

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини

С. М. Кисельов, В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк,
Е. Ю. Гура, Н. І. Капшитар

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ
ХВОРОБ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ**

НАВЧАЛЬНИЙ ПОСІБНИК ДЛЯ СТУДЕНТІВ
*для студентів 4 курсу медичних факультетів
в галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
спеціальностей 222 «Медицина», 228 «Педіатрія»*

Запоріжжя
2021

УДК 616.43-07-08-084(075.8)

О-75

*Навчальний посібник рекомендований до видання Центральною методичною Радою Запорізького державного медичного університету
(протокол № 1 від «30» вересня 2021 р.)*

Рецензенти:

Н.С. Михайловська - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб

С. Я. Доценко - доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб-3

Колектив авторів:

С. М. Кисельов – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

В. Г. Каджарян – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

О. О. Солов'юк – кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

Е. Ю. Гура – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

Н. І. Капшитар – кандидат медичних наук, асистент кафедри внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини.

Внутрішня медицина : модуль 1, змістовий модуль 1

О-75 «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи» : навч. посіб. для студентів 4 курсу медичних факультетів в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальностей 222 «Медицина» , 228 «Педіатрія» / С. М. Кисельов [та ін.]. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2021. - 137 с.

В посібнику викладено основи сучасних знань з діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи. Для студентів медичних закладів вищої освіти III-IV рівнів акредитації.

УДК 616.43-07-08-084(075.8)

©Колектив авторів, 2021.

©Запорізький державний медичний університет, 2021.

ЗМІСТ

Вступ.....	4	
Тема 1. Цукровий діабет, класифікація, етіологія, патогенез, клініка, діагностика.....		ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
Тема 2. Цукровий діабет 1 та 2 типу, сучасні методи терапії.....		ОШИБКА! ЗАКЛАДКА НЕ ОПРЕДЕЛЕНА.
Тема 3. Гострі та хронічні ускладнення цукрового діабету. Особливості перебігу та лікування цукрового діабету у хірургічних хворих та при вагітності.....	33	
Тема 4. Йододефіцитні захворювання щитоподібної залози. Гіпотиреоз та тиреоїдити.....	55	
Тема 5. Тиреотоксикоз. Рак щитоподібної залози. Захворювання прищитоподібних залоз	69	
Тема 6. Захворювання надниркових залоз. Хронічна недостатність кори надниркових залоз. Гормонально-активні пухлини надниркових залоз	78	
Тема 7. Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи. Ожиріння. Захворювання залоз.....	108	статевих
Список літератури.....	133	

ВСТУП

Навчальний посібник «Основи діагностики, лікування та профілактики основних хвороб ендокринної системи» містить матеріали для підготовки студентів 4 курсу медичного факультету до практичних занять в межах Змістового модуля 4 Модуля 1 навчальної дисципліни «Внутрішня медицина» освітньо-професійної програми «Медицина» другого (магістерського) рівня вищої освіти України галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальностей 222 «Медицина» , 228 «Педіатрія», професійної кваліфікації «Лікар».

Хвороби ендокринної системи відносяться до числа найбільш поширених захворювань в терапевтичній практиці. В даному навчальному посібнику висвітлено сучасні погляди на етіологію, патогенез, класифікації основних ендокринних захворювань. Наведено дані з епідеміології, клінічної картини захворювань, критерії їх діагностики, диференціальної діагностики, лікування та профілактики.

В посібнику приділено увагу інноваційним методам діагностики та лікування найпоширеніших ендокринних захворювань. Наведено сучасні дані щодо класифікації, діагностики, епідеміології та лікування цукрового діабету I і II типів, гострих та хронічних ускладнень, гестаційного діабету. Актуальність розділу обґрунтовано епідемією неінфекційних хвороб, до яких належить діабет та його хронічні ускладнення, що потребує своєчасної діагностики, якісного лікування з метою збереження повноцінного життя пацієнта. У виданні ретельно висвітлено особливості клінічного перебігу та новітні підходи до ведення хворих з патологією щитоподібної залози. Детально охарактеризовано йододіфіцитні захворювання, поняття ендемічної місцевості. На сучасному рівні викладено патогенез аутоімунних порушень та процеси онкогенезу у щитоподібній залозі, що особливо актуально для населення України, враховуючи наслідки Чорнобильської катастрофи. Окремий розділ охоплює патологію гіпоталамо-гіпофізарної системи. Пізнання фізіології та патології гіпоталамо-гіпофізарної системи надає студентам можливість усвідомлення нейроендокринної регуляції життєвих процесів людини. Адже стабільність внутрішнього середовища людини, забезпечується діяльністю саме гіпоталамо-гіпофізарної системи. Наведено сучасні дані щодо захворювань наднирників, які часто у дебюті не мають чіткої клінічної картини, при цьому хворих спостерігають лікарі різних спеціальностей, що може стати причиною занадто пізньої діагностики та лікування. У деяких випадках захворювання може розпочинатися з невідкладного стану. Тому патологію надниркових залоз потрібно вивчати лікарям усіх спеціальностей.

Наприкінці кожного підрозділу надані тестові завдання, які можуть бути використані для самостійної оцінки якості засвоєння матеріалу. Навчальний посібник є оригінальним, сучасним, доступним і буде корисним при підготовці до практичних занять студентів 4 курсу медичного факультету закладів вищої освіти III-IV рівнів акредитації.

ТЕМА 1

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА

Актуальність теми

Проблема ранньої діагностики та ефективного лікування цукрового діабету (ЦД) та його ускладнень є найбільш актуальною в сучасній ендокринології. Це пояснюється широким поширенням захворювання, постійним ростом кількості хворих. На сьогоднішній день, кількість хворих на ЦД у світі досягає приблизно 450 мільйонів осіб. За даними ВООЗ, поширеність діабету серед осіб старше 18 років складає 8,5%, а саме захворювання займає сьоме місце усіх серед причин смертності. За оцінками 2016 року, 1,6 мільйона випадків смерті були безпосередньо викликані діабетом. Майже половина всіх летальних випадків, обумовлених високим вмістом глюкози в крові, відбувається у віці до 70 років. В Україні офіційно зареєстровано більше 1,2 млн пацієнтів з ЦД, проте епідеміологічні дослідження свідчать, що на 1 зареєстрований випадок припадає 2-3 не діагностованих порушень вуглеводного обміну, що збільшує реальну кількість хворих до 3,5-4 мільйонів [3].

Навчальні цілі заняття

1. Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- про місце ЦД в структурі ендокринних захворювань, епідеміологію у різних вікових та етнічних групах;
- про статистичні дані щодо захворюваності, частоти виникнення ускладнень, летальності, найближчого та віддаленого прогнозу хворих на ЦД;
- про історію наукового вивчення ЦД та внесок вітчизняних вчених;

2. Студент повинен знати (засвоїти)

- класифікацію порушень глікемії;
- етіологію, основні ланки патогенезу ЦД 1 та 2 типу;
- фактори ризику розвитку ЦД;
- особливості клінічної картини цукрового діабету типу 1, 2 та гестаційного цукрового діабету;
- основні критерії лабораторної діагностики ЦД . . .

3. Студент повинен вміти:

- виявляти клінічні симптоми порушення вуглеводного обміну
- Призначати лабораторні та інструментальні діагностичні тести
- Інтерпретувати результати тесту толерантності до глюкози;
- користуватися методами експрес-діагностики глікемії, глюкозурії, кетонурії;
- визначати тип цукрового діабету, тяжкість його перебігу, ступінь компенсації вуглеводного обміну
- проводити диференційний діагноз різних типів ЦД

4. Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

опанувати навичками трактування даних лабораторних методів дослідження

- рівень глікемії натще
- тест толерантності до глюкози,
- глікемічний та глюкозуричний профіль,
- С-пептид,
- НВАІс,
- НОМА-індекс
- рівень кетонових тіл у крові та сечі.

Зміст:

Цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією, яка є результатом дефектів секреції інсуліну, його дії (інсулінорезистентності) або обох цих факторів [1].

Класифікації [6]:

Етіологічна класифікація порушень глікемії (ВООЗ):

1. Цукровий діабет типу 1 (абсолютна інсулінова недостатність).
 - Аутоімунний.
 - Ідіопатичний.
2. Цукровий діабет типу 2 (відносна інсулінова недостатність).
3. Інші специфічні форми діабету:
 - Генетичні дефекти бета-клітинної функції.
 - Генетичні дефекти в дії інсуліну.
 - Хвороби ендокринної частини підшлункової залози.
 - Ендокринопатії.
 - Діабет, індукований ліками або хімікаліями.
 - Інфекції.
 - Незвичайні форми іммунопосередованного діабету.
4. Гестаційний цукровий діабет.

На даний момент, в Україні прийнята клінічна класифікація цукрового діабету за А.С. Єфімовим з співавт., 1983 р.

Класифікація маніфестного цукрового діабету (А.С.Єфімов) [9]:

- I. Клінічні форми:
 1. Первинний: генетичний, есенціальний (з ожирінням або без нього).
 2. Вторинний: гіпофізарний, стероїдний, тиреогенний, адреналовий, панкреатичний, бронзовий (при гемохроматозі).
 3. Гестаційний.
- II. Ступеня тяжкості: легка, середня, важка (залежно від наявності та тяжкості ускладнень).
- III. Типи цукрового діабету (за характером перебігу):
 - 1 тип - інсулінозалежний (лабільний зі схильністю до ацидозу і гіпоглікемії; переважно юнацький);
 - II тип - інсулінонезалежний (стабільний, цукровий діабет літніх).
- IV. Стан компенсації:
 1. компенсація;
 2. субкомпенсація;
 3. декомпенсація.
- V. Наявність діабетичних ангіопатій (I, II, III стадія) і нейропатій:
 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. Полінейропатія (периферична, автономна або вісцеральна)
 5. Енцефалопатія.
- VI. Ураження інших органів і систем: гепатопатія, катаракта, дерматопатія, остеоартропатія й ін.
- VII. Гострі ускладнення. Коми:
 1. Гіперкетонемічна.
 2. Гіперосмолярна.
 3. Гіперлактацидемічна.
 4. Гіпоглікемічна.

Класифікація цукрового діабету (ADA, 2018) [16]:

A. Етіологічна класифікація розладів глікемії

1. Тип 1 (абсолютна інсулінова недостатність).

- А. Аутоімунний.
- Б. Ідіопатичний.
- 2. Тип 2 (відносна інсулінова недостатність).
- 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 β -клітин:

- 1. Хромосома 12, HNF-1 α (MODY3)
- 2. Хромосома 7, глюкокіназа (MODY2)
- 3. Хромосома 20, HNF-4 α (MODY1)
- 4. Хромосома 13, інсуліновий промоторний фактор-1 (IPF-1; MODY4)
- 5. Хромосома 17, HNF-1 β (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

Д. Ендокринопатії:

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

Е. Індуковані прийомом фармакологічних або хімічних препаратів:

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

Ф. Інфекції:

- 1. Вроджена краснуха

2. Цитомегаловірус

3. Інші

Г. Рідкісні форми імунного цукрового діабету:

1. Синдром м'язової скутості («Stiff-man» syndrome)

2. Анти-інсулінові рецепторні антитіла

3. Інші

4. Синдром аутоімунної поліендокринної недостатності I і II типів (АПС-I і -II)

Н. 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

Класифікація ЦД та інших порушень глікемії (Report of WHO Consultation) [9]:

ЦД 1 типу (деструкція бета-клітин, як правило веде до абсолютної недостатності інсуліна):

1. Аутоімунний (аутоантитіла до острівцевих клітин (ICAs); до інсуліну (IAAs); аутоантитіла до декарбоксилази глютамінової кислоти (GAD65).

2. Ідеопатичний (відсутні ознаки аутоімунного процесу).

Цукровий діабет типу 1 – це метаболічне захворювання, що характеризується хронічною гіперглікемією, що обумовлена розладами або повною недостатністю секреції інсуліну.

ЦД 2 типу (від переваги інсулінорезистентності з відносним дефіцитом інсуліна до переваги дефектів секреції інсуліна з інсулінорезистентністю або без неї):

Інші специфічні типи ЦД:

- генетичні дефекти, які викликають порушення функції бета-клітин;

- генетичні дефекти, які викликають порушення дії інсуліна;

- захворювання екзокринної частини підшлункової залози;

- ендокринопатії;

- індукований фармакологічними та хімічними агентами ЦД;

- інфекції;

- рідкі форми імунологічно зумовленого ЦД;

- інші генетичні синдроми, іноді поєднуються з ЦД [1].

Класифікація МКХ-10	Приклади формулювання діагнозу
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

Етіопатогенез:

Цукровий діабет 1 типу:

- Наявність антигенів системи гістосумісності (гаплотипи HLA-B8, B16, B15, B35, DR3, DR4, DR3/DR4, DQA-Arg52+/DQB-Asp57 та ін.) - розглядають як генетичну детермінанту, що означає чутливість β -клітин до антигенів або відображує здатність до противірусного імунітету.
- Наявність генів, відповідних за синтез інсуліну (11 хромосома), та ті, що пов'язані з імуноглобулінами, групами крові та інші.
- Вплив зовнішнього середовища (тригери - віруси, хімічні речовини, токсини, β -тропні віруси, цитотоксичні речовини) з появою антигенів. [2]

Патогенез ЦД типу 1 можна поділити на шість стадій (згідно G . S . Eisenbarth):

- генетична схильність (наявність гаплотипів генів HLA -системи I , II і III класу та інших діабетогенних (IDDM) генів);
- тригування або ініціація імунних процесів (наявність тільки одного виду антитіл до антигенів острівця підшлункової залози);
- стадія активних іммунологічних процесів (наявність 3 і 4 типів антитіл до антигенів острівця підшлункової залози);
- зниження першої фази секреції інсуліну через внутрішньовенне введення глюкози;
- маніфестний діабет (гіперглікемія та інші симптоми діабету, що виникають при явищах абсолютної інсулінової недостатності + спостерігається деструкція і загибель β -клітин).
- повна деструкція β -клітин [8].

Цукровий діабет 2 типу:

-Глюкозотоксичність (стан тривалої гіперглікемії + сприяє десенситизації β-клітин (погіршення секреторної активності).

-Амінокислоти (глутамін) впливають на дію інсуліну, модулюючи поглинання глюкози.

Патогенез:

Частіше розвивається на надлишкової маси тіла або ожиріння - превалює дефект в рецепторах інсуліну і інсулінорезистентності, а в осіб без ожиріння превалює генетичний дефект в в-клітинах зі зниженням їх чутливості до глюкози. Механізм розвитку - гетерогенний.

При тривалому перебігу (5-15 і більше років) розвивається вторинна абсолютна недостатність інсуліну (виснаження функції В-клітин і відкладення в них аміліну) [7].

Клінічна характеристика різних типів цукрового діабету [5]:

Симптоми	Цукровий діабет		
	тип 1	тип 2	гестаційний
Гострий початок	+	-	-
Надмірна маса тіла	-	+	-/+
Стабільний перебіг	-	+	+
Кетоацидоз	+	-	-
Зниження рівня інсуліну в крові	+	-	+
Підвищений рівень С-пептиду	-	+	-
Антитіла до Р-клітин підшлункової залози	+	-	+
Асоціація з алелями HLA-системи	+	-	+
Потреба в екзогенному інсуліні	+	-	+
Пізні ускладнення: мікроангіопатії	+	-	-

Клінічні прояви:

1. Поліурія. Гіперглікемія призводить до посиленої екскреції глюкози (збільшується діурез, в середньому 3-4 літри).
2. Полідипсія.
3. Втрата ваги. Головна причина - екскреція глюкози і поліурія.
4. Інші клінічні ознаки: сухість слизових і шкіри, поліфагія, втома і слабкість, фурункульоз, пародонтоз, свербіж шкіри в області зовнішніх геніталій, баланіт, біль у животі, болі в кінцівках, особливо нижніх, парестезії, зниження чутливості, еректильна дисфункція [1].

Діагностика цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії [12]

Категорія гіперглікемії	Концентрація глюкози (ммоль/л)	
	Цільна кров	Плазма крові

	венозна	капілярна	венозна
Цукровий діабет			
Натще	>6,1	>6,1	>7,0
Через 2 години після навантаження глюкозою	>10,0	>11,1	>11,1
Порушена толерантність до глюкози			
Натще	5,6-6,0	5,6-6,0	6,1-6,9
Через 2 години після навантаження глюкозою	6,7-9,9	7,8-11,0	7,8-11,0
Порушена глікемія натще			
Натще	5,6-6,0	5,6-6,0	6,1-6,9
Через 2 години після навантаження глюкозою	6,7	7,8	7,8
Норма			
Натще	<5,5	<5,5	<6,0
Через 2 години після навантаження глюкозою	<6,6 *	<7,7	<7,7

Консенсус ISPAD (2018)

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

Згідно з рекомендаціями АДА і ВООЗ для постановки діагнозу ЦД необхідно визначити рівень глюкози в плазмі венозної крові.

Показники рівня глюкози в плазмі венозної крові [12]:

Рівень глікемії в плазмі венозної крові	Натщесерце, ммоль \ л	2 години після прийому 75 г глюкози, ммоль \ л
норма	до 5,5	<7,8
порушення толерантності до глюкози	5,6 - 6,9	7,8 - 11,0
цукровий діабет	> 7,0	> 11,1

Також обов'язкове проведення лабораторних досліджень:

- Визначення глікемії натщесерце та впродовж дня.
- Добова та фракційна глюкозурія.
- Діагностика ускладнень цукрового діабету.
- Визначення кетонових тіл в сечі.
- Діабетична нейропатія (визначення сухожильних рефлексів, больової, температурної, тактильної, вібраційної чутливості, консультація невропатолога).
- Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок (доплерографія судин нижніх кінцівок).
- Діабетична нефропатія (визначення мікроальбумінурії).
- Діабетична ретинопатія (дослідження очного дна, консультація окуліста) [12]
-

Пероральне навантаження глюкозою:

Мета дослідження: концентрація глюкози в капілярній і венозній крові натще вище 5,5 ммоль \ л (100 мг%), але менше 6,1 ммоль \ л (110 мг%) та в плазмі менше 7,0 ммоль \ л (126 мг%).

Умови проведення: протягом 3 днів до тесту кількість вуглеводів в їжі має становити не менше 200 г \ добу. Тест проводиться вранці натщесерце. Хворий не приймає їжу не менше ніж 8 год до тесту.

Методика проведення: пацієнт приймає перорально розчин глюкози - 75 г в 250-300 мл води) протягом 3-5 хв. (можливе додавання лимонного соку). Глюкоза в крові - капілярній або венозній, - або в плазмі досліджується до прийому глюкози і через 2 години після. При особливих показаннях, рівень глюкози в крові може досліджуватись через 30, 60, 120 і 180 хв. На сьогодні, обов'язковим є дослідження концентрації глюкози через 2 години, а в інтервали 30, 60, 90 хв не проводиться.

Трактування результатів: якщо рівень глюкози в крові через 2 год - 11,1 ммоль \ л і більше, а в венозній крові - 10 ммоль \ л і більше, ставиться діагноз цукрового діабету.

Рівень глюкози через 2 год в капілярній крові більше 7,8 ммоль \ л і менше 11,1 ммоль \ л (140-200 мг%), а в венозній крові більше 6,7 ммоль \ л, але менше 10 ммоль \ л (120 -200 мг%) вказує на порушення толерантності до глюкози.[13]

Біохімічні ознаки діабету:

- Гіперглікемія
- Глюкозурія.
- Мікроальбумінурія і протеїнурія у добовій сечі.
- Гліколізований гемоглобін або фруктозамін (з метою визначення рівня компенсації вуглеводного обміну).
- Визначення рівня С-пептиду в сироватці – оцінює функціональний стан бета-клітин і в сумнівних випадках відрізнити 1 тип від 2 типу діабету.
- Визначення інсуліну та НОМА-індексу (індекс інсулінорезистентності)

-Аутоантитіла до антигенів острівців підшлункової залози - цитоплазматичних (ICA) і клітинно-поверхневих (ICSA), антитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти (GAD) - характерні для ЦД 1 типу [21]

Схема обстеження та динамічного спостереження хворих на цукровий діабет із хронічними ускладненнями (рання діагностика цукрового діабету та його ускладнень, М.Д. Тронько та співав.

Діагноз	Обсяг досліджень для встановлення діагнозу		Динамічне спостереження	
	мінімальний обсяг досліджень	максимальний обсяг досліджень	мінімальний обсяг досліджень	максимальний обсяг досліджень
1	2	3	4	5
Цукровий діабет а) предіабет (особи поєднанням декількох факторів ризику)	Глюкоза в крові і добовій сечі, тиреотропін	Глікований гемоглобін. Холестерин загальний, тригліцериди, ЕКГ, реовазографія. Консультації невропатолога, окуліста	Глюкоза в крові і добовій сечі 1 раз на рік., тиреотропі н-1 раз на рік	Глікований гемоглобін -3-4 рази на рік. Холестерин загальний, тригліцериди, ЕКГ, реовазографія – 1 раз на рік, Консультації невропатолога, окуліста - 1 раз на рік
б) порушення толерантності до глюкози, гіперглікемія натще	Глюкоза в крові і добовій сечі	Глікований гемоглобін, холестерин загальний, тригліцериди, ЕКГ, капіляроскопі я, реовазографія. Консультації невропатолога , окуліста	Глюкоза в крові і добовій сечі - 3-4 рази на рік, при нормалізації показників тиреотропіну - 2 рази на рік	Глікований гемоглобін - 3-4 рази на рік, Холестерин загальний, тригліцериди – 1 раз на рік. ЕКГ, реовазографія - 1 раз на рік. Консультації невропатолога, окуліста – 1 раз на рік
Цукровий діабет типу 2, легка форма, компенсований, без діабетичних ангіонейропатій	Глікемія натще і постпрандіальна. Аналіз добової сечі на цукор, ацетон. Аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний. Консультації окуліста, невропатолога, стоматолога	Глікований гемоглобін Холестерин загальний, фракції холестерину, тригліцериди. Добова альбумінурія, мікроальбумінурія, ЕКГ, реовазографія	Глікемія натще і постпрандіальна - 1-2рази на місяць; цукор, ацетон у добовій сечі 1-2 рази на місяць. Аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний, ЕКГ,	Глікований гемоглобін 3-4 рази на рік, холестерин загальний. Фракції холестерину, тригліцериди - 1 раз на рік. Добова альбумінурія, мікроальбумінурія – 1 раз на рік

			реовазографія – 1 раз на рік. Консультації ендокринолога 3-4 рази на рік і за звертанням. Консультації окуліста, невропатолога, стоматолога-1 раз на рік і за звертанням	
Цукровий діабет типу 2, середньої тяжкості, компенсований, без діабетичних ангіонейропатій	Глікемія натще і протягом дня. Аналіз добової сечі на цукор, ацетон. Аналіз крові загальний. Консультації окуліста, невропатолога, стоматолога	Глікований гемоглобін, Імунореактивний інсулін, С-ептид. Холестерин загальний, фракції холестерину, тригліцериди. Добова альбумінурія, мікроальбумінурія, ЕКГ, реовазографія	Глікемія натще і постпрандіальна, цукор, ацетон у добовій сечі – 1 раз на тиждень. Аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний, ЕКГ, реовазографія – 1 раз на рік. Консультації ендокринолога-щомісяця; окуліста, невропатолога, стоматолога – 1 раз на рік і за звертанням	Глікемія натще і постпрандіальна 1-2 рази дослідження на добу. Глікований гемоглобін 3-4 рази на рік. Холестерин загальний, фракції холестерину, тригліцериди. Добова альбумінурія, мікроальбумінурія -1 раз на рік.
Цукровий діабет типу 1, середньої тяжкості, компенсований, без діабетичних ангіонейропатій	Глікемія натще і протягом дня. Аналіз добової сечі на цукор, ацетон. Аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний. Консультації окуліста, невропатолога, стоматолога	Глікований гемоглобін, С-пептид, антитіла до інсуліну. Холестерин загальний, фракції холестерину, тригліцериди. Добова альбумінурія, мікроальбумінурія, ЕКГ, реовазографія	Глікемія натще або постпрандіальна -1 дослідження на добу. Цукор, ацетон у добовій сечі – 1 раз на тиждень. Аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний 1-2 рази на рік. ЕКГ, реовазографія – 1 раз на рік. Консультації ендокринолога	Глікемія натще і постпрандіальна - 2 дослідження на добу. Глікований гемоглобін 3-4 рази на рік. Холестерин, фракції холестерину, тригліцериди-1 раз на рік. Добова альбумінурія, мікро-альбумінурія – 1 раз на рік

			- щомісяця, окуліста, невропатолога, стоматолога – 1 раз на рік і за звертанням	
Цукровий діабет типу 1, тяжка форма, компенсований, без діабетичних ангіонейропатій	Глікемія натще і протягом доби. Аналіз добової сечі на цукор, ацетон. Аналіз крові загальний. Аналіз сечі загальний. Консультації окуліста, невропатолога, стоматолога	Глікований гемоглобін С-пептид, антитіла до інсуліну. Холестерин загальний, фракції холестерину, тригліцериди. Добова альбумінурія, мікроальбумінурія. ЕКГ, реовазографія	Глікемія натще і постпрандіальна – 2 дослідження на добу. Цукор, ацетон у добовій сечі – 1 раз на тиждень. Аналіз крові загальний, аналіз сечі загальний - 1-2 рази на рік. ЕКГ, реовазографія 1 раз на рік. Консультації ендокринолога - щомісяця, окуліста, невропатолога, стоматолога – 1 раз на рік та за звертанням	Глікемія натще і постпрандіальна 3-4 дослідження на добу. Глікований гемоглобін 3-4 рази на рік. Холестерин, фракції холестерину, тригліцериди, добова альбумінурія, мікроальбумінурія – 1 раз на рік

Тести:

1. Для цукрового діабету характерні:

- A. Гіперглікемія і гіпоазотемія;
- B. Гіпоглікемія і гіперліпідемія;
- C. Гіпотензія і гіперхолестеринемія;
- D. Чергування гіпо- і гіпертензій.
- *E. Чергування гіпер- і гіпоглікемій;

2. Яке дослідження найбільш інформативне для діагностики цукрового діабету?

- A. Електрокардіографія.
- B. Іригоскопія
- C. Загальний аналіз крові
- D. Проба Нечипоренко
- *E. Біохімічне

3. Першими клінічними ознаками цукрового діабету являються:

- A. Болі в лівому підребер'ї;
- B. Диспепсія, анорексія;
- C. набряки на гомілках;
- D. Погіршення зору, тахікардія.

*Е. Поліурія, полідипсія;

4. Про наявність цукрового діабету свідчать:

- A. Гіперазотемія;
- B. Гіперкаліємія;
- C. Гіперхолестеринемія;
- D. Еритроцитурія.
- *Е. Глюкозурія;

5. Цукровий діабет 2 типу частіше зустрічається у віці:

- A. 10-20 років;
- B. 21-30 років;
- C. 31-40 років;
- D. 20-50 років;
- *Е. старше 45 років.

6. Які критерії цукрового діабету за результатами тесту толерантності до глюкози:

- *А. натще - 6,1 ммоль\л; через 2 год - 11,1 ммоль\л;
- B. натще - 6,0 ммоль\л; через 2 год - 9,0 ммоль\л;
- C. натще - 5,9 ммоль\л; через 2 год - 7,8 ммоль\л;
- D. натще - 5,6 ммоль\л; через 2 год - 7,4 ммоль\л;
- E. натще - 5,4 ммоль\л; через 2 год - 7,2 ммоль\л.

7. Визначте рівень глюкози за яким можна встановити порушену толерантність до глюкози:

- *А. натще - 5,8 ммоль\л; через 2 год - 8,1 ммоль\л;
- B. натще - 8,5 ммоль\л; через 2 год - 12,4 ммоль\л;
- C. натще - 7,6 ммоль\л; через 2 год - 11,5 ммоль\л;
- D. натще - 6,0 ммоль\л; через 2 год - 7,3 ммоль\л;
- E. натще - 4,9 ммоль\л; через 2 год - 7,0 ммоль\л.

8. Для якого захворювання характерний специфічний тип діабету:

- *А. синдром Іценка-Кушінга;
- B. інсулінома;
- C. гіпотиреоз;
- D. хвороба Аддісона;
- E. гіперпаратиреоз;

9. Жінку, 60 років, періодично турбує свербіння піхви. Лікується в гінеколога з приводу кандидозу. Глікемія натще - 5,8 ммоль\л. Результати тесту толерантності до глюкози: натще рівень глюкози капілярної крові становить 6,2 ммоль\л; через 2 год - 11,3 ммоль\л. Стан компенсується дієтою. Встановіть можливий діагноз:

- *А. Цукровий діабет типу 2, легка форма;
- B. Цукровий діабет типу 2, середньої тяжкості;
- C. Цукровий діабет типу 2, тяжка форма;
- D. Цукровий діабет типу 1, середньої тяжкості;
- E. Цукровий діабет типу 1, тяжка форма.

10. У хворого, 56 років, після перенесеного панкреонекрозу та тривалого курсу лікування цефазоліном і ципробаєм з'явилася спрага, підвищився діурез. Пацієнт почав різко втрачати масу тіла. Глікемія -16,8ммоль\л, глюкозурія -36,4г\л, кетонурія відсутня. Визначте діагноз:

- A. цукровий діабет типу 1;
- B. цукровий діабет типу 2;

- *С. специфічний тип діабету, пов'язаний з хворобою екзокринної частини підшлункової залози;
- Д. транзиторна гіперглікемія;
- Е. діабет, індукований ліками.

Рекомендована література

Основна:

1. Ендокринологія : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / П. М. Боднар [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-те вид., оновлене та допов. - Вінниця : Нова книга, 2020. - 536 с.
2. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с
3. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: у 3 т. Т. 2. / за ред. С. Г. Ралстона, Я. Д. Пенмана, М. В. Дж. Стрекена, Р. П. Гобсона. -23-є вид. – Київ : Медицина, 2021. – 777 с.

Додаткова:

1. Endocrinology : textbook for students of higher medical institutions with the 4th level accreditation / P. M. Vodnar [et al.] ; ed. by.: M. Vodnar. - 4th ed., updated. - Vinnytsya : Nova Knyha, 2017. - 328 p.
2. Внутрішні хвороби : підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19 / А. С. Свінціцький, П. Гаєвські. Краков: Практична Медицина, 2018. – 1632 с.
3. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю.М. Мостового. – 24-те вид., доп. – і перероб. Київ., Центр «ДЗК», 2018. – 792 с.
5. Основи патології за Роббінсом: пер. 10-го англ. вид.: у 2 т. — Т. 2 / Вінней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К Астер. — К., 2020. — XII, 532 с., тв. пал.
6. Каджарян В. Г. Внутрішня медицина. Ендокринологія. Модуль 1. Змістовний модуль 1 : Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії : навч. посіб. для студ. 4 курсу мед. ф-ів спец. «Медицина», «Педіатрія» / В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк, Н. І. Капшитар. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 114 с
7. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Затверджено Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118. URL : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf

ТЕМА 2

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТА 2 ТИПУ, СУЧАСНІ МЕТОДИ ТЕРАПІЇ

Актуальність теми

Цукровий діабет (ЦД) є серйозною медико-соціальною проблемою практично всіх країн світу. У численних клінічних і епідеміологічних дослідженнях переконливо доведено, що хронічна гіперглікемія - не тільки головний прояв хвороби, що становить основу для постановки діагнозу, але і найважливіший патогенетичний фактор розвитку практично всіх ускладнень захворювання: мікро- і макроангіопатії, нейропатії. Разом з тим тривала гіперглікемія веде до подальшого погіршення функціонування бета-клітин підшлункової залози, сприяючи, тим самим, прогресуванню перебігу захворювання шляхом формування феномена «глюкозотоксичності». Отже, контроль глікемії і досягнення стану компенсації вуглеводного обміну сприяє сповільненню розвитку ускладнень, покращує загальний стан, якість життя пацієнта та довготривалий прогноз, що обґрунтовує необхідність вивчення основ стратегій лікування ЦД 1 та 2 типу для лікарів всіх спеціальностей [11].

Навчальна мета заняття

Студент повинен ознайомитися з поширеністю та методами лікування цукрового діабету 1 та 2 типу серед населення України та у світі в цілому

Студент повинен знати

- механізм фізіологічної дії інсуліну;
- гормони та негормональні фактори, що справляють протиінсулінову дію;
- зв'язок між обміном вуглеводів та ліпідів;
- механізм кетогенезу за умов інсулінової недостатності;
- норми вмісту глюкози в плазмі крові і біологічних рідинах організму, методи визначення глікемії, глюкозурії, кетонурії;
- методику обстеження хворого з гіперглікемією, глюкозурією та кетонурією;
- режими інсулінотерапії: традиційний та інтенсифікований;
- ускладнення інсулінотерапії;
- патогенетичні особливості цукрового діабету типу 2;
- роль інсулінорезистентності та порушень секреції інсуліну в розвитку клінічних проявів цукрового діабету;
- показання до призначення інсулінотерапії хворим на цукровий діабет типу 2;
- навчити студентів проводити диференційну діагностику цукрового діабету 2 з іншими типами;
- навчити студентів призначати пероральні цукрознижувальні препарати.

Студент повинен вміти:

- діагностувати цукровий діабет типу 1;
- призначати інсулінотерапію в разі вперше діагностованого захворювання;
- призначати інсулінотерапію вагітним, під час хірургічних втручань і пологів;
- оволодіти навичками введення інсулінопрепаратів за допомогою шприців та шприц-ручок;
- розрахувати добову дозу інсуліну;
- проводити корекцію дози інсуліну за допомогою хлібних одиниць;
- призначати інсулінотерапію за традиційною та інтенсифікованою схемами;
- проводити корекцію інсулінотерапії, якщо не досягнуто цільових рівнів,
- діагностувати цукровий діабет типу 2;
- призначати необхідні обстеження для виявлення судинних і неврологічних ускладнень захворювання;
- складати план лікування хворого на цукровий діабет типу 2;
- включати використання дієтотерапії, пероральних цукрознижувальних препаратів, фізичних вправ, преформованих фізичних факторів, санаторно-курортної реабілітації;
- призначати інсулінотерапію хворому на цукровий діабет типу 2;

- визначати план лікування хворого на момент обстеження і намічати перспективу тривалого лікування пацієнта;
- класифікацію пероральних цукрознижувальних препаратів;

Зміст:

Мета лікування [4]:

- Компенсація вуглеводного обміну.
- Профілактика і лікування ускладнень.
- Нормалізація маси тіла.
- Навчання пацієнта.[1]

Методи лікування [5]:

- Дієта та збалансований харчовий режим.
- Цукрознижувальні препарати та/або інсулінотерапія.
- Фізичні навантаження.
- Психологічна допомога.
- При ЦД 2 типу: виключення цукру та зменшення калорійності їжі.
- При ЦД 1 типу: вживання вуглеводів та використання методу DAFNE.

Критерії компенсації [14]:

1. Компенсація - досягнуті нормоглікемія і аглюкозурія, HbA1C 6,0-7,0%
2. Субкомпенсація – характеризується помірною гіперглікемією (вміст глюкози в сироватці крові не більше 13,9 ммоль / л) і відсутністю ацетинурії, HbA1C 7,1-7,5%
3. Декомпенсація - кількість глюкози в сироватці крові перевищує 13,9 ммоль / л, а в сечі більше 50г на добу при наявності ацетинурії, HbA1C >7,5 %.[11]

Критерії компенсації вуглеводного обміну [6]:

Час досліджень	Вміст глюкози (ммоль/л)	
	Ідеальна	Задовільна
Перед сніданком	3,89 - 5,0	3,89 - 6,11
Перед будь-яким прийомом їжі	3,89 - 5,83	3,89 - 7,22
Після їжі		
Через 1 годину	6,11 – 8,88	6,11 – 9,99
Через 2 години	4,44 – 6,66	4,44 – 8,33
В 2 – 4 години	3,89 – 5,0	3,89 – 6,66

Показник компенсації діабету - TIR (time in range - час в межах цільового діапазону) показує, скільки відсотків часу рівень глюкози крові був в допустимих межах. Норма - більше 50% (в межах 3,8-10,0) до 5% - 3,8 і нижче. [11]

Дієтотерапія [22]:

Рекомендоване співвідношення білків, жирів і вуглеводів = > 50%: <35%: 15%.

