у всіх хворих;
- клітки Штернгеймера-Мальбіна в сечі в 25-50% хворих;
- титр антибактеріальних антитіл у реакції пасивної гемаглютинації (ПГА) підвищений в 60-70% хворих;
- ШОЕ – вище 12 мм/год в 50-70% хворих;
- Підвищення в крові середніх молекул в 2-3 рази.

#### 2. Фаза латентного запального процесу:

- лейкоцитурія – до 25000 в 1 мл сечі;
- бактериурія відсутня або не перевищує 10000 в 1 мл сечі;
- активні лейкоцити сечі (15-30%) в 50-70% хворих;
- клітини Штернгеймера-Мальбіна відсутні (виключення становлять хворі зі зниженою концентраційною здатністю нирок);
- титр антибактеріальних антитіл в реакції ПГА нормальний (виключення становлять хворі, у яких загострення захворювання було менш 1,5 місяців тому);
- ШОЕ – не вище 12 мм/год;
- підвищення в крові середніх молекул в 1, 5-2 рази.

#### 3. Фаза ремісії, або клінічного видужання:

- лейкоцитурія відсутня;
- бактериурія відсутня;
- активні лейкоцити сечі відсутні;
- клітини Штернгеймера-Мальбіна відсутні;
- титр антибактеріальних антитіл в реакції ПГА нормальний;
- ШОЕ – менш 12 мм/год;
- рівень середніх молекул у межах норми.

**Гіперліпідемія****Класифікація D.S. Fredrickson (1970) у модифікації ВООЗ [31]**

Тип	Холестерин плазми	Холестерин ЛПНЩ	Тригліцериди	Ліпопротеїни
I	↑	↓/N	↑	Надлишок хіломікронів
IIa	↑	↑	N	Надлишок ЛПНЩ
IIб	↑	↑	↑	Надлишок ЛПНЩ, ЛПДНЩ
III	↑	↓/N	↑	Надлишок хіломікронів і ЛПНЩ
IV	↑	N	↑	Надлишок ЛПДНЩ
V	↑	N	↑	Надлишок хіломікронів і ЛПДНЩ

## ДИФУЗНИЙ ЗОБ

(простий нетоксичний зоб, ендемічний зоб, спорадичний зоб)

*Визначення.* Дифузне збільшення щитоподібної залози (ЩЗ).

### Класифікація зоба (ВООЗ, 2001) [32]

#### Ступені

0 – зоба немає (розміри часток не перевищують розмірів дистальної фаланги великого пальця обстежуваної особи)

I – Зоб пальпується, невидимий при нормальному положенні шиї (видимого збільшення ЩЗ немає). Сюди віднесені вузлові утворення, які не призводять до збільшення самої залози

II – Зоб чітко видний при нормальному положенні шиї

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E01.0 Зоб дифузний (ендемічний), пов'язаний з йодною недостатністю	Дифузний ендемічний зоб I-II ст. Еутиреоз (або гіпотиреоз субклінічний; якщо клінічно явний – вказують важкість й стадію захворювання)
E04.0 Зоб дифузний нетоксичний (колоїдний)	Дифузний зоб I-II ст. Еутиреоз (або гіпотиреоз субклінічний; якщо клінічно явний – вказують важкість й стадію захворювання)

#### Діагностичні критерії

**Ступінь збільшення залози** визначається по класифікації ВООЗ. Враховується при діагностиці проживання в місцевості з дефіцитом йоду в ґрунті, воді, продуктах харчування.

При **УЗД** визначають збільшення залози відповідно до нормативних вікових параметрів (об'єм залози 4,0-18см<sup>3</sup> у жінок і 7,7-25см<sup>3</sup> у чоловіків).

**Гормональні дослідження** - Рівні вільного Т4, Т3, ТТГ можуть відрізнятися від норми; рівень антитіл до тиреоїдної пероксидази, тиреоглобуліну іноді незначно збільшуються.

**Визначення екскреції йоду із сечею** в осіб з дифузним зобом.

#### **Ультразвукове дослідження ЩЗ**

**Метою** тиреоїдологічної ультразвукової діагностики є визначення *індивідуальних* особливостей: стану ЩЗ в цілому, величини гормоноутворюючої тканини, характеру й топографії розвитку патологічних змін її структури, з обліком їх функціональної напруги, компенсаторної ємності й механізму розвитку.

При проведенні дослідження ставляться наступні завдання – дослідження й оцінка:

- розташування, форми, обсягу щитовидної залози і її топографічного взаємовідношення з навколишніми структурами,
- характеру патологічного процесу (вузлового або дифузійного) і його клінічних особливостей (виразності, плинності, напруги, стадії, внутрішньощитоподібного розташування та ін., в т.ч. ознак злоякісності),

- кількості, стану й розташування абсолютно й щодо повноцінної гормоноутворюючої тканини,
- стану й розташування регіонарної лімфатичної системи, паразитоподібних залоз (ПЩЗ), судин, трахеї, стравоходу, нервів та ін.

Результат УЗД щитовидної залози обов'язково повинен надаватися в письмовій формі й супроводжуватися якісним знімками.

Результат УЗД ЩЖ повинен бути представлений у письмовій формі. Таким документом є «**Протокол ультразвукового дослідження ЩЗ**».

Протокол повинен містити й характеризувати:

1. Назва медичної установи, його фактична адреса, контактні відомості (телефон, електронну пошту). Сайт медучредження повідомляється за бажанням і/або наявності.
2. Прізвище, Ім'я та По батькові пацієнта, його вік (і/або рік народження).
3. Розташування, склад, форма, границя й контур ЩЗ.
4. Три розміри кожної частки, із вказівкою їх обсягу. Загальний обсяг залози. Найбільша глибина (товщина) перешийка.
5. Опис стану кожної частки й перешийка ЩЗ: структурний й функціональний (кровоток). Опис регіонарних лімфоїдних утворень та ПЩЗ (коротко без патології або докладно при патології).
6. Висновок, як короткий висновок, що представляє основні сторони стану ЩЗ.
7. Зіставлення, якщо є дані попереднього ультразвукового дослідження.
8. П.І.Б. лікаря, його підпис (і лікарська печатка).

Розташування ЩЗ може бути *типовим* і *нетиповим*. Типове розташування залози відповідає всім анатомічним варіантам норми, незалежно від обсягу й внутрішньої будови тканини. До нетипового (атипічного, дистопії, ектопії) розташування ЩЗ відносять всі інші варіанти, серед яких частіше зустрічається «позагрудинне» положення ЩЗ. В останньому випадку необхідно, по можливості, точніше характеризувати, наскільки частка (обидві частки) ЩЖ проникають в область грудної клітки.

**Форма** ЩЗ може бути зміненою операційно або бути вродженою. Наприклад, може бути відсутньою одна із часток і частина перешийка (гемігенезія). При необхідності, може бути описана *форма* ЩЗ.

**Межа** характеризується по чіткості й геометричним особливостям, із вказівкою змінених місць по периметру ( по всьому або певній стороні).

**Контур** залози – по товщині й ехогенності (в т.ч. її виразності).

**Вимірвальна** частина протоколу УЗД. У цьому розділі обов'язково потрібно вказувати:

- найбільші три розміри кожної частки (у мм): довжину, ширину й глибину,
- об'єм кожної частки й усієї залози (суми об'ємів двох часток),
- найбільшу глибину перешийка в медіальній площині (при значимій різниці розмірів правої й лівої часток і перешийка важливо повідомляти значення для правої й лівої частки; додавати знімок).

**Опис** протоколу УЗД повинен бути термінологічно зрозумілим, точним, конкретним, зберігати послідовність і передавати:

- **ехогенність** тканини ЩЖ ( по якості й кількості),
- **ехоструктуру** тканини (дрібно-сегментарна, велико-сегментарна, з перегородками та ін.),

- **топографічне** розташування виявлених змін всередині кожної частки й перешийка,
- **виразність** (виявлення) змін,
- **величину** (кількість) змін,
- **розміри** змінених ділянок (вузлів або дифузних),
- відносну **величину збереженої** гормоноутворюючої тканини,
- **насиченість судинної мережі** (інтенсивність кровообігу), із вказівкою розподілу судинної мережі усередині частки або в перешийку, в т.ч. в змінених ділянках (вузлових, дифузних),
- **швидкість кровотока** в системі верхніх і нижніх щитоподібних артерій часток, магістральних («живильних») судин перешийка й вузлів,
- **твердість** (пружність, еластичність) при вузловому й дифузному процесах.

Поняття «**неоднорідність**» повинне бути обов'язково уточнене *кількісно* (мало, помірно або значно) і *якісно* (за рахунок яких конкретних змін).

В описі повинні використовуватися **ехографічні** терміни, що найбільше точно передають реальний стан ЩЗ. Разом з тим, у дужках бажане вказувати короткий висновок про **морфологічну** природу виявлених змін. Такий принцип викладення зменшить емпіричне перерахування якихось «фокальних утворів» або «псевдовузлів», дозволить розкрити суть змін, уточнити розуміння патологічного процесу (у випадку, якщо опис ознак недостатньо передає реальну картину змін) і, таким чином, поліпшить наступність і клінічну цінність дослідження.

**Висновок** протоколу УЗД є об'єднаним висновком з опису. Висновок, як уже пояснювалося в розділі 2, не є діагнозом і не повинен містити загальних нозологічних визначень (наприклад: «ознаки аутоімунного тиреоїдита»). У висновку замість ехографічних термінів повинні застосовуватися **клінічні** позначення, відповідно до сутнісних (морфо-функціонально-компенсаторних) класифікацій.

Висновок повинний включати клінічно важливі ознаки в конкретного пацієнта:

- **структурний варіант патології** (вузловий і/або дифузний),
- **кількісне виявлення**,
- **розташування в залозі** (правосторонній, лівосторонній, перешийка, тотальний),
- **особливості розвитку процесу** ( для *вузлів* – величина, кількість, відношення до частки, плин, стан, стадія та ін.; для *дифузного* процесу – специфічний прояв, поширення, виразність та ін.),
- **інтенсивність кровотоку** (окремо для вузлової й позавузлової тканини, із вказівкою сторони в ЩЗ),

#### **Класифікація васкуляризації щитоподібної залози (Lagalla, 1993)**

(за допомогою доплерографії)

- 1 тип – аваскулярний;
- 2 тип – перинодулярний;
- 3 тип – змішана васкуляризація;
- 4 тип – інтранодулярна.

- **кількість макроструктурно повноцінної тканини**,
- стан **паратиреоїдних структур** при їхніх змінах (регіонарних лімфовузлів, ПЩЗ).



**Зіставлення** – частина протоколу УЗД, у якій коротко приводяться основні відмінності між результатами попередніх досліджень і останнім. При цьому вказується дата попереднього УЗД, з яким приводиться порівняння. Можуть зіставлятися обсяг ЩЗ, кількість макроструктурно повноцінної тканини й/або величини/виразності дифузних змін і стану вузлового процесу. Зіставлення результатів може описуватися ультразвуковою термінологією й завершуватися **висновком** про особливості динаміки (виразності відновлення, компенсаторної стійкості, збереження змін та ін.).

Протокол УЗД може супроводжуватися **схемою** розподілу в ЩЗ виявлених змін (вузлових і дифузійних явищ). Цей спосіб передачі інформації не є обов'язковим, але значно поліпшує орієнтування. Особливо корисне застосування схеми при вузловому процесі.

Схема може складатися з контурних зображень часток і перешийка ЩЗ, виконаних у поперечних і поздовжніх перетинах або однієї фронтальної площини. Схема може бути намальована рукою або за допомогою програми, мати плоский або об'ємний вид. У кожному разі, схематичне зображення повинне містити позначення (номером і/або розмірами) і допомагати в топографічному орієнтуванні.

Кожний ультразвуковий протокол **повинен супроводжуватися знімками**, що повноцінно ілюструють:

- три розміри кожної частки й глибину перешийка,
- ехогенність і структуру тканини обох часток,
- стан кровообігу (у режимі ЦДК або ЕДК),
- вузловий процес (у двох проекціях, із вказівкою розмірів і судинної мережі в режимі ЦДК або ЕДК).

### **Методика ультразвукового визначення обсягу ЩЗ по методу J.Brunn [33]**

Обсяг ЩЗ складається із суми обсягу правої й лівої частки. Обсяг перешийка становить близько 5% від загального обсягу залози, що входить у погрішність методу (16%), тому цю величину не враховують. Обсяг кожної частки визначається незалежно, у двох проекціях: поперечної, у якій вимірюється *ширина* частки й поздовжньої, у якій вимірюються її *довжина* й *глибина* (висота). Сумарний обсяг правої та лівої долі помножують на специфічний коефіцієнт, що є постійною величиною та становить 0,479.

### **Еластографія [34]**

Діагностика за допомогою УЗД еластографії ґрунтується на деформації тканини й лінійній зміні її твердості. Еластичність служить ознакою ступеня злякості процесу. Але більш м'які тканини не деформуються в лінійний спосіб. Існує два різні методи еластографії, що використовується для дослідження ЩЗ - компресійна еластографія (strain elastography (SE), якісний, або напівкількісний метод), для якого використовується сила стиску руки дослідника з датчиком, а також кількісний варіант еластографії за допомогою хвиль зрушення (Shear Wave Elastography (SWE)), при цьому датчик індукує ультразвуковий імпульс, утворюється поперечна хвиля зрушення, яку й вимірюють. SE є найбільш широкодоступним методом для комерційних структур. За допомогою компресії датчиком, цей метод дозволяє визначити ступінь деформації, вимірявши значення твердості й зрівнявши його із твердістю навколишніх тканин. Як правило новотвору

з високою твердістю (звичайно злоякісні) зображуються в синій, зелений, червоний колір, при цьому В-режим УЗД зображений поруч.

Обладнання другого покоління для SE можуть виконувати напівкількісний аналіз, що характеризує відношення еластичності ураженої й неуразеної ділянки ЩЗ – показник Strain Ratio. Напівкількісна оцінка з коефіцієнтом показником Strain Ration від каротидної пульсації називається індексом тиреоїдної твердості (Stiffness index – (TSI)), або індексом еластичності (elasticity contrastindex – ECI)).

В методиці SWE використовується ультразвуковий тиск, що генерується датчиком. Це дозволяє стандартизувати силу стиску. Вимірюється поперечна хвиля зсуву, що викликана ультразвуковим імпульсом. Поперечні хвилі швидко згасають і для того, щоб їх оцінити відразу після генерування, застосовується метод ультрашвидкої реєстрації рухів поперечних часток. Кількісна характеристика SWE виключає можливість суб'єктивної інтерпретації даних при стандартизованому ультразвуковому імпульсі.

## **Інтерпретація даних еластографії**

### **Нормальна ЩЗ**

Еластичність ЩЗ залежить від структурних властивостей тканин, матрикса (клітин, мембрани, міжклітинного простору й судинної сітки), тоді як при звичайному УЗД картину формує макроскопічна структура, яка визначає відбиття ультразвукових променів. Це означає, що при еластографії утворюється контрастне зображення, що характеризує структуру тканини та дозволяє диференціювати вузлові та паренхіматозні захворювання ЩЗ.

При дослідженні шляхом компресійної еластографії реального часу нормальної м'якої й гомогенної ЩЗ, виставляється 1 бал. Залоза зображується зеленим кольором, може також зображуватися в перехідних кольорах від зеленого до червоного й до жовтого, що оцінюється як 2 бала. Мінливість даних еластограми нормальної залози може бути спровоковано гіперплазією паренхіми або інволюцією, що є відхиленням від нормального гістологічного зображення.