Хлібна одиниця (ХО) - це еквівалент заміни вуглеводвміщуючих продуктів щодо вмісту в них 10-12г вуглеводів за один прийом їжі. Норма - від 0 до 7 ХО (не більше 22 ХО в день). 1 ХО підвищує цукор крові на 1,8-2 ммоль / л [1].

Глікемічний індекс продуктів харчування [2]:

Продукт	Глікемічний індекс %
Картопляне пюре, печена картопля, відварений рис, солодощі, солодкі напої	90-100
Білий хліб, печиво, пиво	70-90
Відварена картопля, гречана та вівсяна каші, хліб з муки грубого помолу, натуральні фруктові соки	50-70
Молоко, кефір, йогурт, фрукти, макаронні вироби, каші	30-50
Свіжі овочі та фрукти, горіхи	до 30

Вживання вуглеводів хворими на цукровий діабет типу 1 за системою хлібних одиниць (ХО):

1 ХО = 10 - 12 г вуглеводів = 167,2 кДж = 40 ккал [1]

Кількість продуктів харчування, що містять 1 ХО [1]:

Назва продукту	Кількість продукту
Яблука	100 г (1 шт.)
Вишні	100 г (10 шт.)
Картопля	65 г (1 картоплина середнього розм.)
Хліб	25 г
Зварені макарони	2 столові ложки
Картопляне пюре	2 столові ложки
Варені бобові	3 столові ложки
Каші	2 столові ложки
Кукурдзяні кульки (попкорн)	10 стол. ложок
Молоко	1 склянка
Соки натуральні	1 склянка

Орієнтована потреба у вуглеводах з урахуванням хлібних одиниць [1]:

Категорія хворих	Кількість хлібних одиниць
Пацієнти, що важко фізично працюють	25-30
Пацієнти, що мають роботу середньої тяжкості	21
Молоді люди, що працюють сидячи	17
Люди віком понад 50 років фізично малоактивні	14
Пацієнти з надмірною масою тіла	19
Пацієнти з ожирінням	6

Вживання їжі упродовж дня з урахуванням хлібних одиниць [1]:

Час прийому їжі	Кількість вуглеводів		
	12 ХО	16 ХО	25 ХО

1-й сніданок	2	4	5
2-й сніданок	2	2	3
обід	3	3	6
полуденок	1	2	4
вечеря	3	3	5
пізня вечеря	1	2	2

Послідовність подій у виникненні цукрового діабету та ремісії його у молодих [3]:

Фактор	Результат
Генетична неповноцінність інсулярного апарату	Поступове зменшення секреції інсуліну
Стрес, травма, інфекція	Дебют цукрового діабету
Усунення гіперглікемії за допомогою інсулінопрепаратів	Зникнення феномену глюкозотоксичності
Відновлення секреції інсуліну в межах 10-15 % від нормального	Ремісія цукрового діабету
Поступове згасання секреції інсуліну	Явний цукровий діабет типу 1

Характеристика препаратів інсуліну [23]:

-За походженням: тваринний і людський рекомбінантний.

-За ступенем очищення: високоочищені та монокомпонентні інсуліни.

-За тривалістю дії:

1. Аналоги інсуліну ультракороткої дії (початок дії – 15-20 хв., пік дії – 2 години, тривалість дії 4 години) - Лізпро (Хумалог), Аспарт (Новорапід), Глюлізін (Епайдра)

2. Інсулін короткої дії (початок дії через 30 хвилин, пік дії – 3 години, тривалість до 7 годин) Інсуман Рапід, Хумулін Регуляр, Актрапід, Генсулін Р

3. Інсуліни середньої тривалості дії (початок дії через 1,5-2 години, пік дії – 5-6 годин, тривалість дії 14-16 годин) - хумулін НПХ, протафан НМК, Інсуман Базал,

4. Інсуліни тривалої дії (початок дії через 4-6 годин, тривалість дії 30-34 годин, не мають піку дії) - ультралонг, інсулін гларгін (Лантус, Тожео), інсулін детемір (Левемір), інсулін деглудек (Тресіба).

5. Змішані інсуліни (змішані короткий і проміжний інсуліни): Монодар К15", "Монодар К30", "Монодар К50", "Хумодар К15", "Хумодар К25", "Хумодар К50". [15]

6. Комбінації інсуліну і пероральних цукрознижуючих засобів:

А. Інсулін Гларгін + Ліксисенатид «Соліква»

Дія препарату спрямована на зниження концентрації глюкози в крові натще і постпрандиальної концентрації глюкози в крові (покращує глікемічний контроль у пацієнтів ЦД 2 + мінімізується збільшення маси тіла і ризик розвитку гіпоглікемії).

Інсулін Гларгін - регулює метаболізм глюкози, знижує концентрацію глюкози крові за рахунок збільшення споживання глюкози периферійними тканинами і зменшення утворення її в печінці + пригнічує ліполіз і протеоліз, та збільшує синтез білка.

Ліксисенатид є агоністом рецепторів ГПП1 (потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну бета-клітинами і пригнічує секрецію глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози) [18]

Б. Інсулін Деглудек + Ліраглутид «Сультофай» - аналог інсуліну тривалої дії, що володіє комплементарними механізмами дії. Інсулін Деглудек утворює розчинні мультитексамери, що формують депо в підшкірно-жирової клітковини, звідки походить безперервне і повільне всмоктування інсуліну в кров'яне русло, що забезпечує довгий гіпоглікемічний ефект. Ліраглутид являє собою аналог глюкагоноподібного пептиду-1, який зв'язується і активує рецептор ДПП-1. Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну і зменшує надмірно високу секрецію глюкагону [26].

NB: Для лікування ЦД 1 типу використовують виключно інсулін по одній з двох схем інсулінотерапії.

-Райзодег 70/30 (Інсуліну Деглудек по 2,56 мг і Інсуліну Аспартам 1,05 мг) шприц-ручка.

Інсулін Деглудек і інсулін Аспарт зв'язуються з рецептором людського ендогенного інсуліну і відтворюють фармакологічний ефект аналогічний до ефекту людського інсуліну. Гіпоглікемічна дія - підвищення утилізації глюкози тканинами після зв'язування інсуліну з рецепторами м'язових і жирових клітин, і одночасним зниженням швидкості продукції глюкози печінкою. Комбінація починає діяти швидко, забезпечуючи прандіальну потребу в інсуліні + забезпечується базальна потреба в інсуліні. Тривалість дії однієї дози становить понад 24 год [26]

Схеми інсулінотерапії:

I. Режим двократного введення інсуліну (традиційна схема)

Вранці і ввечері (перед сніданком і вечерею) вводять інсуліни короткої дії в поєднанні з інсулінами середньої або довготривалої дії. При цьому 2/3 загальної добової дози вводять вранці і 1/3 – ввечері. 1/3 кожної розрахованої дози становить інсулін короткої дії, а 2/3 – продовженого. Добова доза розраховується виходячи з 0,7 Од при компенсації діабету, при вперше виявленому ЦД - 0,5 Од на 1 кг теоретичної ваги, під час періоду «медового місяця» - 0,2-0,3 Од на 1 кг, при декомпенсації – 0,8-1,0 Од на кг [25].

II. Інтенсивна базисно – болюсна терапія.

Інсулін тривалої дії вводиться перед сніданком в дозі, рівній 1/3 добової дози, інші 2/3 добової дози вводяться в вигляді інсуліну короткої дії (розподіляється перед сніданком, обідом і вечерею в співвідношенні 3: 2: 1). Якщо сумарна доза базисного інсуліну перевищує 16-20 ОД, то її ділять. Половину дози вводять вранці, другу половину - перед сном (21-23 години) [25].

Методика розрахунку доз короткого інсуліну в залежності від ХЕ:

- Перед сніданком в дозі 2 ОД на 1 ХЕ.
- Перед обідом - 1,5 ОД інсуліну на 1 ХЕ.
- Перед вечерею - 1,2 ОД інсуліну на 1 ХЕ.

Для полегшення ін'єкцій інсуліну зараз застосуються шприци - ручки "Новопо", "Оптіпен". Шприци - ручки оснащені картриджем інсуліну з концентрацією 100 ОД / мл, ємність балончиків 1,5 і 3 мл [34].

Переваги та недоліки інтенсифікованої інсулінотерапії [25]:

Переваги	Недоліки
Добра компенсація цукрового діабету, дозу препарату визначає сам пацієнт за показниками глікемії	Потреба постійного самоконтролю: натще, перед кожним вживанням їжі, перед сном, о 3-й год ночі
Довільний порядок вживання їжі. Вільний розпорядок дня та фізичної активності	Пацієнт повинен бути добре навченим, щоб самому приймати рішення.
Найбільш вдалий спосіб запобігання пізнім судинним і неврологічним ускладненням цукрового діабету.	Загроза гіпоглікемічних станів.

Гіпоглікемізуюча дія інсуліну залежно від вихідного рівня глікемії [34]:

Рівень глікемії (ммоль\л)	Інсулін короткої дії (підшкірно)	Зменшення глікемії (ммоль\л)
до 11	1 ОД	1,7-2,2
11,1-16,7	1 ОД	1,4-1,7
понад 16,7	1 ОД	1,1-1,4

Алгоритм введення додаткової дози інсуліну під час інтенсифікованої інсулінотерапії [34]:

Глікемія (ммоль\л)	Доза препарату (ОД)
4,4 - 6,7	0
6,8 - 8,9	+ 1
9,0-11,1	+ 2
11,2-13,8	+ 2
понад 13,9	+ 4

Обставини впливу на резорбцію інсулінопрепарату з місця ін'єкції [23]:

Місце введення	Живіт	Інсулін розсмоктується досить швидко
	Стегно	Розсмоктування сповільнене. За однаковий проміжок часу, порівняно з червоню стінкою, всмоктується на 25% менше препарату
Зовнішня температура	Гаряча ванна, душ, перебування на пляжі	Швидкість резорбції інсуліну може зростати удвічі
	Охолодження	Зменшення швидкості резорбції препарату
Масаж місця введення	Прискорення розсмоктування на 30%	
Внутрішньом'язове введення	Збільшення дози одноразово введеного інсуліну збільшує тривалість розсмоктування	
Порушення периферійного кровообігу, його централізація (шок, коматозний стан)	При підшкірному введенні резорбція інсуліну дуже повільна	

Алгоритм визначення дози інсулінопрепаратів на тлі глікемічного профілю [33]:

Показник	Висновки	Дії
Гіперглікемія натще	Пізня вечеря з великою кількістю вуглеводів	Зменшити кількість вуглеводів
Гіперглікемія натще	Мала доза інсулінопрепарату	Збільшити дозу у вечірній ін'єкції
	Раннє введення інсуліну	Змістити час уведення препарату ближче до сну

	Нічні гіпоглікемії	Корекція дози та виду інсулінопрепарату
Гіпоглікемія натще	Мало вуглеводів під час вечері	Збільшити квоту вуглеводів
	Велика доза інсуліну	Зменшити дозу препарату
	Вживання алкоголю	Вказати на правила вживання алкоголю
Гіперглікемія до обіду	Надлишок вуглеводів під час сніданку чи другого сніданку	Зміна харчування
	Мала доза інсуліну	Нарощувати дозу препарату
Гіпоглікемія до обіду	Недостатнє вуглеводне харчування	Збільшити квоту вуглеводів
	Вживання вуглеводів	Не вживати алкоголь за сніданком, навчити самоконтролю
	Надмірна доза інсуліну	Регулювання дози препарату
Гіперглікемія до вечері	Надлишок вуглеводів в обід чи полуденок	Зміна в харчуванні
	Мала доза інсуліну середньої дії вранці чи недостатня доза інсуліну короткої дії до обіду	Нарощувати дозу препарату
Гіпоглікемія перед вечерею	Мало вуглеводів у меню	Коригувати меню
	Надмір інсуліну короткої дії перед обідом чи середньої дії вранці	Відрегулювати дозу препарату
Гіперглікемія вночі (о 3й год)	Надмірна частка вуглеводів на вечерю	Зменшення дози вуглеводів
	Мала доза інсуліну ввечері	Нарощувати дозу препарату
Гіпоглікемія вночі	Мало вуглеводів під час вечері	Збільшити дозу вуглеводів
	Велика доза інсуліну ввечері	Зменшувати дозу препарату

Ускладнення інсулінотерапії:

- Погіршення зору (самостійно покращується через 1-2 тижні);
- набряки на нижніх кінцівках (самостійно проходять через 2-3 тижні);
- Жирові затвердіння в місцях введення інсуліну;
- Ліпоатрофія в місцях введення інсуліну;
- Алергічна кропивниця;
- Абсцеси в місцях введення інсуліну;
- Синдром Сомоджі (хронічне передозування інсуліну)[1]

Пероральні цукрознижувальні препарати [17]:

1. Бігуаніди (Метформин)
2. Сульфонілсечовина (Глібенкламід, Гліметірид, Гліквідон, Гліпізид, Гліклазід,)
3. Прандіальні регулятори глікемії - меглітінід (Репаглінід, Натаглінід)
4. Препарати синтетайзери інсуліну - Тіазолідиндіони (Піоглітазон, Розіглітазон)
5. Інгібітори α -глюкозидази (Акарбоза, міглітол, Ваоглібоза)
6. миметики інкретинів
 - а) Агоністи рецепторів глюкагоноподобного пептиду-1 (ГПП - 1) (Ексантід, Ексантід-Лар, Ліраглутид, Ліксізеналід, Альбіглютід, Дулаглютід).
 - б) Інгібітори діпептидилпептідази-4 (ДПП - 4) (Сітагліпін, Саксагліпін, Вілдагліпін, Лінагліпін, Алогліпін)
7. Інгібітори натрій-глюкозного транспортера-2 (Дапагліфлосін, Канагліфлосін, Емпагліфлосин, Ертугліфлосин)
8. Амілінові миметики (Прамлінтід)
9. Секвестранти жовчної кислоти (Холестирамин, Колестипол, Колесевелам)
10. Агоністи дофаміну-2 (Бромокриптин)
11. Глітазари (зняті з виробництва)
12. Комбіновані препарати

- **Бігуаніди**- метформін (сіофор, таблетки по 500мг, 850мг, 1000 мг) - зменшують продукцію глікогену в печінці, посилюють поглинання глюкози скелетними м'язами, стимулюють продукцію лактату в м'язах і / або органах черевної порожнини [17].

- **Цукрознижувальні сульфонілсечовини:**

-Глібенкламід (таблетки по 2,5 мг, 3 мг, 5 мг) - препарат другого покоління, стимулює секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози, збільшує вивільнення інсуліну. Діє головним чином під час другої стадії секреції інсуліну. Підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну і ступінь його зв'язування з клітинами-мішенями.

- Гліказід (Діабетон таблетки по 30 мг, 60мг) - препарат другого покоління, стимулює секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Підвищує чутливість периферичних тканин до інсуліну. Зменшує проміжок часу від моменту прийому їжі до початку секреції інсуліну. Знижує апоптоз β -клітини.

- Гліметірид (Амарил таблетки по 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг) - препарат третього покоління, стимулює секрецію і вивільнення інсуліну з β -клітин підшлункової залози. Сприяє нормалізації вмісту ліпідів, знижує рівень маломовного альдегіду. Також підвищує рівень ендогенного α -токоферолу, активність каталази, глутатіонпероксидази і супероксиддисмутази, що сприяє зниженню вираженості окислювального стресу в організмі хворого, який постійно присутній при цукровому діабеті 2 типу [24].

- **Інгібітори альфа-глюкозидази** - застосовуються разом з іншими пероральними цукрознижувальними засобами та інсуліном. Дія: уповільнення всмоктування складних вуглеводів в тонкому відділі кишечника, ускладнюють проникнення вуглеводів в кров, тим самим впливаючи на рівень цукру в крові після прийому їжі

- Акарбоза (Глюкобай таблетки по 50 мг, 100мг) - загальмовує процес біотрансформації сахарози і крохмалю, що обумовлює зниження постпрандіальної гіперглікемії та зменшення добових коливань рівня глюкози в крові. На відміну від похідних сульфонілсечовини не робить стимулюючого впливу на підшлункову залозу.

- Міглітол (Діастабол таблетки по 50 мг, 100мг) -пригнічує альфа-глюкозидази на щіткової каймі епітелію тонкої кишки, уповільнює розщеплення ді-, оліго- і

полісахаридів до глюкози і пригнічує її абсорбцію. Знижує постпрандіальний рівень глюкози [17]

- **Тіазолідиніони (глітазони) або сенситайзери інсуліну:**

- Піоглітазон (Актос таблетки по 15 мг, 30мг) - селективний агоніст гамма-рецепторів, які активуються проліфератором пероксисом (PPAR-гамма). PPAR-гамма рецептори виявляються в жировій, м'язовій тканинах та печінці. Знижує інсулінорезистентність в периферичних тканинах і в печінці, в результаті цього відбувається збільшення витрат інсулінозалежної глюкози і зменшення продукції глюкози в печінці. На відміну від похідних сульфонілсечовини, піоглітазон не стимулює секрецію інсуліну β -клітинами підшлункової залози. [17]

- Розиглітазон (Авандія таблетки по 4 мг, 8мг) - селективний агоніст ядерних рецепторів PPAR γ . Знижує вміст глюкози в крові, підвищуючи чутливість до інсуліну жирової тканини, скелетних м'язів і тканини печінки, покращує перебіг метаболічних процесів, знижує рівень глюкози, інсуліну і вільних жирних кислот в крові [24].

- **Меглітініди** є стимуляторами секреції інсуліну, відновлюють фізіологічне підвищення секреції інсуліну на прийом вуглеводів.

- Репаглінід (Новонорм таблетки по 2 мг, 4 мг) – знижує рівень глюкози в крові шляхом стимуляції вивільнення інсуліну з функціонуючих β -клітин підшлункової залози. Механізм дії: блокування АТФ-залежних каналів в мембранах β -клітин, що призводить до деполяризації клітин і відкриттю кальцієвих каналів, що індукує секрецію інсуліну β -клітинами [24].

- Натеглінід (Старлікс таблетки по 60мг, 120мг) - приймають безпосередньо перед їжею. В якості монотерапії рекомендована доза становить 120 мг 3 рази / добу. Може використовуватися в комбінації з метформіном [24].

- **Міметики інкретинів** - стимулюють секрецію інсуліну і пригнічують секрецію глюкагону у відповідь на прийом їжі. Вони потенціюють інсулінотропну активність самої глюкози та стимулюють всі етапи біосинтезу інсуліну, транскрипцію гена проінсуліну і інсуліну. Під впливом дипептидил пептідази 4 (ДПП-4) відбувається його швидка інактивація з утворенням неактивних метаболітів аміду ДПП-1 [17].

Ефекти ДПП-1:

- потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну;
- відновлює першу і другу фази секреції інсуліну;
- підсилює біосинтез інсуліну;
- підвищує експресію гена інсуліну;
- надає міметичну дію на β -клітини і сприяє диференціювання клітин-попередників;
- пригнічує апоптоз β -клітин;
- пригнічує секрецію глюкагону [24]

- Ексенатід (Баета р-р для підшкірного введення 250мкг / 1 мл, шприц-ручки 1,2мл і 2,4мл) - агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Пригнічує секрецію глюкагону, що призводить до зниження швидкості вивільнення глюкози печінкою, але не порушує нормальну секрецію глюкагону та інших гормонів на зниження концентрації глюкози в крові. Уповільнює процес випорожнення шлунка, сприяє зменшенню обсягу споживаної їжі внаслідок зниження апетиту і посилення почуття насичення [24].

Терапія при ЦД 2 : Ексенатід + метформіном, тiazолідиндіони і / або препарати сульфонілсечовини,- знижує концентрацію глюкози в крові натще, постпрандіальну глюкозу крові, а також показника HbA1c, покращуючи тим самим глікемічний контроль у даних пацієнтів. [24]

- Ліраглутид (Віктоза р-р для підшкірного введення 6 мг / 1 мл, шприц-ручка 3мл) - аналог людського ГПП-1, взаємодіє з рецепторами ДПП-1, що підвищує концентрацію цАМФ. При підвищенні концентрації глюкози крові відбувається стимуляція секреції інсуліну і придушення секреції глюкагону. При низькій концентрації глюкози крові ліраглутид знижує секрецію інсуліну, але не пригнічує секрецію глюкагону [24]

- Дулаглутид (Трулісіті р-р для підшкірного введення 0,75 - 1,5 мг / 0,5 мл, шприц-ручка)-агоніст рецепторів глюкагоноподобного пептиду 1 (ГПП-1) тривалої дії. Частина дулаглутида, що є аналогом ДПП-1, приблизно на 90% гомологічна нативному людському ДПП-1. На відміну від нативного ДПП-1 дулаглутид резистентний до розщеплення ДПП-4 і має великий розмір, що уповільнює абсорбцію і знижує нирковий кліренс, тому препарат підходить для п / к введення 1 раз в тиждень [17].

- Семаглутид (Оземпик р-р для підшкірного введення 1,34мг / 1 мл, шприц-ручка) - аналог ДПП-1, діє як агоніст ГПП-1. Знижує концентрацію глюкози крові, масу тіла і масу жирової тканини хворого, зменшуючи споживання енергії. Знижується також інсулінорезистентність (зменшення маси тіла) [24]

На відміну від нативного ДПП-1, продовжений Т1 / 2 семаглутида (близько 1 тижня) дозволяє застосовувати його п / к 1 раз в тиждень. Зв'язування з альбуміном є основним механізмом тривалої дії семаглутида, що призводить до зниження виведення його нирками і захищає від метаболічного розпаду. Стабільний відносно розщеплення ферментом дипептидилпептидазою-4 [24]

- Ліраглутид (Саксенда р-р для підшкірного введення 6 мг / 1 мл, шприц-ручка 3мл)- зв'язується і активує рецептор ДПП-1 (ГПП-1Р). Ліраглутид стійкий до метаболічного розпаду, його період напіввиведення з плазми після підшкірного введення становить 13 год. Вводиться 1 раз на добу. Ліраглутид зменшує масу тіла у людини переважно за допомогою зменшення маси жирової тканини. Зменшення маси тіла відбувається за рахунок зменшення споживання їжі. Стимулює секрецію інсуліну і зменшує невикористану високу секрецію глюкагону глюкозозалежний чином [24]

- Ситагліптин (Янувія таблетки по 25 мг, 50мг, 100мг) - інгібітор діпептидилпептидази 4. Підвищує концентрацію ДПП-1 і глюкозо-залежного інсулінотропної пептиду (ГПП). При нормальному або підвищеному рівні глюкози крові сприяють збільшенню синтезу інсуліну, а також його секреції β-клітинами підшлункової залози за рахунок сигнальних внутрішньоклітинних механізмів, асоційованих з циклічним АМФ [17]

- Саксагліптин (Онгліза таблетки по 2,5 мг, 5 мг)-селективний оборотний конкурентний інгібітор діпептидилпептидази-4 (ДПП-4). Призводить до придушення активності ферменту ДПП-4 протягом 24 год. Після прийому глюкози всередину інгібування ДПП-4 призводить до 2-3 кратного збільшення концентрації глюкагоноподобного пептиду-1 (ГПП-1) і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГПП), зменшення концентрації глюкагону і посилення глюкозозалежний відповідної реакції бета-клітин, що призводить до підвищення концентрації інсуліну і С-пептиду [17]

- Вілдагліптин (Галбус таблетки по 50 мг)- селективно інгібує фермент діпептидилпептидазу-4 (ДПП-4). Викликає підвищення як базальної, так і стимульованої прийомом їжі секреції

глюкагоноподобного пептиду 1 типу (ДПП-1) і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГПП) з кишечника в системний кровотік протягом всього дня. При застосуванні відагліптіна в дозі 50-100 мг / добу відзначається поліпшення функції β-клітин підшлункової залози. Ступінь поліпшення функції β-клітин залежить від ступеня їх вихідного ушкодження; так у осіб, які не страждають на цукровий діабет (з нормальним рівнем глюкози в плазмі крові) відагліптін не стимулює секрецію інсуліну і не знижує рівень глюкози [17]

- Лінагліптин (Тражента таблетки по 5 мг) - інгібітор ферменту діпептидилпептідази-4 (ДПП-4), який інактивує ДПП-1 і ГПП. Підтримує концентрації глюкози на фізіологічному рівні. ДПП-1 і ГПП підсилюють біосинтез інсуліну і його секрецію бета-клітинами підшлункової залози при нормальній або підвищеній концентрації глюкози крові. Крім того ДПП-1 знижує секрецію глюкагону альфа-клітинами підшлункової залози, що призводить до зменшення продукції глюкози в печінці. Активно зв'язується з ферментом ДПП-4, що викликає стійке підвищення концентрації інкретинів і тривале збереження їх активності. Збільшує глюкозозалежний секрецію інсуліну і знижує секрецію глюкагону, що призводить до нормалізації рівня глюкози в крові. [17]

- **Інгібітори натрію-глюкозного котранспортера-2 (SGLT2):**

Особливість: вплив на зниження маси тіла + мінімальний ризик гіпоглікемії. Приводять до зменшення гіперінсулінемії, резистентності до інсуліну і рівня HbA1c, а також до нормалізації синтезу глюкози і її утилізації в печінці.

- Дапагліфлозин (Форсіга таблетки по 5 мг, 10 мг) - викликає зниження реабсорбції глюкози з клубочкового фільтрату в проксимальних ниркових канальцях з супутнім зниженням реабсорбції натрію, приводячи до виведення глюкози нирками і осмотическому діурезу. Вторинні ефекти інгібування SGLT2 - зниження артеріального тиску, зниження маси тіла і підвищення гематокриту. Знижує концентрацію глюкози плазми крові натще і після прийому їжі, а також концентрацію глікозильованого гемоглобіну за рахунок зменшення реабсорбції глюкози в ниркових канальцях, сприяючи виведенню глюкози нирками [20].

- Канагліфлозин (Інвокана таблетки по 100мг, 300мг) - зменшує реабсорбцію та фільтрацію глюкози і знижує нирковий поріг для глюкози, тим самим підвищуючи виведення глюкози нирками. Це призводить до осмотичного діурезу, сечогінний ефект призводить до зниження систолічного артеріального тиску; збільшення виведення глюкози нирками призводить до втрати калорій і, як наслідок, зниження маси тіла [19].

- Емпагліфлозин (Джардіс таблетки по 10мг, 25мг) - інгібітор натрійзалежного переносника глюкози 2 типу. Покращує глікемічний контроль шляхом зменшення реабсорбції глюкози в нирках. Механізм дії емпагліфлозіна не залежить від функціонального стану β -клітин підшлункової залози і метаболізму інсуліну, що сприяє низького ризику можливого розвитку гіпоглікемії. Крім того, додаткове виведення глюкози нирками викликає втрату калорій, що супроводжується зменшенням об'єму жирової тканини і зниженням маси тіла [20]

- Ертугліфлозин (Стіглатра таблетки по 5 мг, 15 мг)- інгібітором SGLT2, зменшує ниркову реабсорбцію відфільтрованої глюкози і знижує нирковий поріг для глюкози, тим самим збільшуючи виведення глюкози нирками [19]

Гіпоглікемічні комбіновані препарати:

Призначаються в разі неефективності монотерапії протягом 3 місяців цукрознижуючим препаратом, призначеним в максимальній дозі. Доцільно використання комбінації препаратів, що впливають як на секрецію інсуліну, так і на чутливість периферичних тканин до дії інсуліну [17].

Тактика призначення:

- При проведенні монотерапії при необхідності збільшують дозу препарату до максимальної.
- Якщо терапія неефективна, додають до неї препарат іншої групи в середній терапевтичній дозі.
- При недостатній ефективності комбінації збільшують дозу другого препарату до максимальної [10]

1. Комбіновані препарати (похідні сульфонілсечовини і метформіну). Препарати сульфонілсечовини стимулюють вивільнення інсуліну з бета-клітин підшлункової залози, а метформін збільшує чутливість тканин до інсуліну і утворення глюкози печінкою [10]

- Амарил М (Глімепірид + Метформін)

- Глібомет (Глібенкламід + Метформін)

2. Комбіновані препарати двох гіпоглікемічних препаратів з взаємодоповнюючим механізмом дії: блокатори ДПП 4 природним шляхом збільшують вироблення інсуліну, а метформін покращує вуглеводний і жировий обмін [10]

- Янумет (Сітагліптин + метформін)
- Галвус Мет (Вілдагліптин + Метформін)
- Джентадуето (Лінагліптин + Метформін)

3. Комбіновані препарати двох пероральних протидіабетичних препаратів з різними взаємодоповнюючими механізмами дії інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT-2) і метформіну, що відноситься до класу бігуанідів, покращує контроль глюкози [17]

- Воканамет (Канагліфозин + Метформін)
- Сігдуо Лонг (Дапагліфозин + Метформін)

Коли не вдається компенсувати ЦД за допомогою пероральних цукрознижувальних препаратів, рекомендується комбінована терапія (цукрознижувальна терапія + інсулінотерапія [17])

Засоби, які знижують масу тіла:

- Орлістат (інгібує панкреатичну ліпазу та зменшують всмоктування жирів їжі);
- Сибутрамін (пригнічує зворотній захват моно амінів, зменшуючи апетит);
- Антигіпертензивні та гіполіпідемічні засоби [10]

Тести:

1. У дівчинки, 10 років, на тлі ОРВІ посилилася спрага. Має скарги на споживання великої кількості води, більш часті випорожнення сечі; наявність неприємного запаху з рота. Яка причина погіршення?

- A.*цукровий діабет типу 1;
- B. пиття відварів квіток липи заради одужання;
- C. вплив інфекційних факторів на гіпоталамічну ділянку;
- D. побічна дія медикаментів;
- E. підсолодження питної води медом.

2. Через добу після вакцинації від кору, дитина скаржиться на слабкість, спрагу, часті випорожнення сечі. Показник становить понад 2 % під час визначення глюкози сечі смужками "Глюкотест". Яка причина стану дитини?

- A. *цукровий діабет типу 1;
- B. реакція на щеплення;
- C. порушення календаря щеплень;
- D. ідіосинкразія до вакцини;
- E. типовий перебіг післявакцинальної реакції.

3. Чоловік, 43 років, діагноз -гострий живіт. Відомо, що 2 тижні тому відчув невгамовну спрагу, почав пити багато рідини, випорожнювати значну кількість сечі, схуд. Під час обстеження: лейкоцити у крові становлять $15,6 \times 10^9$, глікемія- 13,2 ммоль/л, глюкозурія - 37 г/л, позитивна реакція на ацетон у сечі. Визначте причину стану пацієнта:

- A. цукровий діабет типу 2;
- B. незапланована вагітність;
- C. цукровий діабет вагітних;
- D. *цукровий діабет типу 1;
- E. гострий апендицит.

4. Визначте дозу інсуліну при вперше діагностованому цукровому діабеті (стаціонарне відділення):

- A. 0,7 ОД на 1 кг маси тіла на добу;

- B. 0,6 ОД на 1 кг маси тіла на добу;
- C. *0,5 ОД на 1 кг маси тіла на добу;
- D. 0,8 ОД на 1 кг маси тіла на добу;
- E. 1 ОД на 1 кг маси тіла на добу.

5. Визначте препарат, що має найкоротший термін дії:

- A. Гларгін
- B. *Аспарт
- C. Інсуман Базал
- D. Актрапід
- E. Детемір

6. Який інсулін немає піку дії?

- A. Глюлізін
- B. Аспарт
- C. Інсуман Базал
- D. Актрапід
- E. *Детемір

7. До якої групи препаратів відносять ліраглутид?

- A. Бігуаніди
- B. Препарати сульфонілсечовини
- C. *Міметики інкретинів
- D. Інгібітори натрію-глюкозного котранспортера-2
- E. Тіазалідіндіони

8. До якої групи препаратів належить дапагліфлозин?

- A. Міметики інкретинів
- B. Бігуаніди
- C. Препарати сульфонілсечовини
- D. Меглітініди
- E. *Інгібітори натрію-глюкозного котранспортера-2

9. Скільки грамів вуглеводів містить 1 ХО?

- A. *10-12
- B. 20-21
- C. 7
- D. 100
- E. 40-42

10. Яка група пероральних цукрознижуючих препаратів чинить гіпоглікемічний ефект шляхом зменшення продукції глікогену в печінці, посилення поглинання глюкози скелетними м'язами та стимуляції продукції лактату в м'язах і / або органах черевної порожнини

- A. Препарати сульфонілсечовини
- B. *Бігуаніди
- C. Міметики інкретинів
- D. Інгібітори натрію-глюкозного котранспортера-2
- E. Тіазалідіндіони

Рекомендована література

Основна:

1. Ендокринологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / [П. М. Боднар, Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин та ін.] ; за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. – 5-те вид, оновл. та доповн. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 536 с.: іл. ISBN 978-966-382-821-3
- 2.. Endocrinology: Textbook (Ed. by prof. Petro M. Vodnar. – 4th ed. – Vinnytsia: Нова Книга, 2017. – 328 pp.
3. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с

Допоміжна

1. Внутренняя медицина основанная на доказательствах. Ред. Мартынов А. И., Кокорин В. А., Гаевски П. – Краков: Издательство Практическая Медицина, 2018.
2. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
3. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – 24-те вид., доп. – і перероб. Київ., Центр «ДЗК», 2018. – 792 с.
4. Клінічна ендокринологія. Керівництво / Н. Т. Старкова. - видання 3-тє, перероблене і доповнене. - Санкт-Петербург: Пітер, 2015.
5. Каджарян В. Г. Внутрішня медицина. Ендокринологія. Модуль 1. Змістовний модуль 1 : Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії : навч. посіб. для студ. 4 курсу мед. ф-ів спец. «Медицина», «Педіатрія» / В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк, Н. І. Капшитар. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 114 с
6. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я 21 грудня 2012 року № 1118 [URL:https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf)
7. Гарднер Д., Шобек Д. Базова і клінічна ендокринологія. - Біном. - 2018. - 696 с.
8. Дементьев А.С., Журавлева Н.И., Кочетков С.Ю. Диабетология. Стандарты медицинской помощи. – ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 208 с.
9. Мкрутмян Л.М., Чагай Н.Б. Сахарный диабет. Стратегия современной сахароснижающей терапии. Неотложные состояния. – Медфорум. – 2017. – 92 с.
10. Окороков А.Н. Руководство по лечению болезней внутренних органов. Т.5. Лечение эндокринных болезней. – М.: Медицинская литература. – 2018. – 507 с.
11. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестаковой. – 2018. – 696 .
12. Шустов С.Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. – ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 272 с.

ТЕМА 3

ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ХІРУРГІЧНИХ ХВОРИХ ТА ПРИ ВАГІТНОСТІ

Актуальність теми

Порушення у хворих на цукровий діабет, що потребують від лікаря активних і чітких дій та можуть привести до летальних наслідків, обумовлені як різким зниженням глікемії (гіпоглікемічна кома), так і підвищенням її рівня разом з іншими продуктами патологічного обміну (діабетична кетоацидотична, гіперосмолярна коми). Особливо небезпечним є розвиток гіперкетонемічної коми при дебюті діабету, яка може розвинути на тлі травм, інфекцій, хірургічних втручань, вагітності та пологів, загострення хронічних захворювань. Це обумовлює необхідність вивчення особливостей перебігу та лікування невідкладних станів при цукровому діабеті для лікарів усіх спеціальностей.