### **Доброякісні й злоякісні вузли ЩЗ**

При УЗД в В-режимі доброякісні й злоякісні вузли ЩЗ візуалізуються у вигляді ізо – або гіперехогенних зон з чіткими краями й різної васкуляризації при доплеровському дослідженні. Макрокальцифікації можуть зустрічатися в 20% уражень. Щоб уникнути неправильних результатів при еластографії, макрокальцифікації повинні бути виключені з контрольного обсягу, тому що їхня твердість впливає на оцінку твердості вузла.

Ультразвук має важливе значення в діагностиці ракових і доброякісних пухлин. Ознаки, що характерні для злоякісних новоутворень: мікрокальцифікації, гіпоехогенність, нечіткість контурів, перевага вертикальних розмірів над горизонтальними, посиленій інтранодулярний кровоток. Рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (American Thyroid Association guidelines) затверджують, що за винятком пацієнтів із шийної лимфаденопатії, що є специфічною знахідкою, немає однієї або декількох сонографічних ознак, за допомогою яких можна ідентифікувати всі злоякісні вузли. У документі також сказано, що еластографія є новим перспективним сонографічним методом, але вимагає додаткових досліджень і перевіроч.

При використанні методу RTE класичні доброякісні вузли зображуються на еластограмі червоним або зеленим кольором, а вузли з високою твердістю

кодуються в синій (твердий) колір. Суб'єктивна інтерпретація домінуючого кольору будується на тому ж методі, що використовується для еластографії молочної залози, а саме це шкала Ueno і шкала Ito. Для щитовидної залози Rubaltelli та ін. розробили шкалу: 1 тип – гомогенна м'яка структура залози, 2 тип – гетерогенна м'яка структура, 3А – з периферичними твердими зонами, 3В – з центральною твердістю, 4 – гомогенне тверда структура залози; 1-2 тип – доброякісні утвори. По шкалі Ito 1 і 2 тип характеризує доброякісність процесу, тоді як 3 і вище – злоякісність.

### **Дифузні ураження**

Хронічний аутоімунний тиреоїдит, ДТЗ, вузловий зоб, як правило всі ці захворювання діагностуються на підставі клінічних і лабораторних досліджень, які доповнюють УЗД. Як згадується в літературі, ці методи характеризують гістологічні зміни, пов'язані з підвищеною твердістю тканин. Мінливість еластографічних даних пов'язана з тим, що залоза може перебувати на різних етапах запалення або в стадії склеротичної інволюції.

### **Загальні обмеження**

Загальне обмеження кожного методу еластографії – це питання точного визначення ступені еластичності, особливо для методу вільної руки SE, коли оператор не має достатнього досвіду, попереднє стискання (стрес) тканин може призвести до високих показників твердості, особливо в поверхневих тканинах.

Важливий вплив на оцінку вузлів ЩЗ має розвиток фіброзно-атрофічної інволюції, яка відбувається як в доброякісних, так і в злоякісних вузлах. Регресивні зміни часто відбуваються у великих вузлах при многовузловому зобі. Такі вузли, як правило, підлягають видаленню, незважаючи на висновки про їхню доброякісність, у зв'язку з невизначеною наявністю в них карциноматозної тканини.

Існує ще одне обмеження: відсутність загального стандарту техніки виконання й інтерпретації отриманих результатів.

Вузли з кальцифікатами, які занадто тверді, і колоїдні кисти з рідким вмістом, неможливо оцінити цим методом.

Важливим обмеженням при еластографії ЩЗ є наявність пульсації сонних артерій, які генерують компресію/декомпресію тканин, що впливає на еластографічну оцінку.

Практично невирішеною проблемою залишаються різні колірні гама й шкали оцінки. Питання: щільна тканина кодується в синій або червоний колір, і якою частиною шкали її оцінити, верхньою або нижньою – також підлягає стандартизації. Але звичайно, колірна гама може бути обрана користувачем апарата.

Сталість сили й амплітуда руху, відповідність площі руху датчика до площі візуалізації при компресійної еластографії дуже важливі. Під час кожного дослідження виконують кілька спроб компресії до тих пір, поки не будуть отримані відповідні дані.

При визначенні показника Strain Ratio (SR), рівняється площа вузла й тканини, що його оточує. Однак тиреоїдні вузли часто можуть бути занадто більшими й займати всю частку ЩЗ, у такий спосіб не вистачає здорової тиреоїдної тканини для порівняння. Крім того, тиреоїдна тканина за межами вузлів може бути не нормальною, зокрема, представлена вузловим зобом або лімфоцитарним тиреоїдитом, що змінює співвідношення твердості порівнюваних ділянок залози. Ці обмеження поширюються на SE методом пульсації сонної артерії.

**Система Bethesda по оцінці цитології ЩЗ [35]**  
**The Bethesda System For Reporting Thyroid Cytopathology (TBSRTC)**  
**(Cibas i Ali) [36]**

Для визначення термінології й розв'язання інших питань, пов'язаних з тонкоіголковою аспіраційною біопсією (ТАБ) ЩЗ Національний інститут рака (США) провів наукову конференцію в місті Бетесда (штат Меріленд).

- Проект дозволив сформуванню системи Bethesda по оцінці цитології ЩЗ.
- Гнучка структура TBSRTC націлена полегшити взаєморозуміння між цитологами, ендокринологами, хірургами, рентгенологами й іншими співробітниками охорони здоров'я й рекомендує починати кожний звіт за результатами ТАБ з однієї з 6 основних діагностичних категорій.

<b>Категорії діагнозів при цитологічному дослідженні щитоподібної залози</b>				
<b>Категорія діагнозу</b>	<b>Ризик раку щитоподібної залози</b>	<b>Найбільш часті гістопатологічні діагнози</b>	<b>Показання до подальшої ТАБ</b>	<b>Найбільш часто рекомендоване лікування</b>
I — недіагностична біопсія	5–10 % <sup>a</sup>	може відповідати кожному діагнозу	необхідна подальша ТАБ, зазвичай через 3-12 міс., в залежності від ризику; при клінічній підозрі на недиференційований рак необхідно негайно продовжувати діагностику	- показання до оперативного лікування залежать від клінічного ризику малігнізації  - неясні результати діагностичної біопсії часто зустрічаються при кістах і запаленні щитовидної залози
II — доброякісні зміни	<1% <sup>a</sup>	вузловий зоб, в тому числі гіперпластичні і колоїдні вузли; тиреоїдит	да, якщо з самого початку виявлені при УЗД ознаки ризику малігнізації, якщо збільшення вузла клінічно суттєво або з'являються нові ознаки ризику при УЗД)	консервативне
III — невизначені фоллікулярні зміни	2,4–5,2 % <sup>b</sup> 5–15 % <sup>a</sup>	категорія використовується тільки тоді, якщо немає можливості цитологічної деталізації діагнозу	так (через 3–12 мес., в залежності від ризику)	такий діагноз per se є підставою для розгляду питання про необхідність оперативного лікування в разі істотних ознак ризику на картині УЗД
IV — підозра на фоллікулярну пухлину <sup>b</sup>	8,2–19 % <sup>b</sup> 5–25 % <sup>a</sup>	може відповідати як непухлинному ураженню, так і доброякісній пухлині, яку неможливо відрізнити при цитології від	немає, але якщо планується оперативне лікування, то необхідно підтвердження діагнозу іншим цитологом	при вузлах <1-2 см допускається консервативна стратегія; при вузлах > 3-4 см взагалі необхідне оперативне лікування, якщо на сцинтиграфії не

		злюжкісної пухлини		виявлено автономної активності
V — підозра на малігнізацію	60–75 % <sup>a,б</sup>	підозра на рак щитоподібної залози	немає, але необхідно підтвердження діагнозу іншим цитологом	оперативне лікування
VI — злюжкісна пухлина	≥95 % <sup>a,б</sup>	папілярний рак; медулярний рак щитоподібної залози; анапластичний рак щитоподібної залози; інше злюжкісне новоутворення	немає, але необхідно підтвердження діагнозу іншим цитологом	оперативне лікування

<sup>a</sup> - на підставі польських даних: Diagnostyka i leczenie raka tarczycy - rekomendacje polskie. Endokr. Pol., 2016 року; 67: 74-145; б дані NCI відповідно до: Baloch і співавт. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation. CytoJournal, 2008; 5: 6;

<sup>b</sup> - діагноз «підозра на фолікулярну пухлина» включає в себе також «підозра на Оксифільні пухлина», яке обтяжене на 15-20% більшим ризиком малігнізації і частіше є однозначним показанням для оперативного лікування. на підставі: Cibas E.S. і співавт. : The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. Thyroid 2009; 19: 1159-1165

З метою класифікації вузлів щитовидної залози і стратифікації ризику злюжкісності дослідники запропонували використовувати спеціально розроблену програму (TI-RADS). Ця класифікація відображає ризик злюжкісності, виражений у відсотках.

При описі і оцінці УЗ-характеристик вузлового утворення за системою TI-RADS різними фахівцями висока ймовірність розбіжностей. Проте уніфікований відтворений протокол повинен полегшити УЗД вузлових утворень щитовидної залози: сучасний підхід ведення пацієнтів і допомогти лікарю вибрати найбільш оптимальну тактику щодо того чи іншого вузлового утворення щитовидної залози (біопсія, операція, спостереження). Необхідно пам'ятати, що жоден з УЗ ознак або способів обстеження не дозволяють відрізнити доброякісні вузлові утворення від злюжкісних. Так, наприклад, в одному з досліджень було виявлено, що в 66% доброякісних вузлових утворень мали як мінімум одну УЗ-ознаку папілярного раку щитовидної залози, а в 66% випадків папілярного раку щитовидної залози була як мінімум одна УЗ-ознака, характерна для доброякісного вузлового утворення. Проте саме сукупність ультразвукових ознак дозволяє виявити високий ризик злюжкісності. Модель TI-RADS створена для використання на практиці спеціалістами УЗД та зменшення кількості невиправданих біопсій вузлів щитовидної залози, проте офіційно не затверджена. На сьогодні існує багато модифікацій TI-RADS: чилійська, українська, корейська, французька. У 2017 році опублікована нова версія TI-RADS (ASR TI-RADS), в основі якої для визначення ступеню використовують підрахунок балів, що відповідають певним УЗ ознакам (рисунок 1).

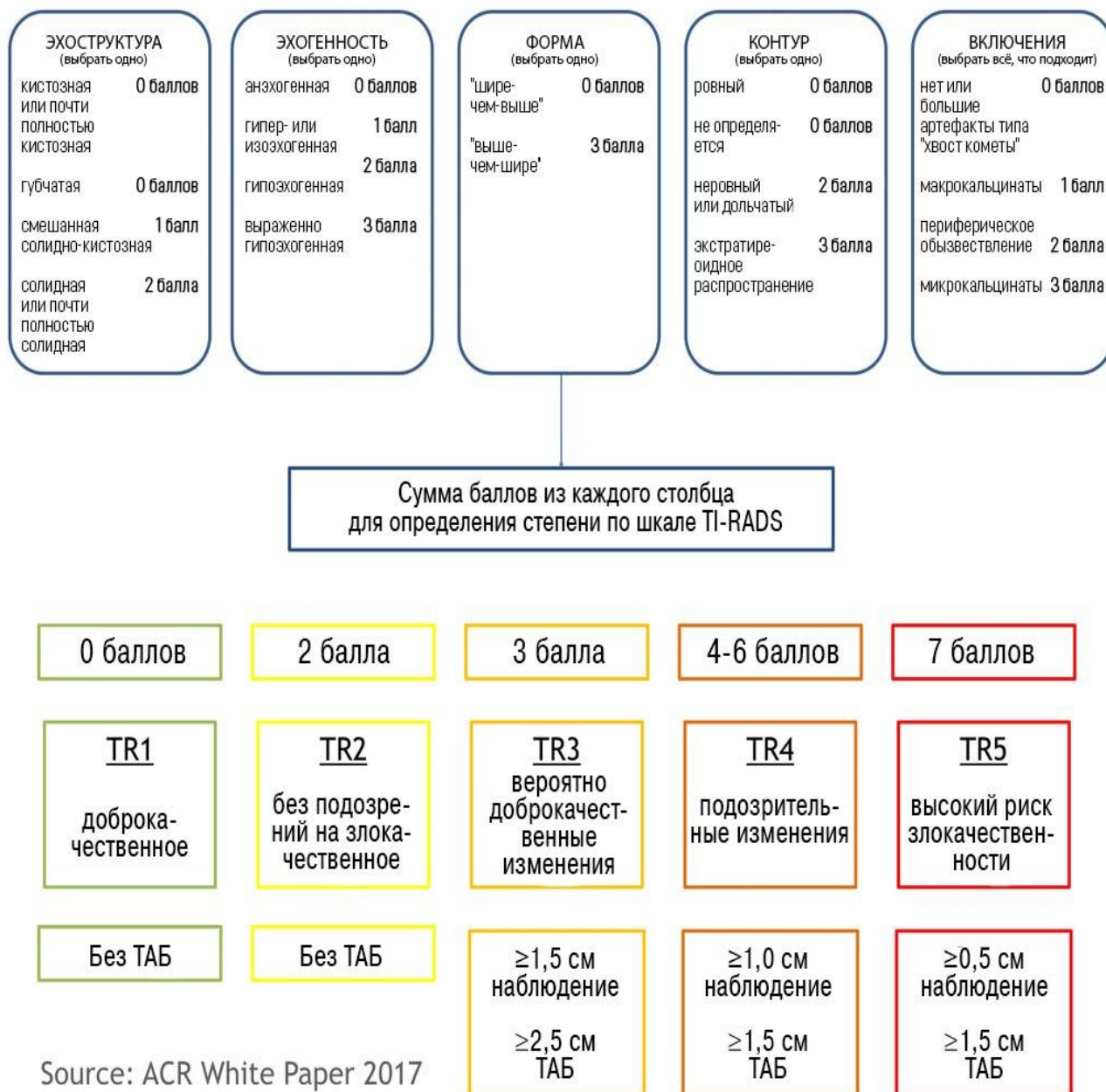


Рисунок 1. Шкала ASR TI-RADS

## **ГІПОТИРЕОЗ**

*Визначення.* Синдром, розвиток якого обумовлений гіпофункцією ЩЗ, розвивається в результаті зменшення кількості функціонуючої тканини щитовидної залози й характеризується зниженим вмістом тиреоїдних гормонів і підвищенням рівня тиреотропіна в сироватці крові.

### **Етіологічна класифікація гіпотиреоза (Окороков А.М., 2000) [37]**

#### **I. Первинний гіпотиреоз ( пов'язаний з ураженням безпосередньо ЩЗ)**

##### **1. Вроджений**

- гіпоплазія або аплазія ЩЗ;
- спадково обумовлені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів (вроджені дефекти ферментних систем, дефекти біосинтезу тиреоглобуліна).

##### **2. Придбаний:**

- післяопераційний;
- післярадіоїодний або внаслідок поразки іонізуючою радіацією;
- внаслідок недостатнього вступу йоду в організм;
- внаслідок дії лікарських препаратів (тиреостатичні препарати, кордарон);
- внаслідок перенесеного запального процесу (аутоімунного тиреоїдита);
- неопластичні процеси ЩЗ.

#### **II. Вторинний гіпотиреоз (при ураженні гіпофіза й зниженні вироблення тиреотропіна):**

- ішемія аденогіпофіза після кровотечі (травми, пологи);
- запальні процеси гіпофіза;
- пухлини головного мозку, гіпофіза;
- аутоімунний гіпофізит;
- лікарські впливи (лікування великими дозами резерпіну, бромокрептину, ліводопи).

#### **III. Третинний гіпотиреоз (при поразці гіпоталамуса й зниженні секреції тиреоліберина):**

- запальні процеси гіпоталамічної зони;
- черепно-мозкові травми;
- пухлини головного мозку;
- тривале лікування препаратами серотоніна.

#### **IV. Периферичний гіпотиреоз (при інактивації тиреоїдних гормонів у процесі циркуляції або при нечутливості до них периферичних тканин):**

- сімейна форма зниження чутливості рецепторів периферичних тканин-мішеней до тиреоїдних гормонів;
- інактивація тиреоїдних гормонів антитілами в процесі циркуляції;
- порушення конверсії тироксину в трийодтиронін у печінці й нирках;
- вибіркова резистентність до тироксину (дефект транспорту тироксину через плазматичну мембрану до цитозолу клітини)

### **Класифікація гіпотиреоза (Максименко С.Д., 2004.) [9]**

1. Вроджений (аплазія, гіпоплазія, ектопія ЩЗ, генетично детерміновані порушення біосинтезу гормонів).

## 2. Придбаний

- a. Первинний (в результаті поразки ЩЗ): струмектомія залози, що уражена впливом іонізуючої радфайфі, АІТ, медикаменти (похідні імідазола, карбонат літію, йодиди, бета-адреноблокатори);
- b. Вторинний – зниження секреції ТТГ при крововиливах, пухлинах, деструкції гіпофіза, у випадку впливу на нього медикаментів (резерпін, парлодел, апоморфін);
- c. Третинний – недостатня секреція тиреоліберина в результаті вірусних уражень гіпоталамічної області, травм голови, пухлин мозку, хімічних інтоксикацій, в тому числі медикаментозних (препарати з серотоніном).

<b>Класифікація МКБ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E02.0 Субклінічний гіпотиреоз внаслідок йодної недостатності	Субклінічний (лабораторний) гіпотиреоз
E03 Інші форми гіпотиреоза	Післяопераційний гіпотиреоз (вага й стан захворювання)
E03.1 Уроджений гіпотиреоз без зоба (аплазія ЩЗ)	Уроджений гіпотиреоз (вага й стан захворювання)
E03.2 Гіпотиреоз, індукований медикаментами	Екзогенний гіпотиреоз
E03.4 Атрофія ЩЗ (набута)	Спонтанний гіпотиреоз (в результаті атрофії ЩЗ при АІТ)
E03.5 Мікседематозна кома	Гіпотиреоїдна кома
E03.8 Інший уточнений гіпотиреоз	Пострадіаційний гіпотиреоз (вага й стан захворювання)

### **Діагностичні критерії**

#### **Ступені важкості гіпотиреоза (А.С.Єфімов, 2004) [9]:**

Легка форма – характеризується млявістю, загальмованістю мови, зниженням пам'яті, набряками обличчя, брадикардією. АТ нормальний, границі серцевої тупості не зміщені. Основний обмін – 15-20%. Зміст загального та вільного Т4 трохи знижені. Працездатність хворих зберігається, але може бути трохи обмеженою.

Середньої важкості – характерна більш виражена симптоматика: апатія, депресія, пригніченість, набряклість, брадикардія (до 50 ударів у хвилину), артеріальна гіпотензія, зсув границь відносної серцевої тупості. Основний обмін до 20-40%, значно знижений рівень загального та вільного тироксину. Працездатність знижена. Хворі вимагають спеціального працевлаштування або перехід на інвалідність III групи.

Важка форма – захворювання проявляється інтенсивним проявом всіх симптомів захворювання, наявністю ускладнень. Спостерігається виражена апатія, байдужість, іноді озлобленість й недружелюбність, різке вповільнення рухів, значна брадикардія, зсув границь серцевої тупості, недостатність кровообігу, артеріальна гіпотензія, збільшення внутрішніх органів. Може розвинути гіпотиреоїдна кома. Основний обмін



становить 40-60%, значно знижений вміст загального тироксину. Хворі непрацездатні й вимагають перехід на II й I групи інвалідності.

### Діагностичні критерії

**Фізикальні методи дослідження** – брадикардія, зниження наповнення пульсу, розширення границь серця, гіпотонія, незначне підвищення ПЕКЛО, блідість і сухість шкіри, ламкість волосся і нігтів; зниження сухожильних рефлексів, зниження температури тіла, набряки на ногах, збільшення мови, зниження тембру голосу, запори, зниження апетиту, збільшення маси тіла.

**ЕКГ** – брадикардія, зниження амплітуди зубців Р і R, комплексу QRS.

**Лабораторні дослідження** – гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, протеїнурія, анемія, зменшення рівня іонізованого й загального кальцію в крові.

**Гормональне обстеження** – підвищення ТТГ, зниження вільного Т3, Т4 (первинний гіпотиреоз). Може бути порушення менструального циклу у жінок, збільшення секреції пролактину.

**УЗД щитовидної залози** – розміри нормальні, зменшення (аплазія й гіпоплазія), збільшення (гіпертрофічна форма аутоімунного тиреоїдита).

### **Ступені важкості гіпотиреоза (М.В.Власенко, П.Г.Прудіус, І.І.Димидова, 2004) [38]:**

Критерії	Легка форма	Середня вага	Важка форма
Скарги	Мало виражені: загальна слабкість, підвищена стомлюваність, зниження розумової й фізичної працездатності, збільшення маси тіла, задишка при ходьбі	Чіткі: набряки обличчя, нижніх кінцівок, мерзлякуватість, сонливість, зниження пам'яті	Демонстративні: загальмованість, значне зниження пам'яті, депресія, психози, постійна сонливість
Ознаки міопатії	Легені	Чітко виражені	Адинамія
Ознаки нейропатії	Оніміння, парестезії кінцівок	Є	Виражені, порушені всі види чутливості
Сухість шкіри	На ліктях	Суха й щільна	Суха й щільна
Набряки	Пастозність обличчя	Набряки розповсюджені	Розповсюджені набряки, рідина в серозних порожнинах
Пульс ( за 1хв)	До 60	60-50	50-40
ЕКГ-ознаки	Дистрофія міокарда	Знижений вольтаж, зубці Р	Мікседематозное серце,

		и Т сплющені, ознаки коронарної недостатності	гіпертрофія, ознаки порушення провідності
Загальні ліпіди (г/л)	До 10,5	До 12,6	Більше 12,6
Холестерин, ммоль/л	До 8,4	До 10,4	Більше 10,4
Тригліцериди, моль/л	До 2	До 2,5	Більше 2,5
Анемія	Відсутній	Нормо-, гіпо- або гіперхромія	Є
Т3, Т4 крові	Норма або помірно знижені	Знижені	Значно знижені
ТТГ, мкОд/мл	Збільшений до 10	Більше 10	Значно збільшений
Ускладнення	-	-	Серцева недостатність, психоз, кретинізм, полисерозити
Стан після лікування	Усі симптоми зникають на тлі адекватної замісної терапії тиреοїдними гормонами	Лабораторні показники нормалізуються, зберігається сухість шкіри, схильність до запорів, зниження пам'яті, розумової й фізичної працездатності	Поліпшення стану, але залишаються значно виражені клінічні ознаки

### Критерії важкості зобної ендемії (ВООЗ, 2000) [39]

Критерій	Норма	Ступінь важкості		
		легка	середня	Важка
Частота зоба, % За даними пальпації	<5	5-19,9	20-29,9	>30
По даним УЗД	<5	5-19,9	20-29,9	>30
Медіана екскреції йоду із сечею, мкг/л	<100	50-90	20-49	<20
Частота рівня ТТГ крові більш 5мкМО/л, %	<3	3-19,9	20-39,9	>40

Медіана концентрації тиреоглобуліна в сироватці крові, нг/л	<10	10-19,9	20-39,9	>40
---	-----	---------	---------	-----

## ВУЗЛОВИЙ ЗОБ

*Визначення.* Збірне клінічне поняття, яке свідчить про наявність у ЩЗ осередкових уражень гетерогенної морфологічної структури.

### Термінологія

*Зоб* – збільшення ЩЗ за даними УЗД об'єм ЩЗ більш 18см<sup>3</sup> у жінок і 25см<sup>3</sup> у чоловіків.

*Зоб (клінічний термін)* – узагальнююче клінічне поняття, яке поєднує всі утворення ЩЗ, які мають усі морфологічні характеристики.

*Зоб (морфологічний термін)* – спорадичний або ендемічний колоїдний проліферативний зоб у вигляді інкапсульованого вузла.

*Мононодозний зоб* - подинне утворення в ЩЗ.

*Полінодозний зоб* – множинні утвори, що не спаяні між собою.

*Конгломератний вузол* – кілька вузлів у ЩЗ, тісно спаяні між собою й формують конгломерат.

*Справжня киста* – інкапсульована рідина, що є вмістом утворення.

*Кистозна дегенерація вузлів* – вузол, який має значний кистозний компонент поряд із тканинами.

*Пухлини ЩЖ: аденома* – доброякісна, добре інкапсульована пухлина; аденокарцинома – злоякісна пухлина.

*Гіперплазія* – збільшення кількості клітин органа.

*Гіпертрофія* – збільшення розмірів кліток або органа.

*Псевдовузол* – при АІТ – локальна гіпертрофія окремих часток ЩЗ, що імітує вузол.

*Справжній вузол на тлі АІТ* – вузол, який має капсулу.

*Функціональна автономія вузла* – здатність вузла до автономного (незалежно від тиреотропного гормону – ТТГ) синтезу й секреції тиреоїдних гормонів.

### Класифікація МКХ-10

E01.1 Зоб полінодозний (йододефіцитний)

E04.1 Зоб мононодозний (нетоксичний)

E04.2 Зоб полінодозний (нетоксичний) (кистозний)

E04.9 Зоб вузлової (нетоксичний) (аденоматозний)

E05.1 Зоб мононодозний токсичний або з тиреотоксикозом

E04.2 Зоб вузловий ендемічний з тиреотоксикозом

E73; M8000/3 Зоб пухлинний злоякісний

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E04.1 Вузловий зоб	Правобічний вузловий зоб. Еутиреоїдна форма
E04.2 Багатовузловий зоб	Багатовузловий зоб. Еутиреоїдна форма

### Діагностичні критерії

**1 етап** - пальпаторное визначення вузлового утворення в ЩЗ.

**2 етап** - УЗД ЩЗ (визначення характеру вузлового зоба);

- тонкоголкова пункційна біопсія вузлів діаметром більш 1 см;

- визначення в крові ТТГ, вільного Т3,Т4, антитіл до ТПО, ТГ;
- за показниками – комп'ютерна томографія шиї й середостіння, рентгенографія за грудинного простору, ларингоскопія, езофагоскопія.

## ТИРЕОТОКСИКОЗ

*Визначення.* Синдром тиреотоксикозу – поняття, яке включає стан, що проявляється клінічною картиною на тлі підвищення вмісту тиреоїдних гормонів (вільного тироксину й трийодтироніна) в крові.

До цієї групи відносять ДТЗ, багатовузловий токсичний зоб, токсичну аденому й інші стани.

### Класифікація й приклади формування діагнозу

При формулюванні діагнозу відзначають стан компенсації: *компенсація* (стан клінічного еутиреоза, що виникає в результаті терапії тиреостатичними препаратами) або *декомпенсація* (стан хворого з явними вираженими клінічними проявами тиреотоксикозу), *тип зоба* (наприклад, дифузійний), його *розміри* (по класифікації ВООЗ), *наявність ускладнень*.

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E05.0 Тиреотоксикоз із дифузним зобом. Екзофтальмічний або токсичний зоб. Хвороба Грейвса	Тиреотоксикоз, легка (середньої ваги або важка) форма, стадія компенсації (або декомпенсації). Дифузний токсичний зоб. Тиреотоксична офтальмопатія.
E05.1 Тиреотоксикоз із токсичним одновузловим зобом	Тиреотоксикоз, легка (середньої ваги або важка) форма, стадія компенсації (або декомпенсації). Узловий токсичний зоб (токсична аденома ЩЗ).
E05.2 Тиреотоксикоз із токсичним багатовузловим зобом	Тиреотоксикоз, легка (середньої ваги або важка) форма, стадія компенсації (або декомпенсації). Багатовузловий токсичний зоб.
E05.4 Тиреотоксикоз штучний	Екзогенний тиреотоксикоз, легка (середньої ваги або важка) форма, стадія компенсації (або декомпенсації).
E05.5 Тиреотоксичний криз або кома	Тиреотоксичний криз
E05.8 Інші форми тиреотоксикозу	Вторинний тиреотоксикоз
E05.9 Тиреотоксикоз неуточнений (гіпертиреоз неуточнений)	

### Діагностичні критерії

**Об'єктивне обстеження** – ознаки порушення функції нервової, серцево-судинної, травної системи, збільшення ЩЗ, офтальмологічні ознаки, загальна слабкість, підвищена стомлюваність, серцебиття, пітливість, втрата маси тіла при збереженому апетиті, випинання очних яблук, підвищена роздратованість, плаксивість. Тремор усього тіла, окремих частин - вік, голови (симптом телеграфного стовпа), пальців витягнутих рук, його стабільність, зникнення при відволіканні уваги (симптом Марі). Характерні проноси.

Неврологічне дослідження - укорочення часу ахілова рефлекса.

При УЗД визначають збільшення залози.

ЕКГ – тахікардія, аритмії, ознаки підвищеної збудливості міокарда. Фазовий аналіз серцевого циклу – синдром гіподинамії.

Гормональні дослідження - Рівні вільного Т4, Т3 підвищені, ТТГ знижений; рівні АТ-ТПО, АТ-ТГ частіше бувають підвищені.

### Очні симптоми в пацієнтів з тиреотоксикозом

Симптом Грефе	Відставання верхньої повіки від райдужки при погляді вниз із появою білої смужки склери
Симптом Кохера	Те ж при погляді вгору
Симптом Крауса	Блиск очей
Симптом Штельвага	Рідке (6-8 раз у хвилину) миготіння очей
Симптом Дельримпля	Широкі очні щілини
Симптом Еллінека	Гіперпігментація навколо очей
Симптом Розенбаха	Дрібне миготіння закритих вік

### Міжнародна класифікація ендокринної офтальмопатії NOSPECS (Вернер,1969-1977) [40]

Клас	Стадія	Клінічні прояви
0	(N)	Відсутність патологічних змін з боку очей
1	(O) a b c	Ретракція верхньої повіки - незначно виражені - помірковано виражені - різко виражені
2	(S) a b c	Зміни м'яких тканин орбіти (набряк, ін'єкція кон'юнктиви) - незначно виражені - помірковано виражені - різко виражені
3	(P) a b c	Екзофтальм (випинання очних яблук) - незначно виражений (3-4 мм більше норми) - помірно виражені (5-7 мм більше норми) - різко виражені (= 8 мм)
4	(E) a b c	Ураження м'язів орбіти - диплопія без обмеження рухів очних яблук - обмеження руху очних яблук - фіксоване очне яблуко (одне або обоє)
5	(C) a b c	Ураження роговиці - сухість - виразки - помутніння, некроз, перфорація
6	(S) a b c	Ураження зорового нерва - незначно виражене (гострота зору 1,0-0,3) - помірно виражене (гострота зору 0,3-0,1) - різко виражене (менш 0,1)

**Ступені важкості дифузійного токсичного зоба (А.С.Єфімов, 2004) [9]**

*Легка форма* – характерні неврологічні симптоми, помірна тахікардія – до 100 за 1 хв. без ознак недостатності кровообігу, втрата маси тіла до 10%, незначне зниження працездатності. Рівень загального Т4 у сироватці крові коливається в межах 155-170 нмоль/л, загального Т3 - 3,4-5 нмоль/л; основний обмін становить 90-30%.