Навчальна мета заняття

Студент повинен **мати уявлення** про частоту виникнення невідкладних станів при цукровому діабеті;

Студент повинен **знати**:

- класифікацію невідкладних станів;
- причини розвитку, фактори ризику патогенез та клінічні особливості перебігу діабетичної гіперкетонемічної, гіперосмолярної, гіпоглікемічної коми та лактоацидозу;
- тактику і методику лікування невідкладних станів при цукровому діабеті;
- етіологію, патогенез діабетичної макро-, мікроангіопатії, нейропатії;
- етіологію, патогенез синдрому діабетичної стопи.
- особливості діагностики та клінічного перебігу діабету у вагітних

Студент повинен **вміти**:

- проводити діагностику та диференціальну діагностику гіперкетонемічної, гіперосмолярної та гіпоглікемічної коми;
- визначати тактику лікування та профілактики коматозних станів при цукровому діабеті;
- оволодіти методикою постановки діагнозу і здійснення диференціальної діагностики невідкладних станів при цукровому діабеті та інших ендокринних і неендокринних захворюваннях;
- призначати необхідні обстеження для виявлення діабетичної ангіопатії нижніх кінцівок, нефропатії, вегетативної та периферійної нейропатії;
- аналізувати дані, отримані під час опитування та обстеження хворих з діабетичною ангіопатією та нейропатією;
- призначити лікування при кожному виді ангіопатій та нейропатій.

Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- опанування навичками аналізувати дані лабораторних методів дослідження (тест толерантності до глюкози, глікемічний та глюкозуричний профіль, С-пептид, HbA_{1c}, осмолярність плазми, рН крові);
- призначити лікування при кожному виді ангіопатій, нейропатій та нефропатій;
- опанувати навички підготовки хворих на діабет до хірургічних втручань;
- діагностувати та лікувати цукровий діабет у вагітних.

Зміст:

Діабетичний кетоацидоз:

Етіологія: зменшення дози інсуліну, припинення інсулінотерапії, резистентність до інсуліну, нерозпізнаний цукровий діабет I типу.

Провокуючі чинники:

1. Супутні захворювання (гострі запальні процеси, загострення хронічних захворювань, інфекційні хвороби).

2. Порушення режиму лікування (відміна введення інсуліну; помилки у призначенні або введенні дози інсуліну; введення непридатного за терміном дії або за умовами зберігання інсуліну; заміна одного препарату на інший, до якого хворий виявився нечутливим; несправності в системах введення інсуліну - шприц-ручках).
3. Недостатній контроль за рівнем глюкози в крові.
4. Хірургічні втручання і травми.
5. Вагітність.
6. Несвоєчасна діагностика ЦД.
7. Хронічна терапія антагоністами інсуліну (глюкокортикоїдами, діуретиками та ін.).
8. Несвоєчасне призначення інсулінотерапії при ЦД типу 2.
9. Стрес [15]

Патогенез: недостатність інсуліну, голодання, дегідратація організму, блок транспорту глюкози в м'язи та жирову тканину, надмірна секреція контраінсулярних гормонів, активація глікогенолізу, глюконеогенезу, ліполізу, протеолізу [35]

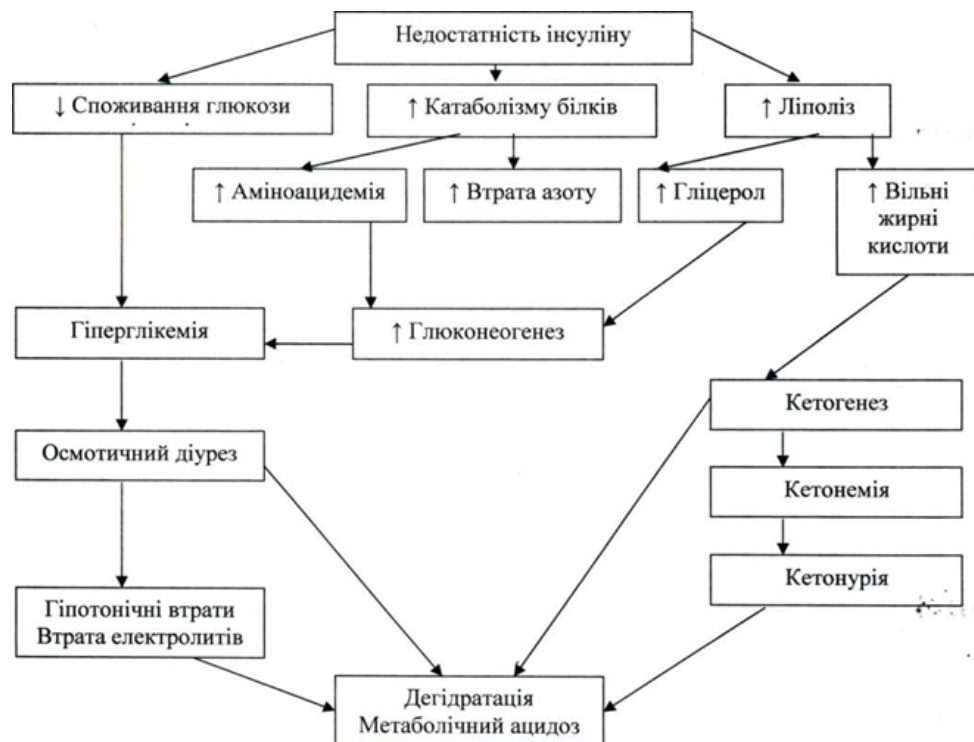


Рисунок 1 Патгенез розвитку кетоацидозу

Клініка: відсутність апетиту, нудота, блювання, загальна слабкість, головний біль, порушення зору, біль в ділянці серця та животі, потужна спрага, позиви до сечовиділення, шкіра суха, холодна, патологічне дихання Кусмауля, запах ацетону у видихуваному повітрі, зниження тонуусу очних яблук, зниження артеріального тиску, пульс малого наповнення, збільшена печінка, при пальпації болісна, зниження температури тіла, затримка сечі, олігурія [35]

Додаткові дослідження:

Лабораторний контроль:

1. Експрес-аналіз глюкози крові - щогодини до зниження глікемії до 13-14 ммоль/л, потім - 1 раз в 2 години.
2. Аналіз сечі на ацетон - 2 рази на добу (у перші 2 доби, згодом - 1 раз на добу).
3. ЗАК, ЗАС, натрій і калій в плазмі крові, креатинін сироватки, газоаналіз і рН капілярної крові, коагулограма, ЕКГ.

4. Щогодинний контроль за діурезом до усунення дегідратації або до відновлення свідомості і довольного сечовипускання.

Результати досліджень: гіперглікемія, глюкозурія, ацетонурія, гіперліпідемія, гіперпротеїнемія, підвищені рівні сечовини та креатиніну, гіпонатріємія, гіпокаліємія, зниження рН крові

Принципи лікування: інсулінотерапія, регідратація, корекція електролітного обміну, корекція кислотно-лужного стану, симптоматична терапія [35].

Загальні принципи лікування [32]:

1. Регідратація:

1. 0,9% розчин хлориду натрію (при рівні натрію плазми <150 ммоль/л) - 500 мл/час - дітям, 500-1000 мл/час - дорослим
2. 0,45% розчин хлориду натрію - гіпотонічний (при рівні натрію плазми >150 ммоль/л)
3. При глікемії <14 ммоль/л - 5-10% розчин глюкози.
4. Колоїдні плазмозамінники - при гіповолемії - систолічний АТ <80 мм.рт.ст. або центральний венозний тиск <4 мм водн.ст.
 - **Швидкість регідратації:** перша година - 1000 мл фіз. розчину; друга і третя години - по 500 мл фіз. розчину; подальші години - по 300-500 мл фіз. розчину.
 - **Пероральна регідратація.**

2. Інсулінотерапія:

Режим малих доз.

Приготування розчину для в/в крапельного введення інсуліну: на кожні 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію - 10 ОД інсуліну короткої дії і 2 мл 20% сироваткового альбуміну людини (швидкість інфузії 40-80 мл/год). За відсутності 20% сироваткового альбуміну людини сорбція інсуліну на склі і пластику у флаконі та інфузійних системах становить від 10% до 50%, що ускладнює контроль і корекцію введеної дози. Якщо через 2-3 години після початку інсулінотерапії рівень глікемії не знижується, слід вдвічі збільшити дозу інсуліну. Швидкість зниження глікемії - не більше 5,5 ммоль/л за годину і не нижче 13-14 ммоль/л у першу добу (при більш швидкому зниженні - небезпека синдрому осмотичного дисбалансу і набряку мозку). При глікемії <14 ммоль/л - по 3-4 ОД інсуліну короткої дії в/в в краник/гумку на кожні 20 г введеної глюкози (200 мл 10% або 400 мл 5% розчину глюкози). Внутрішньом'язове введення інсуліну може застосовуватися при неможливості здійснення внутрішньовенної інсулінотерапії за схемою: початкова доза 20 ОД інсуліну короткої дії в/м, а в подальшому - по 6 ОД інсуліну короткої дії 1 раз на годину [32]

3. Корекція метаболічного ацидозу та електролітних порушень:

Етіологічне лікування - інсулінотерапія. Показання до введення бікарбонату натрію: рН крові <7,0 або рівень стандартного бікарбонату <5 ммоль/л. Без визначення рН - введення бікарбонату протипоказане.

Оскільки існує високий ризик швидкого розвитку гіпокаліємії, тому внутрішньовенне крапельне введення препаратів калію розпочинають одночасно з початком інсулінотерапії з розрахунку: K^+ плазми <3,5 ммоль/л - 40 ммоль/год КСІ, K^+ плазми 3,5 - 5,5 ммоль/л - 20 ммоль/год КСІ, K^+ плазми >5,5 ммоль/л - препарати калію не вводяться (40 ммоль хлориду калію містяться в 30 мл 10% розчину хлориду калію). Якщо рівень K^+ плазми невідомий, в/в крапельне введення препаратів калію розпочинати не пізніше, ніж через 2 год. після початку інсулінотерапії під контролем ЕКГ і діурезу.

Для профілактики синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) вводять гепарин по 2500 - 5000 ОД 4 рази на добу (контроль часу згортання крові) [32]

4. Лікування і профілактика інфекційних захворювань: антибіотики широкого спектру дії за віком [32]

Алгоритм лікування кетоацидотичної коми

0-1-ша година після встановлення діагнозу:

- Інсулінотерапія:** інсулін короткої дії 20 ОД внутрішньовенно струминно на ізотонічному розчині натрію хлориду або внутрішньом'язово (дітям - із розрахунку 0,1-0,2 ОД на 1 кг маси тіла), далі 0,1 ОД на 1 кг маси тіла за 1 год.
- Підтримка водно-електролітного балансу:** ізотонічний розчин натрію хлориду 1 л , 150 крапель за 1 хв (дітям - 20мл на 1 кг маси тіла).
- Корекція кислотно-лужного стану:** натрію гідрокарбонат (при рН меншому ніж 7,0 100 ммоль/год). Для запобігання гіпокаліємії: 100 ммоль натрію гідрокарбонату + 13-20ммоль калію (25-40мл 4% розчину калію хлориду).
- Детоксикаційна та симптоматична терапія:**
 - унітіол - 5% розчин 1,0 - 1,5мл на 10 кг маси тіла в\в струминно;
 - вітаміни: аскорбінова кислота, 5% розчин 3-5мл; тіамін, піродоксин, ціанокобаламін - 1 -2мл.
 - при колапсі - гідрокортизону 75-100 мг, мезатону 1% розчину 0,5мл;
 - при рвоті: 10% розчину натрію хлориду 10-15мл в\в струминно, церукал - 2мл в\м;
 - гепарин - 5000 ОД внутрішньовенно 4 рази на добу;
 - промивання шлунка теплим розчином соди, інгаляція кисню, очисна клізма, катетеризація сечового міхура (за показаннями).

2-га година:

- Інсулін короткої дії** - 0,1 ОД\год на 1 кг маси тіла в\в краплинно .
- Ізотонічний розчин натрію хлориду**- 500мл (дітям 50-100 мл на 1 кг маси тіла на добу).
- Натрію гідрокарбонат** в\в (при рН менше 7).
- Детоксикаційна та симптоматична терапія.**

3-тя година:

- Інсулін короткої дії** - 0,1 ОД\год на 1 кг маси тіла в\в краплинно або внутрішньом'язово.
- Ізотонічний розчин натрію хлориду** - 300-500мл в\в краплинно.
- Калію хлорид** - 20ммоль\год (1,5 г) в\в краплинно під контролем рівня калію у крові, ЕКГ.

При рівні калію у крові нижчому ніж 3 ммоль\л в\в краплинно на ізотонічному розчині натрію хлориду вводять не менше 3 г калію за 1 год (40,2ммоль\год). При рівні калію у крові 3-4ммоль\л - 2г калію за 1 год (40мл 5% розчину, які відповідають 26,8ммоль); при рівні калію у крові 4-5ммоль\л - 1,5г калію за 1 год (30 мл 5% розчину, які відповідають 20,1ммоль). Не можна вводити при олігурії та анурії. Дітям вводити не більше 40ммоль на 1 л ізотонічного розчину.

- Корекція кислотно-лужного стану.**
- Детоксикаційна та симптоматична терапія.**

4-та година (і далі кожен годину до зниження глікемії до 11-13 ммоль\л)

- Інсулінотерапія:** інсулін короткої дії - 0,1 ОД\год на 1 кг маси тіла в\в або в\м.
- Ізотонічний розчин натрію хлориду**-250-500мл в\в краплинно.
- Калію хлорид** 3-5% розчину, 10-15ммоль\год (контроль рівня калію у плазмі крові, ЕКГ).
- Корекція кислотно-лужного стану.**
- Детоксикаційна та симптоматична терапія.**

Далі при глікемії 11-13 ммоль/л:

1. Інсулін короткої дії по 6-12 ОД через 2-4 год в\в краплинно або в\м.
2. Розчин глюкози 5% 300-500мл через 4 год з додаванням калію хлориду.
3. Після відновлення свідомості - **достатню кількість рідини** - лужні мінеральні води, содовий розчин, соки, компоти, манну кашу, картопляне пюре, перетерті овочеві супи; виключають жири) [32].

Гіперосмолярна некетонемічна кома:

Розвивається у хворих на цукровий діабет 2 типу, які знаходяться на дієтотерапії або вживають цуркознижувальні засоби.

Провокуючі фактори: інфекційні захворювання, інфаркт міокарду, переохолодження, неможливість вгамувати спрагу.

Патогенез: дегідратація, збереження залишкової секреції інсуліну, виникнення вогнищевих неврологічних порушень, прогресуюче порушення свідомості.

Клініка: поступовий розвиток, поверхневе дихання, загальна слабкість, головний біль, відсутній запах ацетону у видихуваному повітрі, різке зниження тонуусу очних яблук, зниження артеріального тиску, колапс, може бути підвищення температури тіла, шкіра суха, поліурія.

Результати додаткових досліджень – значна гіперглікемія, підвищені рівні сечовини та креатиніну, різке зниження об'єму циркулюючої крові, різка гіпернатріємія, помірна гіперкаліємія, значне підвищення осмолярності крові. Осмолярність плазми (мОсм/л) = $2 \times (\text{Na}^+ \text{ммоль/л} + \text{K}^+ \text{ммоль/л}) + \text{глюкоза (ммоль/л)} + \text{сечовина (ммоль/л)} + 0,03 \times \text{загальний білок (г/л)}$. Норма: 285-300 мОсм/л.

Принципи лікування – аналогічні кетоацидотичній комі (боротьба з дегідратацією і гіповолемією, усунення інсулінової недостатності, відновлення електролітного балансу, лікування супутніх захворювань), за винятком деяких відмінностей [32].

Регідратація: проводиться залежно від рівня натрію. При рівні $\text{Na}^+ > 165$ ммоль/л введення розчинів, що містять Na, протипоказане, регідратацію розпочинають з 5% розчину глюкози. При рівні $\text{Na}^+ = 145-165$ ммоль/л регідратацію проводять 0,45% (гіпотонічним) розчином хлориду натрію. При рівні $\text{Na}^+ < 145$ ммоль/л регідратацію проводять ізотонічним розчином хлориду натрію (0,9%). Оптимальна швидкість зниження осмолярності - не більше 3 мОсм/год

Об'єм інфузійної терапії більший, ніж при кетоацидотичній комі.

- Перша година: 1000-1500 мл фіз.розчину
- Друга і третя години: по 500-1000 мл фіз.розчину
- Подальші години - по 250-500 мл фіз. розчину

Інсулінотерапія: враховуючи високу чутливість до інсуліну при цьому виді коми, на початку інфузійної терапії інсулін зовсім не вводять або вводять в малих дозах (2 ОД інсуліну короткої дії за годину в\в в «гумку» інфузійної системи). Якщо через 4-5 год. з початку інфузійної терапії, після часткової регідратації зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування діабетичної кетоацидотичної коми [32].

Лактацидотична кома і лактацидоз

Провокуючі фактори при цукровому діабеті:

1. Підвищення утворення лактату (прийом бігуанідів, виражена декомпенсація ЦД, діабетичний кетоацидоз, ацидоз іншого генезу);
2. Зниження кліренсу лактату, що може бути викликане ураженням печінки, зловживанням алкоголем;
3. Одночасне зниження кліренсу лактату і бігуанідів (порушення функції нирок, внутрішньовенне введення рентгеноконтрастних засобів);
4. Тканинна гіпоксія (хронічна серцево-судинна недостатність, ІХС, облітеруючі захворювання периферичних артерій, тяжкі захворювання органів дихання, фолієво-, В12- і залізо дефіцитні анемії);
5. Поєднана дія декількох факторів, що призводять до нагромадження лактату (гострий стрес, виражені пізні ускладнення ЦД, вік понад 65 років, тяжкий загальний стан, запущені стадії злоякісних новоутворень);
6. Вагітність.

Клінічна картина: міалгія, що не знімається прийомом анальгетиків; ангінозні болі, що не знімаються прийомом нітрогліцерину, біль в животі, головний біль, слабкість, адинамія, нудота та блювання, артеріальна гіпотонія, утруднене дихання, задишка, сронливість, що прогресує до порушення свідомості та розвитку коми

Біохімічні зміни: гіперлактатемія; декомпенсований метаболічний ацидоз «Аніонний розрив»: $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) > 15$ мекв/л, а $\text{HCO}_3^- < 18$ мекв/л

Принципи лікування:

- Зменшення продукції лактату: введення інсуліну короткої дії по 2-4 ОД за годину в/в в глумку/краник інфузійної системи або за допомогою перфузора з 5% розчином глюкози по 100-250 мл за годину.
- Видалення надлишку лактату і бігуанідів (якщо вони застосовувались) – гемодіаліз
- Відновлення КЛР: штучна гіпервентиляція легень для усунення надлишку CO_2 ; введення бікарбонату натрію в малих дозах (не більше 50 мл 8,5% розчину одноразово)
- Боротьба з шоком і гіповолемією: за загальними правилами інтенсивної терапії з використанням колоїдних плазмозамінників і вазопресорів [32].

Гіпоглікемічна кома:

Етіологія: надлишкове введення інсуліну, стимуляції секреції чи підвищення впливу в органах-мішенях, недостатнє надходження глюкози в організм, порушення гомеостазу глюкози в організмі.

Патогенез: зниження утилізації глюкози клітинами головного мозку, гостра гіпоксія головного мозку, дегенерація та загибель нейронів, механізми захисту при гіпоглікемії, зниження глікемії, активація нейронів гіпоталамуса, активізація гліюконезу, глікогенолізу [32].

Класифікація гіпоглікемій (за Е.Г. Вайнбергом) [35]:

I. Панкреатичні гіпоглікемії

1. Гіперінсулінізм:

- доброякісна або злоякісна пухлина Р-клітин панкреатичних острівців
- гіперплазія β -клітин панкреатичних острівців
- доброякісна або злоякісна пухлина з β -клітин ектопованих острівців тканини пудшлункової залози
- синдром Золінгера-Елісона
- панкреатити з переважним ураженням панкреатичних острівців

2. Гіпоглюкагонемія:

- гіпоплазія або дегенерація α -клітин панкреатичних острівців

II. Позапанкреатичні гіпоглікемії

1. Розлади центральної і вегетативної частини нервової системи:

- захворювання кори головного мозку

- захворювання гіпоталамуса, стовбура мозку тощо
 - розлади вегетативної частини нервової системи
2. Захворювання ендокринної системи:
- ураження гіпофіза
 - тиреотоксикоз і гіпотиреоз
 - захворювання надниркових залоз
3. Позапанкреатичні пухлини:
- грудної порожнини
 - черевної порожнини
 - ретроперитонеальні тощо.
4. Захворювання печінки і травного тракту:
- цироз печінки
 - холангіт і холецистит
 - хвороби оперованого шлунка.
5. Порушення обміну речовин:
- ниркова глюкозурія
 - недоїдання
 - вагітність і лактація
 - значне фізичне навантаження
 - гіпоглікемія новонароджених
 - реактивний гіперінсулінізм (у разі надлишкового введення вуглеводів).

Клінічні ознаки гіпоглікемічної коми:

1. В анамнезі - цукровий діабет, лікування інсуліном.
2. Причина розвитку - надмірне введення інсуліну, недоїдання, посилена фізична робота.
3. Ознаки - відчуття голоду, пітливість, загальна слабкість, тремтіння кінцівок, серцебиття, диплопія, позіхання, оніміння губ, язика.
4. Початок - раптовий, з руховим і психічним збудженням.
5. Свідомість - спочатку поведінка п'яної людини, потім знепритомнення.
6. Дихання - нормальне, прискорене, інколи глибокі зітхання.
7. Шкіра - волога, дифузна пітливість.
8. Обличчя - погляд блукаючий, направлений у порожнечу.
9. Зіниці - розширені.
10. Очні яблука - тонус нормальний.
11. Язик - вологий, чистий.
12. М'язовий тонус - ригідність м'язів кінцівок, часто тонічні судоми.
13. Рефлекси - двобічний рефлекс Бабінського.
14. Пульс - сповільнений.
15. Артеріальний тиск - нормальний.
16. У крові: гіпоглікемія, іноді лейкопенія.
17. У сечі: без змін (іноді в першій порції може бути глюкоза).
18. Реакція на введення глюкози - швидке поліпшення стану.
19. Тенденція до повторення – є [32].

Дані додаткових досліджень - невроглікопенічні прояви, порушення інтелектуальної та поведінкової функції, запаморочення, головний біль, сонливість, апатія, неадекватність мови, порушення пам'яті, парестезія губ, язика, судоми.

Принципи лікування: якщо пацієнт у свідомості (легка гіпоглікемія) - приймання солодких напоїв, швидких вуглеводів; при порушеній свідомості - в/в струминно 20-100 мл 40% розчину глюкози до відновлення свідомості. Як альтернатива - введення контрінсулярних гормонів (глюкагон, гідрокортизон, адреналін), симптоматична терапія [32]

Алгоритм лікування гіпоглікемічної коми:

0-5-та хвилина:

1. Глюкоза внутрішньовенно струминно 40-80мл 40% розчину. При неможливості венепункції - в\м 1мг глюкагону або 0,5-1мл 0,1% розчину адреналіну. Термінова госпіталізація для проведення венесекції + подальша терапія.

5 - 15-та хвилина:

1. Хворий непритомний: глюкоза внутрішньовенно струминно 40-80мл 40% розчину.
2. В\в краплинно 300-500мл 10% розчину глюкози, 3-5мл 5% розчину аскорбінової кислоти та 75-100 мг гідрокортизону. Хворий притомний - в\м 2мл 50% розчину анальгіну, при нудоті та блюванні - в\м 2 мл церукалу.

15-30-та хвилина:

1. Хворий непритомний - глікемія понад 3ммоль\л, неврологічні або офтальмологічні ознаки набряку мозку - в\в краплинно вводять 10-20% розчин манітолу із розрахунку 1 г на 1 кг маси тіла з наступним зведенням 3-5 мл 1% розчину лазиксу, в\в 10 мл 2,4% розчину еуфіліну, проводять оксигенотерапію.

Диференціальна діагностика коматозних станів, що виникають при цукровому діабеті:

Клінічна ознака	Вид коми				
	Гіпоглікемічна	Діабетична	Гіперосмолярна	Гіперлактатацидемічна	Мозкова
Вік	будь-який	частіше-до 40 р.	частіше-після 40 років	частіше-після 40 років	будь-який
Тонус очних яблук	N	↓	↓	N	N
Дегідратація	-	+	++	-	-
Дихання Кусмауля	-	+	-	+	-
Запах ацетону, ацетонурія	-	+	-	-	-
Гіперглікемія	-	++	++++	+/-	+/-
Глюкозурія	-	++	++	+/-	+/-
Артеріальний тиск	N	↓	↓	↓	N\↓
Набряк мозку	-	-	+/-	-	+
Осмолярність крові	N	↑	↑	N	N
Тонус м'язів	↑	N\↓	N\↓	N	N,↑
pH	N	↓	N	↓	N

Примітка: "-" симптом відсутній, "+" симптом наявний; "+/-" може бути; ↑ підвищення; ↓ зниження; N - відповідає нормі.

Хронічні ускладнення ЦД:

Основна причина розвитку хронічних ускладнень — тривала декомпенсація цукрового діабету

Етіологія:

- Тривала гіперглікемія та/або виражені коливання глікемії протягом доби;
- Артеріальна гіпертензія, гіперхолестеринемія.

- Пропуск або відміна введення інсуліну, помилки у призначенні або введенні дози інсуліну, введення непридатного за терміном дії інсуліну.
- Хірургічні втручання, травми, запальні захворювання.
- Вагітність.
- Несвоєчасна діагностика ЦД.
- Несвоєчасне призначення інсулінотерапії [2]

Клініка:

Діабетична полінейропатія:

- Біль та порушення чутливості в нижніх кінцівках;
- Ортостатична гіпотензія, тахікардія, нетримання сечі, еректильна дисфункція, гастропарез.

Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок: асиметрія болі в нижніх кінцівках, судоми.

Діабетична нефропатія: набряки, підвищення артеріального тиску, порушення добового діурезу - поліурія (з подальшою оліго- і анурією)

Діабетична ретинопатія: порушення зору до повної сліпоти [2]

Діагностичні дані:

ЗАК: діабетична нефропатія - анемія.

ЗАС: діабетична нефропатія - мікроальбумінурія, протеїнурія, збільшення рівня креатиніну.

Біохімічний аналіз крові: діабетична нефропатія - підвищені рівні креатиніну, сечовини, зниження ШКФ.

Дані інструментальних досліджень:

Діабетична полінейропатія: порушення вібраційної, тактильної, температурної, больової чутливості.

Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок: зниження амплітуди систолічної хвилі при РВГ [27]

Діабетична нейропатія:

Діабетична нейропатія (ДН) - комплекс синдромів, що характеризується дифузним або вогнищевим ураженням периферичних і/або автономних нервових волокон внаслідок ЦД [28]

Класифікація діабетичної нейропатії (P.K.Thomas, J.D.Ward, D.A.Green, модифікована P. Kampler, A.I. Vinik., D.Ziegler) [9]

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

Діагностика діабетичної полінейропатії (ДН):

При ЦД типу 1 проводять через 1 рік після дебюту ЦД, у хворих на ЦД типу 2-3 моменту діагностики ЦД.

Перелік обов'язкових досліджень для діагностики ДН:

1. Огляд ніг для виявлення сухості шкіри, гіперкератозу, мозолів, інфікованих уражень шкіри, порушеного стану нігтів.
2. Оцінка сухожильних рефлексів (колінного, ахілового).
3. Оцінка тактильної чутливості (монофіламентом).
4. Оцінка больової чутливості (тупим кінцем голки).
5. Оцінка температурної чутливості.
6. Оцінка пропріоцептивної чутливості (сенситивна атаксія — нестійкість у позі Ромберга).
7. Визначення вібраційної чутливості (градуїтованим камертоном).
8. Ортостатична проба (зниження АТ >30 мм рт.ст. при зміні положення з горизонтального у вертикальне) [28].

Перелік додаткових досліджень:

1. Електроміографія.
2. Проба Вальсальви.
3. Тест глибокого дихання.
4. Тест коефіцієнта 30:15.
5. УЗД сечового міхура або радіоізотопна цистографія з визначенням об'єму залишкової сечі.
6. R-скопія шлунка до та через 60 і 120 хвилин після його заповнення рентген контрастною речовиною
7. Ультразвукова холецистографія натще та протягом 60 хвилин після жовчогінного сніданку [27].

Дистальна полінейропатія (ДПН):

Сенсорна: біль - гострий пекучий або ниючий (посилюється в спокої, вночі), оніміння, парестезії, напруженість, поколювання, зниження порогу чутливості (тактильної, больової, температурної).

Моторна: нічні судоми в м'язах, слабкість в м'язах, атрофії, нестійкість ходи, зниження ахіллового рефлексу, одностороннього зниження рогівкового рефлексу, легка атаксія [28]

Автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН):

Розвиток: через 5-10 років від початку ЦД. Безсимптомний перебіг, поки патологічні зміни не стануть стійкими. Сприяє порушення рухової і сенсорної функції різних органів і систем.

Клініка:

Кардіопатія (кардіоваскулярна форма): ортостатична гіпотонія (головокружіння); зниження АТ при вставанні з ліжка більш, ніж на 30 мм.рт.ст.; постійна тахікардія, тахікардія спокою, патологічна проба Вальсальви: зниження коефіцієнту Вальсальви <1,21;

Нейропатія сечового міхура (урогенітальна форма): атонія, зменшення частоти сечовипускань, нетримання сечі, збільшення залишкового об'єму сечового міхура, сечові

інфекції, еректильна дисфункція, ретроградна еякуляція й порушення больової іннервації яєчок, порушення зволоження піхви; еректильна дисфункція (50% хворих на ЦД), ретроградна еякуляція й порушення больової іннервації яєчок, порушення зволоження піхви;
Гастроінтестинальна форма. Нейропатія шлунка: гастропарез - відчуття переповнення шлунка, нудота, блювання, анорексія. **Діабетична ентеропатія, діабетична діарея:** безболісна діарея, виникає ввечері та вночі, запори, проноси, атонія жовчного міхура й дискінезія жовчних шляхів зі схильністю до холелітиазу, реактивний панкреатит, абдомінальний больовий синдром

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 [9].

Центральна нейропатія:

Церебрастенічний синдром: неврозоподібний стан, зниження пам'яті, апатія, порушення сну, обсесивно-фобічний синдром.

Енцефалопатія: органічна церебральна патологія з клінічними ознаками та змінами в неврологічному статусі.

Дисциркуляторні розлади судинного генезу: головокружіння, шум у вухах, порушення психіки, мнестичні порушення, дисфоричні розлади, порушення психічної діяльності [28]

Лікування ДП:

- Компенсація цукрового діабету (HbA1c <7,0%).
- Сірковмісні препарати: альфа-ліпоєва кислота, унітіол, тіосульфат натрію.
- Комплекс вітамінів групи В .
- Симптоматична терапія больового синдрому.
- Судинорозширювальні засоби.
- Фізіотерапевтичне лікування.
- ЛФК [28].

Лікування автономної нейропатії:

Вищезгадане в пунктах 1,2,3,4 лікування, а також:

а) При ортостатичній гіпотонії:

- Високе положення голови і верхньої частини тулуба під час сну.
- Прийом їжі - 5-6 разів на добу.
- Прийом повареної солі 3-4 г/добу, рідини - до 2,5-3 л/добу .
- Туге бинтування ніг, тазового пояса, живота, еластичні компресійні шкарпетки.
- Рухова активність з ізотонічними навантаженнями.

б) При підвищенні активності симпатичної нервової системи:

- Мінералокортикоїди.
- α -адреноміметики.
- Зменшення вазодилатації: НПЗС.

- 2) **Діабетична шлунково-кишкова автономна нейропатія:**
 - Вживання їжі, що легко засвоюється - обмеження жирів, клітковини.
 - При запорах - прийом проносних.
 - Холіноміметики.
 - Антихолінестеразні препарати.
 - 3) **Діабетична цистопатія:**
 - Підвищення скорочення детрузора - холінергічні препарати.
 - Поліпшення роботи сфінктеру - а-адреноміметики.
- Електростимуляція м'язів тазового поясу [28].

Синдром діабетичної стопи:

Об'єднує: зміни периферичної нервової системи, артеріального і мікроциркуляторного русла, кістковосуглобового апарату стопи і провокує розвиток виразково-некротичних процесів та гангрену стопи.

Класифікація:

- Нейропатична форма:
 - передвиразкові зміни і виразка стопи
 - діабетична остеоартропатія (суглоб Шарко)
- Нейро-ішемічна форма
- Ішемічна форма [36]

Класифікація виразкових дефектів при синдромі діабетичної стопи (по F.W.Wagner) [9]:

Ступінь	Прояв
0	Виразковий дефект відсутній, але наявна сухість шкіри, деформації пальців, виступання головок метатарзальних кісток, інші кісткові та суглобові аномалії
1	Поверхневий виразковий дефект без ознак інфікування
2	Глибока виразка, зазвичай інфікована, але без втягнення в процес кісткової
3	Глибока виразка з залученням до процесу кісткової тканини, наявністю ознак
4	Обмежена гангрена (пальця чи стопи)
5	Гангрена всієї стопи

Класифікація PEDIS виразкових дефектів у хворих із синдромом діабетичної стопи [9]

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 ₂ >30 мм рт.ст.) 3-я – критична ішемія (ЛПІ<0,5, ТсрО ₂ <30 мм рт.ст.)
Extent – розмір (см ²)	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, сухожилів, 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 >38oC, 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.