*Середньої важкості* – значні емоційні й вегетативні розлади, тахікардія до 120 за 1 хв., з нерізка вираженою недостатністю кровообігу I-IIA ступеня, підвищений пульсовий тиск, втрата до 20% маси тіла, значне зниження працездатності. Лабораторні показники: рівень загального Т4 в межах 170-200 нмоль/л, Т3 – 5-6 нмоль/л; основний обмін – 40%.

*Важка форма* – ДТЗ проявляється вираженими, іноді незворотними змінами функції внутрішніх органів, тахікардією більш 120 за 1 хв., нерідко миготливою аритмією з недостатність кровообігу II-III ступені, значним збільшенням пульсового тиску. Можливе зниження маси тіла до 30% і більш, повністю втрачається працездатність. Рівень загального Т4 становить більш 200 нмоль/л; Т3 – більше 6 нмоль/л; основний обмін – більш 60%.



## ТИРЕОЇДИТИ

*Визначення.* Група запальних захворювань ЩЗ, різних по етіології й патогенезу.

### **Класифікація (І.Герман) [41]**

1. Гострий тиреоїдит (дифузний або осередковий)
  - a. гнійний
  - b. негнійний
2. Підгострий тиреоїдит
  - a. дифузний
  - b. осередковий
3. Хронічні тиреоїдити
  - a. аутоімунний тиреоїдит
  - b. фіброзно-інвазивний (Ріделя)
  - c. специфічні тиреоїдити (туберкульозний, сифілітичний, септико-мікозний)

## ПІДГОСТРИЙ ТИРЕОЇДИТ (Тиреоїдит Де Кервена)

*Визначення.* Запальне захворювання ЩЗ вірусного походження, яке супроводжується деструкцією тиреоцитів.

### **Форми підгострого тиреоїдита (de Luca і співавт.) [42]:**

1. Фульмінантна (з різкими ознаками запалення);
2. Пролонгована (з повільною еволюцією);
3. Псевдобазедовидна (клініка тиреотоксикозу);
4. Псевдонеопластична (з ділянками ущільнення тканин і швидким збільшенням залози).

### **Стадії зміни функції ЩЗ (Мілку М.) [43]:**

1. Рання тиреотоксична (з гіперфункцією ЩЗ);
2. Перехідна (без клінічних проявів порушення функції);
3. Тимчасовий гіпотиреоз;
4. Відновлення (з нормалізацією функції).

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E06.1 Тиреоїдит підгострий - де Кервена; - гігантоклітинний; - гранулематозний; - негнійний	Підгострий тиреоїдит

### **Діагностичні критерії:**

**Клініка** - біль у передній частині шиї, підвищення температури тіла, збільшення ЩЗ, прискорене ШОЭ, результати цитологічного дослідження.

**Додаткові дані** - підвищений рівень тиреоїдних гормонів, мозаїчність ультразвукової структури залози, при пальпації залоза тверда з неправильними контурами, можливі осередкові утвори.

**Лабораторні дані:** збільшення ШОЭ, помірна нормохромна, нормоцитарна анемія, лейкоцити в нормі. У деяких випадках виявляють невеликий нейтрофільний лейкоцитоз. Вміст гормонів ЩЗ збільшене, ТТГ - знижене. Визначають гіпергамаглобулінемію (прояв запального процесу). Через кілька днів після початку захворювання - збільшення титру антитіл до тиреоглобуліну й мікросомальної фракції. Протягом 2-3 місяців титр антитіл зменшується до нормальних показників.

**Інструментальні дані:** на УЗД ЩЗ визначається ізехогенність тканини, неоднорідність ехоструктури через велику кількість дрібних і середніх гіпо- та анехогенних включень. Цитологічна діагностика підгострого тиреоїдита заснована на визначенні в пунктаті клітинного детриту, колоїду, дистрофічно змінених тиреоцитів або тиреоцитів з ознаками проліферації й багатоядерних гігантських клітин, гістіоцитів, невеликої кількості фагоцитуючих макрофагів і лімфоцитів.

## АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

*Визначення.* Хронічний процес аутоімунного генеза в ЩЗ, який супроводжується вираженою лімфоїдною інфільтрацією й деструкцією тиреоцитів.

### Класифікація (Балаболкин М.І.) [44]

1. Хронічний аутоімунний тиреоїдит:
  - a. *Клінічна дифузна форма* (зі збільшенням ЩЗ Іст.): без порушення функції; поступові прояви тиреотоксикозу; поступові прояви гіпотиреоза;
  - b. *Гіпертрофічна форма* – тиреоїдит Хашимото (ЩЗ тверда, дифузійна; зустрічається в 15-20% хворих): без порушення функції; поступові прояви тиреотоксикозу; поступові прояви гіпотиреоза;
  - c. *Атрофічна форма* (80-85% хворих, ЩЗ ніколи не була збільшена або раніше відзначалося поступове її збільшення, а на момент огляду її обсяг не збільшений, функціонально - гіпотиреоз).

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E06.3 Аутоімунний тиреоїдит Тиреоїдит Хашимото Хаситоксикоз Лімфоаденоматозний зоб Лімфоцитарний тиреоїдит Лімфоматозна струма	Аутоімунний тиреоїдит, гіпертрофічна форма, дифузний зоб II ст., гіпотиреоз легкого ступеня в стані декомпенсації

### Діагностичні критерії:

**Об'єктивні дані:** наявність симетричного, щільного рухливого зоба, частіше неоднорідної консистенції.

**Лабораторні дослідження:** підвищення титру АТ-ТГ у сироватці крові 1:100 і більше, АТ-ТПО 1:32 і більше (Балаболкин М.І.), не менш ніж в 2,5 рази для обох показників (Тронько Н.Д.). При порушенні функції ЩЗ – відповідні зміни тиреоїдних гормонів і ТТГ, характерних для гіпотиреоза або тиреотоксикозу (див. у відповідних розділах).

**УЗД ЩЗ:** неоднорідність структури залози, зменшення ехогенності, наявність додаткових ультразвукових явищ (чергування ділянок нормальної тканини з ділянками фіброзу, грубозерниста структура).

**Доплерографія, кольорове дуплексне сканування (КДС):** судинний малюнок у залозі посилений і деформований.

**Тонкоголково аспираційна біопсія із цитологічним дослідженням аспірата** – лімфоїдна інфільтрація тканини ЩЗ зі зниженням кількості тироцитів. У цей час не використовується.

Діагноз АІТ повинен бути обґрунтований комплексом діагностичних ознак (головні й додаткові). Згідно *рекомендацій Російської асоціації ендокринологів*, до головних ознак АІТ відносять первинний маніфестний або стійкий субклінічний гіпотиреоз (підвищення ТТГ при нормальних показниках тироксину й

трийодтироніна), наявність АТ до антигенів ЩЗ, ультразвукові ознаки аутоімунної патології. При відсутності хоча б одного із цих ознак діагноз АІТ є ймовірним.

В Україні використовуються *погоджені з Асоціацією тиреоїдологів США* наступні *критерії діагностики АІТ*.

Основні:

- АТ-ТПО  $\geq 250$  Од/мл або АТ-ТГ  $\geq 500$  Од/мл;
- ТТГ  $\geq 10,0$  мОд/л;
- відхилення за даними УЗД (гіпоехогенність, гетерогенність).

Додаткові:

- АТ-ТПО – 60-250 Од/мл або АТ-ТГ – 60-500 Од/мл;
- ТТГ – 4-10 мОд/л;
- ущільнення ЩЗ при пальпації.

Діагноз АІТ вважається встановленим при наявності не менш двох основних критеріїв і ймовірним – якщо виявлено один основний і хоча б один додатковий критерій або не менш двох додаткових критеріїв.

Слід підкреслити, що рівень антитіл до антигенів ЩЗ у крові має значення тільки під час діагностики АІТ і не використовується з метою оцінки розвитку й прогресування захворювання, тобто як прогностичний тест.

## РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

*Визначення.* Збірна група злоякісних новоутворень людини, яка складається з 4 основних типів пухлин, що відрізняються походженням, морфологічними характеристиками, клінічним перебігом, ступенем біологічної агресивності й різними відповідними лікувально-діагностичними підходами.

### Класифікація (система TNM)

**T** – первинна пухлина

T<sub>x</sub> – недостатньо даних для оцінки;

T<sub>e</sub> – доказів наявності первинного вогнища немає;

T<sub>1</sub> – пухлина до 1,0 см, у межах тканини залози;

T<sub>2</sub> – пухлина до 4,0 см, у межах тканини залози;

T<sub>3</sub> – пухлина більше 4,0 см у межах тканини залози;

T<sub>4</sub> – пухлина будь-якого розміру, що поширюється за межі капсули залози.

**N** – регіонарні лімфатичні вузли

N<sub>x</sub> – даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів недостатньо;

N<sub>0</sub> – ознак ураження регіонарних лімфатичних вузлів немає;

N<sub>1</sub> – є ураження лімфатичних вузлів з боку пухлини;

N<sub>2</sub> – є двостороннє ураження регіонарних лімфатичних вузлів.

**M** – віддалені метастази

M<sub>0</sub> – немає віддалених метастазів;

M<sub>1</sub> – є віддалені метастази

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
373; M8050/3 Папілярний рак ЩЗ	Папілярний рак ЩЗ T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
C73; M8330/3 Фолікулярний рак ЩЗ	Фолікулярний рак ЩЗ із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли шії, T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
C73; M8510/3 Медулярний рак ЩЗ	Медулярний рак ЩЗ із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли шії, T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub>
373; M8021/3 Анапластичний рак ЩЗ	Анапластичний рак ЩЗ із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли шії з обох сторін і легені, T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>1</sub>

### Діагностичні критерії:

**Анамнез** – фактор радіаційного опромінення; онкопатологія й рак ЩЗ у родичів.

**Об'єктивні дані** – вузловий утвір, при більших розмірах викликає компресійний синдром з боку трахеї, стравоходу, великих судин шії; хрипкість голосу.

**При УЗД** визначають вузлове утворення ЩЗ з ознаками малігнізації (гіпоехогенність, нерівні контури переривчаста капсула), можлива регіонарна лімфаденопатія.

**Тонкоголкува аспираційна пункційна біопсія** – цитологічне підтвердження злоякісної пухлини.

**Радіоізотопне сканування ЩЗ** – при використанні препаратів йоду виявляють «холодні» і «гарячі» вузли. Останні є часто злоякісними, однак «гарячі» також можуть мати пухлинну природу.

**Лабораторне дослідження** – підвищення рівня тиреоглобуліна (при диференційованому раку), кальцитоніна (при медулярному раці).

## ГІПОПАРАТИРЕОЗ

*Визначення.* Захворювання з недостатньою продукцією паратгормона (ПТГ).

### Класифікація

1. Уроджений гіпопаратиреоз.
2. Ідіопатичний (аутоімунний) гіпопаратиреоз:
  - Ізольований;
  - В рамках синдрому аутоімунної поліендокринопатії II типу (кандидамікоз шкіри, гіпопаратиреоз, гіпокортицизм).
3. Післяопераційний гіпопаратиреоз;
4. Вторинний гіпопаратиреоз внаслідок:
  - Опромінення;
  - Лікування захворювань ЩЗ радіоактивним йодом;
  - Інфекційне ураження ПЩЗ;
  - Амілоїдоз;
  - Системні захворювання сполучної тканини;
  - Порушення іннервації, кровопостачання, після крововиливів у паренхіму ПЩЗ.

### Діагностичні критерії

**Клініка** – характерні тонічні судороги симетричних груп м'язів, що виникають внаслідок певних причин або спорадично. При атипічному перебігу виникають труднощі в діагностиці, пов'язані з кардіотитанією, пілороспазмом, катарактою. Для діагностики гіперпаратиреоза між нападами й виявлення латентної форми тетанії використовують спеціальні діагностичні способи - симптоми Хвостека (скорочення м'язів обличчя при постукуванні пальцем або неврологічним молоточком по ділянці виходу лицьового нерва; 1ст. - скорочення м'язів кута рота, 2ст. – скорочення м'язів кута рота, крил носа, 3ст. – скорочення м'язів усієї половини обличчя), Шлезингера (конвульсивне скорочення м'язів стегна, супінація ступні після пасивного згинання кінцівок у тазостегновому суглобі при випрямленому колінному суглобі), Труссо (судомний вигляд кисті у вигляді "руки акушера", яке виникає через 1-3 хвилини після накладення джгута або манжети сфігмоманометра на область плеча).

**Лабораторна діагностика** – визначення рівня іонізованого кальцію, фосфору крові – гіпокальціємія, гіперфосфатемія, дослідження екскреції кальцію із сечею – гіпокальциурія. Зниження рівня паратгормона в крові.

**Інструментальна діагностика - ЕКГ** – подовження інтервалу Q-T як ознака гіпокальціємії, можливі прояви аритмії. **Рентгенологічне обстеження** - може виявитися кальцинація м'яких тканин, нервових гангліїв, головного мозку (вогнища кальцинації в базальних ядрах).

## ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

*Визначення.* Первинний гіперпаратиреоз – захворювання, розвиток якого пов'язане із зайвою секрецією паратгормона опухолево зміненими або гіперплазованими ПЩЗ, підвищеним кальцієм у сироватці крові, симптомокомплексом кісткових, ниркових змін і порушень функції шлунково-кишкового тракту.

### Класифікація (І.І.Дєдов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадєєв, 2000 р.) [45]

#### 1. Первинний гіперпаратиреоз

- солітарна аденома (80%), множинні аденоми (5%);
- гіперплазія ПЩЗ (15%);
- карцинома ПЩЗ (менше 5%);

- первинний гіперпаратиреоз в рамках аутоімунного полігlandsularного синдрому 1-го й 2-го типів.

#### 2. Вторинний гіперпаратиреоз

- нирковий вторинний гіперпаратиреоз;
- вторинний гіперпаратиреоз на тлі нормальної функції нирок: синдром мальабсорбції з порушенням усмоктування кальцію; патологія печінки: цироз, холестаза.
- дефіцит вітаміну D (недостатня сонячна експозиція).

#### 3. Третинний гіперпаратиреоз.

<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E21.0 Первинний гіперпаратиреоз	Первинний гіперпаратиреоз (кісткова, ниркова або вісцеральна форма). Аденома (або карцинома) ПЩЗ
E21.1 Вторинний гіперпаратиреоз	Вторинний гіперпаратиреоз (кишкова або ниркова форма)
E21.2 Інші форми гіперпаратиреоза	Сімейна гіперкальціємічна гіперкальціурія
E21.3 Гіперпаратиреоз неуточнений	

### Діагностичні критерії

**Анамнез** – визначення в анамнезі нефрокальциноза, переломів костей.

**Скарги хворого** - які можуть свідчити про явища первинного гіперпаратиреоза (стомлюваність, депресія, спрага, нудота, атрофія м'язів, втрата маси тіла, поліурія, відходження конкрементів із сечею, закрепи, біль у костях, переломи костей і ін.).

**Лабораторні дані** - повторне визначення рівня загального й іонізованого кальцію й фосфору в крові, екскреції кальцію й фосфору із сечею. Гіперкальціємія (в нормі 2,0-2,55 ммоль/л) й гіпофосфатемія (норма 0,69-1,25 ммоль/л) при гіперкальціурії й гіперфосфатурії свідчать про первинний гіперпаратиреоз; визначення паратгормона в крові – значне його збільшення (норма 14-62пг/мл) може свідчити про наявність гіперпаратиреоза. У загальному аналізі крові – можлива анемія (при тривалому перебігу гіперпаратиреоза). У загальному аналізі сечі – лужна реакція сечі, зниження відносної щільності сечі, кристалоурія. Аналіз сечі по Зимницькому – гіпоізостенурія, ніктурія. Сечовина й креатинин крові



характеризують функцію нирок. Визначення екскреції гідроксипроліна із сечею – характер зміни процесів кісткового моніторингу.

**Інструментальні дослідження - УЗД ЩЗ та ПЩЗ** – при гиперпаратиреозі можлива візуалізація пухлини (залози перебувають у типовому місці й збільшені). При атиповій локалізації показана КТ або МРТ за грудинного простору, сканування з технецієм. **УЗД нирок** – нефрокальциноз, нефролітиаз. **Рентгенографія аксіального й периферичного кістяка** – системний остеопороз, наявність субперіостальної резорбції, кист у трубчастих костях, типові зміни в хребті. **Остеоденситометрія** (1 раз на 6 місяців) – визначення остеопорозу й структурно-функціонального стану кісткової тканини. **ЕКГ** – скорочення інтервалу P-Q.

## ПЕРВИННА ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ (Хвороба Аддісона)

*Визначення.* Недостатність або повне припинення функції кори надниркових залоз внаслідок первинної їх ураження патологічним процесом.

### Етіологічна класифікація (М.Д.Тронько, 2005) [46]

1. Первинна ідіопатична атрофія кори надниркових залоз (компонент поліендокринного аутоімунного синдрому Шмідта)
2. Туберкульозне ураження надниркових залоз
3. Ураження надниркових залоз при гемохроматозі, склеродермії, бластомікозі, сифілісі, бруцельозі
4. Метастази злоякісної пухлини
5. Адреналектомія (при пухлинах надниркових залоз, хворобі Іценка-Кушинга)
6. Лікування цитостатиками
7. Тривала глюкокортикоїдна терапія
8. Некроз надниркових залоз при СНІДі

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E27.1 Первинна недостатність кори надниркових залоз	Хронічна недостатність наднирників, декомпенсація.

### Діагностичні критерії

**Клінічні дані** – скарги на слабкість, утому, зниження апетиту, схудання, нудота, блювота, болі в животі, пристрасть до солоної їжі; об'єктивно – зниження м'язового тону, гіперпігментація шкіри й слизових, вітіліго, артеріальна гіпотензія, брадикардія, обумовлена гіперкаліємією, може бути атрофія статевих органів і зменшення вторинних полових ознак.

**Лабораторні дані** – лейкопенія, лімфоцитоз, еозинофілія, збільшення ШОЕ, гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія, зниження кортизола, підвищення АКТГ крові.

## ГОСТРА НАДНИРНИКОВА НЕДОСТАТНІСТЬ (синдром Уотерхауса – Фрідериксена)

*Визначення.* Ургентний клінічний синдром, обумовлений раптовим і/або значним зниженням функціональних резервів кори надниркових залоз

### Класифікація

1. Первинно-гостра (найгостріша) недостатність кори надниркових залоз.
2. Декомпенсація хронічної недостатності кори надниркових залоз.

### Діагностичні критерії

**Клініка** - нудота, блювота, різчайшая м'язова слабкість, висока температура, серцево-судинні розлади, діарея, абдомінальний синдром і порушення психіки, глибоке зниження артеріального тиску. Зазначені клінічні прояви розбудовуються на тлі важкого інфекційного захворювання, сепсису.

## ПУХЛИНИ КОРКОВОГО ШАРУ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

*Визначення.* Найбільш важкі й складні форми ендокринної хірургічної патології, які характеризуються поліморфною клінічною симптоматикою, обумовленої ефектом гормонів і продуктами пухлинного метаболізму.

### Класифікація основних синдромів гіперкортицизму (Тронько Н.Д., 2005) [47]

1. Синдром Иценко-Кушинга – гіперпродукція глюкокортикоїдов.
2. Синдром вирилизации (адреногенитальный синдром) – гіперпродукція андрогенів.
3. Синдром фемінізації – гіперпродукція естрогенів.
4. Гиперальдостеронизм – гіперпродукція мінералокортикоїдов.

### Класифікація новоутворень надниркових залоз (Тронько Н.Д., 2005)

1. Гормонально активні
  2. Гормонально неактивні (инциденталомы)
- По характеру росту:
1. Доброякісні (аденоми)
  2. Злоякісні
- Залежно від генеза пухлини (типу кліток кори надниркова залоза):
1. Кортикостерома (глюкостерома)
  2. Андростерома
  3. Кортикоэстрома
  4. Альдостерома
  5. Змішані пухлини – кортикоандростеромы, кортикоальдостеромы й ін.
  6. Комбіновані пухлини – сформовані з кори й мозкового шару надниркова залоза.

### Гістологічна класифікація пухлин кори надниркових залоз

I. Епітеліальні пухлини	А. Доброякісні M8000/D35	1. Аденома а) світлоклітинна (спонгіоцитарна) M8373/0 б) компактноклітинна M8371/0 в) гломерулезноклітинна M8374/0 г) змішаноклітинна M8375/0
	Б. Злоякісні M8000/3 C74	1. Рак (аденокарцинома) M8370/3
II. Епітеліальні опухолевидні процеси D35.0	А. Вузлової гіперплазії	1. Поодинокий вузол 2. Багатовулова гіперплазія
	Б. Капсулярне вибухання В. Додаткова кора надниркова залоза	

	Г. Інші	
III. Мезенхимальні пухлини й пухлинновидні процеси D35.0	А. Доброякісні	1. Мієлоліпома 2. Ліпома 3. Кісти 4. Інші
	Б. Злоякісні	
IV. Вторинні пухлини		
V. Некласифікуємі пухлини		

### **Міжнародна статистична класифікація хвороб наднирникових залоз**

Код МКБ-10	Назва рубрики
374	Злоякісне новоутворення наднирникової залози
374.0	Коркової речовини наднирникової залози
374.9	Наднирникової залози неуточнене
375	Злоякісне новоутворення інших ендокринних залоз і родинних структур
375.5	Аортального гломуса й іншого параганглія
379.7	Вторинне злоякісне новоутворення наднирникової залози
D35	Доброякісне новоутворення наднирникової залози
E24	Синдром Іценко-Кушинга
E24.0	Хвороба Іценко-Кушинга, гіперадренкортицизм, гіпофізарного походження
E24.3	Ектопічний АКТГ-синдром
E24.8	Інші стани, які характеризуються кушингоїдним синдромом
E24.9	Синдром Іценко-Кушинга неуточнений
E26	Гіперальдостеронізм
E26.0	Первинний гіперальдостеронізм
E27	Інші порушення наднирникових залоз
E27.0	Інші види гіперсекреції коркової речовини наднирникових залоз
E27.8	Інші уточнені порушення наднирникової залози

Код	Клінічний діагноз	Морфологічний діагноз
D35.0	Синдром Іценко-Кушинга	Аденома кори наднирникової залози (кортикостерома, глюкостерома)
D35.0	Вірильний синдром	Андростерома (аденома кори наднирникової залози)
374	Вірильний синдром	Карцинома кори наднирникової залози (андробластома)
D35.0	Гормонально неактивна пухлина кори наднирникової залози (інциденталома)	Аденома наднирникової залози, кіста наднирникової залози, мієлоліпома наднирникової залози

374	Синдром Іценко-Кушинга	Рак кори наднирникової залози (кортикобластома)
-----	------------------------	---

### Діагностичні критерії

#### **Клінічні дані**

1. Кортикостерома. Диспластичне ожиріння із проксимальної аміотрофії, матронізм, стрії, трофічні процеси на шкірі гомілок; синдром артеріальної гіпертензії; статеві розлади, остеопороз, порушення вуглеводного обміну (від порушення толерантності до вуглеводів до стероидного цукрового діабету).
2. Андростерома. Підвищення рівня маркерів андрогенів наднирникової залози (дегідроепіандростерон, дегідроепіандростерон-сульфат) і андрогенів, що обумовлюють розвиток клініки захворювання (андростендіон, ОН-андростендіон, тестостерон). Статева дисфункція з наступним приєднанням маскулінізації й дефемінізації. Приєднання артеріальної гіпертензії, у дітей – неправильний передчасний статевий розвиток по ізосексуальному типу у хлопчиків і гетеросексуальному типу у дівчаток.
3. Кортикостерома. Фемінізація в чоловіків (гінекомастія, зміна конституції, уповільнення росту вусів і бороди, атрофія яєчок, імпотенція. У жінок діагностують за умови комбінації із синдромом Іценко-Кушинга.
4. Альдостерома. Артеріальна гіпертензія, тахікардія, міастенія. Зниження концентраційної функції нирок, поліурія, полідипсія, ніктурія, гіпоізостенурія, піелонефрити. Біль у поперековій області.

**Лабораторні дані** – Визначення рівня АКТГ, кортизолу, ДЕА, ДЕА-С, альдостерону, реніну плазми, калію, натрію, кальцію крові, загального аналізу крові, загального аналізу сечі, глюкози крові, ТТГ. При необхідності – біохімія крові, коагулограма, імунограма, ОН-прогестерон крові, вільний тестостерон, ЛГ, ФСГ, пролактин, естрадіол, прогестерон крові, катехоламіни, ванилілмигдалева кислота, дофамін добової сечі, копептин, хромогранін А плазми крові, альдостерон та кортизол у добовій сечі каріотипування лімфоцитів крові.

**Інструментальні дані** – ультрасонографія, доплерографія, КТ, МРТ наднирникових залоз, КТ або МРТ гіпофіза, ангіографія наднирникових залоз з роздільним забором крові з їхніх вен, ЕКГ, сцинтиграфія з використанням ізотопів N-P59, сцинтадрен, йодохолестерин.

## ФЕОХРОМОЦИТОМА

*Визначення.* Доброякісна, гормонально активна пухлина, яка походить із хромафінних клітин симпато-адреналової системи, яка секретує у підвищеній кількості катехоламіни й локалізована в мозковій тканині наднирникових залоз або симпатичних парагангліях.

Інциденталома – гормонально неактивна пухлина мозкового шару наднирникових залоз (бессимптомна форма феохромоцитом).

### Класифікація катехол-секретуючих новоутворень (А.П.Калінін, 2004) [48]

1. Феохромоцитомы – пухлини мозкової тканини надниркових залоз й позанадниркової хромафінної тканини.
2. Нехромафінні феохромоцитомы (парагангліоми)
3. Хемодектомы (пухлини із клітин з хеморецепторною функцією)

### Клініко-морфологічна класифікація

1. Феохромоцитомы ( по співвідношенню строми й паренхіми розрізняють пухлини солідного, альвеолярного, трабекулярного, дисконкомплексованного, змішаного типу).
2. Феохромобластома

### Клінічна класифікація синдрому артеріальної гіпертензії

1. Пароксизмальна форма
2. Постійна артеріальна гіпертензія
3. Бессимптомна форма

### Класифікація по ступеню важкості катехоламінових кризів

- 1 стадія – початкова (рідкі напади з короткими гіпертонічними кризами; АТ до 200 мм рт.ст.
- 2 стадія – компенсована (тривалі напади до 30 хв.) не частіше 1 рази в тиждень із підвищенням АТ до 250 мм рт.ст., супроводжується гіперглікемією, глюкозурією, у міжприступний період зберігається артеріальна гіпертензія.
- 3 стадія – декомпенсована (щоденні тривалі гіпертонічні кризи з підйомом артеріального тиску до 300 мм рт.ст., артеріальна гіпертензія виявляється в період між нападами, зберігається також гіперглікемія й глюкозурія, порушується зір, волосяний покрив).

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E27.5 Гіперфункція мозкового шару надниркових залоз	Феохромоцитомы правої надниркової залози. Синдром артеріальної гіпертензії, пароксизмальна форма. Катехоламінові кризи 2 стадії. Стан після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу.
	Феохромоцитомы лівої надниркової залози. Бессимптомна форма (інциденталома).

### Діагностичні критерії

**Клініка** – синдром артеріальної гіпертензії, нейропсихічний, нейровегетативний, шлункокишковий, кардіальний, ендокриннообенний синдроми.

**Фактори, що провокують розвиток адреналового кризу** – переохолодження, фізична й емоційна перенапруга, різкі рухи з надмірним розгинанням спини й нахилом тулуба убік пухлини, травма поперекової області, глибока пальпація живота в проекції феохромоцитом, паління й приймання алкоголю, приймання лікарських препаратів (інсулін, гістамін, симпатомиметики), рясна їжа, сміх, чихання.

**Клініка на висоті кризу** – інтенсивний головний біль, кардіалгії стискаючого характеру, болі в поперековій області, зниження зору, прискорене сечовипускання, загальне занепокоєння, блідість шкіри особи, судорожна готовність м'язів верхніх кінцівок, частий пульс, значна артеріальна гіпертензія, нудота, блювота, можливі ішемічні зміни на ЕКГ, лихоманка, в аналізі крові – гіперглікемія, лейкоцитоз, еозинофілія, лимфоцитоз, під час кризу й незабаром після нього – різко підвищений вміст катехоламінів в крові й сечі.

**Лабораторна діагностика** - визначення вмісту катехоламінів (адреналіну, норадреналіну) в плазмі крові як натще, так і особливо після спонтанного нападу феохромоцитом. Рівень адреналіну в плазмі крові вище 300 пг / мл і норадреналіну - вище 1500 пг / мл свідчить про наявність феохромоцитом. В останні роки для діагностики феохромоцитоми рекомендується визначення вмісту метаболітів (метадреналіна і метнорадреналіна) в плазмі крові, визначення метанефрину/норметанефрину, ванілінмигдальної кислоти у добовій сечі. Ці методи мають 100% чутливість, і нормальний рівень метадреналіна в крові виключає діагноз феохромоцитом. З метою диференціальної діагностики з іншими пухлинами наднирникових залоз визначають альдостерон, ренін, копептин, хромогранін А плазми крові, альдостерон та кортизол у добовій сечі.

**Діагностичні тести для виявлення феохромоцитом** – провокаційні проби з клофеліном, з гістаміном, тропафеном.

**Проба з клофеліном (клонідином).** Хворому, що знаходиться в положенні лежачи в окремії кімнаті, в вену вводять катетер і через 30 хв беруть кров для визначення кількості норадреналіну і катехоламінів в плазмі. Потім хворий приймає всередину 0,3 мг клофеліну; через 3 год повторно беруть кров для визначення вмісту зазначених гормонів. У хворих з феохромоцитомою вміст гормонів в плазмі крові після прийому клофеліну не змінюється, тоді, як у хворих з есенціальною гіпертензією рівень норадреналіну знижується до норми і навіть нижче.

**Інструментальні дослідження.** Для визначення локалізації пухлини застосовують УЗД, КТ або МРТ, сканування наднирників через 48 - 72 год після ін'єкції <sup>131</sup>I - метайодобензілгуанідіна, катетеризація нижньої порожнистої вени і взяття на різних рівнях проб крові для визначення вмісту катехоламінів. Ангіографію для діагностики феохромоцитом застосовують рідко, так як її проведення може спровокувати феохромоцитомний криз.