Діагностика синдрому діабетичної стопи:

Обов'язкові методи дослідження:

- Анамнез
- Огляд нижніх кінцівок
- Оцінка неврологічного статусу
- Оцінка стану артеріального кровотоку
- Рентгенографія стоп і гомілковостопних суглобів у двох проекціях
- Бактеріологічне дослідження ексудату з рани [27]

Анамнез:

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Тривалий перебіг ЦД і/або наявність в анамнезі трофічних виразок стоп, ампутацій стоп	Гіпертонія і/або дисліпідемія, наявність в анамнезі серцево-судинних захворювань, атеросклеротичного ураження судин головного

Наявність:

- + Зловживання алкоголем
- + Зловживання курінням[29]

Огляд нижніх кінцівок:

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Шкіра суха, ділянки гіперкератозу в ділянках надмірного навантаження на стопи	Колір шкіри блідий або ціанотичний, шкіра атрофічна, часто - тріщини
Специфічна деформація стоп, пальців, гомілковостопних суглобів	Неспецифічний характер деформації пальців, стопи
Пульсація на артеріях стоп збережена з обох сторін	Пульсація на артеріях стоп знижена або відсутня
Безболісні виразкові дефекти в ділянках надмірного навантаження	Акральні некрози, різко болючі
Відсутність суб'єктивної	Переміжна кульгавість

Оцінка стану артеріального кровотоку:

Методи	Ознаки ураження
Дуплексне ультразвукове сканування артерій	Відсутність забарвлення при дослідженні в режимі кольорового дуплексного картирування
Рентгеноконтрасна ангиографія	Дефект контурів наповнення
Транскутанна оксиметрія	$T_{cv} 02 < 30 \text{ мм}^{\wedge}$

Лікування нейропатичної форми з передвиразковими змінами і виразкою стопи:

- Компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%)
- Розвантаження ураженої кінцівки (лікувально-розвантажувальне взуття, індивідуальна розвантажувальна пов'язка)
- Видалення ділянок гіперкератозу та/або первинна обробка виразкового дефекту

- Антибіотикотерапія за наявності ознак інфекції [29]

Лікування нейропатичної форми синдрому діабетичної стопи з остеоартропатією:

- Компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%)
- Розвантаження ураженої кінцівки (індивідуальна розвантажувальна пов'язка на гострій і підгострій стадіях)
- Антибіотикотерапія при виразкових дефектах з ознаками інфекції та ранах 2 ст. і глибше [29]

Лікування ішемічної форми синдрому діабетичної стопи:

1. **Консервативна терапія:**
 - Компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%)
 - Відмова від куріння
 - Корекція артеріальної гіпертонії
 - Лікування дисліпідемії
 - Усунення явищ ішемії кінцівки:
 - дезагреганти (під контролем коагулограми і стану очного дна)
 - судинорозширюючі препарати
 - антикоагулянти (під контролем коагулограми і стану очного дна)
2. Реконструктивна операція на артеріях і/або черезшкірна балонна ангіопластика
3. За наявності виразкових дефектів - антибактеріальна терапія [29]

Діагностичні критерії синдрому діабетичної стопи [36]:

Симптоми	Форми	
	Нейропатична	Ішемічна
Локалізація	Плантарна поверхня, міжпальцеві проміжки	Акральний некроз
Біль	Відсутній	Сильний
Колір кінцівки	Червоний	Блідий, ціанотичний
Температура шкіри	Нормальна	Знижена
Пульсація на артеріях стоп	Нормальна	Відсутня

Діабетична нефропатія:

Визначення: специфічне ураження судин нирок при ЦД, що супроводжується формуванням вузликowego або дифузного гломерулосклерозу, термінальна стадія характеризується розвитком ХНН [1]

Класифікація стадій розвитку діабетичної нефропатії [30]:

Стадії ДН	Клініко-лабораторна	Терміни розвитку
I стадія - гіперфункції нирок	Збільшення ШКФ Збільшення ниркового кровообігу Гіпертрофія нирок Нормоальбумінурія (<30 мг/добу)	Розвивається в дебюті захворювання
II стадія - початкових структурних змін у нирках	Потовщення базальних мембран капілярів клубочків Розширення мезангіуму Зберігається висока ШКФ Нормоальбумінурія (<30 мг/добу)	2-5 років від початку діабету

III стадія - ДН, що розпочинається	Мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/добу) ШКФ висока або нормальна	5-10 років від початку діабету
IV стадія - вираженої ДН	Склероз 50-75% клубочків Протеїнурія ШКФ нормальна або помірно знижена Стабільна артеріальна гіпертензія, набряки	10-20 років від початку діабету
V стадія - уремії	Тотальний дифузний або вузликовий гломерулосклероз. Зниження ШКФ <10 мл/хв. Артеріальна гіпертензія, набряки. Порушення азотовидільної функції нирок (збільшення креатиніну, сечовини) Симптоми інтоксикації	Більше 15-20 років від початку діабету або 5-7 років від появи протеїнурії

Обов'язкові методи дослідження:

- Визначення мікроальбумінурії добової сечі (МАУ)
- Визначення протеїнурії (у загальному аналізі сечі або в добовій сечі)
- Визначення осаду сечі (еритроцити, лейкоцити)
- Визначення креатиніну та сечовини сироватки крові
- Визначення ШКФ [30]

Розрахунок швидкості клубочкової фільтрації [9]

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

1. CKD-EPI формула з використанням креатиніну

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

•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

Класифікація KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), 2013

Градация ШКФ (KDIGO, 2013) □13□

Категорії ШКФ	ШКФ, мол/хв/1,73м ²	Опис
G1	≥ 90	Нормальна або висока
G2	60-89	Незначно знижена
G3a	45-59	Помірковано знижена
G3b	30-44	Суттєво знижена
G4	15-29	Різко знижена
G5	< 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 G3a A2

Лікування ДН [30]:

Стадія	Принципи лікування
Стадія мікроальбумінурії	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальна компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%) • Інгібітори АПФ або АРА в середньотерапевтичних дозах - при підвищенні АТ понад 130/80 мм рт.ст. - постійно; • Корекція дисліпідемій • Дієта з помірним обмеженням тваринного білка (не більше 1 г білка на 1 кг маси тіла)
Стадія протеїнурії	<ul style="list-style-type: none"> • Оптимальна компенсація вуглеводного обміну (HbA1c <7%) • Підтримання АТ на рівні 130/80 мм рт.ст.; препарати першого ряду вибору - інгібітори АПФ або АРА -постійно; • Корекція дисліпідемій (за наявності) - постійно • Обмеження тваринного білка до 0,8 г білка на 1 кг маси тіла - постійно • Еритропоетин при підтвердженні ниркової анемії (Hb<110 г/л)

Стадія ХНН Консервативна стадія	<ul style="list-style-type: none"> • Компенсація вуглеводного обміну (НвА 1 с <7%) • Підтримання АТ на рівні 130/80 мм рт. ст.; препарати першого ряду вибору - інгібітори АПФ або АРА . • Обмеженням тваринного білка до 0,8 г білка на 1 кг маси тіла - постійно • Корекція дисліпідемій - постійно <ul style="list-style-type: none"> • Лікування ниркової анемії (еритропоетин) при Нв <110 г/л. • Корекція гіперкаліємії
Термінальна стадія	<ul style="list-style-type: none"> • Гемодіаліз • Перитонеальний діаліз • Трансплантація нирки (в умовах спеціалізованих центрів)

Діабетична ретинопатія:

Визначення: мікроангіопатія судин сітківки ока при цукровому діабеті, яка призводить до повної втрати зору[38]

Стадії	Форма	Характеристика змін судин сітківки і критерії діагностики
1. Непроліферативна	Васкулярна Ексудативна Геморагічна Ішемічна	Мікроаневризми, геморагії, тверді ексудативні вогнища; м'які ексудати, ішемічні зони
2. Препроліферативна	Васкулярна Ексудативна Геморагічна Ішемічна	Поряд зі змінами, характерними для I ст., нерівномірний калібр судин, велика кількість ексудатів, інтратетинальні мікросудинні аномалії, велика кількість ретинальних геморагій
3. Проліферативна	Неоваскулярна Гліозна	Неоваскуляризація диску зорового нерва та інших відділів сітківки; Крововиливи в скловидне тіло; Утворення фіброзної тканини в ділянці преретинальних крововиливів. Ускладнення проліферативної стадії ДР: 1. Гемофтальм 2. Тракційне і тотальне проліферативно-ексудативне відшарування сітківки 3. Вторинна рубцеозна глаукома 4. Субатрофія очного яблука

3. Макулопатія	Ексудативна Шемічна	Потовщення сітківки в межах зони до 500 мкм від центра макули; Виражені ексудати зони до 500 мкм від центра макули у поєднанні з потовщенням сітківки Потовщення сітківки площею більше діаметра диска зорового нерву, частина якого розміщена в межах 1 діаметра диску від центру
----------------	------------------------	--

Діагностика ДР:

Обов'язкові офтальмологічні методи діагностики ДР:

- Визначення гостроти зору (візометрія) і полів зору (периметрія);
- Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія);
- Біомікроскопія кришталика і скловидного тіла за допомогою щілинної лампи;
- Офтальмоскопія з розширенням зіниці.

Додаткові офтальмологічні методи діагностики ДР:

- Фотографування судин очного дна з допомогою фундус-камери;
- Флюоресцентна ангіографія судин сітківки;
- Електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва та сітківки;
- УЗД за наявності значних помутнінь у скловидному тілі та кришталику;
- Гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока) [37].

Лікування ДР:

1. Компенсація вуглеводного обміну (HbA1c < 7,0%).
2. Ангіопротектори - не мають поширеного використання при проліферативній стадії ДР. При непроліферативній стадії ДР ангіопротектори використовують для лікування мікроаневризми і спазмів судин очного дна.
3. Найбільш ефективним методом є -лазерна фотокоагуляція: локальна, фокальна, панретинальна.
4. Лазер- і кріокоагуляція (в проекції циліарного тіла).
5. Вітректомія з ендолазеркоагуляцією [31].

Гестаційний цукровий діабет

Скринінг гестаційного цукрового діабету є обов'язковим та проводиться на 24-28 тижні вагітності. За наявності високого ризику – у будь-який термін вагітності. Якщо перший скринінг проводиться до 24-го тижня вагітності і негативний, рекомендується повторне дослідження 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 азіяці, азіяці, африканці), вік ≥ 35 років, ІМТ ≥ 30 кг/м², СПКЯ, акантокератодермія, застосування кортикостероїдів, історія великого немовляти, поточна макросомія або багатоводдя.

Рекомендованою методикою для проведення скринінгу є тест толерантності до глюкози, що проводять за стандартною методикою або двоетапною стратегією (NIH Consensus) [1].

ВООЗ виділяє наступні наступні типи діабету під час вагітності:

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.

Згідно клінічного перебігу, тривалості діабету, ризику для плода й матері та наявності мікросудинних ускладнень виділяють 8 класів діабету (Класифікація Priscilla-White).

Спеціальна класифікація цукрового діабету у вагітних (Priscilla White) [9]

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.

Тести:

1. Хвора 46 років, має скарги на слабкість, біль та перебої в роботі серця після лікування діабетичного кетоацидозу. Застосовували терапію: введення інсуліну, натрію гідрокарбонату. Глюкоза крові 4,4 ммоль/л, калій плазми 2,9 ммоль/л, натрій плазми - 148 ммоль/л. Найбільш вірогідна причина стану.

*А. Гіпокаліємія;

В.Звичайна реакція на введення інсуліну;

- С.Гіперлактацидемія;
- Д.Гіпоглікемія;
- Е.Алкалоз.

2. Жінка, 26 років, скарги на спрагу, слабкість, підвищене сечовиділення, різке схуднення. Об'єктивно: шкіра суха, червоні щоки. Тони серця звучні. Язик сухий. Яке дослідження є найбільш інформативним для встановлення діагнозу?

- *А. Аналіз крові на глюкозу.
- В.Загальний аналіз крові.
- С.Загальний аналіз сечі.
- Д.Аналіз сечі по Зимницькому.
- Е.Аналіз крові на печінкові проби.

3. У підлітка 18 р., який 5 років хворіє на цукровий діабет, розвинулася кома. Об'єктивно: шкіра суха, знижений тургор, дихання Кусмауля, артеріальний тиск - 110/60 мм рт. ст., пульс - 105/хв., запах ацетону в повітрі. Який, вид коми можна запідозрити?

- А.*Кетоацидотична.
- В.Гіпоглікемічна.
- С.Гіперосмолярна.
- Д.Молочнокисла.
- Е.Мозкова

4. Чоловік, 31 рік, страждає на цукровий діабет типу 1. Скаржиться на зниження апетиту, головний біль, слабкість, нудоту, блювання, сонливість, сплутану свідомість. Зранку забув ввести інсулін. Що імовірно визначає тяжкість стану?

- *А. Гіперкетонемічний стан
- В.Грипозна інфекція
- С.Гостре респіраторне захворювання
- Д.Гіпоглікемічний стан
- Е.Гіперосмолярний стан

5. Хвора, 16 років. З 11 років хворіє на цукровий діабет типу 1. Лікується препаратами інсуліну Актрапід (120д перед сніданком, 100 д перед обідом та 80д перед вечерею) та Протафан (200д в 22.00). Лікар запропонував лікування інсулінопрепаратами Фармасулін Н та Фармасулін НИР. Перед сном хвора випадково ввела 200 Од Фармасулін Н. Вночі родичі прокинулись від голосного крику дівчини. Який препарат слід ввести для нормалізації стану хворого?

- *А. 40% розчин глюкози в/в струйно
- В.Інсулін короткої дії
- С.Інсулін пролонгованої дії
- Д.Аміназін
- Е.Оксибутірат натрія

6. Хвора К., 65р., страждає на цукровий діабет 2 типу 20 років. Вживає гліклазід у добовій дозі 90мг. Останні 3 місяці схудла на 6 кг. Відчуває виражену спрагу, біль в нижніх кінцівках. Об-но: АД 140/85мм рт.ст., ЧСС-102/хв. Ортостатична гіпотонія. Лаб. дані: глікозильований гемоглобін 13,4%, глюкозурія 2,8%. Вказані зміни з боку серцево-судинної системи є проявом:

- А Набутої вади серця
- В Ішемічної хвороби серця
- С Гіпертонічної хвороби
- *Д Діабетичної автономної нейропатії
- Е Метаболічної кардіоміопатії

7. Хворий на цукровий діабет втратив свідомість за столом під час святкування, перед цим багато випив міцних алкогольних напоїв та майже не їв. Яке лікування впершу чергу повинен призначити лікарь:

- A в/в покраплинне введення лужних розчинів
- B в/в покраплинне введення 5% глюкози
- C в/в покраплинне 40% глюкози з інсуліном
- D в/в струменеве введення 5% глюкози з інсуліном
- E *в/в струменеве введення 40% глюкози.

8. Пацієнтка 76 років, хворіє на цукровий діабет типу 18 років. Лікується глібенкламідом у дозі 10 мг на добу. Останній місяць турбують судомни нижніх кінцівок, відчуття жару в стопах. Тиждень назад почала робити теплові компреси на нижні кінцівки. При обстеженні виявлені порушення вібраційної та температурної чутливості, значу послаблені підколінний та ахілів рефлекси. Глікемія 14 ммоль/л, глюкозурія 25 г/л, кетонурія не виявляється. Діагноз?

- A* Цукровий діабет тип 2, декомпенсація. Діабетична дистальна симетрична полінейропатія
- B Цукровий діабет тип 1, декомпенсація. Діабетична ангіопатія нижніх кінцівок
- C Цукровий діабет, тип 2, дисциркуляторна енцефалопатія
- D Цукровий діабет, тип 2, Синдром діабетичної стопи
- E Гіпопаратиреоз. Гіпокальціємія. Судомний синдром

9. Хворий К., страждає на цукровий діабет упродовж 28 років. Протягом останнього року доза інсуліну зменшилась на 14 ОД. В аналізі сечі: білка - 1,7 г/л, цукру - 0,8 %, багато еритроцитів, циліндрів. Вказані ознаки є проявом:

- A Інсулінорезистентності
- B *Діабетичної нефропатії
- C Декомпенсації цукрового діабету
- D Пієлонефриту
- E Синдрому хронічного передозування інсуліну

10. Хворий. 68 років. Хворіє на цукровий діабет типу 2 на протязі 14 років. Приймає манініл 10 мг на добу. Глікозильований гемоглобін 12,5%. Останні 6 місяців схуд на 6 кг. Звернувся до хірурга зі скаргами на біль в правій стопі. Об-но: 1 палець правої стопи має трофічну виразку, спостерігаються серозно-гнійні виділення, навколо виразки ділянки гіперемії. Яка тактика лікування даного хворого:

- A* Перехід на інсулінотерапію, місцеве лікування
- B Підвищення дози манінілу, антибактеріальна терапія, місцеве лікування
- C Перехід на інсулінотерапію, фізіотерапія з тепловими процедурами
- D Антибіотикотерапія,
- E Перехід на інсулінотерапію. компенсація діабету, антибіотикотерапія, місцеве лікування

Рекомендована література

Основна:

1. Ендокринологія : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / П. М. Боднар [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-те вид., оновлене та допов. - Вінниця : Нова книга, 2020. - 536 с.
2. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с
3. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: у 3 т. Т. 2. / за ред. С. Г. Ралстона, Я. Д.

Додаткова:

1. Endocrinology : textbook for students of higher medical institutions with the 4th level accreditation / P. M. Vodnar [et al.] ; ed. by.: M. Vodnar. - 4th ed., updated. - Vinnytsya : Nova Knyha, 2017. - 328 p.
2. Внутрішні хвороби : підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19 / А. С. Свінціцький, П. Гаєвські. Краков: Практична Медицина, 2018. – 1632 с.
3. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
4. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю.М. Мостового. – 24-те вид., доп. – і перероб. Київ., Центр «ДЗК», 2018. – 792 с.
5. Основи патології за Роббінсом: пер. 10-го англ. вид.: у 2 т. — Т. 2 / Вінней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К Астер. — К., 2020. — XII, 532 с., тв. пал.
8. Каджарян В. Г. Внутрішня медицина. Ендокринологія. Модуль 1. Змістовний модуль 1 : Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії : навч. посіб. для студ. 4 курсу мед. ф-ів спец. «Медицина», «Педіатрія» / В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк, Н. І. Капшитар. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 114 с
9. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Затверджено Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118. URL : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf

Допоміжна

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нефропатією. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574. Протокол надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу та діабетичними комами URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29 грудня 2014 № 1021. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_1021_ykpmd_cd1_dor.pdf

ТЕМА 4

ЙОДОДЕФІЦІТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ. ГІПОТИРЕОЗ ТА ТИРЕОЇДИТИ

Актуальність теми.

Майже третина населення планети мешкає в умовах недостатнього харчового споживання йоду, наслідком чого є значне поширення йододефіцитних захворювань у різних країнах світу [39], насамперед захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) серед різних груп населення. Ці захворювання включають йододефіцитний гіпотиреоз, дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), вузловий і багатовузловий еутиреоїдний зоб, функціональну автономію щитоподібної залози (ЩЗ).

У зв'язку з ослабленням уваги до профілактики ендемічного зобу в останні роки спостерігається тенденція до його поширенню, що може мати негативні наслідки для здоров'я населення. Правильність діагностики, лікування і профілактики йододефіцитних станів дозволить запобігти цьому.

Нелікований або незадовільно лікуваний гіпотиреоз незмінно призводить до інвалідизації пацієнта, а недиагностований вроджений гіпотиреоз - до кретинізму. При гіпотиреозі уражаються багато органів і систем, а саме, серцево-судинна і дихальна системи, травний тракт, змінюється швидкість обмінних процесів в організмі, прискорюються атеросклеротичні процеси, виникає ожиріння і гіпертонічна хвороба. Тому важливим є адекватна замісна терапія гіпотиреозу і його профілактика.

Мета заняття. Студент повинен мати уявлення про основні симптоми та синдроми, які супроводжують йододефіцитні захворювання, гіпотиреоз, тиреоїдит; ознайомитися з методами їх дослідження, показаннями до застосування, методиками виконання; мати уявлення про результати дослідження щитоподібної залози.

Основні учбові цілі

Студент має ознайомитися і мати уявлення (α -1) про:

- поширеність йододефіцитних захворювань в Україні та світі, медичні наслідки йододефіциту;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику ендемічного зобу, показання до хірургічного лікування зоба;
- тактику та методи лікування ендемічного зобу;
- міжнародну класифікацію зоба;
- етіологію і патогенез, клініку, діагностику гіпотиреозу та тиреоїдитів; тактику і методи лікування і гіпотиреозу і тиреоїдитів;
- міжнародну класифікацію гіпотиреозу та тиреоїдитів.

Знати:

- визначення йододефіцитних захворювань, гіпотиреозу та тиреоїдитів
- визначення йододефіцитних територій за поширеністю зоба у різних вікових групах та даними йодурії.
- класифікації ступеню збільшення щитоподібної залози.
- фактори ризику зобу, гіпотиреозу та тиреоїдитів
- основні клінічні прояви тиреоїдитів залежно від етіології;
- основні клінічні прояви гіпотиреозу;
- основні укладнення гіпотиреозу;
- обсяг досліджень для верифікації діагнозу зобу, гіпотиреозу та тиреоїдитів;
- основні принципи лікування ендемічного зобу гіпотиреозу та тиреоїдитів;
- показання до проведення та аналіз результатів гормональних досліджень та проб.

- діагностичне значення ультразвукового дослідження щитоподібної залози, радіоізотопного дослідження щитовидної залози (радіометрії, сканування).
- види профілактики при йододефіцитних захворюваннях .

Уміти:

- виявити фактори ризику ендемічного зобу гіпотиреозу та тиреоїдитів при розпитуванні пацієнта;
- на підставі даних фізикального огляду та анамнезу виявити клінічні прояви ендемічного зобу гіпотиреозу та тиреоїдитів;
- здійснювати пальпаторне дослідження щитоподібної залози
- визначати ступінь збільшення щитоподібної залози.
- скласти план додаткового обстеження хворого на гіпотиреоз та тиреоїдити;
- інтерпретувати отримані результати лабораторних тестів (загальний та біохімічний аналіз крові, результати гормональних досліджень та функціональних проб.);
- інтерпретувати отримані результати інструментальних методів дослідження (ультразвукового та радіоізотопного дослідження щитоподібної залози.);
- обґрунтувати та сформулювати діагноз ендемічного зобу гіпотиреозу та тиреоїдитів;
- оцінювати динаміку тиреоїдного статусу хворих на фоні використання тиреоїдних препаратів.
- вміти коригувати дозу тиреоїдних препаратів та супутніх препаратів по мірі досягнення еутироїдного стану у хворих.

Зміст:

Йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) - патологічні стани, обумовлені зниженням споживання йоду. Ця група захворювань включає йододефіцитний гіпотиреоз, дифузний нетоксичний зоб (ДНЗ), вузловий і багатовузловий еутироїдний зоб, функціональну автономію щитоподібної залози (ЩЗ). Найчастіше трапляється збільшення в розмірах ЩЗ - зоб. Оскільки цей зоб пов'язаний із певними геоендемічними провінціями з мізерним вмістом йоду в зовнішньому середовищі, він дістав назву ендемічного. Регіон називається ендемічним за зобом, коли в більше ніж 10 % жителів цієї території визначається зоб [40].

Спектр йододефіцитної патології

Спектр проявів йододефіцитної патології досить широкий і залежить від періоду життя, в якому ці хвороби проявляються

Спектр проявів йододефіцитної патології (ВООЗ, 2008)

Період життя	Наслідки дефіциту йоду
Плід	Аборти, мертве народження Підвищення перинатальної смертності Вроджені вади розвитку Ендемічний неврологічний кретинізм (затримка інтелектуаль-номнестичного розвитку, глухонімота, спастична диплегія, косоокість) Ендемічний мікседематозний кретинізм (затримка розумового і фізичного розвитку, карликовість) Психомоторні порушення Підвищення чутливості щитоподібної залози до радіоактивного випромінювання (після 12 тижня)

Новонароджені	Підвищення смертності Неонатальний зоб Явний або субклінічний гіпотиреоз Підвищення чутливості щитоподібної залози до радіоактивного випромінювання
Діти і підлітки	Ендемічний зоб Ювенільний гіпотиреоз Порушення розумового і фізичного розвитку Порушення формування репродуктивної функції Підвищення чутливості щитоподібної залози до радіоактивного випромінювання
Дорослі	Зоб і його ускладнення Гіпотиреоз Зниження фізичної й інтелектуальної працездатності Йодоіндукований гіпотиреоз Підвищення чутливості щитоподібної залози до радіоактивного випромінювання
Жінки дітородного віку	Зоб Анемія Порушення репродуктивної функції (безпліддя, невиношування вагітності, передчасні пологи) Ризик народження дітей з ендемічним кретинізмом Підвищення чутливості щитоподібної залози до радіоактивного випромінювання

Ендемічний зоб - йододефіцитне захворювання, що розвивається при хронічній недостатності надходження йоду в організм із зовнішнього середовища, і характеризується збільшенням об'єму та порушенням функції щитоподібної залози.

Патогенез збільшення залози обумовлений :

- Сенсibiliзацією тиреоцитів до дії факторів росту
- Стимуляцією ТТГ і іншими факторами росту
- Гіпертрофія тиреоцитів
- Дефіцитом йоду
- Гіперплазія тиреоцитів

За міжнародними нормативами, при використанні УЗД у дорослих (старше 18 років) зоб діагностується, якщо об'єм залози у жінок більше 18 мл, у чоловіків - 25 мл. Розміри щитоподібної залози визначають пальпаторно і вимірюючи об'єм за допомогою УЗД.

Алгоритм проведення пальпації щитоподібної залози

Послідовність виконання (рис. 2):

1. Орієнтовна пальпація: розташували руки на шиї і попросивши хворого зробити ковтальний рух, знайти місце розташування щитоподібної залози.
2. Детальна пальпація: визначити рухливість, болючість, консистенцію, стан капсули щитоподібної залози, ступінь її збільшення.
3. Оцінити стан регіонарних лімфатичних вузлів



Рис. 2. Методика пальпації щитоподібної залози

Класифікація зоба за даними пальпації (ВООЗ, 2001, 2008)

Ступінь збільшення	Характеристика
0	Зоба немає (кожна частка ЩЗ не перевищує розміру дистальної фаланги великого пальця руки пацієнта)
1	Зоб пальпується, але непомітний у звичайному положенні шиї. Вузлові утвори в ЩЗ за збереження її розмірів
2	Зоб помітний у звичайному положенні шиї

Одним із найзначиміших показників поширеності тяжкості йододефіцитних хвороб є частота зоба в дітей молодшого шкільного віку [41].

Епідеміологічні критерії оцінки тяжкості йододефіцитних хвороб

Індикатори	Референтна популяція	Ступінь тяжкості		
		легкий	середній	тяжкий
Медіана йодурії, мкг/л	Школярі	50 - 99	20 - 49	< 20
Частота зоба за даними пальпації та УЗД (збільшення ЩЗ - 0 ст.), %	Школярі	5,0 - 19,9	20,0 - 29,9	>30,0
Медіана тиреоглобуліну в сироватці, нг/л	Діти і дорослі	10,0 - 19,9	20,0 - 39,3	>40,0
Частота рівня ТТГ у крові >5 мОд/л при неонатальному скринінгу, %	Новонароджені	3,0 - 19,9	20,0 - 39,9	>40,0

Маркером йоддефіцитних станів є оцінка кількості йоду, що виділяється з сечею (йодурія). Через низьку інформативність методу визначається медіана йодурії (середні дані з 3х проб сечі). Даний метод рекомендован тільки для характеристики секреції йоду в епідеміологічних дослідженнях

Діагностика

- Збільшення залози при пальпації
- Збільшений об'єму залози при УЗД
- Визначення поглинання радіоактивного йоду щитоподібною залозою (норма - через 24 год - 7-30%)
- Сканування щитовидної залози
- КТ і МРТ
- Гормональні дослідження (визначення змісту в крові Т3, Т4, ТТГ, ТГ, ТЗБ)

Методи профілактики йододефіцитних захворювань

- Масова йодна профілактика - профілактика в масштабі популяції, здійснюється шляхом додавання йоду в найпоширеніший продукт харчування (кухонну сіль);
- Групова йодна профілактика - профілактика в масштабі певних груп підвищеного ризику розвитку ЙДЗ: діти, підлітки, вагітні та жінки, які годують дитину груддю. Здійснюється шляхом регулярного тривалого прийому препаратів, що містять фізіологічні дози йоду;
- Індивідуальна йодна профілактика - профілактика окремих осіб шляхом тривалого прийому препаратів, що містять фізіологічні дози йоду.

Гіпотиреоз - клінічний синдром, спричинений тривалим, стійким дефіцитом гормонів щитоподібною залозою в організмі або зниженням їхнього біологічного ефекту на тканинному рівні.

Останнім часом починає широко використовуватися класифікація гіпотиреозу, яка базується здебільшого на даних гормональних досліджень. За ступенем тяжкості гіпотиреоз поділяється (за І.І.Дєдовим, Г.О.Мельніченко, 2008):

Ступені тяжкості	Лабораторні показники	Клінічні ознаки
Субклінічний	ТТГ-підвищений Т4- норма	Безсимптомний перебіг або неспецифічні симптоми
Маніфестний	ТТГ-підвищений вільний Т4- знижений	Характерні клінічні прояви
Ускладнений	ТТГ-підвищений вільний Т4-знижений	Виражена клініка, тяжкі ускладнення: полісерозити, серцева недостатність, кретинізм кома

Також існує етіологічна класифікація (Окороков А.М., 2000)

I. Первинний гіпотиреоз:

-Гіпотиреоз, зумовлений порушенням ембріонального розвитку ЩЗ (вроджений гіпотиреоз):

- аплазія;

- гіпоплазія.
- *Гіпотиреоз, зумовлений зменшенням кількості функціонуючої тканини ЩЗ:*
 - післяопераційний гіпотиреоз;
 - пострадіаційний гіпотиреоз;
 - гіпотиреоз, зумовлений аутоімунним ураженням ЩЗ (АІТ);
 - гіпотиреоз, зумовлений вірусним ураженням ЩЗ;
 - гіпотиреоз на тлі новоутворень ЩЗ.
- *Гіпотиреоз, зумовлений порушенням синтезу тиреоїдних гормонів:*
 - ендемічний зоб із гіпотиреозом;
 - спорадичний зоб із гіпотиреозом (дефекти біосинтезу гормонів ЩЗ на різних біосинтетичних рівнях);
 - медикаментозний гіпотиреоз (прийом тиреостатиків та інших препаратів);
 - зоб і гіпотиреоз, які розвиваються внаслідок споживання їжі, що містить зобогенні речовини.

II. Гіпотиреоз центрального генезу:

- гіпотиреоз унаслідок дефіциту ТТГ (або вторинний).
- Гіпотиреоз унаслідок дефіциту ТТГ-релізінг фактора (або третинний).

III. Гіпотиреоз унаслідок порушення транспорту, метаболізму й дії тиреоїдних гормонів.

VI. Периферичний гіпотиреоз:

- генералізована резистентність до гормонів ЩЗ;
- часткова периферична резистентність до тиреоїдних гормонів;
- інактивація циркулюючих T_3 і T_4 або ТТГ.

Патогенетично синдром гіпотиреозу неоднорідний. Залежно від рівня порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів розрізняють:

- первинний (тиреогенний) гіпотиреоз, зумовлений первинною патологією ЩЗ:
- а) внаслідок зменшення кількості функціонально активної її тканини;
- б) внаслідок різних дефектів біосинтезу тиреоїдних гормонів;
- вторинний (гіпофізарний) гіпотиреоз — унаслідок зниження чи випадіння продукції ТТГ;
- третинний (гіпоталамічний) гіпотиреоз — унаслідок зниження чи випадіння продукції тиреоліберину. На сьогодні цю форму нерідко приєднують до другої — вторинного гіпотиреозу;
- периферичну (тканинну) резистентність до дії тиреоїдних гормонів.

Патогенез

На тлі гіпотирозу пригнічуються всі види обмінів та утилізація кисню тканинами, гальмуються окислювальні реакції і знижується активність різних ферментних систем, газообмін і основний обмін, порушується терморегуляція. Виникають порушення білкового обміну, які призводять до уповільнення розпаду і синтезу білка, порушення обміну глікозаміногліканів, накопичення в тканинах глікопротеїду муцина, гіалуронової та хондроїтинсірчаної кислот. Їх надлишок змінює колоїдну структуру сполучної тканини, збільшує її гідрофільність і зв'язує натрій, що в умовах утрудненого лімфовідтоку формує мікседему. На механізм затримки в тканинах води і натрію може також впливати надлишок вазопресину, продукція якого гальмується тиреоїдними гормонами. Порушення ліпідного обміну виявляється зниженням синтезу і розпаду ліпідів. Підвищується вміст холестерину, тригліцеридів, бета-ліпопротеїдів (II-й і IV-й тип гіперліпопротеїдемії). Порушується вуглеводний обмін - сповільнюється всмоктування глюкози в кишечнику і її утилізація в організмі.

Дефіцит тиреоїдних гормонів гальмує розвиток тканин мозку і пригнічує вищу нервову діяльність. Розвивається гіпотиреоїдна енцефалопатія, при якій знижується інтелект і психічна активність, ослаблюється умовна і безумовна рефлексорна діяльність.

Знижується активність інших залоз внутрішньої секреції (зокрема, кора наднирників в умовах гіпотермії). Порушується і периферичний метаболізм гормонів ендокринних залоз (кортикостероїдів і статевих гормонів) [1].

Основні симптоми гіпотиреозу

Система організму	Симптоми
Шкіра, її придатки та слизові	Жовтушність і блідість шкіри, випадіння волосся, в т.ч. і латеральних частин брів, мікседематозний набряк, ламкість нігтів
Система органів дихання	Зниження життєвої ємності легень, розвиток синдрому апное уві сні. Можливо накопичення рідини в плевральній порожнині в межах мікседематозного полісерозита
Система органів кровообігу	Синдром "мікседематозного" серця, артеріальна гіпотонія або артеріальна гіпертензія
Система органів травлення	Макроглосія, ослаблення смаку, зниження апетиту, але збільшення ваги, дискінезія жовчовивідних шляхів
Кістково-суглобова система	Артрити, остеопороз, у дітей - відставання кісткового віку від паспортного, затримка росту
Репродуктивна система	порушення менструального циклу, зниження лібідо, іноді - лакторея, порушення фертильності
Система кровотворення	анемія: гіпо- або нормохромна залізодефіцитна, мегалобластна, порушення згортання крові, фоліеводефіцитна анемія
Нервово-психічна сфера	Зниження пам'яті, сонливість, депресії, психічні атаки, подовження сухожильних рефлексів
Обмінно-метаболічні зміни	Гіпотермія, ожиріння, гіперхолестеринемія, ксантелазми
ЛОР-органи	Погіршення слуху, осиплість голосу, тяжкість носового дихання

Ступені важкості гіпотиреоза (А.С.Єфімов) [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 озлоблення 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.

Алгоритм діагностики та лікування гіпотиреозу

Симптоматика гіпотиреозу

Визначення рівня Т3, Т4, ТТГ в крові

1. Рівень ТТГ підвищений, Т3 і Т4 знижений

Визначення рівня АТ-ТГ і АТ-ТПО

- а. Рівень АТ не підвищений - первинний гіпотиреоз (післяопераційний, післярадіаційна, дефекти розвитку залози)
- б. Рівень АТ підвищений - АІГ (Атрофічна форма, гіпертрофічна форма)

2. Рівень ТТГ, Т3 і Т4 знижений

Вторинний або третинний гіпотиреоз (проба з тиреоліберином)

- i. Підвищення секреції ТТГ (третинний гіпотиреоз)
 - ii. Відсутня секреція ТТГ (вторинний гіпотиреоз)
- в. КТ або МРТ турецького сідла
- i. Аденома гіпофіза (гіпофізектомія)

3. Замісна терапія препаратами Т4

Еквівалентні та середні дози препаратів тиреоїдних гормонів

У таблиці наведені препарати які існують, але наведені данні що доцільно призначати монотерапію левотироксином

Препарат	Склад остав однієї таблетки	Середня добова доза	
		на початку лікування	при тривалому лікуванні
Левотироксин	50,75,100,150,200,300,1000 мкг тироксина	25-50 мкг	100-200 мкг
Трийодтиронін	20, 50 мкг трийодтироніна	20-50 мкг	50-100 мкг
Тиреотом	Тироксина 40 мкг, трийодтироніна 10 мкг	1 таблетка	2-4 таблетки
Тиреотом-форте	Тироксина 120 мкг, трийодтироніна 30 мкг	1\2 таблетки	1\2 -1таблетки
Тиреокомб	Тироксина 70 мкг, трийодитроніна 10 мкг, калія йодіду 150 мкг	1\2 таблетки	1-3 таблетки
Новотирал	Тироксина 100 мкг, трийодтироніна 20 мкг	1\2 таблетки	1-2 таблетки

У таблиці наведені препарати які існують, але наведені данні що доцільно призначати монотерапію левотироксином

Незважаючи на гарячу дискусію в наукових колах, монотерапія LT4 на сьогодні залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу відповідно до всіх останніх рекомендацій Обґрунтування її засновано на периферичній конверсії екзогенно введеного прогормону тироксину (Т4) у його активний метаболіт трийодтиронін (Т3), а загальне визнання впродовж багатьох років пояснюється підтвердженою високою ефективністю, доброю абсорбцією (70–80 %) в кишечнику, тривалим (приблизно 7 днів) періодом напіввиведення, що дозволяє зручне дозування лише один раз на день, а також низьким спектром побічних ефектів.

До того ж недостатньо кінцевих доказових даних про те, що комбінована терапія LT4 + LT3 має певні переваги над монотерапією LT4. З іншого боку, у разі адекватного підбору дози LT4 близько 90 % компенсованих пацієнтів не відчувають серйозних життєвих обмежень та істотних змін самопочуття. Терапія LT4 + LT3 не рекомендована під час вагітності та за наявності аритмій. Комбіновану терапію рекомендується починати, виходячи зі співвідношення LT4 : LT3 між 13 : 1 і 20 : 1, що є найбільш фізіологічним. При цьому рекомендується використовувати окремі таблетки LT4 і LT3 у комбінації, з урахуванням короткого періоду напіввиведення дозу LT3 рекомендується поділити на 2 прийоми. Оцінка адекватності комбінованої терапії LT4 + LT3 повинна здійснюватися на підставі визначення рівня ТТГ, вільних Т4, Т3 та їх співвідношень у крові, взятій до прийому препаратів.

Зрозуміло, що виконання цих рекомендацій є вкрай проблематичним, оскільки надзвичайно складно здійснити комбінацію LT4 і LT3 у зазначених співвідношеннях (для прикладу, на 100 мкг LT4 повинно припадати від 5 до 7,5 мкг LT3, які ще потрібно поділити на 2 прийоми, що технічно практично неможливо), а для українського пацієнта така терапія, зважаючи на відсутність на нашому фармацевтичному ринку LT3-вмісних препаратів, на сьогодні є взагалі недоступною. Немає вірогідних доказів переваги комбінованої терапії над монотерапією LT4. Тому не рекомендується стандартне застосування комбінованої терапії LT4 і LT3 з метою замісної терапії первинного гіпотиреозу [42].

Замісна терапія левотироксином при первинному гіпотиреозі [43]

Хворі без кардіальної патології молодші 55 років

- Дозу L-тироксину призначають із розрахунку 1,6-1,8 мкг на 1 кг маси тіла
- Орієнтовна початкова доза: жінки - 75-100 мкг/доб, чоловіки – 100-150 мкг/доб. *Хворі з кардіальною патологією або старші 55 років*
- Доза L-тироксину призначається із розрахунку 0,9 мкг/кг маси тіла
- Початкова доза – 12,5-25 мкг/добу.
- Збільшувати на 12,5-25 мкг/доб з інтервалом в 2 місяці до нормалізації рівня ТТГ в крові
- При появі або погіршенні кардіальної симптоматики провести корекцію дози тироксину і кардіальної терапії

Новонароджені

- 10 – 15 мкг/кг маси тіла

Діти

- Більше 2 мкг на 1 кг маси тіла (залежно від віку)

Тиреоїдити- це група запальних захворювань ЩЗ, різних по етіології й патогенезу.

Класифікація (І.Герман)

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

Диференційна діагностика гострого та підгострого тиреоїдитів [44]:

Характеристика	Гострий тиреоїдит	Підострий тиреоїдит
Етіологія	Бактеріальна (частіше Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae)	Вірусна
Анамнез	Зв'язок з бактеріальною інфекцією, Травма	Зв'язок з попередньою вірусною інфекцією
Температура тіла	Фебрильна	Зазвичай субфебрильна
ЩЗ	Швидке, частіше асиметричне, збільшення щитоподібної залози. Ущільнення і біль в проекції	Збільшена (частіше асиметрично), болісна при пальпації, щільна

Функція ЩЗ	ЩЗ, особливо при пальпації, Іррадіація болю у вуха, потилицю, нижню щелепу. Шкіра над нею червона і гаряча; може визначатися флуктуація Зазвичай не порушена	Стадії зміни функції ЩЗ (Мілку М.) 1. Рання тиреотоксична (з гіперфункцією ЩЗ); 2. Перехідна (без клінічних проявів порушення функції); 3. Тимчасовий гіпотиреоз; 4. Відновлення (з нормалізацією функції).
Клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз зі зрушенням вліво. ШОЕ помірно підвищена	Лейкоцитоз нормальний. Може бути лімфоцитоз. ШОЕ значно підвищена
УЗД ЩЗ	Ділянки формування абсцесу	Хмароподібна ділянка зі зниженою ехогенністю без чіткої капсули займає зазвичай не менш 1/3 частки ЩЗ, змінює розміри і локалізацію в ході спостереження
Антитиреоїдні антитіла	Відсутні	Можуть з'явитися на 3-му тижні захворювання і зберігатися протягом 6-12 місяців
Лікування	Парентеральне введення антибіотиків Розкриття абсцесу і дренивання	Глюкокортикоїди найбільш ефективні для усунення больового синдрому і лихоманки. Прийом преднізолону в середній дозі 30-40 мг / сут усуває больовий синдром протягом 24-72 год (позитивний тест Крайля). Надалі дозу преднізолону поступово зменшують на 5 мг / тиждень під контролем показателі ШОЕ. Підтримуюча доза становить 5-2,5 мг / сут.
Результат	Можливі ускладнення: шийний тромбофлебіт; рецидивний перебіг при анатомічних дефектах	Як правило, повне одужання

Примітка: Якщо біль не є домінуючим симптомом, слід диференціювати з «німим» тиреоїдитом - значно підвищена ШОЕ і зв'язок з перенесеною вірусною інфекцією вказують на тиреоїдит де Кервена; використовують діагностичний тест Крайля. Вирішальне значення має ТПАБ.

Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) – хронічне захворювання, що характеризується рядом особливостей клінічної картини і перебігу, обумовлених недавнім дебютом захворювання і тому мінімальними морфофункціональними змінами щитовидної залози (ЩЗ) на початкових стадіях імунopatологічного процесу [45].

Класифікація:

1. За функціональним станом ЩЗ:

- Гіпотиреоз
- Еутиреоз
- Тиреотоксикоз

2. За розмірами ЩЗ:

- Гіпертрофічна форма
- Атрофічна форма

3. За клінічним перебігом:

- Латентний
- Клінічний

4. По нозологічній формі:

- АІТ як самостійне захворювання
- АІТ у поєднанні з другими захворюваннями ЩЗ (підгострий тиреоїдит, вузловий зоб, ДТЗ)
- Як компонент аутоімунного поліендокринного синдрому

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 76 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 ≥ 250 Од/мл або АТ-ТГ ≥ 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 [9].

Тести:

1. Хвора, 73 років, скаржиться на слабкість, сонливість, мерзлякуватість, різке погіршення пам'яті, випадіння волосся, закрепи, набряки. Об'єктивно: нормального відживлення. Шкіра суха, жовтувата. Обличчя, кінцівки набрякли, при надавлюванні ямка не залишається. Серцеві тони приглушені, брадикардія. Розміри серця розширені. Об'єм щитоподібної залози зменшений. Нв 85 г/л, холестерин 8,5 ммоль/л; ТТГ 20,5 мкмоль/л. Поставте попередній діагноз:

А. Хронічний гепатит

В.Ниркова недостатність
С.Виразений атеросклероз мозкових судин
D.*Гіпотиреоз

Е.Кардіосклероз, серцева недостатність

2 У жінки 25 років, під час профогляду виявлено збільшення щитовидної залози. Постійно проживає у Львівській області. З боку внутрішніх органів відхилень не виявлено. Щитовидна залоза дифузно збільшена до 2 ст., м'яко-еластична, гладка, неболюча. Рівень тиреоїдних гормонів у межах норм. УЗД: щитовидна залоза збільшена за рахунок усіх відділів, ехогенність не змінена. Вкажіть найбільш імовірний діагноз.

А.Аутоімунний тиреоїдит без порушення функції

В.Спорадичний дифузний еутиреоїдний зоб .

С.Вузловий зоб

Д.Дифузний токсичний зоб

Е.*Ендемічний дифузний еутиреоїдний зоб

3 Хвора К., 52 роки, скаржиться на збільшення маси тіла, слабкість, закріп, погіршення пам'яті. Вказані симптоми повільно наростали протягом останніх 1,5 року. Об'єктивно: сухість шкіри, помірний набряк обличчя та кінцівок, межі серця розширені, тони приглушені, пульс 66/хв. АТ 110/70 мм рт.ст. ЩЗ не пальпується. Методом ІФА виявлені антитіла до тиреоглобуліну (+) та мікросомального антигену (+++); рівень ТТГ – 15,2 мО/л. УЗД: залоза зменшених розмірів, неоднорідної структури. Встановіть діагноз.

А.*Аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз

В.Тиреоїдит де Кервена

С.Ендемічний зоб

Д.Підгострий тиреоїдит

Е.Дифузний токсичний зоб

4 До кардіологічного відділення госпіталізовано пацієнтку з скаргами на ниючий біль в ділянці серця, помірну задишку, набряки ніг, мерзлякуватість. На ЕКГ виявлено негативні зубці Т у V2-V6 (до 3-4мм). Шкірні покриви сухі. Лице пастозне, з жовтуватим відтінком. Тони серця глухі. Пульс – 60 уд/хв, АТ 160/90 мм рт.ст. Ноги пастозні, при натиску ямка повільно вирівнюється. У ЗАК:Нб 76 г/л, ШОЕ 17 мм/год. Встановіть найбільш вірогідний діагноз.

А.ІХС: дрібно вогнищевий ІМ, СН II ст.

В.Гіпертонічна хвороба II ст., СН II ст.

С.*Гіпотиреоз, міокардіодистрофія

Д.Хронічний гломерулонефрит, ХНН

Е.В-12 дефіцитна анемія

5 Жінка 36 років приймає щодня 50 мкг L-тироксину в зв'язку з первинним гіпотиреозом.

Яке обстеження доцільне для оцінки ефективності дози препарату?

А.*Тиротропіну

В.Трийодтироніну

С.Тироксину

Д.Тиреоглобуліну

Е.Холестеріну

6 Які лікарські засоби найчастіше використовуються в терапії підгострого тиреоїдиту?

А.Антибіотики, сульфаніламід.

В.Бета-адреноблокатори.

С.Антитиреоїдні препарати.

Д.Нестероїдні протизапальні препарати.

Е.*Глюкокортикоїди.

7 У хворого М., 37 років, який тиждень тому переніс ангіну, виявлено збільшення щитоподібної залози II ст, болюча при пальпації з іррадіацією болів у нижню щелепу. Температура тіла 38,0С, помірні ознаки тиреотоксикозу. Найбільш вірогідно, що у хворого:

А.Еутиреоїдний зоб

- В.*Підгострий тиреоїдит
- С.Автоімунний тиреоїдит
- Д.Багатовузловий токсичний зоб
- Е.Дифузний токсичний зоб.

8 Хвора 66 років скаржиться на локальні набряки, задишку, погіршення пам'яті, закрепи. Об'єктивно: шкірні покриви сухі, температура тіла 35,80 С. Виражений набряк обличчя. Тони серця глухі, ритмічні, пульс 52 уд/хв., АТ 90/60. Щитоподібна залоза не пальпується. Рівень ТТГ – 12,4 мМО/л. Який із препаратів Ви призначите хворій?

- А.Дігосин
- В.Метизол
- С.*Левотироксин
- Д.Фуросемід
- Е.Йодомарин.

9 На тлі гіпотирозу ліпідні (атерогенні) фракції крові:

- А.*Зростають.
- В.Знижуються.
- С.Залишаються без змін.
- Д.Посилено метаболізуються.
- Е.Сповільнено метаболізуються.

10 Клінічними проявами тиреоїдиту Ріделя можуть бути:

- А.Брадикардія.
- В.Тахікардія.
- С.Лейкоцитоз.
- Д.Втрата ваги.
- Е.*Порушення ковтання.

Рекомендована література

Основна:

1. Ендокринологія : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / П. М. Боднар [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-те вид., оновлене та допов. - Вінниця : Нова книга, 2020. - 536 с.
2. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с

Допоміжна

1. Власенко М.В., Паламарчук А.В. Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. – Вінниця. –2019.- 72 с.
2. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: у 3 т. Т. 2. / за ред. С. Г. Ралстона, Я. Д. Пенмана, М. В. Дж. Стрекена, Р. П. Гобсона. -23-є вид. – Київ : Медицина, 2021. – 777 с.
3. Endocrinology : textbook for students of higher medical institutions with the 4th level accreditation / P. M. Bodnar [et al.] ; ed. by.: M. Bodnar. - 4th ed., updated. - Vinnytsya : Nova Knyha, 2017. - 328 p.
4. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. членкор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька. – 2-е вид. переробл. і доповн. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2010. – 382 с.
5. Каджарян В. Г. Внутрішня медицина. Ендокринологія. Модуль 1. Змістовний модуль 1 :

- Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії : навч. посіб. для студ. 4 курсу мед. ф-ів спец. «Медицина», «Педіатрія» / В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк, Н. І. Капшитар. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 114 с
6. Діагностика та лікування йододефіцитних захворювань: навчальний посібник / Бобирьова Л.Є., Дворник І.Л., Муравльова О.В., Городинська О.Ю. - Полтава, 2016. – 142 с.]
 7. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу //Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №. 5. – С. 45.
 8. WHO, Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva; 2004. 48 p.
 9. Pearce EN, Anderson M, Zimmerman MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? *Thyroid*. 2013;23(5):1-6.
 10. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO. Euro Nut. 2001. 1-107],
 11. Пашковська Н. В. Лечение гипотиреоза в соответствии с современными клиническими рекомендациями //Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №. 6. – С. 48-58.

ТЕМА 5. ТИРЕОТОКСИКОЗ. РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ. ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

Актуальність теми.

Своєчасність постановки діагнозу тиреотоксикозу, дозволить зменшити прояви багатьох важких ускладнень цієї хвороби, як міокардіопатія, гіпертензія, тиреотоксична енцефалопатія, швидке прогресування офтальмопатії, остеопорозу.

Захворювання прищитоподібних залоз (гіперпаратиреоз і гіпопаратиреоз) характеризуються порушенням їх функції або структури. Вони зустрічаються рідко, однак, з огляду на складність ранньої діагностики, наслідки помилкової діагностики і лікування, вимагають пильності з боку лікаря, необхідної теоретичної та практичної підготовки.

Мета заняття. Студент повинен мати уявлення про основні симптоми та синдроми, які супроводжують тиреотоксикоз, гіперпаратиреоз та гіпопаратиреоз, про трактування результатів проведених досліджень, ознайомитися з методами діагностики тиреотоксикозу, показаннями до їх застосування, методиками виконання, з методами діагностики гіперпаратиреозу і гіпопаратиреозу.

Основні учбові цілі

Студент має ознайомитися і мати уявлення (α -1) про:

- етіологічну класифікацію синдрому тиреотоксикозу;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику дифузного токсичного зоба;
- тактику та методи лікування дифузного токсичного зоба;
- етіологію, патогенез, клініку, особливості перебігу та лікування захворювань прищитоподібних залоз.

Знати:

- етіологічну класифікацію синдрому тиреотоксикозу;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику дифузного токсичного зоба;
- тактику та методи лікування дифузного токсичного зоба;
- етіологію, патогенез, клініку, особливості перебігу та лікування захворювань прищитоподібних залоз.

Уміти:

- проводити діагностику, визначати тактику лікування дифузного токсичного зоба;
- провести диференціальну діагностику тиреотоксикозу з іншою патологією;
- призначити адекватне лікування при тиреотоксичному кризі;
- обстежити хворого з підозрою на захворювання прищитоподібних залоз;
- встановити діагноз на основі клінічних, лабораторних, інструментальних даних;
- провести диференціальну діагностику та визначити план лікування захворювань прищитоподібних залоз;
- призначити план-схему лікування при гіпокальціємічному кризі

Зміст:

Тиреотоксикоз — синдром, при якому спостерігаються клінічні та біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їхнього рівня. У більшості випадків тиреотоксикоз розвивається внаслідок надмірної продукції тиреоїдних гормонів щитоподібною залозою. Серед усіх форм тиреотоксикозу 90 % становлять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і тиреотоксична аденома.

ДТЗ це аутоімунне захворювання, обов'язковими компонентами якого є стійка підвищена продукція тиреоїдних гормонів (тироксину й трийодтироніну) і дифузне збільшення щитоподібною залози різного ступеня. Захворювання в жінок трапляється в 5 разів частіше, ніж у чоловіків, і може розвинутися у будь-якому віці [46].

Етіологія

ДТЗ розглядається як багатофакторне захворювання, при якому генетичні особливості імунного реагування реалізуються на тлі дії чинників довкілля. Поряд з етнічно

асоційованою генетичною схильністю (носіїство гаплотипів HLA-B8, -DR3 і -DQA1*0501 у європейців) у розвитку ДТЗ певне значення надається психосоціальним чинникам і чинникам довкілля. Емоційні стресорні та екзогенні чинники, такі як паління, можуть сприяти реалізації генетичної схильності до ДТЗ. Паління підвищує ризик розвитку ДТЗ в 1,9 раза, а розвиток ЕО за вже наявного ДТЗ - у 7,7 раза. Можливе поєднання ДТЗ з іншими автоімунними ендокринними захворюваннями (ЦД 1-го типу, первинний гіпокортицизм) - автоімунний полігландулярний синдром II типу [46]

Причини синдрому тиреотоксикозу [1]

1. Тиреотоксикоз, обумовлений гіперпродукцією тиреоїдних гормонів ЩЗ (гіпертиреоз):
 - хвороба Грейвса-Базедова (дифузний токсичний зоб);
 - функціональна автономія ЩЗ (вузловий токсичний зоб).
2. Тиреотоксикоз, обумовлений гіперпродукцією тиреоїдних гормонів поза ЩЗ:
 - гормонально активні метастази раку ЩЗ.
3. Тиреотоксикоз, не пов'язаний з гіперпродукцією тиреоїдних гормонів:
 - медикаментозний тиреотоксикоз;
 - тиреотоксична фаза деструктивних тиреоїдитів (підгострий, післяпологовий)

Частота клінічних ознак у хворих на дифузний токсичний зоб [47]

Симптоми	Частота, %
Тахікардія	85-100
Зоб	85-100
Дратівливість	80-95
Втома	80-90
Тремор	80-90
Гіперчутливість до тепла	70-80
Гіпергідроз	70-90
Зростання систолічного АТ	60-80
Гарячі вологі кисті	60-80
М'язова слабкість	60-80
Втрата маси тіла	60-80
Задишка	60-70
Гіперкінези	50-80
Очні симптоми	50-70
Підвищений апетит	40-60
Знижений апетит	23
Часті випорожнення	20-40
Фібриляція передсердь	2-10
Дисменорея	3-5
Гінекомастія	5
Підвищення маси тіла	5

Очні симптоми тиреотоксикозу

Симптом

Симптом Дальримпля
Симптом Грефе
Симптом Штельвага
Симптом Мебіуса
Симптом Кохера

Клінічні прояви

Широко відкриті очні щілини
Відставання верхньої повіки при опусканні погляду
Нечасте кліпання
Слабкість конвергенції
Ретракція верхньої повіки, полоска склери між краєм

Золотим стандартом діагностики синдрому тиреотоксикозу є визначення рівня в крові тиреотропного гормону (ТТГ) та, за наявності його змін - визначення рівня в крові вільних тироксину (FT4) та трийодтироніну (FT3).

Важливу роль як в процесі діагностики, так і моніторингу тиреотоксикозу має ультразвукографічне дослідження щитоподібної залози із доплерівським визначенням кровотоку.

В США, особливо для диференційної діагностики, багато років широко застосовується сцинтиграфія щитоподібної залози, яка досі майже не використовується в Україні.

Але головне місце у встановленні етіології тиреотоксикозу безперечно належить визначенню рівня в крові антитіл до рецептору ТТГ (АТ до р-ТТГ), який крім того має вирішальне значення при виборі подальшої тактики лікування хвороби Грейвса (ДТЗ) та ендокринної орбітопатії, а також є важливим прогностичним фактором в пренатальній діагностиці.

Основні показання для визначення АТ до рТТГ:

- Диференційна діагностика гіпертиреозу: виявлення або виключення аутоімунного гіпертиреозу та його диференційна діагностика з автономною ектопією щитовидної залози. Виявлення АТ до рТТГ у пацієнтів з тиреотоксикозом свідчить про аутоімунну природу захворювання. Так як курс терапії при хворобі Грейвса відрізняється від терапії інших форм гіпертиреозу, то до початку лікування пацієнта з тиреотоксикозом необхідно зробити тест на наявність АТ до рТТГ .
- Моніторинг терапії хвороби Грейвса та оцінка вигогідності рецидиву у пацієнтів. Кількість АТ до рТТГ зменшується в процесі проведення успішної терапії. Значне зниження титру або зникнення цих антитіл свідчить про ремісію захворювання у пацієнта і є підставою для планування припинення курсу терапії.
- Спостереження за вагітними з хворобою Грейвса в анамнезі. Для пацієнок із захворюваннями щитовидної залози в анамнезі визначення АТ до рТТГ у третьому триместрі вагітності є обов'язковим. Це дозволяє виявити та оцінити ризик розвитку тиреоїдної патології у плода.
- Оцінка гіпотиреозу, коли є підозра щодо наявності блокуючи антитіл.
- Обстеження пацієнтів із захворюваннями щитовидної залози, у яких клінічна картина є лабільною або нетиповою.

Методи лікування дифузного токсичного зоба [1]

1. Консервативний (медикаментозний): патогенетичні ЛЗ антитиреоїдні препарати (тиреостатики)- застосовуються завжди: або як самостійний метод, або як підготовка до радикального втручання.

Симптоматичні препарати:

- β -адреноблокатори (застосовуються, як правило, в комплексі з тиреостатиками).
- Йод у великих дозах (передопераційна підготовка; та лікування тиреотоксичого кризу).
- Глюкокортикоїди (тяжкий перебіг, недостатня реакція на тиреостатики; • передопераційна підготовка; • ендокринна офтальмопатія.)
- Седативні

2. Хірургічний

- великі розміри зоба;
- компресійний синдром;
- загродинний зоб;

- важкі форми тиреотоксикозу, ускладнені миготливою аритмією;
- відсутність стійкої компенсації від медикаментозного лікування;
- схильність до рецидивів;
- непереносимість тиреостатиків;
- наявність у ЩЗ вузла > 2 см.

3. Радіоїодтерапія

- вік після 40 років (у США та деяких країнах Європи після 18);
- середній та важкий перебіг з низькою ефективністю медикаментозного лікування;
- важкі ускладнення або супутня патологія, які істотно підвищують ризик оперативного втручання;
- післяопераційні рецидиви токсичного зоба;
- відмова хворого від хірургічного лікування.

Тиреостатична терапія [47]

Умови	Засоби	Мета
Стартова терапія помірна клінічна активність; Контроль кожних 2–4 тижні.	тіамазол 10–30 мг/д; карбімазол 15–40 мг/д; пропилтіоурацил 100–300 мг/д.	Компенсація (нормалізація концентрацій fT4 і fT3).
висока клінічна активність; Контроль кожних 2–4 тижні.	тіамазол 20–40 мг/д; карбімазол 30–60 мг/д; пропилтіоурацил 300–500 мг/д.	Компенсація (нормалізація концентрацій fT4 і fT3).
Підтримуюча терапія (12–18 місяців); Контроль кожних 6–12 тижнів.	тіамазол 2,5–10 мг/д; карбімазол 5–15 мг/д; пропилтіоурацил 50–100 мг/д.	Стійкий еутиреоз (ТТГ 0,4–1,0 мМО/л)
Відміна терапії ремісія рецидив	Контроль кожних 3–4 місяці. Радикальне лікування	Стійкий еутиреоз (ТТГ - 0,4–2,0 мМО/л).

Морфологічна класифікація основних злоякісних пухлин ЩЗ (ВООЗ, 2004)

Морфологічна назва	Походження
Папілярна карцинома	Тиреоцити (головні клітини ЩЗ)
Фолікулярна карцинома	
Низькодиференційована карцинома	
Анапластична (недиференційована) карцинома	
Медулярна карцинома	С-клітини (парафолікулярні)
Змішані пухлини	Різні клітинні елементи (в т.ч. сполучнотканинні)
Лімфома	Лімфоїдні елементи
Метастатичні (вторинні) пухлини	Рак молочної залози, легень, меланома; рідше – інші первинні пухлини

Особливості клінічного перебігу окремих морфологічних варіантів раку ЩЗ

Гістологічний варіант	Клінічні особливості
Папілярний	Трапляється найчастіше (≈ 65–80%). Прогресує повільно, нерідко упродовж багатьох років. Мультифокальний у 25–30% випадків. Розвивається переважно в молодих пацієнтів, зокрема дітей. Метастазує головним чином лімфогенно (40–

Фолікулярний	50% спостережень), передусім у шийні лімфовузли. Другий за частотою (10–25%), в клінічному відношенні дещо агресивніший, хоча загалом перебіг його тривалий. Зустрічається переважно в середній віковій групі (пік – 50 років), порівняно часто метастазує гематогенним шляхом (11–20%, передусім у кістки) і рідко – в регіонарні лімфатичні вузли (5–6%).
Низькодиференційований	Частота = 4–7%. За морфологічною будовою, клінічним перебігом і прогнозом займає проміжне положення між диференційованими та анапластичним типами РЩЗ. Здебільшого виступає у віці понад 50 років, часто інфільтрує оточуючі тканини та метастазує (30–50%).
Медулярний	Частота = 5–10%. Розрізняють дві форми цієї пухлини – спорадичну (70–80%) та родинну (20–30%). Продукує велику кількість кальцитоніну, а також інші біологічно активні речовини: серотонін, простагландини, АКТГподібні пептиди та ін. Це може супроводжуватися характерними клінічними проявами: діареєю, пароксизмами гіперемії обличчя або синдромом ІценкаКушінга. За ступенем злоякісності пухлина наближається до низькодиференційованого РЩЗ.
Анапластичний	Трапляється рідко (1–5%), головним чином у похилому віці. Характеризується бурхливим ростом, раннім проростанням в оточуючі органи з розвитком компресійного синдрому, широким метастазуванням. Лише поодинокі хворі живуть понад 6 місяців.

Діагностика та лікування раку ЩЗ

Для діагностики раку щитоподібної залози використовується, такі методи як :

- УЗД ЩЗ і регіонарних лімфатичних колекторів;
- ТПАБ під контролем УЗД;
- визначення кальцитоніну, ТТГ, при потребі віль.Т4, віль.Т3;
- рентгенографія,
- КТ, МРТ (за наявності компресійного синдрому.)

Диференціальна діагностика проводиться з іншими захворюваннями, які проявляються вогнищевими змінами (клінічно перебігають як вузловий зоб).

В залежності від гістологічного варіанту раку застосовуються такі схеми лікування:

При високодиференційованих: тиреоїдектомія + терапія радіоїодом + супресивна терапія L-T4.

При інших формах: тиреоїдектомія (іноді розширена) + модифікована шийна лімфаденектомія, іноді – дистанційна променева терапія та/або хіміотерапія (частковий ефект).

Динамічне спостереження включає в себе:

- УЗД ший;
- визначення тиреоглобуліну (диференційований рак);
- визначення кальцитоніну та/або РЕА (медулярний рак);
- контроль ТТГ, при потребі fT4, fT3;
- сцинтиграфія – для верифікації залишкової тиреоїдної тканини та віддалених метастазів (диференційований рак);
- за необхідності – інші обстеження.

Гіперпаратиреоз

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 гіперпаратиреозу (за І.І.Дєдовим, Г.А.Мельниченко, В.В.Фадєєвим, 2007).

I. Первинний гіперпаратиреоз

1. Солітарна аденома (80%),
множинні аденоми (5%).
2. Гіперплазія прищитоподібних залоз (15%).
3. Карцинома прищитоподібних залоз < 5%.
4. Первинний гіперпаратиреоз у рамках синдромів множинних ендокринних неоплазій 1-го та 2-го типів (МЕН-1, МЕН-2).

II. Вторинний гіперпаратиреоз – компенсаторна гіперплазія та гіперфункція прищитоподібних залоз у відповідь на тривалу гіпокальціємію та гіперфосфатемію різного походження.

1. Нирковий вторинний гіперпаратиреоз.
 2. Вторинний гіперпаратиреоз при нормальній функції нирок:
 - синдром мальабсорбції з порушенням всмоктування кальцію;
 - патологія печінки: цироз (порушення перетворення холекальциферолу на 25-ОН-D3), холестаза (порушення резорбції холекальциферолу).
 3. Дефіцит вітаміну D (недостатня сонячна експозиція).
- III. Третинний гіперпаратиреоз – розвиток аденоми або гіперплазії прищитоподібних залоз на тлі тривало існуючого вторинного гіперпаратиреозу.

Початковими симптомами гіперпаратиреозу можуть бути загальна та м'язова слабкість, поліурія, полідипсія, анорексія, втрата ваги, непостійний біль в кістках та суглобах. Розгорнута клінічна картина цілком типова і складається з комплексу симптомів:

Ураження скелета та м'язів проявляється інтенсивним постійним болем в кістках, повільної «качиної» ходюю, частими переломами, деформацією кісток, зміною конфігурації черепа, грудної клітини, викривленням хребта, зменшенням росту, слабкістю, гіпотрофією м'язів.

Для ураження нирок характерні полідипсія, поліурія, гіпоізостенурія, лужна реакція сечі, нефрокальциноз.

Симптомами ураження шлунка та кишківника є анорексія, нудота, блювання, запори, втрата ваги, болі в животі. Часто розвивається хронічний панкреатит та виразкова хвороба.

Для змін серцево-судинної системи характерні артеріальна гіпертензія, скорочення інтервалу ST на ЕКГ.

Психічні порушення: дратівливість, плаксивість, сонливість вдень, депресія або збудження.

У клініці виділяють кісткову, вісцеропатічну і змішану форми гіперпаратиреозу.

Найбільш характерними для гіперпаратиреозу є гіперкальціємія і гіпофосфатемія. Важливе діагностичне значення має підвищення активності лужної фосфатази і рівня ПТГ.

Основним методом лікування первинного гіперпаратиреозу є хірургічний.

Гіпопаратиреоз - захворювання, обумовлене недостатньою продукцією паратгормона, проявляється тетанією і зниженням вмісту кальцію в крові.

Класифікація гіпопаратиреозу за етіологією (І.І. Дєдов та співавт., 2007)

1. Післяопераційний гіпопаратиреоз.
2. Ідіопатичний (автоімунний) гіпопаратиреоз:
 - ізольований;
 - у рамках автоімунного поліендокринного синдрому 1 типу (кандидоз шкіри та слизових, гіпопаратиреоз, первинний гіпокортицизм).
3. Внаслідок опромінення, системних інфільтративних захворювань.
4. Аплазія прищитоподібних залоз і тимуса (синдром Di George).

Основними клінічними проявами гіпопаратиреозу є судоми, тетанія або схильність до них, обумовлені підвищення збудливості нервово-м'язового апарату. За перебігом розрізняють явну та приховану форми гіпопаратиреозу. Явна тетанія проявляється болючими судомами м'язів, тонічного характеру, симетричних груп згиначів, частіше верхніх і нижніх кінцівок. Під час нападу руки зігнуті в суглобах, кість - у формі «руки акушера», стопа знаходиться в стані різкого підошовного згинання з зігнутими пальцями - «кінська стопа». Судоми лицьової мускулатури викликають «сардонічну» посмішку, специфічну форму рота - «риб'ячий» рот, спазм жувальної мускулатури - тризм. Судоми гладких м'язів внутрішніх органів можуть симулювати «гострий живіт», ниркову кольку, стенокардію. Скорочення міжреберних м'язів, діафрагми, ларингоспазм, бронхоспазм можуть привести до асфіксії. Свідомість під час нападу збережена. Прихована тетанія виявляється за допомогою спеціальних симптомів, підвищення механічної та електричної збудливості нервово-м'язового апарату (Хвостека, Труссо, Шлезінгера).

Діагноз гіпопаратиреоз базується на виявленні гіпокальціємії, гіперфосфатемії, зниженні рівня паратгормона в крові, гіпокальціурії і гіпофосфатурії, Рентгенографія виявляє остеосклероз, періостоз довгих трубчастих кісток, передчасне звапніння реберних хрящів, кальцифікацію нирок.

Для лікування гіпопаратиреозу використовують солі кальцію, метаболіти вітаміну Д, паратгормон.

Тести

1. Чоловік 57-ми років відзначає серцебиття, пітливість, порушення сну, наростаючу слабкість, втрату ваги. Лікувався з приводу ІХС, без ефекту. Об'єктивно: температура 36,8оС, ЧСС-128/хв., Ps- 112/хв., аритмічний, АТ-160/70 мм рт.ст. Шкіра тепла, волога. Тремор пальців витягнутих рук. Тони серця посилені, систолічний шум над верхівкою. Щитоподібна залоза не пальпується. Яке з перерахованих досліджень найбільш важливе для уточнення діагнозу?

- А.*Дослідження рівня тиреоїдних гормонів у крові
- В.Ліпідний спектр крові
- С.Проба з дозованим фізичним навантаженням
- Д.Ультразвукове дослідження щитоподібної залози
- Е.Ультразвукове дослідження серця

2. Дівчинка 18-ти років скаржиться на підвищення температура тіла до 37,4оС впродовж останніх 2-х місяців після перенесеної ГРВІ. Об'єктивно: худа, щитоподібна залоза дифузно збільшена (II ступінь), щільна при пальпації; екзофтальм, тахікардія. Який патологічний синдром має місце у хворої?

- А.*Тиреотоксикоз
- В.Гіпотиреоз
- С.Гіпопаратиреоз
- Д.Гіперпаратиреоз
- Е.Тимомегалія

3. У хворої 26-ти років, оперованої з приводу дифузного токсичного зобу III ступеня, тиреотоксикозу середньої важкості, на 2 добу після операції з'явилися судоми кистей, стоп та обличчя. Симптоми Хвостека, Труссо позитивні. Хвора скаржиться на болі в ділянці серця. На ЕКГ - подовження інтервалу Q-T. Яке ускладнення виникло у хворої?

- А.*Гіпопаратиреоз
- В.Гіперпаратиреоз
- С.Тиреотоксичний криз
- Д.Парез гортанних нервів
- Е.Тиреотоксична міокардіодистрофія

4. На першу добу після операції з приводу дифузного токсичного зобу у хворої виникли скарги на утруднення дихання, холодний піт, слабкість. Об'єктивно: шкіра бліда, температура тіла 38,5°C, ЧДР- 25/хв., Рс- 110/хв., АТ- 90/60 мм рт.ст. Яке ускладнення раннього післяопераційного періоду розвинулося у хворої?

- А.*Тиреотоксичний криз
- В.Гіпотиреоїдний криз
- С.Післяопераційна тетанія
- Д.Гострий тиреоїдит
- Е.Стиснення трахеї гематомою

5.*Хвору 47-ми років турбує пухлиноподібне утворення на передній поверхні шиї, відмічає прогресивне збільшення утворення. Об'єктивно: в правій частці щитоподібної залози відмічається утвір діаметром близько 4 см з гладенькою поверхнею, рухомий, підвищеної

щільності. Незначно виражені симптоми тиреотоксикозу. Який із додаткових методів обстеження є найбільш інформативним для уточнення діагнозу?

- А.Пункційна біопсія
- В.Рентгенографія шиї
- С.УЗД
- Д.Визначення тиреоїдних гормонів
- Е.Визначення білковозв'язаного йоду

6. До лікаря звернувся чоловік 62 років зі скаргами на перебої в діяльності серця. Об'єктивно: АТ 160/80 мм рт.ст., пульс 92 уд/хв., аритмічний. Щитоподібна залоза Іст., еластичної консистенції, гладка, не болюча. Яке з лабораторних досліджень є доцільним для підтвердження діагнозу?

- А.Визначення вмісту антитіл до ТГ та ТПО
- В.Визначення вмісту тироксину в плазмі крові
- С.Визначення вмісту тиреоглобуліну
- Д.*Визначення вмісту ТТГ, Т3 і Т4 в плазмі крові
- Е.Визначення вмісту ТТГ, ТГ в плазмі крові

7. Хвора скаржиться на дратівливість, серцебиття, слабкість, тремор кінцівок, порушення засипання. Пульс 116 уд/хв., АТ 160/60 мм рт. ст. Втрата маси тіла до 20%. Рівень загального Т4 - 180 нмоль/л, Т3-4 нмоль/л. Щитоподібна залоза побільшена до II ст. за рахунок усіх відділів, еластична, не болюча. Ваш попередній діагноз.

- А.Токсична аденома щитоподібної залози
- В.Дифузний токсичний зоб, тяжка форма
- С.Хронічний фіброзний тиреоїдит
- Д.Дифузний токсичний зоб, легка форма
- Е.*Дифузний токсичний зоб, середньотяжка форма.

8. Хворий С., 35 років, хворіє на дифузний токсичний зоб. При цьому захворюванні трапляються такі симптоми, крім:

- А.Краузе
- В.Розенбаха
- С.*Бера
- Д.Грефе
- Е.Мебіуса.

9. Оптимальна стартова доза тіамазолу при дифузному токсичному зобі середнього ступеня тяжкості складає:

- А.5–10 мг/добу

- В.10 – 15 мг/добу
- С.*20 – 30 мг/добу
- Д.30–40 мг/добу
- Е.50 – 60 мг/добу.

10. Гіперпігментація шкіри при важкому тиреотоксикозі зумовлена:

- А.*Відносною недостатністю наднирників.
- В.Надлишком глюкокортикоїдів.
- С.Надлишком мінералокортикоїдів.
- Д.Посиленням деструкції кортизолу.
- Е. Посиленням деструкції меланотропіну.