## ГІПОПІТУЇТАРИЗМ

*Визначення.* Синдром, розвиток якого пов'язане з недостатністю секреції гормонів передньої частки гіпофіза.

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E23.0 Гіпопітуїтаризм	Гіпопітуїтаризм, гіпокортицизм, гіпогонадизм
Пангіпопітуїтаризм	
Синдром Шиена	Вторинний гіпотиреоз
Хвороба Симондса	

### Діагностичні критерії

**Клініка** – симптоми полігландулярної ендокринної недостатності (дефіцит пролактину – атрофія молочних залоз; дефіцит ТТГ – вторинний гіпотиреоз; дефіцит АКТГ – вторинний гіпокортицизм; дефіцит гонадотропінів – зникнення вторинних полових ознак, атрофія статевих органів, зниження лібідо у чоловіків, аменорея у жінок; дефіцит СТГ – атрофія м'язів і внутрішніх органів, зниження маси тіла; дефіцит вазопресину – розвиток нецукрового діабету) і прояви ураження нервової системи (при пухлині головного мозку – ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, головний біль, зниження гостроти зору, обмеження полів зору; поліневрити й полірадікулонеурити).

**Гормональні дослідження** – Зниження рівня ТТГ, СТГ, АКТГ, СТГ, пролактину, ЛГ, ФСГ, естрадіола, тестостерона, кортизола, тироксина.

**Лабораторні дослідження** – анемія, лейко- і нейтропенія, лімфоцитоз, прискорення ШОЕ, гіпостенурія, поліурія, гіпопротеїнемія, гіпоглікемія, гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія.

**Інструментальні дані - рентгенографія турецького сідла** – можливе визначення аденоми гіпофіза; **КТ головного мозку** – пухлина або зменшення розмірів гіпофіза. **УЗД** – зменшення розмірів ЩЗ, надниркових залоз, яєчників і матки.

## НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

*Визначення.* Захворювання, клінічні ознаки якого проявляються спрагою й поліурією при низькій відносній щільності сечі.

### Класифікація (Тронько Н.Д., 2005)[47]

Нейрогенний нецукровий діабет

1. Ідіопатичний.
2. Сімейний (аутосомно-домінантний)
3. Didmoad-Синдром (синдром Вольфраму) – аутосомно-рецисивний.
4. Інфекційний.
5. Аутоімунний.
6. Судинний (аневризми, синдром Шихана).
7. Інфільтративний (саркоїдоз, гістіоцитоз).
8. Неопластичний.
9. Посттравматичний (нейрохірургічні втручання, травми головного мозку).
10. Нецукровий діабет вагітних

Нефрогенний нецукровий діабет

1. Первинний (спадкоємний)
  - Пов'язаний з X-хромосою;
  - Не пов'язаний з X-хромосою.
2. Нейрогенний нецукровий діабет, пов'язаний з:
  - Вживанням препаратів (літій, фуросемид, демеклоциклін);
  - Метаболічними порушеннями (гіперкальциурія, гіпокаліємія);
  - Хронічними захворюваннями нирок (пієлонефрит, амілоїдоз, ХХН);
  - Осмотичним діурезом (глюкозурія);
  - Серповидно-клітинною анемією.
3. Дипсогенний нецукровий діабет

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E23.2 Діабет нецукровий	Нецукровий діабет нейрогенний
	Нецукровий діабет нефрогенний
	Нецукровий діабет дипсогенний

### Діагностичні критерії

**Клінічні дані** – спрага, поліурія, низька відносна щільність сечі.

**Лабораторні дані** – **кров** - еритроцитоз, лейкоцитоз, підвищення ШОЕ, зниження рівня вазопресину (при нейрогенному нецукровому діабеті); **сеча** – поліурія, гіпоізостенурія.

**Функціональні проби** – проба з сухоедінням – відсутність динаміки зміни відносної щільності сечі.

## **ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЯ** (синдром персистуючої галактореї-аменореї)

*Визначення.* Клінічний симптомокомплекс, який розвивається в результаті тривалого підвищення секреції пролактина й може бути як проявом самостійного гіпоталамо-гіпофізарного захворювання, так і наслідком деяких ендокринних і соматичних захворювань із вторинним залученням в патологічний процес гіпоталамуса й гіпофіза.

### **Класифікація синдрому гіперпролактинемії** **(І.І.Дєдов, Г.А.Мельниченко, Т.І.Романцова, 2004) [49]**

Гіперпролактинемічний гіпогонадізм:

- Пролактиноми (мікроаденоми, макроаденоми)
- Ідіопатична гіперпролактинемія.

Гіперпролактинемія в комбінації з іншими гіпоталамо-гіпофізарними захворюваннями:

- Активний - гормонально-активні аденоми гіпофіза
- Неактивний - гормонально-неактивні пухлини й псевдопухлини селярної і параселярної області;
- Синдром «порожнього» турецького сідла;
- Системні захворювання з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної області (гістіоцитоз, саркоїдоз, сифіліс, туберкульоз);
- Патологія судин головного мозку;
- Променеві, хірургічні й інші впливи, що травмують;
- Лімфоцитарний гіпофізит.

Симптоматична гіперпролактинемія:

- Ураження периферичних ендокринних залоз;
- Медикаментозна гіперпролактинемія;
- Нервово-рефлекторна гіперпролактинемія;
- Ниркова, печінкова недостатність;
- Спадкові захворювання;
- Алкогольна гіперпролактинемія;
- Психогенна гіперпролактинемія;
- Гіперпролактинемія професійних спортсменів.

Вираженість галактореї оцінюють по наступній шкалі (Боднар П.М., 2006) [46]:

- +/- - непостійна галакторея
- + - лакторея, подинні краплі при сильному натискуванні
- ++ - лакторея струйно або рясні краплі при несильному натискуванні
- +++ - спонтанне виділення молока

<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E22.1 Гіперпролактинемія	Мікроаденома гіпофіза. Гіперпролактинемія. Аменорея.

### **Діагностичні критерії**

**Клініка у жінок** – дисменорея (відсутність першої менструації, недостатність функції жовтого тіла, скорочена лютеїнова фаза, ановулятоні цикли,

опсоменорея, олігоменорея, аменорея, менометрорагія), безплідність, галакторея, головні болі невизначеної локалізації, зниження гостроти зору й/або бітемпоральна геміанопсія, розлад сексуальної функції (зниження лібідо, аноргазмія, фригідність), надлишковий ріст волосся на обличчі, навколо сосків, по білій лінії живота, ожиріння, гіпоплазія матки.

**Клініка у чоловіків** – відсутність лібідо, зниження виразності або відсутність ранкових спонтанних ерекцій, головні болі, гіпогонадізм, статевий акт без оргазму й еякуляції, ожиріння по жіночому типу, безплідність, гінекомастія, галакторея.

**Лабораторні дані** – підвищення рівня пролактину в крові, проведення діагностичних проб (з тиреоліберином, метоклопрамідом).

**Інструментальні дані** – зміна розмірів і структури турецького сідла (рентгенографія черепа, КТ, МРТ черепа)

## **СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА**

*Визначення.* Хромосомне захворювання, обумовлене відсутністю однієї статевої X-хромосоми й характеризується в більшості випадків моносомією по X-хромосомі або каріотипом 45XO.

### **Класифікація затримки статевого розвитку й гіпогонадізму**

#### **(І.І.Дєдов і співавт., 2002) [50]**

1. Функціональна затримка пубертата:
  - Конституціональна затримка росту й пубертата.
  - Затримка росту при хронічних системних захворюваннях.
  - Затримка росту при недостатньому харчуванні й неадекватних енерговитратах.
2. Гіпогонадотропний гіпогонадізм
  - Уроджені форми гіпогонадотропного гіпогонадізма.
  - Синдром Кальмана.
  - Множинний вроджений дефіцит тропних гормонів гіпофіза (генетичні дефекти формування аденогіпофіза, септико-оптична дисплазія).
  - Вроджена гіперплазія надниркових залоз й гіпогонадотропний гіпогонадізм у хлопчиків (мутація DAX 1-гена).
  - Дефект рецептора ГнРГ.
  - Вроджені множинні поєднані дефекти розвитку (синдроми Прадера-Віллі, Муна-Барде-Бідля).
  - Набуті форми гіпогонадотропного гіпогонадізма (пухлини гіпоталамо-гіпофізарної системи, інфекційні ураження ЦНС, опромінення ЦНС).
3. Гіпергонадотропний гіпогонадізм
  - Вроджені форми гіпергонадотропного гіпогонадізма (хромосомні аномалії – синдром Шерешевського-Тернера, синдром Клайнфельтера, анорхізм, дефект рецептора ЛГ/ХГЛ із синдромом резистентних яєчників у дівчаток і гермафродитизма/гіпогонадізма у хлопчиків, порушення стероїдогенеза в гонадах).
  - Набуті форми гіпергонадотропного гіпогонадізма (інфекції, травма, перекрути яєчка, опромінення, протипухлинна терапія, аутоімунний процес).

Зважаючи на те, що одним з головних симптомів гіпогонадізма у жінок є аменорея, нижче наведена класифікація аменореї.

### **Класифікація аменореї (по McLachlan R.I. et al., 1987) [51]**

#### **Первинна аменорея**

1. Затримка росту, відсутність пубертатного розвитку (дисгенезія яєчників, синдром Шерешевського-Тернера (45XO), мозаїцизм при синдромі Шерешевського-Тернера (45XO/46XY), порушення X-хромосоми, мозаїцизм 46XX, 45XO+Y, чиста дисгенезія гонад, гіпопітуїтаризм, гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція).
2. Нормальний ріст, відсутність або мінімальний пубертатний розвиток (гіпогонадотропний гіпогонадізм – синдром Калмана, ідіопатичний, органічні ушкодження гіпоталамо-гіпофізарної системи, ідіопатична затримка

- пубертата, недостатність харчування, сімейні хвороби, більші фізичні навантаження).
3. Нормальний зріст і пубертатний розвиток (при наявності адренархе – порушення похідних проток Мюллера; без адренархе – синдром повної тестикулярної фемінізації).
  4. Вірилізація й/або аномалія геніталій (синдром часткової тестикулярної фемінізації, уроджені порушення біосинтезу тестостерону або його конверсії в дегідротестосерон, нелечена уроджена гіперплазія кори надниркових залоз).

#### Вторинна аменорея

1. Фізіологічна (вагітність, лактація, менопауза).
2. Передчасна недостатність яєчників (вроджена, набута, аутоімунна, ідіопатична, хіміотерапія, опромінення, хірургічні операції й травми, інфекції).
3. Гіперпролактинемія (індукована прийманням лікарських препаратів, пролактинома: мікро- і макроаденома).
4. Харчування й фізичне навантаження (зниження маси тіла – просте, нервова анорексія; системні захворювання, інтенсивне фізичне навантаження).
5. Синдром полікістозних яєчників.
6. Рідкі порушення (синехії матки, гіпопітуїтаризм).

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
Q96 Синдром Тернера	Синдром Шерешевского-сернера. Первинна аменорея.

#### Діагностичні критерії

**Клінічні дані** – низький ріст, гіпергонадотропний гіпогонадизм, кісткова дисплазія, лімфостаз, вади розвитку внутрішніх органів і стигми дисембріогенеза, ураження слухового апарата, аутоімунні ураження ЩЗ, цукровий діабет.

**Лабораторні дані** – підвищення рівня гонадотропинов у крові

**Інструментальні дослідження** – генотип 45XO при каріотипуванні, УЗД органів малого таза – агенезія гонад

## СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

*Визначення.* Хромосомне захворювання, обумовлене наявністю додаткової Х-хромосоми й характеризується в більшості випадків каріотипом 47XXY, клінічно проявляється комбінацією євнухоїдизма, гінекомастії, маленьких яєчок, азооспермії й підвищеною секрецією ФСГ.

### Класифікація чоловічого гіпогонадизма (Балаболкин М.І., 2002) [52]

Первинний вроджений гіпогонадизм

#### I. Порушення розвитку гонад

- Дисгенез семенних каналців – синдром Клайнфелтера і його варіанти
- Аплазія гермінальних клітин (синдром наявності тільки клітин Сертолі), або синдром Дель Кастильо
- Анорхізм
- Синдром Ульріха – Нунан, або синдром Тернера у чоловіків
- Синдром справжнього агонадизма
- Синдром рудиментарних яєчок
- Дисгенез гонад, або синдром Свайера
- Агенез клітин Лейдига
- Синдром 46XX у чоловіків, або синдром де ля Шапеля
- Синдром ХХУ

#### II. Порушення розвитку проток

- Аплазія Вольфових проток
- Дисгенез Вольфових проток (кистозний фіброз)
- Синдром персистенції Мюллерових проток (*hernia uteri inguinale*)

#### III. Порушення дифференцировки уrogenітального синуса й гениталій (чоловічий псевдогермафродитизм)

- Недостатність біосинтезу андрогенів
- Недостатність 20,22 десмолази
- Недостатність 3 b-гідроксистероїдної дегідрогенази
- Недостатність 17 a-гідроксилази
- Недостатність 17,20 десмолази
- Недостатність 17 b-гідроксистероїдної дегідрогенази
- Недостатність біологічної дії андрогенів
- Недостатність рецепторів до андрогенів
- Синдром повної нечутливості до андрогенів-синдром тестикулярної фемінізації
- Синдроми неповної чутливості до андрогенів і синдром Рейфенштейна
- Недостатність 5 a-редуктази

Первинний придбаний гіпогонадизм

- Інфекція й віруси: орхит після паротиту, лепра й ін.
- Крипторхізм
- Травма яєчок
- Опромінення яєчок
- Аутоімунна недостатність яєчок

Вроджений вторинний гіпогонадизм

- Гіпогонотропний гіпогонадизм або, синдром Каллмана
- Ізольована недостатність ЛГ, або синдром плідних євнухів

Ізольована недостатність ФСГ

Придбаний вторинний гіпогонадізм

Придбана недостатність гонадотропнів (запальні процеси, травми з переломом підстави черепа, судинні аневризми)

Синдром гіперпролактинемії

Хронічні системні захворювання

Уремія

Гемохроматоз

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
Q98.0 Синдром Клайнфельтера, каріотип 47XXY	Синдром Клайнфельтера. Гіпергонадотропний гіпогонадізм. Гінекомастія.

### Діагностичні критерії

**Клінічні дані** – високий ріст із непропорційно довгими кінцівками, ожиріння по жіночому типу, недорозвинення статевого члена, мошонки, яєчок, погано виражені вторинні статеві ознаки, ослаблене лібідо, інфертильність.

**Лабораторні дані** – підвищення рівня гонадотропнів у крові.

**Інструментальні дослідження** – генотип 47XXY при каріотипуванні.



## РЕПРОДУКТИВНІ ПОРУШЕННЯ

### АНОРХІЗМ – (гонадная агенезія)

*Визначення.* Уроджена відсутність яєчок в індивіда з каріотипом 46 ХУ. У зв'язку з тим, що яєчка в ембріональному періоді не секретують андрогени, статеві органи розвиваються по жіночому типу або мають рудиментарну будову. Набагато рідше при цьому зовнішні статеві органи розбудовуються по чоловічому типу.

#### Діагностичні критерії

**Клініка** - євнухоїдна статура, відсутність придатків яєчка, сім'явиносна протока, передміхурової залози; мошонка рудиментарна.