Рекомендована література

Основна:

1. Ендокринологія : нац. підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / П. М. Боднар [та ін.] ; за ред.: Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-те вид., оновлене та допов. - Вінниця : Нова книга, 2020. - 536 с.
2. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с

Додаткова:

1. Підченко Н. С. Тиреотоксикоз. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування. Частина I. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2020. Т. 28. № 2. С. 154–163. DOI: [https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.154–163](https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2020.154-163)
2. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: у 3 т. Т. 2. / за ред. С. Г. Ралстона, Я. Д. Пенмана, М. В. Дж. Стрекена, Р. П. Гобсона. -23-є вид. – Київ : Медицина, 2021. – 777 с.
3. Внутрішні хвороби : підручник, заснований на принципах доказової медицини 2018/19 / А. С. Свінціцький, П. Гаєвські. Краков: Практична Медицина, 2018. – 1632 с.
4. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
5. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / за ред. Ю.М. Мостового. – 24-те вид., доп. – і перероб. Київ., Центр «ДЗК», 2018. – 792 с.
6. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. членкор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька. – 2-е вид. переробл. і доповн. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2010. – 382 с.
7. Методичні розробки для практичних занять з дисципліни Ендокринологія для студентів 4 курсу медичного факультету (магістерський рівень) / А.М. Урбанович, О.В. Сафонова, Р. Д. Макар, М. Є. Гоцко, - Львів. ЛНМУ ім. Данила Галицького.2019- 148с.

ТЕМА 6
ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ.
ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ.
ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНІ ПУХЛИНИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Актуальність теми

Ураження надниркових залоз призводить до тяжких захворювань, початкові прояви яких у більшості випадків не мають чіткої клінічної картини, при цьому хворих спостерігають лікарі різних спеціальностей, що часто є причиною занадто пізньої діагностики та лікування. У деяких випадках захворювання може розпочинатися з невідкладного стану.

Хвороба Аддісона характеризується хронічним перебігом, потребує довічної замісної терапії, ретельної організації диспансерного нагляду, потребою періодичної корекції лікування. Діагностика захворювань, які супроводжуються гіперфункцією надниркових залоз, може бути вкрай утруднена та потребує диференціювання з чисельною кількістю захворювань [48]. Тому патологію надниркових залоз потрібно вивчати лікарям усіх спеціальностей.

Навчальні цілі заняття

1. Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- з рівнем захворюваності надниркових залоз в Україні.
- про основні симптоми та синдроми при патології надниркових залоз;
- про методи дослідження при патології надниркових залоз, показаннями до їх застосування, методикою виконання, діагностичною цінністю кожного з них;

2. Студент повинен знати (засвоїти)

- анатоμο-фізіологічні характеристики наднирників;
- етіологію, патогенез, клініку, діагностику, профілактику та лікування хронічної недостатності наднирників та гострої недостатності надниркових залоз, поширеність в популяції;
- класифікацію пухлинних утворень надниркових залоз;
- клініку, діагностику, диференціальну діагностику, лікування кортикостероми (синдрома Кушинга), андростероми, альдостероми (синдром Кона), феохромоцитомі;

3. Студент повинен вміти

- розпізнавати клінічні симптоми;
- проводити інтерпретацію лабораторних даних, результати визначення гормонів, їх попередників, метаболітів;
- проводити інтерпретацію даних візуальних методів дослідження (ультразвукова діагностика, комп'ютерна томографія тощо);
- проводити диференційну діагностику захворювань наднирників;
- складати план обстеження та лікування пацієнтів з патологією наднирників;
- проводити диспансерний нагляд та експертизу працездатності осіб з хворобою Аддісона та гормонально-активними пухлинами надниркових залоз;
- діагностувати та лікувати гостру надниркову недостатність та хворобу Аддісона в умовах стресу.

4. Перелік практичних навичок, які студент повинен засвоїти

- виділити головні скарги у хворого, пов'язані із захворюваннями наднирників;
- встановити можливі етіологічні фактори захворювання;
- виявити наявність порушень внутрішніх органів та систем організму, пов'язаних з порушенням функціонального стану наднирників;

- вірно інтерпретувати дані додаткових досліджень, в тому числі лабораторних, візуальних;
- скласти схему обстеження даного хворого;
- вміти вірно готувати біологічний матеріал для гормонального дослідження;
- провести диференційну діагностику даного захворювання;
- обґрунтувати діагноз;
- скласти схему лікування даного хворого;
- у разі оперативного лікування скласти план терапії до операції, в період та після неї;
- встановити можливий прогноз;
- виписати рецепти на препарати гормонів наднирників.

Зміст:

Анатомо-фізіологічні дані надниркових залоз

Наднирники – парні ендокринні залози. Наднирники представляють собою комплекс, що складається з двох частин - кори і мозкової речовини, вони мають різне ембріональне походження, різну гістологічну структуру і синтезують різні види гормонів.

Коркова речовина (кора наднирників) формується з мезодермальних клітин, розташованих поблизу зачатка статевих залоз і нирок. Мозкова речовина є похідною ектодермальних клітин нервового гребінця. У плоду фетальні наднирники за розмірами більше за нирки. У постнатальному періоді починає формуватися постійна кора наднирників, і до третього року життя чітко визначаються 3 зони кори наднирників: клубочкова, пучкова і сітчаста, яка межує з мозковим шаром.

У дорослої людини наднирники мають форму трикутників розміром 4x2x0,3 см і масу близько 5-7 г. На частку кори припадає близько 80% маси наднирників.

Мозковий шар наднирників (як і симпатична нервова система) є похідними нервового гребінця, мають нейроектодермальне походження, являються місцем утворення катехоламінів, до яких відносять дофамін, норадреналін і адреналін.

В корковій речовині наднирників секретуються кортикостероїди. Стероїдні гормони розділяють на чотири групи: глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, андрогени і естрогени.

Попередником стероїдних гормонів є холестерин, частка якого в наднирниках людини складає до 10% сирової маси. Велика частка холестерину (80-90%) пов'язана з жирними кислотами, ефіри холестерину зосереджені в ліпідних краплинах цитоплазми. Вільний холестерин складає лише 10% його загального вмісту в наднирниках, локалізується головним чином в ендоплазматичних мембранах і мітохондріях. Поповнення запасів холестерину перебуває під контролем АКТГ.

АКТГ регулює швидкість стероїдогенеза в наднирниках, змінюючи метаболізм холестерину і його перерозподіл як усередині клітини, так і в мітохондріях. Внутрішньоклітинний транспорт холестерину здійснюється мікроворсинчастою системою.

Біологічно активними глюкокортикоїдами у порядку зменшення активності є кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол і 11-дегідрокортикостерон. У добу наднирникамисекретується 18-20 мг кортизола.

Кортизол, що надходить в кровообіг, зв'язується а-2-глобуліном (кортикостероїдзв'язуючий глобулін, або транскортин). Більше 95% кортизола крові пов'язано

з транскортином і перебуває в постійній рівновазі з вільною фракцією гормону, що здійснює біологічний ефект. Разом з цим кортизол зв'язується також із альбумінами, які мають до нього низьку афінність у порівнянні з транскортином.

Секреція кортизола, як і АКТГ, має характерний добовий ритм. Максимум секреції припадає на ранкові години (6-8 г).

Глюкокортикоїди є важливими, життєво необхідними гормонами, які беруть участь в регуляції обміну речовин в організмі:

- підвищують концентрацію глюкози в крові за рахунок різкого збільшення

глюконеогенезу в печінці і зниження утилізації глюкози на периферії (контрінсулярна дія, периферичний антагонізм дії інсуліну);

- виявляють катаболічну дію на обмін білків і жирів – активують їх розпад і гальмують синтез;

- активація ліполіза в жировій тканині призводить до вивільнення в сироватку крові гліцерину, вільних жирних кислот та інших ліпідів (гіперліпідемії і гіперхолестеринемії).

- пригнічують всі компоненти запальної реакції і є природними протизапальними факторами;

- спільно з альдостероном, катехоламінами та іншими вазоактивними пептидами беруть участь в підтримці нормального артеріального тиску, потенціюють в основному вплив катехоламінів на стінку судин. Крім того, при цьому збільшується утворення ангіотензиногена, який перетворюється на ангіотензин, виявляє власну пресорну дію і одночасно стимулює секрецію альдостерону;

- підвищують діурез, стимулюючи швидкість клубочкової фільтрації і зменшуючи реабсорбцію води (ймовірно, внаслідок пригнічення утворення антидіуретичного гормону).

Кортизол має невелику мінералокортикоїдну активність - посилює реабсорбцію натрію в обмін на іони калія в дистальних відділах канальців нирок, що призводить до затримки натрію в організмі, збільшенню об'єму позаклітинної рідини і гіпокаліємії.

Кортизол є основним кортикостероїдом, що здійснює контроль секреції кортиколіберинаі АКТГ.

Біологічно активними мінералокортикоїдами у порядку зменшення активності є альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон і 18-оксидезоксикортикостерон. Альдостерон сприяє затримці в організмі натрію і води, стимулює виділення калія, а також виявляє слабку глюкостероїдну дію.

Альдостерон, що секретується наднирниками зв'язується із специфічними цитоплазматичними рецепторами епітеліальних клітин дистальних відділів канальців нирок. Альдостерон-рецепторний комплекс потім переміщується в ядро і зв'язується з ядерними рецепторами, викликаючи стимуляцію мРНК і синтез білка-ферменту, який здійснює підвищене виділення калія і затримку натрію, забезпечуючи обмін іонів натрію на калій в дистальних відділах канальців.

У сітчастому шарі кори наднирників відбувається секреція статевих гормонів (андрогенів і естрогенів).

Катехоламіни утворюються в хромафінних клітинах мозкового шару наднирників, ЦНС, адренергічних симпатичних волокнах постгангліонарних нейронів. Катехоламіни одночасно являються і гормонами, і нейротрансмітерами, які відіграють провідну роль в регуляції функціонування серцево-судинної системи.

ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРНИКІВ (ХВОРОБА АДДІСОНА)

Хронічна недостатність наднирників - захворювання, обумовлене різким зниженням утворення гормонів кори наднирників.

Вперше хронічну недостатність кори наднирників, що була спричинена туберкульозним ураженням, в 1855 році описав англійський клініцист Томас Аддісон.

Хронічна надниркова недостатність частіше зустрічається у чоловіків у віці 20-40 років; співвідношення чоловіків і жінок, що страждають на це захворюванням - 2:1 [49].

Етіологія

Первинна форма може бути пов'язана з ураженням коркової речовини наднирників деструктивними процесами різного походження або з прогресуючою атрофією наднирників аутоімунного генезу. Розвиток вторинної форми хвороби частіше пов'язаний з гіпоплазією або атрофією коркової речовини наднирників, спричиненої первинним ураженням гіпоталамо- гіпофізарної системи, що призводить до недостатньої секреції кортикотропіна гіпофізом.

Раніше основною причиною хронічної недостатності наднирників була

туберкульозна інфекція. Наразі біля 50-65% випадків первинна хронічна недостатність наднирників виникає в результаті аутоімунного адреналіта.

Часто у одних і тих же хворих поряд із наявністю аутоантитіл до клітин кори наднирників виявляються антитіла до острівців підшлункової залози. Аутоімунне ураження кори наднирників часто зустрічається як компонент аутоімунного полігландулярного синдрому I і II типу.

Аутоімунний полігландулярний синдром I типу розвивається в дитячому віці (близько 10-12 років) і включає гіпопаратироз, недостатність наднирників і кандидомікоз. Часто вказана недостатність перерахованих залоз поєднується з гіпогонадізмом, перніціозною анемією, алопецією, витиліго і хронічним активним гепатитом.

Аутоімунний полігландулярний синдром II типу спостерігається у дорослих, звичайно після 20-річного віку і характеризується тріадою: цукровий діабет, аутоімунні захворювання щитоподібної залози і надниркова недостатність. При аутоімунному полігландулярному синдромі II типу встановлена асоціація з генами системи HLA-DR3 і DR4, тоді як при аутоімунному полігландулярному синдромі I типу такої асоціації немає.

Синдром Шмідта характеризується аутоімунним ураженням наднирників, щитоподібної статевих залоз.

При туберкульозному ураженні наднирники можуть бути збільшені, однак вони частіше зморщені, фіброзовані, лише при мікроскопії вдається виявити невеликі ділянки гіперплазії

клітин кори наднирників. До патологічного процесу залучається мозковий шар наднирників, який може бути повністю зруйнованим.

Інші патологічні процеси (бластомікоз, амілоїдоз, гістоплазмоз, кокцидіомікоз, гемохроматоз та ін.) при двосторонньому ураженні кори наднирників є причиною хронічної недостатності наднирників у 10% випадків. Первинна хронічна недостатність кори наднирників досить рідко пов'язана з амілоїдною дегенерацією кори наднирників, тромбозом судин наднирників, геморагіями, ураженням при гнійних процесах, бруцельозі, глистових інвазіях, кокцидіомікозі, гістоплазмозі, сифілісі, двосторонніх пухлинах наднирників або метастазах в наднирники бронхогенного раку або раку молочних залоз, після двосторонньої адреналектомії з приводу пухлин наднирників і хвороби Іценко-Кушинга.

Вторинна форма хронічної недостатності кори наднирників найчастіше обумовлена запальними захворюваннями головного мозку і його оболонок (енцефаліт, арахноїдит). Хвороба Аддісона може також виникнути внаслідок тривалої кортикостероїдної терапії при ревматизмі, колагенозах, хворобах крові, бронхіальній астмі, унаслідок чого виникає порушення функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників, що призводить до гіпоплазії і атрофії кори наднирників [49,50].

Патогенез

Ураження кори наднирників призводить до зниження утворення глюкокортикоїдів, у меншій мірі мінералокортикоїдів і андрогенів. Дефіцит гормонів викликає складні порушення обмінних процесів в організмі, а також функціонального стану багатьох органів і систем.

Дефіцит глюкокортикоїдів спричиняє тяжке порушення вуглеводного обміну. Знижується активність процесів глюконеогенезу, в інтервалах між їжею виникають епізоди гіпоглікемії. Не здійснюється анаболічний ефект глюкокортикоїдів на печінку - знижуються запаси глікогену в печінці, основному "депо" вуглеводів у організмі. Навіть на фоні вуглеводного навантаження рівень глюкози в крові залишається низьким - плоска глікемічна крива. Низький рівень глюкози в тканинах викликає дистрофічні зміни і різноманітні функціональні порушення - зокрема м'язову слабкість і адинамію.

Недостатність глюкокортикоїдів спричиняє пригнічення синтезу білків в печінці, зниження активності внутрішньоклітинних ферментів, уповільнюється еритропоез і лейкопоез, зменшується адаптація до стресових ситуацій і до інфекцій. Уповільнення анаболічних процесів викликає зменшення об'єму м'язів, різноманітні дистрофічні та

дисрегенераторні зміни у внутрішніх органах.

Недостатність мінералокортикоїдів викликає посилену втрату натрію, дегідратацію, зменшення об'єму циркулюючої крові (втрата 1 ммоль натрію з сечею веде до виділення 6,5-8,5 мл води, додаткова втрата води на добу може скласти на 300-850 мл). Зменшення вмісту натрію в стінках артеріол знижує пресорну дію інших вазоактивних речовин (норадреналіну та ін.). Зниження вмісту натрію в плазмі спричиняє зниження осмотичного тиску, зменшення об'єму циркулюючої крові, що також веде до зниження артеріального тиску.

Недостатність андрогенів викликає порушення функції статевих залоз, погіршує анаболічні процеси. Поєднання цих порушень із дегідратацією, зменшенням вмісту глікогену у м'язах, анорексією, гіпоплазією і атрофією м'язів веде до прогресуючої втрати маси тіла. Зменшення синтезу мінерало- і глюкокортикоїдів, а також андрогенів призводить до порушень функції серцево-судинної, травної систем і нирок [49, 50].

Клінічні прояви

Хворі, як правило, не можуть визначити час початку захворювання і вказують на постійно прогресуючу загальну і м'язову слабкість, що посилюється до кінця дня. Артеріальна гіпотонія виявляється у 88-90% хворих і є одним із ранніх проявів хронічної надниркової недостатності. Знижується і діастолічний тиск, і систолічний - до 80/60 мм рт.ст. і нижче. У окремих випадках діастолічний тиск може бути в нормі. За наявності супутньої гіпертонічної хвороби або у хворих після двобічної адреналектомії з приводу хвороби Іценко-Кушинга спостерігається нормальний або підвищений артеріальний тиск. Артеріальна гіпотонія клінічно виявляється прогресуючою слабкістю, запамороченнями, епізодами непритомності.

Незалежно від величини артеріального тиску у хворих спостерігається ортостатична гіпотензія (симптом Шеллонга).

Порушення всіх видів обміну призводить до глибоких дистрофічних змін в міокарді, при цьому знижується скорочувальна здатність міокарду, зменшується серцевий викид. Часто спостерігається тахікардія. Пульс м'який, малий.

На ЕКГ визначається зниження вольтажу зубців, зниження інтервалу S-T, подовження інтервалу P-Q, Q-T, розширення комплексу QRS, зниження зубця T.

Психічна астенизація - виражена загальна слабкість, нездужання, швидка стомлюваність, апатія, втрата інтересу до життя, депресивні реакції. Разом з цим можливі епізоди підвищеної дратівливості аж до розвитку психозу. Знижується інтелектуальна працездатність, пам'ять, здібність до концентрації уваги. Нічний сон не приносить поліпшення самопочуття. Пацієнти не можуть вести нормальний спосіб життя, навіть звичні навантаження для них непосильні. При вираженій декомпенсації хворі не можуть вранці встати з ліжка.

Напади гіпоглікемії розвиваються в результаті зниження секреції кортизола, зменшення глюконеогенезу, виснаження запасів глікогену в печінці. Гіпоглікемія виявляється у вигляді нападів, що характеризуються різкою слабкістю, дратівливістю, психотичними реакціями, відчуттям голоду, пітливістю. Такі напади звичайно розвиваються вранці натщесерце або після тривалої перерви між їжею.

Психоемоційні порушення обумовлені частими гіпоглікеміями і високим рівнем АКТГ. Замісна терапія нормалізує функцію ЦНС і перераховані симптоми зменшуються прямо пропорційно до нормалізації рівня кортизола в крові

Фізична астенизація - м'язова слабкість. Знижується м'язова сила і об'єм м'язів, розвиваються дистрофічні зміни в міофібрилах. Диселектролітні порушення, зневоднення, артеріальна гіпотонія, зниження утворення білка і глікогену у м'язах, зменшення утворення макроергів в тканинах і зниження утилізації кисню тканинами являються причиною динамії і астенії.

Поряд із загальною слабкістю виявляється зниження маси тіла.

Схуднення відбувається як за рахунок дегідратації, так і внаслідок зниження апетиту і приєднання нудоти і блювоти. Знижується маса тіла внаслідок різкого пригнічення

анаболічних процесів із зменшенням кількості м'язової тканини і втрати рідини. Швидкість схуднення може бути різною.

Гіперпігментація шкіри і слизових оболонок. Меланодермія - специфічний симптом первинного ураження наднирників, симптом ніколи не спостерігається при вторинній недостатності наднирників. Дуже рідко гіперпігментація відсутня при первинній наднирковій недостатності - "білий" аддісонізм. Патогенез меланодермії пов'язують з підвищенням синтезу АКТГ при первинній недостатності наднирників – меланостимулюючий гормон утворюється в клітинах, розташованих поряд із кортикотропін-утворюючими зонами (рис. 3).



Рис. 3. Гіперпігментація слизової при недостатності кори наднирників.

Накопичення пігменту меланіну передусім відбувається на відкритих частинах тіла, в місцях тертя одягу, на долонних лініях, післяопераційних рубцях, на слизових оболонках порожнини рота, у області анального отвору та ареол сосків, на зовнішніх статевих органах. Згодом розвивається дифузна гіперпігментація. Вираженість меланодермії корелює з тяжкістю надниркової недостатності – посилення вираженості меланодермії є несприятливою прогностичною ознакою, передвісником розвитку аддісонічного кризу. Досягнення компенсації недостатності супроводжується посвітлінням шкіри і слизових оболонок.

Абдомінальний синдром - зниження апетиту аж до анорексії - дистрофічні зміни слизової оболонки шлунку спричиняють зниження секреції пепсину і соляної кислоти, часто спостерігаються прояви гіпоацидного гастриту.

В період декомпенсації захворювання з'являються болі в животі без чіткої локалізації, нудота, блювота, анорексія, запори, що чергуються з діареєю, обумовленою підвищеною секрецією хлориду натрію в просвіт кишечника. Блювота і діарея посилюють втрату натрію і призводять до розвитку гострої недостатності наднирників. Іноді приєднується виразкове ураження шлунку і дванадцятипалої кишки, спастичний коліт.

Схуднення корелює із ступенем порушення апетиту і функції травного тракту.

Статева дисфункція. Знижена функція статевих залоз. У чоловіків знижується лібідо, розвивається імпотенція.

У жінок з'являється андрогенна недостатність: випадіння волосся на лобку, в пахвових западинах, оскільки в організмі жінки андрогени утворюються тільки в наднирниках, тоді як у чоловіків андрогени синтезуються переважно яєчками. Для жінок також характерне порушення менструального циклу.

Ніктурія є одним із частих симптомів хронічної недостатності наднирників.

Класифікація

По клінічному перебігу:

- 1 - типова форма - різка слабкість, стомлюваність, адинамія, анорексія, схуднення, диспепсичні явища, гіперпігментація шкіри і слизових оболонок.
- 2 - атипів форми:
 - а) мінеральна (по типу гіпоальдостеронізма);
 - б) безпігментна;
 - в) діенцефально-гіпофізарна та ін.

По ступеню тяжкості:

Легка форма (самопочуття задовільне, працездатність збережена, систематична замісна гормональна терапія не потрібна, достатньо дієтичної корекції - додавання кухонної солі, обмеження продуктів із високим вмістом калія, а також прийом аскорбінової кислоти);

Средньотяжка форма (для досягнення клінічного ефекту, відновлення порушених обмінних процесів, зменшення пігментації та адинамії, нормалізації артеріального тиску і маси тіла, відновлення працездатності необхідна замісна гормональна терапія - глюкокортикоїди кортизон, гідрокортизон, преднізолон та ін.);

Важка форма - в анамнезі аддисонічні кризи; клінічний ефект досягається тільки за допомогою постійної замісної терапії глюкокортикоїдами в поєднанні з мінералокортикоїдами.

Додаткові дослідження

Клінічний аналіз крові - анемія, часто складного генезу - залізодефіцитна, В₁₂- і фолієводефіцитна, гіпорегенераторна. Можливі еозинофілоцитоз, відносний лімфоцитоз, іноді лейкопенія.

Біохімічні дослідження - зниження рівня глюкози в крові натщесерце. При проведенні глюкозотолерантного тесту - плоска глікемічна крива із вираженою гіпоглікемічною фазою. Знижена толерантність до інсуліну - виражене падіння рівня глюкози в крові.

Порушення балансу електролітів. Дефіцит глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів є причиною надмірного виділення натрію з сечею, і рівень його в крові знижується до 110 ммоль/л, хлоридів – нижче 98,4 ммоль/л, а концентрація калія підіймається вище 5 ммоль/л. Підвищений коефіцієнт натрій/калій.

Іноді підвищений вміст кальцію в сироватці до 4,2 ммоль/л. Гіперкальціємія в таких випадках поєднується із гіперкальційурією, спрагою, поліурією і гіпостенурією. Абсорбція кальцію в кишечнику і його вихід із кісток збільшуються. Нормалізація кальцієвого обміну відбувається при адекватній замісній терапії.

Спостерігаються порушення функції нирок: знижується швидкість клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, підвищується рівень креатиніну в сироватці крові.

Типова гіпоальбуміємія, іноді також гіпопротеїнемія.

Порушення гормонального фону.

Рівень АКТГ підвищується при первинній недостатності наднирників і знижується вміст АКТГ при вторинній недостатності. Порушується добовий ритм секреції АКТГ - високий рівень вранці, і ввечері.

Прямим підтвердженням гормональної недостатності кори наднирників є визначення флюорогенних кортикостероїдів у плазмі. Якщо рівень кортикостероїдів в крові, узятій в 8-10 ч ранку, менше 170 нмоль/л (6 мкг/100 мл), то діагноз недостатності наднирників не викликає сумніву. Знижується вміст у крові кортизола, кортикостерона, альдостерону.

Знижується екскреція 17-ОКС і 17-КС із сечею.

Більш достовірно відображає функціональний стан наднирників проведення стимулюючих тестів.

- Короткочасна проба із АКТГ Після визначення рівня флюорогенних кортикостероїдів або кортизола в плазмі крові внутрішньом'язово або внутрішньовенно вводять 0,25 мг (25 ОД) синтетичного АКТГ (синактен). Через 30 хв. концентрація кортикостероїдів досліджується знову. Якщо функція кори наднирників не порушена,

спостерігається не менш ніж дворазове підвищення кортикостероїдів у крові обстежуваного. Негативна проба (немає збільшення вмісту гормонів у крові) свідчить про зниження функції наднирників. Пробу із синактеном доцільно поєднувати із лікуванням преднізолоном, оскільки він не заважає визначенню флюорогенного кортизола.

Тривала стимулююча проба із АКТГ характеризує потенційні резерви кори наднирників, використовується для диференціальної діагностики первинної і вторинної недостатності наднирників. Препарат пролонгованої дії депо-синактен (1 мг) вводять парентерально (внутрішньом'язово). Через 1, 4, 8 і 24 год після введення депо-синактена визначають рівень кортикостероїдів у плазмі крові. При первинній недостатності наднирників у всіх пробах рівень кортизола буде низьким. При вторинній недостатності через 4 год. рівень кортизола підіймається до 700 нмоль/л (25 мкг/100 мл) і вище. Щоб уникнути гострої недостатності наднирників цю пробу потрібно проводити, не перериваючи замісної терапії преднізолоном.

При підозрі на гостру недостатність наднирників хворому одночасно із введенням синактена починають інфузію розчину преднізолону (30-60 мг) і періодично 1 раз на годину досліджують в крові концентрацію флюорогенного кортизола. Якщо через 4-6 год. вона залишається низькою, можна говорити про недостатність наднирників.

Проба із лізин-вазопресином. Виконують внутрішньовенну інфузію 4 ОД лізин-вазопресина протягом 2-х годин. У нормі рівень кортикостероїдів крові повинен підвищитися у 3-3,5 рази у порівнянні з початковим. Лізин-вазопресин нерідко викликає нудоту, посилену кишкову перистальтику і часті позиви на дефікацію. Проба протипоказана при ішемічній хворобі серця.

Інсулінотолерантний тест. Проводиться шляхом внутрішньовенного введення простого інсуліну в дозі 0,1 ОД на 1 кг маси тіла. Методика виконання тесту і його інтерпретація аналогічні пробі з АКТГ. Інсулінова проба протипоказана особам із ішемічною хворобою серця, епілепсією, пацієнтам із початково низьким рівнем флюорогенних кортикостероїдів у крові (нижче 170 нмоль/л).

Для діагностики гіпоальдостеронізму проводиться визначення концентрації альдостерону в плазмі крові або його екскреції з сечею. Більш достовірно, ніж одномоментне визначення рівня альдостерону, оцінити його баланс в організмі дозволяють фармакодинамічні тести.

Проба з ангіотензином. Специфічним стимулятором секреції альдостерону є ангіотензин. 0,5 мг ангіотензину в 50-100 мл ізотонічного розчину хлориду натрію або глюкози вводять внутрішньовенно краплинно протягом 50-60 хвил під постійним контролем артеріального тиску. Відсутність підвищення концентрації альдостерону в кінці інфузії вказує на гіпоальдостеронізм.

Проба з низькосольовою дієтою застосовується для виявлення прихованої недостатності секреції альдостерону. Визначення альдостерону при первинній хронічній недостатності наднирників показує, що рівень альдостерону в крові може бути в нормі або знижений, тоді як вміст реніна підвищений у зв'язку із зниженням об'єму плазми [51].

Візуалізація наднирників.

Комп'ютерна томографія, ангіографія, ультразвукова ехографія, радіоізотопне сканування дозволяють визначити топографічні зміни наднирників і характер патологічного процесу (рис. 4), що викликав їх функціональну неповноцінність. Рентгенографія області нирок дозволяє в деяких випадках виявити кальцифікацію у області наднирників.



Рис. 4. Топографічна анатомія наднирників (за даними КТ).

Іноді застосовують черезшкірну аспіраційну біопсію наднирників.

Зміна ЕКГ обумовлена метаболічними і електролітними порушеннями. Звичайно виявляється високоамплітудний загострений зубець Т, який в окремих відведеннях може навіть перевершувати по висоті найбільший зубець комплексу QRS. Можливе уповільнення предсердно-шлуночкової або внутрішньошлуночкової провідності.

Імунологічні дослідження

Виявлений специфічний маркер – аутоімунного адреналіта - антитіла до надниркового ферменту 21-гідроксилази (P450c21). Характерні високі титри антитіл до антигенів наднирників, порушення показників клітинного імунітету при аутоімунному характері процесу.

Диференціальну діагностику необхідно проводити між первинною і вторинною недостатністю наднирників, а також із захворюваннями, що характеризуються гіперпігментацією, артеріальною гіпотензією і шлунково-кишковими розладами.

При вторинній недостатності наднирників гіпофізарного походження, на відміну від первинної, спостерігаються блідість шкіри, ознаки ендокринної недостатності - гіпотиреоз, гіпогонадізм, недостатній ріст і знижений рівень кортикотропіну у плазмі крові.

На відміну від гіпофізарної недостатності, при полігландулярній недостатності аутоімунного походження в крові хворих визначаються органі специфічні аутоантитіла.

Гіперпігментація може бути спадковою, національною або спричиненою індивідуальною чутливістю до сонячних променів. Вона спостерігається також при пелагрі, дерматоміозиті, склеродермії, при метастазах меланоми, цирозах печінки, гемохроматозі, при тривалому вживанні препаратів, що містять миш'як, срібло, золото, вісмут.

Гемохроматоз характеризується відсутністю гіперпігментації на слизових оболонках і характерним відкладенням гемосидерина в потових залозах, наявністю пігментного цирозу печінки і цукрового діабету, сіро-коричневою пігментацією шкіри.

Порфірія також супроводжується генералізованою коричневою пігментацією, проте характерна наявність великої кількості уропорфірина в плазмі, сечі та калі.

Отруєння солями важких металів (миш'як, цинк, свинець, ртуть та ін.) можуть супроводжуватися пігментацією шкіри і краю ясен, але пігментація слизових оболонок відсутня.

Місцева пігментація зустрічається при виразковому коліті, цирозі печінки, меланосаркомі, пігментно-сосочковій дистрофії шкіри (acanthosis nigricans),

нейрофіброматозі.

При пелагрі на пігментованих ділянках шкіри, які на кінцівках мають вигляд шарпеток і рукавичок, виявляються ознаки дерматиту. Крім того, при цьому захворюванні постійно зустрічаються діарея і деменція.

Слід враховувати расову приналежність хворого, а також можливість наявності сонячної засмаги. Порівняно часто приховано перебігаюча хронічна недостатність наднирників під впливом надмірної сонячної радіації переходить в клінічно виражену недостатність наднирників.

З гіпотонічною хворобою диференціальний діагноз нескладний і проводиться за допомогою лабораторних тестів.

Анорексія і шлунково-кишкові розлади зустрічаються при захворюваннях органів травлення, вагітності, нефриті, неврастенії.

Зниження маси тіла хворого завжди спостерігається при хронічній недостатності наднирників, тому при диференціальній діагностиці необхідно також мати на увазі захворювання, що супроводжуються схудненням: хронічні інфекції (туберкульоз), синдром малабсорбції, злоякісні новоутворення, лейкемія. Рівень глюкокортикоїдів у крові у цих випадках у нормі або трохи знижений, проте у відповідь на стимуляцію АКТГ реакція не змінена.

Лікування

При гіпокортицизмі дієта повинна бути висококалорійною, містити достатню кількість білків, підвищену кількість кухонної солі (8-10 г на добу) і вітамінів, особливо аскорбінової кислоти.

Ліквідація причинних факторів, що викликали ураження наднирників.

При туберкульозній етіології проводиться протитуберкульозне лікування, при аутоімунних ураженнях лікування передбачає диференційоване застосування імуномодуляторів з урахуванням дефіциту Т-супресорів (тимозин, левомізол та ін.).

Замісна гормональна терапія.

Хворі з первинною хронічною недостатністю наднирників потребують постійного прийому кортикостероїдів. У більшості хворих для цілковитої компенсації достатньо введення тільки глюкокортикоїдів; в деяких випадках необхідне додаткове призначення і мінералокортикоїдів.

Замісна терапія хронічного гіпокортицизму

Можна виділити кілька схем замісної терапії глюкокортикоїдами.

1. З використанням препаратів короткої дії:

А. дворазовому режимі: гідрокортизон - 20 мг вранці і 10 мг після обіду (або кортизон-ацетат 25 мг і 12,5 мг відповідно);

Б. Триразовий режим: гідрокортизон - вранці 15-20 мг, після обіду 5-10 мг, ввечері 5 мг (або кортизон-ацетат 25 мг, 12,5 мг, 6,25 мг відповідно).

2. З використанням препаратів середньої тривалості дії:

Преднізолон - 5 мг вранці і 2,5 мг після обіду

3. З використанням препаратів тривалої дії:

Дексаметазон - 0,5 мг в день одноразово (пізно на ніч або вранці)

4. Всілякі комбінації перерахованих глюкокортикоїдів

При легкому ступені хронічної надниркової недостатності кортизон застосовується в дозі 12,5-25 мг на добу у поєднанні з аскорбіновою кислотою по 1,0-1,5 г на добу під час їжі.

При середньотяжких і тяжких формах хронічної надниркової недостатності додатково до глюкокортикоїдів призначають мінералокортикоїди - флудрокортизон (кортинеф, флоринеф) застосовують по 0,05-0,1 мг один раз на день в період субкомпенсації і 2-3 рази на день в період декомпенсації захворювання.

Об'єктивними критеріями ефективної дії глюкокортикоїдів є: збільшення маси тіла, зникнення або зменшення диспепсичного синдрому, зменшення пігментації шкірних покривів та слизових оболонок, поліпшення або відновлення толерантності до глюкози.

Лабораторними показниками ефективної дії мінералокортикоїдів є підвищення вміст натрію і зниження калію в плазмі крові.

Після видалення однієї надниркової залози з приводу хвороби Іценко-Кушинга гормональні препарати не призначаються, після видалення другої надниркової залози (2-й етап) в першу добу застосовують 75-100 мг водорозчинного гідрокортизону внутрішньовенно краплинно і одночасно внутрішньом'язово по схемі: 1-2-й день - по 50-75 мг кожні 3 години, 3-й день - 50 мг кожні 4-5 годин, 4-5-й день - по 50 мг кожні 5 годин, 6-7-й день - 50 мг через 8 годин, 9-10-й день - по 50 мг 2 рази на день. З 8-9-го дня переходять на пероральне вживання кортикостероїдів, преднізолон призначається по 5-10 мг на добу, або 5 мг вранці у поєднанні з 1 таблеткою кортинефа і 25 мг кортизону в другій половині дня. За наявності гіпертензії замісна терапія гормонами поєднується з гіпотензивними засобами.

При операціях, травмах, інфекціях, стресах дози глюко- і мінералокортикоїдів збільшуються у 2-3 рази у порівнянні з підтримуючою дозою. При появі диспепсичного синдрому пероральне вживання глюко- і мінералокортикоїдів замінюють парентеральним. Хірургічне втручання у хворих на хронічну недостатність наднирників проводять за умови внутрішньовенного введення гідрокортизону (100-200 мг залежно від виду операції). Протягом перших 3-4-х днів післяопераційного періоду гідрокортизон вводять також парентерально, а потім поступово переходять на звичайні дози препаратів замісної терапії.

Хворі не можуть займатися важкою фізичною працею. Оточуючі повинні бути інформовані про необхідність дотримання режиму у виробничих і домашніх умовах. Забороняється вживання алкоголю, прийом барбітурових снодійних, використання лужних мінеральних вод для запивання таблеток, що містять кортикостероїди.

Пацієнти повинні знати, що будь-який стресовий стан (інфекція, фізичне або розумове перенапруження та ін.) вимагає збільшення прийому глюкокортикоїдів. При появі слабкості, нездужання, підвищенні температури, болях у животі, діареї та інших ознаках погіршення стану необхідно негайно звертатися по медичну допомогу [52].

ГОСТРА НЕДОСТАТНІСТЬ НАДНИРНИКІВ

Гостра недостатність наднирників - синдром, що розвивається внаслідок різкого зниження або повного виключення функції кори наднирників.

Етіологія

Синдром Уотерхауса-Фрідеріксена – первинна гостра недостатність кори наднирників.

Синдром Уотерхауса-Фрідеріксена, як і первинна хронічна недостатність кори наднирників, пов'язаний з руйнуванням їх кори. Оскільки деструктивний процес в цьому випадку протікає більш інтенсивно (звичайно це крововилив у наднирники, рідше гостра ішемія наднирників), синдром недостатності наднирників розвивається раптово, без попередньої стадії хронічного дефіциту кортикостероїдів.

Причиною може бути внутрішньоутробний крововилив у наднирники під час важких або ускладнених пологів, крововилив у наднирники при менінгококовій або іншій тяжкій септичній інфекції, при синдромі гострої диссемінованої внутрішньосудинної коагуляції, а також внаслідок гострого тромбозу судин наднирників.

Гостра недостатність наднирників зрідка ускладнює деякі системні захворювання (вузликосий периаартеріїт, системний червоний вовчак та ін.). Наявність в цих умовах крововиливу в наднирники або їх гостра ішемія обумовлені тромбозом центральної вени наднирників або (надзвичайно рідко) тромбозом або емболією численних дрібних артеріальних судин наднирників.

Аддісонічний криз - гостра декомпенсація первинної хронічної недостатності наднирників (хвороби Аддісона).

Гостра недостатність кори наднирників може бути ускладненням первинної або вторинної хронічної недостатності при неадекватній замісній терапії, зниженні дози або відміні глюкокортикостероїдів. Факторами, що провокують аддісонічний криз, можуть бути

стресові ситуації: гострі інфекції, інтоксикації, оперативне втручання, вагітність.

Адрісонічний криз розвивається поступово, на протязі кількох днів. При латентній хронічній недостатності наднирників кризи виникають на фоні стресів. Передвісники кризу: посилення астенизації хворого, втрата ваги, зростання гіперпігментації та гіпотонії, болі в суглобах і м'язах.

Двостороння адреналектомія з приводу хвороби Іценко-Кушинга, глюкокортикостероми.

Гостра недостатність наднирників після двосторонньої адреналектомії розвивається внаслідок неадекватної замісної терапії кортикостероїдами або у разі використання протипоказаних препаратів, зокрема, снодійних із групи барбітуратів, які прискорюють розпад кортикостероїдів у печінці.

Вроджена аплазія наднирників

Гостра недостатність наднирників, пов'язана з вродженим порушенням ферментних систем в наднирниках або із зміною чутливості до АКТГ наднирників, звичайно розвивається в дитячому або ранньому дитячому віці.

Синдром Дебре-Фібгера - вроджена форма гіперплазії кори наднирників, її сільвтрачаюча форма, пов'язана з ферментним дефектом гідроксилювання стероїдного кільця в положенні 21. При цьому захворюванні розвивається дефіцит глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів, що супроводжується вираженими метаболічними (головним чином електролітними) порушеннями.

Синдром Шепарда розвивається на 2-му році життя і характеризується неповноцінною секреторною реакцією наднирників на ендогенну стимуляцію АКТГ - вроджена надниркова ареактивність. Клінічно синдром проявляється астенизацією, гіперпігментацією шкіри, м'язовою слабкістю і адинамією. Під дією різних провокуючих (стресових) чинників, а іноді спонтанно може розвиватися гострий пароксизм, що характеризується невпинною блювотою, гіпотонією, судомами і комою. Синдром є рідкісним патологічним станом.

Метастази пухлини в наднирники.

Дисфункція кори наднирників при стресових станах.

Синдром відміни на фоні тривалої кортикостероїдної терапії.

Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної області з дефіцитом АКТГ: гіпопітуїтарний синдром, синдроми Шмідта, Симондса, Шиена, стан після видалення аденом гіпофіза, променевої терапії гіпофіза, при хворобі Іценко-Кушинга, пролактиномах.

Захворювання ЦНС: пухлини головного мозку, краніофарингіоми, базальний менінгіт, енцефаліт, гліоми очного нерва.

Адреногенітальний синдром сільвтрачаюча форма.

Ізольована недостатність секреції альдостерону.

Патогенез

Різкий дефіцит глюкокортикоїдів, мінералокортикоїдів.

Зниження вмісту кортизола спричиняє: зниження адаптації та опірності організму; порушення всіх видів обміну речовин: уповільнення глюконеогенезу із білків і жирів, гіпоглікемію; зниження утилізації білків; зниження вмісту глікогену в печінці та м'язах.

Зниження рівня альдостерону спричиняє: зниження реабсорбції натрію в нирках із збільшенням втрати натрію і хлора з сечею; уповільнення всмоктування хлориду натрію через кишечник і втрату натрію і рідини через ШКТ.

Розвивається важка дегідратація, зневоднення внаслідок втрати позаклітинної рідини. Відбувається вторинний перехід води із позаклітинного простору в клітину. Знижується об'єм циркулюючої плазми, розвивається шок.

Порушується електролітний баланс: гіпохлоремія з невпинною блювотою, профузним проносом; затримка калія в організмі з підвищенням вмісту калія в клітинах, міжклітинній рідині, крові із зниженням скорочувальної здатності міокарду.

Клінічні прояви

Найбільш характерними клінічними ознаками адрісонічного кризу є нудота,

блювота, різка м'язова слабкість, висока температура, серцево-судинні розлади, діарея, абдомінальний синдром і порушення психіки. Вираженість окремих симптомів мінлива, що обумовлює різноманітність клінічних форм кризи.

Ураження нервової системи - загальмованість, оглушеність, галюцинації, делірій, кома. Характерні адинамія, загальна слабкість, м'язова слабкість, поступове затемнення свідомості. Парестезії, порушення глибокої та поверхневої чутливості обумовлені гіперкаліємією. Клонічні судоми спричинені тяжкою дегідратацією. Менінгіальні симптоми формуються при виникненні набряку мозку. Акроціаноз, профузний піт, похолодіння кінцівок, гіпертермія, деякі абдомінальні та психічні симптоми певною мірою пов'язані з підвищенням активності симпатико-адреналової системи.

Ураження серцево-судинної системи - Виражене зниження артеріального тиску є провідним клінічним симптомом гострої недостатності наднирників. Гіпотонія найчастіше носить характер колапсу або кардіоваскулярного шоку, резистентного до стандартної протишокової терапії, не усувається катехоламінами, що свідчить про відсутність їх дефіциту навіть при тотальній адреналектомії. Виражена стійка гіпотонія до 0 мм спричинена гіпореактивністю судинної стінки на ендогенних катехоламінів. Порушення ритму обумовлене гіперкаліємією, може проявлятися фібриляцією шлуночків. Гостра серцево-судинна недостатність проявляється малим, м'яким пульсом, глухістю тонів серця, зменшенням розмірів серця. На ЕКГ: зниження вольтажу, ST нижче від ізолінії, T сплющений, негативний або двофазний, уповільнення провідності міокарду – подовження інтервалів PQ, QRS.

Ураження шлунково-кишкового тракту - нудота, невпинна блювота, діарея (іноді профузні проноси), сильні болі в животі, метеоризм, зменшення перистальтичних шумів, симптоми роздратування очеревини. Різкі болі в животі, що симулюють гострий живіт, можуть бути викликані спазмами гладких м'язів, підвищеною перистальтикою (кишкові або жовні коліки). Характерне зниження апетиту аж до анорексії. Можливий запах ацетону з рота.

Дисфункція нирок

Зниження клубочкової фільтрації з накопиченням сечовини, залишкового азоту. Тотальна дегідратація. Спостерігається зниження тургора шкіри і внутрішньоочного тиску. Формуються ознаки згущення крові, можлива гіпертермія центрального генезу.

Клінічні варіанти гострої надниркової недостатності:

Серцево-судинний - домінують колапс, гіпотонія, прояви серцево-судинної недостатності. Ціаноз, гіпотермія, глухість тонів, пульс слабого наповнення.

Шлунково-кишковий - домінують відраза до їжі, нудота, блювота, нерідко невпинна блювота, пронос, болі в животі розлитого спастичного характеру, симптоматика "гострого живота".

Нервово-психічний - розвивається набряк мозку: переважає адинамія, астения, депресія, підвищена нервова збудливість, марення із зоровими галюцинаціями. Можливі менінгеальні симптоми, епілептичні судоми. Поступово порушується свідомість: загальмованість, затемнення свідомості, ступор. Ефективно усуває судоми флудрокортизон.

Синдром Уотерхауса-Фрідеріксена розвивається швидко, за декілька годин, перебігає блискавично. Особливості клінічних проявів синдрому Уотерхауса-Фрідеріксена: різкі головні болі, виражене нервове збудження, судоми, озноб, гіпертермія, дегідратація. Сильні болі в животі. Задишка, ціаноз, тяжкий колапс із падінням температури, набряк легень. Типові поширені зливні петехіальні висипання на шкірі.

Лабораторне підтвердження діагнозу

Гіпоглікемія, можливе підвищення вмісту кетонових тіл. Порушення електролітного балансу: гіперкаліємія (більше 5 ммоль/л); гіпонатріємія (менше 140 ммоль/л); гіпохлоремія (менше 90 ммоль/л); співвідношення натрій/калій перевищує 20. Підвищення вмісту сечовини, залишкового азоту. Ацидоз, зниження лужного резерву крові. Ознаки згущення крові в гемограмі: підвищення рівня гемоглобіну, лейкоцитоз, еозинофілія, прискорене ШОЕ.

У сечі: ацетон, протеїнурія, циліндрурія (гіалінові, зернисті циліндри), лейкоцитоз, мікрогематурія.

Лікування

1. Замісна терапія глюко- і мінералокортикоїдами.

Основним лікувальним заходом після встановлення діагнозу гострої недостатності наднирників є масивна кортикостероїдна терапія. Переважно використовують водорозчинні препарати гідрокортизону (кортизола), обов'язково методом внутрішньовенної інфузії.

Спочатку негайно одночасно вводять у вену 100 мг гідрокортизону гемісукцината.

Протягом доби внутрішньовенно краплинно вводять додатково 300-400-600 мг гідрокортизону гемісукцината разом з інфузією ізотонічного розчину хлориду натрію і 5% розчину глюкози.

Одночасно з внутрішньовенним введенням глюкокортикостероїдів бажане внутрішньом'язове введення суспензії гідрокортизону ацетату (для створення стабільного м'язового депо). Спочатку вводять по 50-100 мг, потім повторюють ін'єкції кожні 4-6 годин по 50-75 мг гідрокортизону.

При наднирковій комі добова доза кортикостероїдів підвищується до 800-1500 мг.

При зниженні добової дози гідрокортизону нижче 100 мг, додатково до інфузії кортизону з метою підвищення артеріального тиску рекомендується призначати мінералокортикоїди (кортинефф).

Не дивлячись на те, що поряд із ураженням кори наднирників до патологічного процесу залучається і його мозковий шар (особливо при туберкульозному або іншому деструктивному ураженні наднирників), недостатності катехоламінів немає – тому не використовують гормони мозкового шару наднирників адреналін або норадреналін.

Після досягнення АТ 100 мм рт. ст. дозу гідрокортизона, що вводиться внутрішньовенно, знижують до 50-75 мг на одне введення.

2. Усунення дегідратації та гіпоглікемії.

У поєднанні з гормональною терапією проводиться внутрішньовенна інфузійна терапія, спрямована на корекцію наявних порушень водно-електролітного, вуглеводного і білкового обміну.

У першу добу об'єм внутрішньовенних інфузій складає 3-4 л, протягом перших 2 годин вводять до 2-х літрів розчинів.

Використовують ізотонічний розчин хлориду натрію, розчин Рінгера, 5% розчин глюкози для усунення гіпоглікемії та інші розчини, необхідні для корекції водно-електролітних порушень.

3. Відновлення електролітного балансу.

Особливу увагу слід звертати на адекватну корекцію під ретельним лабораторним контролем електролітних порушень, оскільки при гострій недостатності наднирників наявна гіперкаліємія дуже небезпечна внаслідок підвищеної чутливості міокарду до надлишку калія і схильності до розвитку важких порушень збудливості та провідності, аж до фібриляції шлуночків. Необхідний моніторинг ЕКГ.

Не дивлячись на те, що вміст натрію в сироватці крові звичайно різко знижений, переливання гіпертонічного розчину не показане, за винятком тих окремих випадків, коли в крові значно підвищена концентрація калія. Рекомендують пити підсолену воду (10 г на 1 л). Можливе внутрішньовенне краплинне введення 20-30 мл 10% розчину натрію хлориду.

Для усунення гіперкаліємії внутрішньовенно вводять 30-40 мл 40% глюкози і 20 мл 10% розчину кальцію глюконата, при недостатньому ефекті - 30 мл 10% натрію хлориду.

4. Введення кровозамінних розчинів.

Стабілізації АТ сприяє збільшення ОЦК за допомогою введення 200 мл 20% розчину альбуміну, 400 мл свіжозамороженої або нативної плазми, поліглюкіна або реополіглюкіна. Рекомендують внутрішньовенне краплинне введення препаратів амінокислот (неоальвезин, поліамін, амінозол) по 400-600 мл. Об'ємне співвідношення перерахованих

розчинів залежить від динаміки клінічного статусу і даних лабораторного контролю.

З 2-го дня лікування необхідна кількість рідини вводиться перорально. Добова доза кортизола при цьому знижується до 100-150 мг, а на 3-й день – до 50-75 мг, препарати вводять внутрішньом'язово. У цей період, якщо мінералокортикоїдна дія вказаних доз кортизола виявляється недостатньою, слід додати гормони власне мінералокортикоїдної дії - фторгідрокортизон (кортинеф, флоринеф) у дозі 0,05-0,2 мг на день.

Згодом хворих переводять на пероральні препарати. Після усунення надниркового кризу хворих на хронічну недостатність наднирників поступово переводять на початкові дози замісної терапії.

Етіотропне лікування - спрямоване на усунення причини недостатності наднирників (антитоксична, протишокова, гемостатична, антибіотикотерапія та інш.). Симптоматичне лікування полягає в призначенні кардіотропних, аналептичних, седативних, вітамінних та інших препаратів за показаннями [53].

СИНДРОМ КУШИНГА (кортикостерома)

Синдром Кушинга (Ценка-Кушинга)- гіперкортицизм, обумовлений первинною пухлиною кори наднирників, що продукує глюкокортикостероїди (глюкокортикостеромаю). Найчастіше кортикостероми локалізовані в наднирниках, іноді ектоповані у інші органах (легені, бронхи, підшлункову залозу та інш.) [54].

Клінічна картина

- Ожиріння
- Артеріальна гіпертонія
- Ураження нирок: гломерулонефрит з альбумінурією та гематурією
- Шкірні зміни – гіперкератоз, трофічні порушення: пігментні плями, стрії (рис. 5)
- Стероїдна міопатія
- Остеопороз хребта, –риб'ї хребці||
- Порушення кальцієвого обміну
- Порушення вуглеводного обміну
- Порушення толерантності до вуглеводів виявляють у 50-90% хворих. Стероїдний діабет, спричинений надлишком глюкокортикоїдів, спостерігається у 10-20% хворих, відрізняється резистентністю до інсуліну, дуже рідкісним виявленням кетоацидозу і порівняно легко регулюється дієтою і призначенням бігуанідів.
- Інволюція лімфоїдної тканини
- Кортикостероїди пригнічують специфічний імунітет, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту і до утворення трофічних виразок, гнійничкових уражень шкіри, хронічного пієлонефриту. Високий ризик приєднання сепсису.
- Порушення статевої функції: у дітей – раннє з'явлення вторинних статевих ознак, у жінок – аменорея, беспліддя, гіпотрофія матки та молочних залоз.
- Психоемоційні порушення
- Астенодінамічний синдром: дратівливість, погіршення пам'яті, забудькуватість, зниження інтересу до оточуючих, схильність до депресії. Характерні іпохондричні стани. Порушується сон. Можуть виникнути епілептиформні напади, психози. У неврологічному статусі виявляються зміни, характерні для дієнцефально-спінального синдрому - сегментарний тип розладів чутливості, парези проксимальних відділів кінцівок.
- Схильність до тромбоутворення.

Діагностика

Зміна гормонального фону. Рівень кортизола в сироватці крові підвищений у 5-7 разів при використанні високочутливих методів дослідження. Нормальний рівень у сироватці крові для дітей старше 1 року і дорослих на 7-9-у години ранку становить 250 - 650 нмоль/л.

Різко знижений вміст АКТГ. Нормальний рівень у сироватці крові АКТГ у дорослих вранці о 8-ій годині - 5,5-24,6 пмоль/л, ввечері о 18-ій – 0,2-6,0 пмоль/л.



Рис. 5. Стрії на передній поверхні живота.

Різко підвищений рівень 17-ОКС (оксикортикостероїдів), що визначаються спектрофотометричним методом, до складу яких входять кортизол, кортизон, їх метаболіти.

17-кетостероїди (17-КС) сечі - андростанові стероїдні гормони кори наднирників і продукти обміну тестостерону. 17-КС сечі відображають групу слабкодіючих андрогенів. У чоловіків близько 2/3 загальної кількості 17-КС надходить із наднирників і 1/3 - з яєчок. У жінок джерелом 17-КС практично повністю є наднирники, лише мізерна кількість надходять з яєчників. При гіперкортицизмі вміст 17-КС може бути підвищеним або нормальним.

Значно підвищується секреція метаболітів андрогеноактивних кетостероїдів – етіохоланолон, дегідроепіандростерона, андростерона. Збільшується коефіцієнт етіохоланолон/андростерон.

Функціональні проби

Стимулюючі функціональні проби передбачають введення фармакологічних препаратів, що стимулюють наднирники – синактена, кортикотропіна, метопірона. Після введення одного із стимуляторів визначають зміну рівня кортизола крові або 17-ОКС в сечі. При синдромі Іценко- Кушинга (пухлина наднирників, глюкокортикостерома) рівень кортизола і 17-ОКС не змінюється - "глухі" наднирники, пухлина продукує гормони в своєму власному темпі.

Функціональна проба, що пригнічують продукцію ендогенних кортикостероїдів - проба із дексаметазоном (по 2 мг кожні 6 годин протягом двох діб. При синдромі Іценко-Кушинга продукція гормонів пухлиною залишається незмінною (проба негативна).

Візуалізація ураження наднирників

Застосовуються ультразвукове сканування наднирників або сцинтиграфія наднирників (радіоізотопне сканування з холестерином, міченим радіоактивним ізотопом). Застосовують рентгенологічні дослідження наднирників - ангиографія, оксигеносупрарентгенографія, комп'ютерна томографія, ЯМР-томографія.

При синдромі Кушинга (глюкокортикостеромі) виявляється гіперплазія одного наднирника (рис. 6), що уражений пухлиною, та компенсаторна атрофія другого наднирника. При роздільній катетеризації вен наднирників вміст гормонів у правій і лівій вені буде різним.

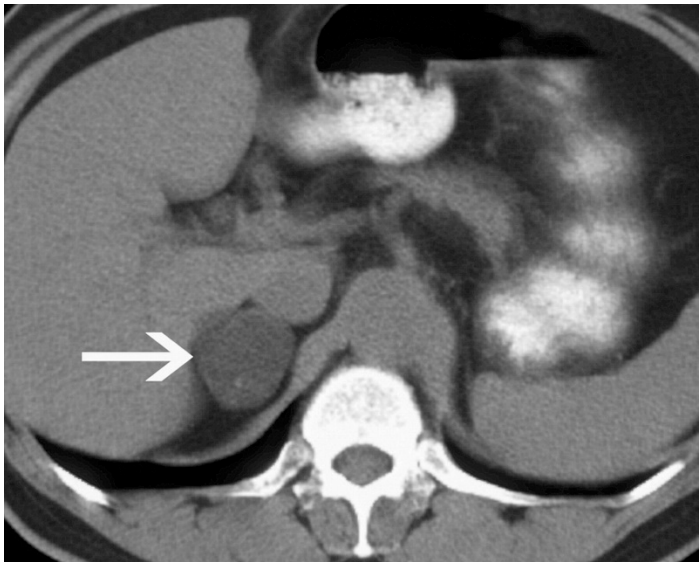


Рис. 6. Аденома наднирника за даними КТ.

Найбільш інформативним диференціально-діагностичним тестом є ангиографія із селективним забором крові з вен наднирників для визначення вмісту в них кортизола. При вторинній двосторонній гіперплазії наднирників вміст кортизола в крові вен наднирників підвищений з обох боків, при пухлинах – значно підвищений на стороні пухлини і знижений або нормальний з протилежної сторони.

Комп'ютерна томографія дозволяє виявити ектоповані гормонально-активні пухлини.

Диференціальний діагноз

Хвороба Кушинга по клінічних проявах не відрізняється від синдрому Іщенко-Кушинга. Рентгенологічні та радіоізотопні методи дозволяють визначити мікроаденому в області турецького седла. Проби з кортикотропіном, метопіроном, дексаметазоном призводять до зміни вмісту 17-ОКС в сечі, оскільки продукція гормонів залежить від гіпоталамо-гіпофізарних впливів.

АНДРОСТЕРОМА

Гормонально-активна пухлина наднирників, що продуцирує чоловічі статеві гормони. Андростероми локалізовані в наднирниках, іноді ектоповані у іншій наднирниковій тканині (яєчниках і т.п.). У 60% випадків пухлини стають злоякісними та мають метастази. Виникають у молодому віці та у дітей (частіше у дівчат).

Клініка

- Анаболічний ефект: посилення розвитку м'язів, прискорення процесі росту.
- Гіперандрогенія – нізкорослість, зкорочення кінцівок, чоловічий тип тілобудови, атрофія грудних залоз, аменорея, поява вусів та бороди.
- Вірільний синдром: у дівчат - вторинні статеві ознаки по гетеросексуальному типу (прогресуючий гіпертрихозу, збільшення клітора, огрубіння голосу). Виникнення андростероми у жінок викликає прогресуючу дефемінізацію. Хворі набувають чоловічого фенотипу, збільшується клітор, грубіє голос; у хлопчиків – передчасний статевий розвиток поїзосексуальному типу.
- Гіпертонія.
- Порушення вуглеводного обміну.
- Диспластичне ожиріння.

Діагностика

Типовим симптомом гормонально-активної пухлини наднирників є різке підвищення рівня 17-КС у сечі. При інструментальних дослідженнях (пневмосупраренографія, ультразвукове сканування) визначається одностороння пухлина наднирників.

Лікування

Оперативне втручання з наступною замісною терапією стероїдами.

Після оперативного втручання злоякісних пухлин, для профілактики та лікування метастазів, при неоперабельних пухлинах використовується інгібітор кори наднирників – хлодитан (2-4 г на добу на протязі 3-4 міс.). Препарат блокує синтез кортизола, знижує секрецію андрогенів і не впливає на продукцію мінералокортикоїдів.

ПЕРВИННИЙ АЛЬДОСТЕРОНІЗМ (синдром Кона, гіпоренімічний гіперальдостеронізм)

У 1955 р. Конн описав синдром, що характеризується артеріальною гіпертонією і зниженням рівня калія в сироватці крові, розвиток якого пов'язаний з альдостероном (аденомою кори наднирників, що секретує альдостерон).

Первинний гіперальдостеронізм частіше зустрічається у дорослих, найчастіше хворіють жінки (співвідношення 3:1) у віці 30-40 років. Серед дітей частота захворювання у дівчаток і хлопчиків однакова [55].

Основні етіопатогенетичні, клініко-морфологічні варіанти первинного гіперальдостеронізму.

1. Альдостерома (синдром Кона) - альдостеронпродукуюча пухлина наднирників (70% випадків первинного гіперальдостеронізму). Альдостеронпродукуюча аденома кори наднирників, як правило, одностороння, розміром не більше 4 см. Множинні та двосторонні аденоми зустрічаються винятково рідко. Рак наднирників як причина альдостеронізму зустрічається також нечасто - 0,7-1,2%. За наявності аденоми біосинтез альдостерону не залежить від секреції АКТГ.

2. Двостороння гіперплазія наднирників (30% випадків) або множинний аденоматоз кори наднирників (15%): а) ідіопатичний гіперальдостеронізм (гіперпродукція альдостерону, що не пригнічується); б) невизначений гіперальдостеронізм (гіперпродукція альдостерону, що вибірково пригнічується); в) гіперальдостеронізм, що повністю пригнічується глюкокортикоїдами.

3. Альдостеронпродукуюча аденома, що повністю пригнічується глюкокортикоїдами.

4. Карцинома кори наднирників. Порівняно рідко причиною первинного альдостеронізму є злоякісна пухлина коринаднирників.

5. Позанадирковий гіперальдостеронізм (пухлина яєчників, кишечника, щитоподібної залози).

Злоякісні пухлини складають 2-6% всіх випадків.

Клінічні прояви

1. Артеріальна гіпертонія

. Стійка артеріальна гіпертензія іноді супроводжується сильними головними болями в ділянці лоба. Гіпертензія є стабільною, але можлива і наявність пароксизмів. Злоякісна гіпертензія спостерігається дуже рідко.

Гіпертензія не реагує на ортостатичне навантаження (ренінзалежна реакція), резистентна до проби Вальсальви (при проведенні проби АТ не збільшується, на відміну від інших варіантів гіпертоній).

АТ коригується спіронолактонами (400 мг/добу 10-15 днів), як і гіпокаліємія.

2. “Каліопенічна нирка”

Майже у всіх випадках первинний альдостеронізм супроводжується гіпокаліємією внаслідок надмірної втрати калія нирками під впливом альдостерону. Дефіцит калія викликає формування «каліопенічної нирки». Вражається епітелій дистальних відділів ниркових каналців, що у поєднанні з загальним гіпокаліємічним алкалозом спричиняє порушення механізмів окислення і концентрації сечі.

На початкових стадіях захворювання ниркові порушення можуть бути незначними.

1) Поліурія, переважно нічна, досягає 4 л на добу, ніктурія (70% хворих). Поліурія при первинному гіперальдостеронізмі не пригнічується препаратами вазопресина, не зменшується при обмеженні прийому рідини.

2) Характерна гіпоізостенурія - 1008-1012.
3) Можлива транзиторна, помірна протеїнурія.
4) Реакція сечі частіше лужна, що підвищує частоту супутнього пієліту і піелонефритів. Спрага, компенсаторна полідипсія розвиваються як реакція на поліурію. Полідипсія і поліурія в нічний час поряд із нервово-м'язовими проявами (слабкість, парестезії, нападимоплегії) є обов'язковими компонентами гіпокаліємії накопиченням натрію в клітинах).

Набряки не характерні - тільки у 3% хворих із супутнім ураженням нирок або недостатністю кровообігу. Поліурія, накопичення натрію в клітинах не сприяють утриманню рідини в інтерстиціальному просторі.

3. Ураження м'язів

М'язова слабкість, псевдопаралічі, періодичні напади судом різної інтенсивності, спостерігається тетанія, явна або латентна. Можливі сипання м'язів обличчя, позитивні симптоми Хвостека і Труссо. Підвищений електричний потенціал в прямій кишці.

Характерні парестезії в різних м'язових групах.

4. Зміни в центральній і периферичній нервовій системі

Загальна слабкість виявляється у 20% хворих.

Головні болі спостерігаються у 50% хворих, мають інтенсивний характер - обумовлена підвищенням АТ і гіпергідратацією головного мозку.

5. Порушення вуглеводного обміну.

Гіпокаліємія пригнічує секрецію інсуліну, сприяє розвитку зниженої толерантності до вуглеводів (60 % хворих).

Додаткові діагностичні тести

1. Гіпокаліємія

Підвищена екскреція калія з сечею (у нормі 30 ммоль/л).

2. Гіпернатріємія

3. Гіперосмолярність

Специфічна стабільна гіперволемія і висока осмолярність плазми. Підвищення внутрішньосудинного об'єму на 20-75% не змінюється при введенні фізіологічного розчину або альбуміну.

Алкалоз наявний у 50% хворих - рН крові досягає 7,60. Підвищений вміст бікарбонатів крові до 30-50 ммоль/л. Алкалоз поєднується із компенсаторним зниженням рівня хлора в крові. Зміни посилюються при вживанні солі, усуваються спіронолактонами.

4. Порушення гормонального фону

Рівень альдостерону в крові частіше підвищений при нормі 2-16 нг/100 мл до 50 нг/100 мл. Забір крові повинен проводитися при горизонтальному положенні хворого. Підвищений вміст у крові метаболітів альдостерону. Зміна добового профілю секреції альдостерону: визначення рівня альдостерону в сироватці крові о 8-й г ранку та о 12-й г дня. При альдостеромії вміст альдостерону в крові о 12-й г дня нижче, ніж о 8-й г ранку, тоді як при дрібно- або крупновузловій гіперплазії концентрація альдостерону у вказані періоди майже не змінюється або трохи вище о 8-й ранку.

Підвищена екскреція альдостерону з сечею.

Знижена нестимульована активність реніна плазми - кардинальний симптом первинного гіперальдостеронізму. Секреція реніна пригнічується гіперволемією і гіперосмолярністю. У здорових вміст реніна у крові при горизонтальному положенні - 0,2-2,7 нг/мл/година.

Критерій діагнозу синдрому первинного гіперальдостеронізму - поєднання зниженої активності реніна плазми із гіперальдостеронемією. Диференціально-діагностичний критерій від вторинного гіперальдостеронізму при реноваскулярній гіпертензії, хронічній нирковій недостатності, ренінутворюючої пухлини нирки, злякисній артеріальній гіпертонії, коли підвищений і рівень реніна, і альдостерону.

5. Функціональні проби

1. Навантаження натрієм 10 г/добу протягом 3-5 днів. У практично здорових осіб із

нормальною регуляцією секреції альдостерону рівень калія сироватки крові залишиться без змін. При первинному альдостеронізмі вміст калія в сироватці крові знижується до 3-3,5 ммоль/л, різко збільшується екскреція калія з сечею, погіршується стан хворого (різка м'язова слабкість, порушення серцевого ритму).

2. 3-х денна дієта з низьким (20 мекв/добу) вмістом натрію - рівень реніна залишається незмінним, рівень альдостерону може навіть знизитися.

3. Проба з фуросемідом (лазикс). Перед проведенням проби хворий повинен перебувати на дієті з нормальним вмістом хлориду натрію (близько 6 г на добу), протягом тижня не отримувати ніяких гіпотензивних препаратів і протягом 3 тижнів не приймати діуретики. При проведенні проби хворий приймає всередину 80 мг фуросеміда і протягом 3 г знаходиться у вертикальному положенні (ходить). Через 3 г беруть кров для визначення рівня реніна і альдостерону. При первинному альдостеронізмі спостерігається значне підвищення рівня альдостерону і зниження концентрації реніна у плазмі крові.

4. Проба з капотеном (каптоприлом). Вранці у хворого беруть кров для визначення вмісту альдостерону і реніна в плазмі. Потім хворий приймає всередину 25 мг капотена і протягом 2 г перебуває в сидячому положенні, після чого у нього знову беруть кров для визначення вмісту альдостерону і реніна. У хворих із есенціальною гіпертензією, так само як і у здорових, відбувається зниження рівня альдостерону внаслідок пригнічення конверсії ангіотензину I в ангіотензин II. У хворих на первинний альдостеронізм концентрація альдостерону підвищена, відношення альдостерон/ренінова активність більше 50.

5. Спіронолактонова проба. Хворий перебуває на дієті з нормальним вмістом хлориду натрію (6 г на добу) і протягом 3 днів отримує антагоніст альдостерону альдактон (верошпірон) по 100 мг 4 рази на день. На 4-й день в сироватці крові визначають вміст калія, і підвищення його рівня крові більш ніж на 1 ммоль/л у порівнянні з початковим рівнем являється підтвердженням розвитку гіпокаліємії внаслідок надлишку альдостерону. Рівень альдостерону і реніна у крові залишається незмінним. Усувається артеріальна гіпертонія.

6. Проба із неальдостероновими мінералокортикоїдами. Хворий приймає 400 мкг фторкортизолацетата протягом 3 днів або 10 мг дезоксикортикостеронацетата протягом 12 г. Рівень альдостерону в сироватці крові та екскреція його метаболітів із сечею при первинному альдостеронізмі не змінюється, тоді як при вторинному гіперальдостеронізмі – значно зменшується. У окремих випадках спостерігається деяке зниження рівня альдостерону в крові також і при альдостеромах.

7. Тест із ДОКСА. Призначають ДОКСА по 10-20 мг/добу протягом 3 днів. У хворих на вторинний гіперальдостеронізм знижується рівень альдостерону, при синдромі Кону - ні. Рівень глюкокортикостероїдів та андрогенів нормальний.

8. Ортостатична проба (ходіння на протязі 4-х годин). На відміну від здорових, рівень альдостерону парадоксально знижується.

6. Топічна діагностика ураження наднирників

Аденоми-альдостероми мають невеликі розміри, у 80% хворих менше 3 см в діаметрі, частіше розташовуються в лівому наднирнику.

1. Комп'ютерна томографія - найбільш інформативне дослідження з високою чутливістю. У 90% хворих виявляються пухлини діаметром 5-10 мм.

2. Сканування наднирників із I-¹³¹-йод-холестеролом на фоні гальмування глюкокортикоїдної функції дексаметазоном (0,5 мг кожні 4-и години на протязі 4-х днів). Характерна асиметрія наднирників. Чутливість - 85%.

3. Катетеризація вен наднирників із двостороннім селективним забором проб крові та визначення в них рівня альдостерону. Чутливість дослідження підвищується після попередньої стимуляції аденоми синтетичним АКТГ - різко підвищується продукція альдостерону на стороні пухлини. Чутливість дослідження - 90%.

4. Рентгенконтрастна венографія наднирників - чутливість методу 60%: васкуляризація пухлини незначна, розміри малі.

5. Ехографія наднирників.

6. Супраренорентгенографія в умовах пневморетроперитоніума, комбінована із

внутрішньовенною урографією або без неї. Метод інформативний лише при великих пухлинах, частіше псевдонегативні результати. Малі розміри альдостером, розташованих всередині, рідко змінюють контури наднирників.

Диференціальна діагностика

1. Вторинний альдостеронізм (гіперренінемічний гіперальдостеронізм) - стани, при яких підвищене утворення альдостерону пов'язане з тривалою стимуляцією його секреції ангіотензином II. Для вторинного альдостеронізму характерне підвищення рівня реніна, ангіотензину і альдостерону в плазмі крові. Активізація ренін-ангіотензинової системи відбувається внаслідок зменшення ефективного об'єму крові при одночасному збільшенні негативного балансу хлориду натрію. Розвивається при нефротичному синдромі, цирозі печінки у поєднанні з асцитом, ідіопатичних набряках, які часто зустрічаються у жінок в період пременопаузи, застійної серцевої недостатності, ниркового каналцевого ацидозу.

2. Синдром Бартера: гіперплазія і гіпертрофія юкстагломерулярного апарату нирок із гіперальдостеронізмом. Надмірна втрата калія при цьому синдромі пов'язана із змінами у висхідній частині ниркових каналців і первинним дефектом у транспорті хлоридів. Характеризується карликовістю, затримкою розумового розвитку, наявністю гіпокаліємічного алкалозу при нормальному артеріальному тиску.

3. Пухлини, що продукують ренін (первинний ренінізм), включаючи пухлині Вільмса (нефробластома) - вторинний альдостеронізм перебігає з артеріальною гіпертензією. Злоякісна гіпертонія із ураженням судин нирок і сітківки часто поєднується з підвищенням секреції реніна і вторинним альдостеронізмом. Підвищення утворення реніна пов'язане з розвитком некротичного артеріоліта нирок. Після нефректомії зникає як гіперальдостеронізм, так і гіпертензія.

4. Тривалий прийом тіазидових діуретиків при артеріальній гіпертензії спричиняє вторинний альдостеронізм. Тому визначення рівня реніна і альдостерону в плазмі крові необхідно проводити лише через 3 тижні або пізніше після відміни діуретиків.