**Інструментальні дані** - виключення двосторонньої черевної ретенції яєчок (радіонуклідні дослідження й сцинтиграфія яєчок після введення сполук  $^{99m}\text{Tc}$ ). При анорхізмі локального накопичення препарату не буде.

### МОНОРХІЗМ

*Визначення.* уроджена відсутність одного яєчка.

Аномалія виникає внаслідок порушення ембріогенеза перед закладкою остаточної нирки й статевих залоз. При монорхізмі відсутні придаток яєчка й сім'явиносна протока.

#### Діагностичні критерії

Діагноз встановлюється на підставі ультразвукового й ангіографічного досліджень. У випадку, коли функція яєчка, що залишилося, збережена, монорхізм не позначається на дітородній функції.

### КРИПТОРХІЗМ

*Визначення.* Захворювання, у результаті якого у внутрішньоутробному періоді одне або обоє яєчка затримуються в процесі опускання із черевної порожнини в мошонку.

#### Класифікація крипторхізму

Дійсний крипторхізм (одно- або двосторонній)

- Черевна форма (яєчко в черевній порожнині)
- Пахова форма (яєчко в паховому каналі)
- Висока мошонкова форма (яєчко в зовнішньому кільці)

Неправильний крипторхізм (псевдокрипторхізм) (одно- або двосторонній)

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
Q53 Неопущення яєчка	Дійсний крипторхізм, пахова форма

#### Діагностичні критерії

**Клініка** – відсутність одного або обох яєчок у мошонці; можуть бути аномалії статевого розвитку, ожиріння, симптоми дисплазії, вади розвитку. Затримка розвитку вторинних статевих ознак.

**Лабораторні дані** – порушення сперматогенезу, безплідність.

## **ГЕРМАФРОДИТИЗМ**

*Визначення.* Наявність ознак чоловічої й жіночої статі в одного індивідуума. Розрізняють гермафродитизм справжній (при наявності чоловічих і жіночих статевих залоз) і неправильний, або псевдогермафродитизм (наявність в організмі тільки жіночих або тільки чоловічих статевих залоз).

### **Класифікація порушень статевої диференцировки (Балаболкин М.І., 2002) [52]**

#### **1. Порушення розвитку гонад**

- 1) Мутації гена SF-1 і WT-1: синдром протилежної статі й надниркової недостатності; Деніс-Дреш синдром (DDS); синдром Фрайзера (FS); синдром WAGR (пухлина Вилмса, аниридія, порушення генітоуринарного тракту, затримка психічного розвитку).
- 2) Справжній гермафродитизм
- 3) Гонадальний (оваріальний) дисгенез:
- 4) Чистий гонадальний дисгенез – 46XY
- 5) Зі стигмами синдрому Шерешевського-Тернера 45XO і його варіанти
  - 1) Дисгенез звитих насінних каналців – синдром Клайнфельтера
  - 6) Синдром XYY
  - 7) Дисгенетичний чоловічий псевдогермафродитизм
  - 8) Синдром регресії яєчок (агонадізм, анорхія, синдром рудиментарних яєчок)
  - 9) Синдром Ульріха-Нунан (чоловічий синдром Тернера)
  - 10) Синдром аплазії гермінальних клітин (синдром Дель Кастильо – синдром наявності тільки клітин Сертоллі)
  - 11) Кампомелічна дисплазія: аутосомальна протилежна стать (чоловічий каріотип у хворих з жіночим фенотипом у комбінації з карликовістю й уродженим скривленням костей)
  - 12) Дозочутлива протилежна стать (DSS)
  - 13) Інші порушення гермінальних клітин в обох статях.

#### **2. Порушення розвитку проток**

- 1) Аномалії розвитку проток Мюллера (неповне розходження проток Мюллера, сегментована гіпоплазія або агенез проток Мюллера, однорога матка, аномалії дистального відділу жіночого тракту).
- 2) Аномалії розвитку вольфових проток (аплазія, неповна розбіжність епідідімуса, персистенція протоків Мюллера у нормальних чоловіків, дисгенез вольфових протоків).

#### **3. Порушення диференцировки статевих органів**

- 1) Жіночий псевдогермафродитизм – вірилізація жінок XX (вроджена гіперплазія кори надниркових залоз при порушеннях біосинтезу кортизола, недостатність ароматази).

2) Чоловічий псевдогермафродитизм – неповна маскулінізація ХУ (дефекти структури й функції яєчок, дефекти біосинтезу андрогенів, дефекти дії андрогенів).

#### 4. Інші порушення

- 1.) Гіпоспадія без інших дефектів
- 2) Невизначеність статевих органів із множинними вродженими порушеннями.
- 3) Мікропеніс.

Класифікація МКБ-10	Приклади формулювання діагнозу
Q56.0 Гермафродитизм, не класифікований в інших рубриках	Справжній гермафродитизм
Q56.1 Чоловічий псевдогермафродитизм, не класифікований в інших рубриках	
Q56.2 Жіночий псевдогермафродитизм, не класифікований в інших рубриках	
Q56.3 Псевдогермафродитизм неуточнений	

## ОЖИРІННЯ

*Визначення.* Хронічне прогресуюче порушення обміну речовин, що характеризується надлишковим нагромадженням жирової тканини, рецидивуюче після припинення лікування.

### **Класифікація ожиріння (І.І.Дєдов, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадєєв, 2009) [53]**

#### 1. Первинне ожиріння

- Аліментарно-конституціональне
  - Андроїдне («верхній» тип, абдомінальне, вісцеральне).
    - з компонентами метаболічного синдрому
    - з розгорнутою симптоматикою метаболічного синдрому
  - Гіноїдне («нижній» тип, ягодично-стегнове)
  - З вираженим порушенням харчової поведінки
    - Синдром нічної їжі
    - Сезонні афективні коливання
    - З гіперфагічною реакцією на стрес
  - Із синдромом Піквіка
  - Із синдромом апное під час сну
  - Змішане

#### 2. Вторинне (симптоматичне) ожиріння

- Із установленим генетичним дефектом
- Церебральне
  - Пухлини, травми головного мозку
  - Системні поразки мозку, інфекційні захворювання
  - Гормонально-неактивні пухлини гіпофіза, синдром «порожнього» турецького сідла
  - На тлі психічних захворювань

#### 3. Ендокринне

- Гіпоталамо-гіпофізарне (гіпоталамічне)
- Гіпотиреоїдне
- Гіпооваріальне
- Гіперкортикоїдне

### **Класифікація ожиріння з урахуванням значення індексу маси тіла (ВООЗ, 1997)**

**[54]**

Маса тіла	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Ризик супутніх захворювань
Дефіцит маси тіла	< 18,5	Є ризик інших захворювань
Нормальна маса тіла	18,5 – 24,9	Звичайний
Надлишкова маса тіла (передожиріння)	25 – 29,9	Підвищений
Ожиріння I ступеня	30 – 34,9	Високий
Ожиріння II ступеня	35 – 39,9	Дуже високий
Ожиріння III ступеня	> 40	Надзвичайно високий

## МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

*Визначення:* (синдром X по G.Reaven) – патологічний стан, який проявляється резистентністю до інсуліну, абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією, атерогенною дисліпідемією з розвитком гіпертригліцеридемії та артеріальною гіпертензією.

### Критерії метаболіческого синдрому

Фактор ризику	Визначальний рівень
Абдомінальне ожиріння Чоловіки Жінки	Окружність талії > 94 см > 80 см
Тригліцериди	≥ 1,7 ммоль/л
Холестерин ЛПВЩ Чоловіки Жінки	< 1 ммоль/л < 1,3 ммоль/л
Артеріальний тиск	≥ 130/85 мм рт.ст.
Рівень глікемії натще	≥ 6,1 ммоль/л

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E66.0 Ожиріння, надлишковим енергетичних ресурсів обумовлене вживанням	Ожиріння I ст. (ІМТ 32,4) аліментарно-конституціонального генезу, андройдне, з елементами метаболічного синдрому

### Діагностичні критерії

**Клінічні дані** – збільшення ІМТ, окружність талії більше 94см у чоловіків і більше 80см у жінок – передожиріння; більше 102см у чоловіків і більше 88см у жінок – абдомінальне ожиріння. Співвідношення окружності талії до окружності стегон у чоловіків більше 1,0, у жінок більше 0,85.

**Лабораторні й інструментальні дані** – комплекс досліджень, спрямованих на виключення вторинних форм ожиріння.

## АКРОМЕГАЛІЯ

*Визначення.* Нейроендокринне захворювання, викликане хронічною надлишковою секрецією СТГ (гормону росту) в осіб із закінченим фізіологічним ростом, що характеризується патологічним диспропорційним періостальним ростом костей, хрящів, м'яких тканин, внутрішніх органів, а також порушенням функціонального стану серцево-судинної, легеневої системи, периферичних ендокринних залоз, обміну речовин.

### ГІГАНТИЗМ

*Визначення.* Нейроендокринне захворювання, що викликане хронічною надлишковою секрецією СТГ у осіб з незакінченим фізіологічним ростом (дітей і підлітків), характеризується пропорційним ростом костей скелету в довжину, що призводить до значного збільшення лінійного росту суб'єкта.

### Етіологічна класифікація акромегалії й гігантизму

(І.І.Дєдов, Г.А.Мельниченко, 2006) [53]

- пухлина гіпофіза (95%) – аденома гіпофіза, аденокарцинома;
- ектопічна секреція гормону росту (менш 2%) – ендокраніальна, екстракраніальна;
- ектопічна секреція соматоліберина (менш 3%) – ендокраніальна, екстракраніальна;
- в рамках спадкових синдромів – синдром Мак-Кьюна – Олбрайта, синдром МЕН-1, сімейна акромегалія, синдром Карні.

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E22.0 Акромегалія	Аденома гіпофіза. Акромегалія. Метаболічна кардіоміопатія. СНІ. Аменорея

### Діагностичні критерії

**Клінічні дані** – головний біль, погіршення пам'яті, біль у м'язах, імпотенція в чоловіків, дисменорея у жінок, зниження зору, бітемпоральна геміанопсія. Зміни зовнішнього вигляду хворих (збільшення надбрівних дуг, скулових костей, вушних раковин, носа, губ, язика, кистей і стоп, прогнатизм, діастема, шкіра стовщена із грубими складками й гіперпігментована, грудна клітка збільшена в обсязі, міжреберні проміжки розширені, гіпертрофія міокарда, артеріальна гіпертензія, спланхномегалія, полінейропатії, міопатії, може бути дифузний або вузловий зоб, можливий розвиток симптоматичного цукрового діабету.

**Лабораторні дані** – можливі анемія, лейкопенія, еозинофілія, гіперпротеїнемія, гіперглікемія, гіперфосфатемія й гіпокальціємія, підвищення рівня СТГ крові (вивчення добового профілю) та інсуліноподібного фактору росту 1.

**Функціональні тести із придушенням секреції соматотропіна** – пероральний тест толерантності до глюкози, тест із парлоделом.

**Функціональні тести зі стимуляцією секреції соматотропіна** – проба з інсуліном, тиреоліберинном, соматоліберинном.

**Інструментальні дані** – зміна розмірів і структури турецького сідла на рентгенографії, КТ і МРТ, зниження гостроти зору, обмеження полів зору при офтальмологічному дослідженні.

## **СОМАТОТРОПНА НЕДОСТАТНІСТЬ**

*Визначення.* Гіпофізарний нанізм – захворювання, обумовлене абсолютним або відносним дефіцитом соматотропіна й гонадотропінів, що приводить до затримки росту кістяка (ріст дорослих чоловіків менш 130см, жінок – менше 120см), органів, тканин і статевому недорозвиненню.

### **Класифікація затримки росту, викликана недостатністю СТГ** **(Балаболкін М.А., 2002) [52]**

#### **Вроджена недостатність**

##### **А.1. Недостатність секреції гормону росту**

##### **1.1. Ідіопатична або спорадична форма:**

##### **А. – гіпофізарна:**

1) ізольована недостатність СТГ;

2) недостатність СТГ в комбінації з недостатністю інших гормонів;

3) синдром розриву ніжки гіпофіза;

Б. – гіпоталамічна ізольована недостатність соматоліберина;

В. – психосоціальний нанізм або емоційний деприваційний синдром.

##### **1.2. Спадкова або сімейна форма:**

А. тип 1А – делеція гена СТГ, аутосомно-рецесивна форма,

Б. тип 1Б – аутосомно-рецесивна форма, сплайсингова мутація,

В. тип 2 – аутосомно-домінантна форма, сплайсингова мутація,

Г. тип 3-Х – зчеплена, частіше домінантна форма,

Д. пангіпопітуїтарна форма, обумовлена мутацією гена Pit-1.

2. Сімейний синдром високого вмісту СТГ-єднального білка

3. Дефект рецепторів до гормону росту – синдром Ларона

##### **4. Недостатність ІФР 1**

4.1. Майже абсолютна відсутність ІФР 1 при нормальному рівні ІФР 2

4.2. Карликовість африканських пігмеїв.

4.3. Відсутність рецепторів до ІФР 1.

4.4. Пострецепторний дефект дії ІФР 1.

##### **Б.1. Уроджені дефекти**

##### **1.1. Дефекти розвитку:**

аненцефалія, відсутність передньої частки гіпофіза, ектопія передньої частки гіпофіза, голопрозенцефалія, гіоплазія зорових нервів, заяча губа або вовча паща.

#### **Набута недостатність**

1. Пухлини: краніофарингеома, гермінома, гемартрома, гліома, саркома аденогіпофіза (фібросаркома, остеосаркома).

2. Травми: пологи в сідничному або лицьовому предлежанні, внутрішньочерепний крововилив або тромбоз, асфіксія, черепно-мозкова травма, стан після хірургічного втручання на гіпофізі або підставі черепа.

3. Судинна патологія: аневризми внутрішньої сонної артерії й посудин гіпофіза, ангиоми, інфаркт гіпофіза.



4. Інфільтративні захворювання: гістіоцитоз, туберкульоз, сифіліс, аутоімунний гіпофізит, саркоїдоз.
5. Радіо- або хіміотерапія з приводу лейкемії, ретинобластоми, інших пухлин голови й шиї.
6. Супраселлярні арахноїдальні кісти, синдром “порожнього” турецького сідла.

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
E34.3 Низькорослість [карликовість], не класифікована в інших рубриках	Гіпофізарний нанізм

### Діагностичні критерії

**Клініка** – нормальний ріст і маса тіла при народженні, відставання в росту з 2-3 років становить не менш 25-30% від середнього росту, властивого даної віковій групі або більш ніж на 3 стандартних відхилення не досягає середнього росту в популяції для даного віку й статі. Швидкість росту менш 4см в рік. Пропорційна статура. Надлишкова маса тіла (більш виражена у школярів). Обличчя «лялькове», волосся тонке, голос високий, порушення розвитку й зміни зубів, кістяк і внутрішні органи малих розмірів. Артеріальний тиск знижений. Виражений гіпогонадізм. Може бути крипторхізм. Безплідність. Розумовий розвиток нормальний.

**Лабораторні дані** – зниження рівня СТГ, недостатнє вироблення СТГ при проведенні проб із соматоліберином, L-Дофаміном, глюкагоном (на тлі стимуляції менш 7нг/мл), зниження рівнів ІФР-1 й ІФР-2 (соматомединів).

**Інструментальні дані** – рентгенограма - турецьке сідло малих розмірів при гіпофізарному нанізмі, при аденомі остеопороз задньої стінки турецького сідла. При рентгенографії кістей кисті – відставання кісткового віку від хронологічного більш, ніж на 2 роки.

## ХВОРОБА ІЦЕНКА-КУШИНГА

*Визначення.* Гіпоталамо-гіпофізарне захворювання, що характеризується надлишковою секрецією кортикотропіна й наступною двосторонньою гіперплазією надниркових залоз і їх гіперфункцією (гіперкортицизмом).

Синдром Іценка-Кушинга – пухлина коркового шару надниркових залоз.

### Класифікація гіперкортицизма (Н.І.Марова й співавт., 1992)

1. Ендогенний гіперкортицизм
  - 1.1 Хвороба Іценка-Кушинга гіпоталамо-гіпофізарного генеза, пухлина гіпофіза
  - 1.2 Синдром Іценка-Кушинга – пухлина кори надниркових залоз (кортикостерома)
  - 1.3 АКТГ-ектопований синдром – пухлини бронхів, підшлункової залози, тимуса, печінки, кишечника, яєчників, секретуючі АКТГ або кортиколиберин або подібні субстанції
2. Екзогенний гіперкортицизм – тривале введення синтетичних кортикостероїдов – ятрогенний синдром Іценка-Кушинга
3. Функціональний гіперкортицизм
  - 1.1 Пубертатно-юнацький диспитуїтаризм (гіпоталамічний синдром пубертатного періоду)
  - 1.2 Гіпоталамічний синдром
  - 1.3 Вагітність
  - 1.4 Ожиріння
  - 1.5 Цукровий діабет
  - 1.6 Алкоголізм
  - 1.7 Захворювання печінки

<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E24.0 Хвороба Іценка-Кушинга гіпофізарного походження	Аденома Гіпофіза. Хвороба Іценка-Кушинга. Ожиріння 1ст.
E24.2 Медикаментозний синдром Іценка-Кушинга	Синдром Іценка-Кушинга, індукований кортикостероїдною терапією
E24.3 Ектопічний АКТГ-Синдром	Адренокарцинома бронхів. Ектопічний АКТГ-синдром. Гіперкортицизм

### Діагностичні критерії

**Клініка** – скарги на загальну й м'язову слабкість, зміну зовнішності, (місяцеподібне обличчя, клімактеричний горбик, диспластичне ожиріння), стрії на шкірі живота, груди, стегон, гнійнічкові висипання, шкіра тонка, «мармурова», випадання волосся на голові, надлишкове оволосіння на обличчі й тілі, зниження лібідо й потенції в чоловіків, порушення менструального циклу в жінок, болі в костях хребта, головні болі, петехії й синці на шкірі плечей, передпліч, на передній поверхні гомілок, зменшення виразності вторинних

статевих ознак, гінекомастія в чоловіків, зниження тонуусу й сили м'язів, їх атрофія; артеріальна гіпертензія, стероїдні виразки шлунка й 12-палої кишки, сечокам'яна хвороба, остеопороз.

**Лабораторні дані** – підвищення гемоглобіну, еритроцитоз, збільшення ШОЕ, гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіперхолестеринемія, гіперкальціємія, підвищення активності лужної фосфатази, АЛТ, АСТ, бета-ліпопротеїнів, тригліцеридів, гіпопротеїнемія, підвищення рівня кортизола, АКТГ, меланостимулюючого гормона, пролактину, зниження рівня соматотропіна, гонадоліберинів, підвищення рівня паратгормона, зниження кальцитоніна.

**Функціональні тести** – велика дексаметазонова проба, проба з синакеном.

**Інструментальні дані** – ЕКГ-ознаки гіпокаліємії, гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, УЗД надниркових залоз – дифузне збільшення надниркової залози. МРТ і КТ – дифузна гіперплазія надниркових залоз. На краніограмі – остеопороз костей черепа й спинки турецького сідла, ознаки внутрішньочерепної гіпертензії. Зниження полів зору при нейроофтальмологічному дослідженні. Денситометрія – остеопроз костей.

## АДРЕНОГЕНІТАЛЬНИЙ СИНДРОМ

*Визначення.* Вроджене порушення біосинтезу гормонів у корі надниркових залоз, в результаті якого виникає надлишкова продукція андрогенів.

### Класифікація

Вірильна форма (часткова недостатність 21-гідроксилази) – у *жінок* – чоловіча будова тулуба, низький ріст, грубий голос, численні акне, виражений гіпертрихоз, оволосіння по чоловічому типу, гіпертрофія клітора, великих статевих губ, недорозвинення матки, піхви, аменорея, атрофія грудних залоз. У *чоловіків* – низькорослість, значна м'язова сила, синдром передчасного статевого розвитку, збільшення розмірів статевого члена, раннє лібідо, ерекції, відсутність сперматогенезу.

Сільвтрачаюча форма (глибока недостатність 21-гідроксилази)- у немовлят і дітей першого року життя, зригування, блювота, пронос, схудіння, гіпотонія, зневоднювання, судоми.

Гіпертонічна форма (недостатність 11 β-гідроксилази) – артеріальна гіпертензія з ранніми змінами судин нирок, очного дна, гіпертрофією лівого шлуночка.

<b>Класифікація МКХ-10</b>	<b>Приклади формулювання діагнозу</b>
E25.0 Уроджені адреногенітальні порушення, пов'язані з дефіцитом ферментів	Адрено-генітальний синдром. Вірильна форма.

### Діагностичні критерії

**Клініка** – ознаки гиперандрогенії.

**Лабораторні дані** – при сільвтрачаючій формі - гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія, гіпоглікемія, зниження рівня кортизола, підвищення рівня АКТГ і тестостерону, підвищене виділення 17-КС із сечею.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes / 2019 Diabetes Care 2019;42(Suppl. 1):S13–S28
2. Клиническая диабетология [Текст] : учебное пособие / А. С. Ефимов, Н. А. Скробонская. - К. : Здоров'я, 1998. - 320 с. - Библиогр.: с. 300-315.
3. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / The Lancet // VOLUME 6, ISSUE 5, P361-369, MAY 01, 2018 E Ahlqvist, P Storm, A Käräjämäki et al. Published:March 01, 2018DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30051-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30051-2)
4. Сахарный диабет у детей и подростков : консенсус ISPAD по клинической практике : 2014 год / пер. с англ. под ред. В. А. Петерковой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 656 с.
5. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes—2020 Diabetes Care 2020 Jan; 43 (Supplement 1): S1-S2. <https://doi.org/10.2337/dc20-Sint>
6. The guideline is based on the ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines Compendium 2009 (Pediatr Diabetes 2009; 10 (Suppl 12): 1-210)
7. Hare JW, White P. Gestational diabetes and the White classification. Diabetes Care. 1980;3:394.
8. American Diabetes Association Diabetes Care 2020 Jan; 43(Supplement 1): S183-S192. <https://doi.org/10.2337/dc20-S014>
9. Сахарный диабет и его осложнения / А. С. Ефимов, В. Л. Орленко, Л. К. Соколова // Журн. практ. лікаря. - 2003. - № 2. - С. 34-40.
10. Stein Ivar Hallan, Stephan Reinhold Orth, The KDOQI 2002 classification of chronic kidney disease: for whom the bell tolls, Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 25, Issue 9, September 2010, Pages 2832–2836, <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq370>
11. Mogensen CE. Microalbuminuria and hypertension with focus on type 1 and type 2 diabetes. J Intern Med. 2003;254(1):45-66. doi:10.1046/j.1365-2796.2003.01157.x
12. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease // Am J Kidney Dis. – 2007. – № 49. – Suppl2. – P. 1–180.

13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 259–305.
14. American Academy of Ophthalmology. International clinical diabetic retinopathy disease severity scale detailed table. 2002.
15. Porta M, Kohner EM, Screening for diabetic retinopathy in Europe. *Diabetic Medicine.* 1991;8:197-198
16. Thomas PK: Classification, differential diagnosis and staging of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl. 2):S54–S57
17. Autonomic neuropathy: A marker of cardiovascular risk March 2003 *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 3(2):84-90 DOI: 10.1177/14746514030030020201 P.Kempler
18. Yang Z, Chen R, Zhang Y, et al. Scoring systems to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2018(7):CD010974. Published 2018 Jul 30. doi:10.1002/14651858.CD010974.pub2
19. Wagner FW. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment. *Foot Ankle* 2:64–122, 1981.
20. Особливості антибактеріальної терапії хворих на ускладнений синдром діабетичної стопи та з проявами сепсису / С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, О. В. Трибушний, Л. Ю. Слободченко // Галицький лікарський вісник. - 2016. - Т. 23, число 3(3). - С. 94-97.
21. Шаповал С.Д., Класифікація ускладненого синдрому діабетичної стопи ( система CZE ) /Рязанов Д.Ю., Савон І.Л., Березницький Я.С.// Свідectво про реєстрацію авторського права на твір №34736 від 30.08.2010.
22. Chuan F, Tang K, Jiang P, Zhou B, He X (2015) Reliability and Validity of the Perfusion, Extent, Depth, Infection and Sensation (PEDIS) Classification System and Score in Patients with Diabetic Foot Ulcer. *PLoS ONE* 10(4): e0124739. doi:10.1371/ journal.pone.0124739
23. Starkman H, Brink S. Limited joint mobility(LJM) of the hand in patient with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1982;5:534-6.
24. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, et al.. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management Of

- Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36:1953–2041.
25. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur. Heart J.*, 28 (12): 1462-1536.
26. Andriolo, V., Dietrich, S., Knüppel, S. et al. Traditional risk factors for essential hypertension: analysis of their specific combinations in the EPIC-Potsdam cohort. *Sci Rep* 9, 1501 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-38783-5>
27. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification Andrew S. Levey, MD; Josef Coresh, MD, PhD; Ethan Balk, 2003 American College of Physicians 15 July 2003 *Annals of Internal Medicine* Volume 139 • Number 2 137-149.
28. КЛАСИФІКАЦІЯ ХВОРОБ СЕЧОВОЇ СИСТЕМИ ДЛЯ НЕФРОЛОГІЧНОЇ ПРАКТИКИ Український журнал нефрології та діалізу 4 (40) 2013 с.3-6.
29. Vanholder R; Royal College of Physicians; Renal Association. Chronic kidney disease in adults--UK guidelines for identification, management and referral. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(7):1776-1777. doi:10.1093/ndt/gfl351
30. Пиріг Л.А. Нефрологія: Національний підручник / Л.А. Пиріг, Д.Д. Іванов, О.І. Таран та ін. — Донецьк, 2014. — 316 с.
31. Shattat G. F. A Review Article on Hyperlipidemia: Types, Treatments and New Drug Targets. *Biomed Pharmacol J* 2014;7(2)
32. World Health Organization, United Nation Children's Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization; 2001. WHO document WHO/NHD/01.1.
33. Brunn J, Block U, Ruf G, Bos I, Kunze WP, Scriba PC. Volumetric analysis of thyroid lobes by real-time ultrasound [in German]. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106:1338–1340.
34. Dighe MK. Elastography of Thyroid Masses. *Ultrasound Clin.* 2014;9(1):13-24. doi:10.1016/j.cult.2013.08.001

35. Alshaikh S, Harb Z, Aljufairi E, Almahari SA. Classification of thyroid fine-needle aspiration cytology into Bethesda categories: An institutional experience and review of the literature. *Cytojournal*. 2018;15:4. Published 2018 Feb 16. doi:10.4103/cytojournal.cytojournal\_32\_17
36. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology Definitions, Criteria, and Explanatory Notes / S.Z. Ali, E. Cibas // 2018 Springer International Publishing DOI 10.1007/978-3-319-60570-8 . 236p.
37. Окорочков А.Н. Гипотиреоз. Диагностика // В кн.: Диагностика болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература, 2001.
38. Власенко М.В., Прудюс П.Г., Демидова І.І. та співавт. Протокол діагностики та лікування хворих із вузловою формою зоба. — В., 2003. — С.10-47.
39. World Health Organization/International Council for the Control of the Iodine Deficiency Disorders/United Nations Childrens Fund (WHO/ICCIDD/UNICEF). Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: World Health Organization, 2007.
40. Werner SC (1977) Modification of the classification of the eye changes of Graves' disease. Recommendation of the ad hoc Committee of the American Thyroid Association (Editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 44:203
41. Recent Advances in Thyroid Hormone Regulation: Toward a New Paradigm for Optimal Diagnosis and Treatment Rudolf Hoermann, John E. M. Midgley, Rolf Larisch, Johannes W. Dietrich *Front Endocrinol (Lausanne)* 2017; 8: 364.
42. Luca De. F., Santucci S., Corica D., Romeo M. Hashimoto thyroiditis in childhood: presentation mode and evaluation over time // *Ital. J. Pediatr.* 2013. V. 39. 8
43. [Discrepancies in thyroid function tests]. Milcu SM. *Stud Cercet Endocrinol.* 1973;24(3):245-6.
44. Фундаментальная и клиническая тиреодология (руководство) М. Балаболкин, Е. Клебанова, В. Креминская Издательство Медицина 2007 816
45. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Мокрышева Н.Г., Васильева Т.О. Этиология, патогенез, клиническая картина, диагностика и лечение первичного гиперпаратиреоза // *Остеопороз и остеопатии.* — 2010. — №1. — С. 13-18.



46. Эндокринология. Учебник: П.Н. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.И. Комиссаренко и др. Под ред.: проф. П.Н. Боднара. – Винница. Нова Книга, 2015. – 496с.
47. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. цленкор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька. – 2-е вид. переробл. і доповн. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2007. – 382 с.
48. Калинин, А.П.; Майстренко, Н.А.; Ветшев, П.С. и др.: Хирургическая эндокринология: руководство СПб: Питер 960с 2004 г.
49. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. М: Триада 2004.
50. Дедов, И. И. Половое развитие детей : норма и патология / И. И. Дедов, Т. В. Семичева, В. А. Петеркова. М., 2002. 232 с.
51. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age / [G. Munro Malcolm, Hilary OD Critchley, Michael S Broder, Ian S Fraser] // International Journal of Gynecology and Obstetrics. – 2011. – № 113. – P. 3–13.
52. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. Руководство. М: Медицина 2002; 752.
53. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. ИГ «ГЭОТАР-Медиа» Эндокринология 2009 432с
54. James WPT et al. Overweight and obesity (high body mass index). In: Ezzati M et al., eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attribution to selected major risk factors. Vol. 1. Geneva, World Health Organization, 2004:497–596
55. Марова Е.И., Беляева А.В., Иловайская И.А. Роль эктопированных рецепторов коры надпочечников в патогенезе АКТГ-независимого синдрома Кушинга. Пробл эндокринол 2008; 1: 54: 40-45.

## ПЕРЕЛІК РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів / П. М. Боднар, Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин та співавт.- Нова Книга, 2020.-536с.
2. Williams Textbook of Endocrinology / R. Koenig, C. Rosen, R. Auchus, A. Goldfine.- Elsevier, 2019.- 1792p.
3. International Textbook of Diabetes Mellitus, Vol.2 / D. DeFronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, G. Alberti.-John Wiley & Sons, 2015.-1228p.

## ІНТЕРНЕТ-РЕСУРСИ

1. [www.diabetes.org](http://www.diabetes.org)
2. [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua)
3. [www.who.int](http://www.who.int)
4. [www.easd.org](http://www.easd.org)
5. [academic.oup.com/endo](http://academic.oup.com/endo)