5. Тривалий прийом контрацептивів, що містять естроген, призводить до розвитку артеріальної гіпертензії, збільшенню рівня реніна у плазмі крові та вторинного альдостеронізму. Збільшення утворення реніна при цьому пов'язане з безпосереднім впливом естрогену на паренхіму печінки і збільшенням синтезу білкового субстрата – ангіотензиногена.

6. Псевдомінералокортикоїдний гіпертензивний синдром супроводжується артеріальною гіпертензією, зниженням вмісту реніна і альдостерона у плазмі крові. Розвивається при надмірному вживанні препаратів гліциррізинової кислоти (гліцирам, гліциринат натрію), що міститься у кореневищах солодки уральської або солодки голої.

7. Синдром Ліддла – спадкове захворювання, що супроводжується підвищеною реабсорбцією натрія в ниркових каналцях із подальшим розвитком артеріальної гіпертензії, зниженням вмісту калія, реніна і альдостерона в крові.

8. Прийом або надмірне утворення дезоксикортикостерону в організмі призводить до затримки натрію, надмірної екскреції калія і гіпертензії. При вродженому порушенні біосинтезу кортизола дистальніше за 21-гідроксилазу, а саме при недостатності 17 α -гідроксилази і 11 β -гідроксилази відбувається надмірне утворення дезоксикортикостерону з розвитком відповідної клінічної картини.

9. Гіпертонічна хвороба із низьким вмістом реніна у плазмі крові (низькоренінова артеріальна гіпертензія) становить 20-25% всіх хворих, що страждають на це захворювання. Застосування інгібіторів стероїдогенезу у хворих на гіпертензію з низьким вмістом реніна призводило до нормалізації артеріального тиску, тоді як у хворих на гіпертензію з нормальним вмістом реніна таке лікування було неефективним. Нормалізація артеріального тиску спостерігалася у таких хворих після двосторонньої тотальної адреналектомії. Можливо, що гіпертензія з низьким вмістом реніна є гіпертензивним синдромом, що розвивається внаслідок надлишку секреції ще не ідентифікованих мінералокортикоїдів.

Лікування

Рекомендується дієта з обмеженням кухонної солі.

Альдостерономи підлягають хірургічному лікуванню - проводиться одностороння адреналектомія або аденомектомія. Обов'язкова передопераційна підготовка антагоністами альдостерону (верошпірон та ін.). Передопераційна терапія дозволяє знизити артеріальний тиск, відновити вміст калія в організмі, нормалізувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, функція якої пригнічується при цьому захворюванні.

При первинному альдостеронізмі у поєднанні з двосторонньою дрібно- або крупновузловою гіперплазією кори наднирників показана двостороння тотальна адреналектомія з подальшою замісною терапією глюкокортикоїдами. У передопераційному періоді таким хворим проводиться лікування гіпотензивними препаратами у поєднанні з верошпіроном. Для профілактики гострої надниркової недостатності при видаленні альдостероми, особливо у випадку двосторонньої адреналектомії, необхідна відповідна терапія глюкокортикоїдами.

При ідіопатичному гіперальдостеронізмі віддають перевагу терапії спіронолактонами і лише при її неефективності рекомендують вдаватися до хірургічного втручання. У хворих на ідіопатичну гіперплазію кори наднирників крім спіронолактонів рекомендується також амілорид по 10-20 мг на добу, показані петльові діуретики (фуросемід). Додаткове вживання блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін) дає позитивний вплив за допомогою пригнічення секреції альдостерону і прямого дилатуючого впливу на артерії.

Препарати вибору - антагоністи альдостерону (верошпірон, альдактон), які блокують периферичні ефекти альдостерону. Систематично використовують високі дози - 200-400 мг/добу. Верошпірон та інші антагоністи альдостерону володіють антиандрогенними властивостями і при тривалому їх застосуванні у чоловіків розвиваються гінекомастія та імпотенція, яка часто спостерігається при дозах верошпірона понад 100 мг на день і тривалості вживання більше 3 міс.

Пригнічують біосинтез альдостерону також еліптен, аміноглютетимід.

Додатково призначають препарати калія, тоді як монотерапія не ефективні.

Дексаметазонзалежні форма гіперальдостеронізму не вимагають оперативного втручання, і, як правило, терапія дексаметазоном у дозі 0,75-1 мг на день призводить до стійкої нормалізації артеріального тиску, обміну калія і секреції альдостерону [55].

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Феохромоцитома (феохромафінома, феохромобластома, хромафінома) - пухлина з клітин хромафінної тканини, що секретує надмірну кількість катехоламінів і/або інших біологічно активних речовин. Гістологічно пухлина феохромоцитомі складається з клітин мозкового шару наднирників, які забарвлюються солями хрому (chromos) в буро-коричневий колір (phaios) внаслідок окислення катехоламінів, що знаходяться в гранулах цитозоля [56].

Клінічні прояви

Клінічна картина обумовлена надмірною секрецією катехоламінів.

Основними симптомами хвороби є артеріальна гіпертензія, гіперметаболізм і гіперглікемія.

Клінічні прояви захворювання дуже різноманітні, феохромоцитома - захворювання "хамелеон".

Клінічні варіанти перебігу феохромоцитомі:

1) пароксизмальна (кризова) форма - в період кризи відбувається різке підвищення артеріального тиску з його нормалізацією в період між нападами;

2) постійна форма (без кризова, стабільна) - протікає без кризів із стабільно високою артеріальною гіпертензією;

3) змішана форма (стабільна з кризами) - характеризується постійним підвищенням артеріального тиску, на тлі якого розвиваються кризи;

4) "німі" пухлини (виявляються при розтині у хворих, що померлих з іншої причини, немали гіпертонії, або при виконанні оперативного втручання).

I. Пароксизмальна форма феохромоцитоми

1. Артеріальна гіпертонія

АТ підвищується протягом декількох секунд, досягаючи рівня 200 мм і більше, до 300- 350 мм. рт. ст. Типове дуже різке підвищення і систолічного, і діастолічного АТ, нерідко на декілька хвилин. Дуже рідко криз розвивається на фоні зниженого АТ або нормотонії. Характерний різкий головний біль, вже під час першого нападу можливий розвиток інсульту.

Вірогідні ознаки феохромоцитоми: молодий вік хворого, тривалість гіпертензії до 2-х років, парадоксальна реакція артеріального тиску на застосування ганліоблокаторів.

2. Кардіальний синдром

Часто мають місце болі у області серця, тахікардія (рідко брадикардія), задишка. Гіперкатехоламінемія, гіпертонія призводять до важких змін у міокарді - на ЕКГ тахікардія, порушення ритму, ішемічно-метаболичні зміни аж до некоронарогенних некрозів. Нерідко симптоматика нагадує інфаркт міокарду - зниження сегменту ST, понижений або негативний T, або високий коронарний T. Частіше на ЕКГ визначається посттахікардіальний синдром (коронарні T у лівих грудних відведеннях). Порушення ритму виявляються при добовому моніторингу - синусова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія, міграція водія ритму.

Можливий феномен Рейно - на шкірі тильної поверхні кистей і стоп, гомілок і передпліч, у області ліктьових і колінних суглобів спостерігається фіолетово-плямисте, багрово-червоне забарвлення шкіри, кінцівки холодні.

3. Абдомінальний синдром є варіантом клінічного прояву катехоламінового кризу. Розвивається симптоматика "гострого живота" - болі в черевній порожнині без чіткої локалізації, не пов'язані з характером і часом їжі, нудота, блювота. Можливе зниження апетиту, легка диспепсія, запори. Найчастіший варіант - болі в епігастрії.

4. Нейровегетативний синдром

Типова виражена вегетативна реакція - профузне потовиділення, відчуття страху, виражене внутрішнє занепокоєння, тремор, нудота, раптова блідість шкіри. Кризи, обумовлені переважним виділенням норадреналіну, відрізняються поступовим, але тривалим підйомом АТ з менш вираженими вегетативними симптомами.

У момент кризу в периферичній крові спостерігається гіперглікемія, нейтрофільний лейкоцитоз.

5. Симптоми гіперметаболізму і порушення вуглеводного обміну обумовлені надлишком секреції адреналіну, який активує глікогеноліз у печінці і м'язах, гальмує гіпоглікемічну дію інсуліну, стимулює ліполіз у жировій тканині.

У хворих на феохромоцитому часто виявляються порушення толерантності до вуглеводів. У 10% випадків розвивається цукровий діабет, у половини з них - інсулінозалежний (катехоламіни в цілому пригнічують секрецію інсуліну). Часто спостерігається схуднення на 6-10 кг, а іноді до 15% і більше від ідеальної маси тіла. Прояви гіперметаболізму (підвищений основний обмін, тахікардія, пітливість, діарея, схуднення) не пов'язані з порушенням функції щитоподібної залози [57].

Катехоламіновий криз при феохромоцитомі виникає раптово, симптоматика розгортається дуже швидко. Кризи частіше розвиваються спонтанно, можливі провокуючі фактори: різка зміна положення тіла, фізичне або емоційне перенапруження, пальпація черевної порожнини, інвазивні дослідження, пологи (дуже небезпечні), екстракція зуба, операція, травма, прийом алкоголю або ліків (гістамін або деякі анестетики). Пальпація черевної порожнини під контролем АТ як діагностичний тест не практикується - можуть виникнути важкі кризи.

Виявляється головним болем, порушенням зору, пітливістю, занепокоєнням, відчуттям страху, дратівливістю, тремором, серцебиттям, задишкою, нудотою, блювотою, болем у животі, грудях, зблідненням або почервонінням обличчя. Криз може бути причиною

смерті, яка настає внаслідок крововиливу в мозок, фібриляції шлуночків або гострої серцевої недостатності з набряком легень.

Напад припиняється так само раптово і швидко, як і розпочинається. Артеріальний тиск повертається до початкових величин або навіть стає нижчим за них. Блідість шкірних покривів змінюється почервонінням, іноді спостерігаються профузне потовиділення і надмірна секреція слинних залоз. Виділяється до 5 л світлої сечі з низькою відносною щільністю. Після нападу хворі відзначають сонливість, "прилив теплої хвилі" до кінцівок, потепління і почервоніння шкіри, тривалий час зберігається загальна слабкість, розбитість.

Катехоламіновий криз супроводжується гіперглікемією. В період кризи спостерігається лейкоцитоз $1,0-3,0 \times 10^6$ з еозинофілією і лімфоцитозом.

Катехоламіновий шок - найбільш важке ускладнення феохромоцитомі, розвивається у 10% хворих, обумовлений раптовою зміною чутливості адренорецепторів і порушенням механізмів інактивації катехоламінів. Крім основних симптомів катехоламінового кризу, виражених у найбільш гострій формі, розвивається якісно новий стан - синдром "некерованої гемодинаміки": часта і безладна зміна епізодів гіпер- і гіпотензії, які погано або взагалі не підлягають терапевтичній корекції. Тенденція до гіпотензії - передвісник летального результату, не усувається пресорними амінами, стероїдами, серцевими глікозидами, іншими протишоковими заходами. Зрідка спостерігаються самостійні (спонтанні) сприятливі результати. Лікування: консервативне (альфа-адреноблокатори) і хірургічне за життєвими показаннями, при неефективності медикаментозної терапії на протязі 3-4 годин.

II. Постійна форма феохромоцитомі

Клінічні прояви поліморфні, часто не відрізняються від артеріальної гіпертонії іншого генезу. Стійка гіпертензія без кризів - дуже рідкісне явище.

1. Серцево-судинний синдром

Болі у області серця, аритмія. Приглушеність серцевих тонів, акцент II-го тону над аортою. Зміни ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночку, гіпоксія, дифузні дистрофічні зміни. Швидко розвиваються зміни очного дна, кардіомегалія, коронарна недостатність.

2. Нейровегетативний синдром

Головний біль, запаморочення, парестезії. Виражена емоційна лабільність, відчуття страху смерті. Згодом розвивається дратівливість, швидка стомлюваність, зниження пам'яті. Багата вегетативна симптоматика - тремор рук, пітливість, періодичні судоми. Але нерідко вегетативні прояви відсутні.

3. Абдомінальний синдром

Біль в епігастрії, нудота, періодична блювота, слинотеча або сухість у роті, пронос або запор. Знижена толерантність до вуглеводів або явний цукровий діабет. Нерідко спостерігається схуднення. Відсутність типових кризів утрудняє діагностику феохромоцитомі.

III. Змішана форма феохромоцитомі

На тлі постійної гіпертензії періодично виникають характерні кризи.

Зміна гормонального фону.

Вміст катехоламінів у плазмі здорових становить 100-500 нг/л, при феохромоцитомі їх рівень підвищується до 800-1000 нг/л, а в період катехоламінового кризу підвищується у 20-30 разів. Під час проведення провокаційних проб концентрація катехоламінів у плазмі збільшується в 5-15 разів.

Підвищення екскреції з сечею катехоламінів та їх метаболітів – метадrenalіна і метнорadrenalіна. У нормі за добу виділяється з сечею до 100 мкг катехоламінів (15-17 мкг доводиться на адреналін, 65-68 мкг – на норадреналін). В період нападу екскреція катехоламінів перевищує 200 мкг за 24 г. Особливо показово порівняння вмісту катехоламінів у порції сечі, зібраної до нападу, та їх рівень у порції сечі, зібраної після нападу. Рівень катехоламінів та їх метаболітів підвищується у декілька десятків разів. При постійній або постійно-кризовій формі добова екскреція катехоламінів підвищена постійно.

Використання вискоефективної хроматографії для визначення загальних

катехоламінів та їх фракцій в сечі є чутливим і специфічним тестом для діагностики феохромоцитом. При використанні цього методу в 95% випадків захворювання вдається виявити підвищену екскрецію катехоламінів - у 2 рази і більше. При пароксизмальній формі найбільш інформативне дослідження екскреції катехоламінів у 3-х годинній порції сечі, зібраній після кризи. У амбулаторних умовах хворий збирає сечу самостійно.

Збільшується екскреція з сечею основного метаболіта адреналіну і норадреналіна - ванілілмгдальної кислоти, виділення якої за добу в нормі становить близько 7 мг. Хворі за 48 г до обстеження не повинні вживати шоколад, каву, чай, морозиво, цитрусові, моркву і банани, що містять ванільну кислоту. Псевдопозитивні результати можуть бути отримані при лікуванні резерпіном, раунатином, депресином, допегітом, а-метилдофа, хлорпромазином і бензодіазепінами, тому за 7-10 днів перед дослідженням їх відмінюють.

Катехоламіновий криз часто супроводжується гіперглікемією і нейтрофільним лейкоцитозом периферичної крові.

Хромогранін вивільняється з мозкового шару наднирників і симпатичних нейрональних гранул разом з катехоламінами. Хромогранін-А є також маркером пептидоутворюючих нейроендокринних пухлин. Одночасне визначення катехоламінів і хромограніна-А в сироватці крові підвищується специфічність методу до 95%, точність – до 88% і позитивний прогноз діагнозу – до 91%. Рівень хромограніна-А в сироватці крові значно підвищений у хворих на феохромоцитому, тоді як у хворих на есенціальну гіпертензію він може трохи перевищувати його вміст у практично здорових осіб.

2. Функціональні проби. Правильній діагностиці захворювання допомагає проведення спеціальних проб.

А. Провокаційні проби застосовуються при пароксизмальній формі гіпертензії, при початковому АТ не вище за 160 мм. Провокаційні проби не мають високої специфічності. Можуть викликати важкі кризи з тяжкими ускладненнями - фібриляцією шлуночків, крововиливом у мозок, набряком легень, інфарктом міокарду, тому їх проводять в умовах стаціонару, за наявності засобів надання невідкладної допомоги: при виникненні важкого кризи вводять тропafen.

Проба з гістаміном. Хворому, що перебуває в горизонтальному положенні, вимірюють артеріальний тиск, потім вводять внутрішньовенно краплинно або струменем 0,1 мл 1% розчину гістаміну в 5 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Вимірюють артеріальний тиск кожну хвилину протягом 15 хвил. У перші 30 сек після введення гістаміну артеріальний тиск може знизитися, але надалі спостерігається його збільшення. Підвищення цифр на 60/40 мм рт. ст. відносно початкових цифр протягом перших 4 хвил після введення гістаміну вказує на наявність феохромоцитом. Незалежно від коливань АТ протягом 3 годин після початку проби збирається сеча для визначення рівня катехоламінів.

У разі надмірного підвищення артеріального тиску хворому необхідно ввести а-адреноблокатори фентоламін або тропafen (гістаміно-тропафенова проба).

Проба з тираміном. Проводиться в тих же умовах, що і проба з гістаміном. Вводять 1 мг тираміна внутрішньовенно, і підвищення протягом 2 хвил систолічного тиску на 20 мм рт. ст. і більше дозволяє запідозрити наявність феохромоцитом.

Проба з глюкагоном. Проводиться натщесерце і в тих же умовах: 0,5 або 1 мг глюкагона вводять внутрішньовенно, артеріальний тиск вимірюють кожні 30 сек протягом 10 хвил. Результати проби такі ж, як при введенні гістаміну і тираміна.

Б. Лікувальні проби проводяться при постійній гіпертензії та артеріальному тиску не нижче 160/110 мм рт. ст.

Проба з клофеліном (клонідином). Хворому, що знаходиться в лежачому положенні в окремі кімнаті, у вену вводять катетер і через 30 хвил беруть кров для визначення кількості норадреналіну і катехоламінів у плазмі. Потім хворий приймає всередину 0,3 мг клофеліну і через 3 г знову проводять забір крові для визначення вмісту вказаних гормонів. У хворих на феохромоцитому вміст гормонів у плазмі крові після прийому клофеліну не змінюється, тоді як у хворих на есенціальну гіпертензію рівень норадреналіну знижується до норми і навіть нижче.

Клофелін-глюкагонова проба. До і через 3 г після прийому клофеліну (клонідина) з розрахунку 0,3 мг/кг беруть кров для визначення вмісту в плазмі адреналіну, норадреналіну, дофаміна, дофа, дигідроксифенілглікола і 3,4-дигідроксифенілуксусної кислоти. Після цього вводиться 1 мг глюкагона і через 2 хвилини знову беруть кров для визначення рівня катехоламінів у плазмі. Клонідин знижує концентрацію норадреналіну, тоді як глюкагон підвищує вміст норадреналіну в плазмі крові.

Проба з а-адреноблокаторами фентоламіном (режитином) або тропафеном. Проводять в тих же умовах, що й пробу з гістаміном. Вводять внутрішньовенно 5-10 мг фентоламіна (1 мл 1% розчину) або тропафена. Критерій позитивної проби - швидке зниження АТ протягом 1-2 хвил не менше ніж на 70/40 мм. у порівнянні з початковим, що дозволяє запідозрити наявність феохромоцитом. Слід враховувати, що після застосування а-адреноблокаторів можливий розвиток ортостатичного колапсу, тому після проведення проби хворі протягом 1,5-2 г повинні лежати.

4. Топічна діагностика - встановлення локалізації пухлини. А. Візуалізація надниркових.

Комп'ютерна томографія - метод вибору в діагностиці всіх пухлин наднирників. Точність діагностики - 90-100%. Встановлюються розміри пухлини, її щільність, структура, співвідношення із сусідніми органами, судинами.

Метод магнітно-ядерного резонансу має схожі характеристики.

Екскреторна урографія дозволяє виявити тільки непрямі ознаки великої пухлини – значне зміщення нирки, відхилення сечоводу.

Супраренографія в умовах оксиретроперитоніума інформативна у 60-80% випадків.

Томографія позачеревного простору в умовах пневморетроперитоніума: парасакральну вкличевну клітковину вводять 1500-3000 см³ кисню або закису азоту. Через 45 хвил виконують томографію області наднирників. Метод дозволяє візуалізувати пухлини більше 2 см в діаметрі, інформативність 80%.

Аортографія дозволяє виявити пухлини великих розмірів 3-4 см з хорошим кровопостачанням. Зображення пухлини на ангіограмах виходить у 70% випадків.

Венокаваграфія, особливо селективна венографія надниркових вен, має більшу чутливість. Катетеризація вен наднирників доповнюється селективним забором крові для кількісного визначення вмісту гормонів. Можливі псевдонегативні результати.

Селективна ангіографія надниркових артерій доповнюється селективним забором крові з обох наднирників на різних рівнях судинного русла. Дослідження може ускладнитися розвитком кризи.

Ультразвукове сканування (ехографія) - метод скринінгового обстеження, неінвазивний. Чутливість дослідження не дуже висока. Труднощі виникають при вираженому ожирінні, малих розмірах пухлини.

Сцинтиграфія наднирників з I-¹³¹-тирозином, йодхолестерином дає високий відсоток визначення сторони ураження (85%). Псевдонегативні результати можливі при маленьких пухлинах. Більш інформативна гаммаграфія з метилбензилгуанідіном.

Б. Пошук позанадниркових пухлин представляє найбільші труднощі для діагностики.

Програма обстеження включає цистоскопію, рентгенографію органів грудної порожнини.

Аортографія, селективна артеріографія артерій наднирників малоінформативні внаслідок низької васкуляризації більшості пухлин.

Катетеризація вен з селективним забором крові на різних шляхах відтоку крові по ходу порожнистих вен із визначенням рівня катехоламінів проводиться для визначення приблизної локалізації функціонуючого новоутворення. Ретроградна венографія небезпечна - можливий тяжкий криз.

Радіоізотопне сканування з метилбензилгуанідіном, тропним до хромафінної тканини, дозволяє виявляти всі варіанти парагангліом і віддалені метастази.

Термографія має допоміжне значення.

Комп'ютерна томографія високоінформативна, але можливі псевдонегативні результати при пухлинах, що не потрапляють у томографічний "зріз".

Ехографія не інвазивна, але пухлини розміром до 2 см та метастази не виявляються [58].

Лікування

При катехоламіновому кризі рекомендується парентеральне введення фентоламіна (тропафена, режитина) по 2-4 мг кожні 5-10 хвил до ліквідації кризу. Можливий позитивний ефект і від вживання нітропрусиду натрію. Якщо мета досягнута, адренолітики в такій же дозі продовжують вводити кожні 2 або 4 г (залежно від динаміки тиску) на протязі доби. Потім переходять до перорального призначення адренолітиків, які не відмінюють до операції. З цією метою показане застосування блокатора α -адренергічних рецепторів (феноксibenзаміна (добенциліна) по 20-40 мг на день, а також піроксану, празозина (мініпрес) по 2-5 мг 2-3 рази на день або лабетолола по 200-600 мг 2 рази на день під контролем артеріального тиску.

β -Адреноблокатори (пропранолол, індерал, обзідан, анаприлін) показані при важкій тахікардії, особливо якщо вона супроводжується аритмією. Пероральна доза індерала становить 40-60 мг на день. Застосування β -адреноблокаторів можливе тільки після введення α -адреноблокаторів (тропафен, режитин та ін.) - недотримання цієї умови може викликати ще більше підвищення артеріального тиску. Одночасне застосування α - і β -адреноблокаторів попереджає дію підвищеного рівня катехоламінів на тканинному рівні.

α -Меїлпаратирозин (речовина, що блокує гідроксилювання тирозина і синтез катехоламінів) у дозі 1-2 г на день призводить до зменшення пухлини, зниження рівня катехоламінів у плазмі та екскреції їх із сечею, до нормалізації артеріального тиску. Лікування рекомендується починати з дози 250 мг кожні 6 годин, потім доза збільшується на 250-500 мг на день, іноді до 4 г на добу.

Блокатори кальцієвих каналів (ніфедипін, нікардипін) мають вазодилаторну дію, сприяють зниженню артеріального тиску, блокують надходження кальцію в клітини феохромоцитоми, пригнічують вивільнення катехоламінів.

Встановлення діагнозу феохромоцитомою - абсолютне показання для операції. Відносні протипоказання для відстрокуванням втручання: гострі порушення мозкового або коронарного кровообігу, виражена серцево-судинна недостатність, ниркова недостатність до усунення або зменшення порушень. За наявності віддалених метастазів, неможливості повного радикального видалення пухлини проводять паліативні операції - видаляють основну частину пухлини, що полегшує досягнення медикаментозної корекції. Радикальна операція призводить до повного одужання у більшості хворих.

Підготовка до операції: альфа-адренолітики (тропафен, режитин, фентоламін, тразикор, трандат) і бета-адреноблокатори (обзідан, індерал) під контролем АТ. Тривале застосування цих препаратів практикується тільки при неоперабельних пухлинах або наявності віддалених метастазів.

У хворих, у яких планується видалення феохромоцитомою, ризик розвитку катехоламінового кризу під час операції можна зменшити передопераційною підготовкою. У останні 3 доби перед операцією щодня проводять інфузії феноксibenзаміна (0,5 мг на 1 кг маси тіла хворого на 250 мл 5% розчину глюкози протягом 2 год.). Після першої інфузії призначають анаприлін (індерал) по 40 мг 1-2 рази на день. Якщо гіпертонія помірна, інфузію феноксibenзаміна можна замінити прийомом того ж препарату (або празозина та інш.) всередину по 10-15 мг 3-4 рази на день. Доза анаприліну (індерала) залишається такою ж. Феноксibenзамін протипоказаний хворим на феохромоцитому, у яких мали місце гіпотензивні стани.

Якщо в результаті описаної консервативної терапії катехоламіновий криз протягом 2-3 год не усувається, слід вдатися до екстреного хірургічного втручання - видалення феохромоцитомою. Після видалення феохромоцитомою артеріальний тиск швидко нормалізується [59].

Тести:

1. Які із гормонів переважно виробляються в клубочковій зоні кори наднирників?
 - A. Дегідроепіандростерон
 - B. Кортизол
 - C. Дезоксикортикостерон
 - D. Андростендіол
 - E. *Альдостерон
2. Визначте ендокринне захворювання, яке супроводжується гірсутизмом:
 - A. *Глюкостерома
 - B. Первинний альдостеронізм
 - C. Хромафінома
 - D. Хвороба Аддісона
 - E. Нецукровий діабет
3. Мозковий шар надниркових залоз складається з:
 - A. Базофільних клітин.
 - B. Еозинофільних клітин.
 - C. Поліхромних клітин.
 - D. *Хромафінних клітин.
 - E. Ацидофільних клітин.
4. Хвора Р., 42 років, у період відпочинку в Турції, незважаючи на заборону лікарів, багато перебувала на сонці. В анамнезі: захворювання на туберкульоз легенів. За час відпустки хвора схудла, але звернула увагу на те, що до неї "дуже швидко пристає засмага", а також з'явилася пігментація грудних кружалець молочних залоз та димчасті плями на слизовій оболонці губ. В біохімічному аналізі крові визначено гіперкаліємію та гіпонатріємію. Встановіть діагноз:
 - A. *Недостатність кори наднирників
 - B. Рецидив туберкульозу легенів
 - C. Вітіліго
 - D. Меланома
 - E. Гіпотиреоз
5. Хвора Н., 30 років, скаржиться на головний біль, спрагу, відзначає олігоменорею, прогресуюче ожиріння диспластичного типу та гірсутизм. На животі та стегнах стрії червоно-синього коліру. Встановіть імовірний діагноз:
 - A. Хвороба Аддісона
 - B. *Синдром Кушинга
 - C. Аліментарно-конституційне ожиріння
 - D. Цукровий діабет типу 2
 - E. Синдром полікістозних яєчників
6. Пацієнт 36 років. Вважає себе хворим впродовж 1-1,5 років. Турбує виражена слабкість, поганий апетит, нудота. Схуднув за 1 рік на 10 кг. Шкіра гіперпігментована. Темні складки шкіри, соски. Пульс - 60/хв. АТ - 80/50 мм рт. ст. Високий рівень адренкортикотропного гормону в плазмі крові. Ваш попередній діагноз?
 - A.* Хронічна надниркова недостатність
 - B. Цукровий діабет
 - C. Гіпопітуїтаризм
 - D. Хронічний гастрит
 - E. Хронічний гепатит
7. Для первинного гіперальдостеронізму найбільш характерним є:
 - A. Нормальний рівень калію в еритроцитах крові
 - B. Зниження толерантності до вуглеводів
 - C. Зниження рівня натрію плазми

- D. *Зниження рівня калію плазми
- E. Підвищення рівня кальцію плазми
8. Жінка, 39 років, скаржиться на головний біль, слабкість і парестезії в кінцівках, поліурію. Об'єктивно: тони серця приглушені, ЧСС - 94/хв, АТ - 190/105 мм рт. ст. Глюкоза крові - 5,5 ммоль/л, натрій плазми - 148 ммоль/л, калій плазми - 2,7 ммоль/л. У сечі: питома вага - 1012, білок - 0,1 г/л, реакція лужна, Л - 3-4 в п/з, Ер - 2-3 в п/з. Вкажіть найбільш вірогідний діагноз:
- A. Амлоїдоз
- B. Нецукровий діабет
- C. *Первинний гіперальдостеронізм
- D. Хронічний гломерулонефрит
- E. Гіпертонічна хвороба
9. У чоловіка 28 років з'явився біль в поперековій ділянці з іррадіацією в ліву ногу. Об'єктивно: зріст - 186см, вага - 92кг. АТ - 170/100 мм рт. ст., пульс - 84/хв, ЧДД - 18/хв. Розподіл підшкірної жирової клітковини за верхнім типом, за винятком кінцівок. Є багрові стрії на животі і стегнах. На рентгенограмі: остеопороз тіл хребців, компресійний перелом L_{IV}. У крові: Ер - $5,5 \times 10^{12}/л$, Нв - 190 г/л, Л - $9 \times 10^9/л$. Кальцій - 3,3 ммоль/л. Яка найбільш вірогідна причина перелому?
- A. *Синдром Кушинга
- B. Хвороба Аддісона
- C. Компенсаторна поліцитемія
- D. Первинний гіперпаратиреоз
- E. Аліментарно-конституційне ожиріння
10. Хвора, 42 роки, після фізичного перевантаження втратила свідомість. АТ 40/20 мм рт.ст. У анамнезі хворіє на бронхіальну астму протягом 5 років, постійно вживає глюкокортикоїди. Останній тиждень ніяких ліків не вживала. Об-но: шкіра звичайного кольору, нормальна вологість, тони серця глухі, пульс 100 за мін, слабкого наповнення, ритмічний. Рівень глюкози в крові - 3,0 ммоль/л, натрію - 117 ммоль/л, калію - 6,0 ммоль/л. Встановіть попередній діагноз.
- A. Феохромоцитома
- B. Кардіогенний шок
- C. Астматичний статус
- D. Гіпоглікемічна кома
- E. *Гостра надниркова недостатність

Рекомендована література

Основна

1. Глушко Л.В. Внутрішня медицина: у 2 ч. Ч. 1. Розділи 1-8: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник. - Київ, 2019. - 680 с.
2. Ендокринологія : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / за ред. : Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-е вид., оновлене та допов. - Вінниця : Нова кн., 2020. - 532 с. - (Національний підручник).
3. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. І переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.

Додаткова

1. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. член.-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог». – К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. – 312 с.
2. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
3. [Contemporary Endocrinology] Alice C. Levine (eds.) - Adrenal Disorders_ Physiology,

Pathophysiology and Treatment (2018, Humana Press).pdf

4. Munir S, Quintanilla Rodriguez BS, Waseem M. Addison Disease. [Updated 2021 May 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441994/>

ТЕМА 7. ЗАХВОРЮВАННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ. ОЖИРІННЯ. ЗАХВОРЮВАННЯ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

Актуальність теми

Гіпоталамічна ділянка є інтегратором вегетативних та ендокринних функцій. Їй належить провідна роль у збереженні гомеостазу. Безпосередньо з гіпоталамусом пов'язаний гіпофіз. Його тропні гормони регулюють діяльність периферійних ендокринних залоз. Ураження гіпофіза та гіпоталамуса проявляється поліморфною симптоматикою.

Патологія росту та статевого розвитку є наслідком хромосомних аномалій, генної патології, уражень залоз внутрішньої секреції, соматичних хронічних захворювань, а також негативного зовнішнього та соціального впливу, що зумовлює клінічний варіант перебігу хвороби.

Рання діагностика природжених вад статевого диференціювання та змін ендокринної секреції статевих залоз дозволяє своєчасно призначити замісну гормональну терапію, провести необхідну хірургічну корекцію, а також у багатьох випадках відновити репродуктивну функцію людини.

У 1997 році ВООЗ оголосила ожиріння глобальною епідемією, яка становить серйозну загрозу здоров'ю населення планети у зв'язку з розвитком супутніх захворювань – артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету типу 2. Ризик смертності різко зростає в разі збільшення індексу маси тіла понад 30 кг/м² [48].

Навчальні цілі заняття

1. Студент повинен мати уявлення (ознайомитися):

- Навчити методиці визначення етіологічних та патогенетичних факторів захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) та статевих залоз (СЗ), ожиріння.
- Відпрацювати методику дослідження вторинних статевих ознак.
- Ознайомити студентів з класифікаціями захворювань ГГС, СЗ, ожиріння..
- Визначення варіантів клінічної картини захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Ознайомлення з атипovими клінічними варіантами захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Ознайомлення студентів з можливими ускладненнями захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Відпрацювання методології визначення основних діагностичних критеріїв захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Складання плану обстеження хворих на захворювання ГГС, СЗ, ожиріння.
- Аналіз результатів лабораторних та інструментальних досліджень, що застосовуються для діагностики захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Тактика проведення диференціальної діагностики захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Технологія обґрунтування та формулювання діагнозу захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Складання плану лікування хворих на захворювання ГГС, СЗ, ожиріння.
- Деонтологічні та психологічні особливості курації хворих на захворювання ГГС, СЗ, ожиріння.

2. Студент повинен знати (засвоїти)

- Визначення поняття захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Епідеміологія захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Фактори ризику захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Механізм гормональних та метаболічних порушень при захворюваннях ГГС, СЗ, ожиріння.
- Етіологія та патогенез захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Класифікації захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Клінічна картина захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Типова клінічна картина захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Поліорганный ускладнення захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Діагностичні критерії захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.

- Вибір методу лікування захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.

5. Студент повинен вміти

- Визначити фактори ризику захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Діагностувати захворювання ГГС, СЗ, ожиріння.
- Здійснювати пальпаторне дослідження статевих органів.
- Визначити ступінь розвитку вторинних статевих ознак.
- Визначити характер поліорганных ускладнень захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Аналізувати результати гормональних досліджень та функціональних проб.
- Оцінювати результати ультразвукового та рентгенологічного дослідження статевих органів та ГГС.
- Проводити диференційну діагностику захворювань ГГС, СЗ, ожиріння.
- Складання довгострокового плану лікування захворювань ГГС, СЗ, ожиріння та їх ускладнень, технологія залучення пацієнта до співучасті у лікувальному процесі.
- Взаємодія із суміжними спеціалістами (хірургом, гінекологом, андрологом) на етапі встановлення повного діагнозу, вибору методу і тактики лікування та тривалого спостереження.

6. Перелік практичних навичок, якими студент має оволодіти:

- інтерпретувати гормональні порушення в аналізах крові при захворюваннях статевих залоз, гіпоталамо-гіпофізарної системи; статевих залоз, ожирінні;
- діагностувати гіпогонадізм, передчасне статеве дозрівання, природжені порушення статевого диференціювання;
- проводити диференційну діагностику акромегалії, хвороби Кушінга, гіпопітуїтаризму, нецукрового діабету;
- діагностувати ожиріння різного походження;
- призначати лікування гіпогонадізму, акромегалії, хвороби Кушінга, гіпопітуїтаризму, нецукрового діабету, гіпофізарного нанізму, ожиріння.

Зміст теми:

ХВОРОБА КУШИНГА

Хвороба Кушінга - нейроендокринне захворювання, обумовлене порушенням регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи: первинне ураження гіпоталамуса з надмірною продукцією кортиколіберина стимулює синтез передньою часткою гіпофіза кортикотропіна, що викликає вторинну гіперплазію і гіперфункцію кори наднирників, що клінічно виявляється синдромом гіперкортицизму [60].

Жінки захворюють частіше у 5-6 разів, вік маніфестації - 20-40 років, але захворювання зустрічається і у дітей, і людей старше 50 років.

Від хвороби Кушінга слід відрізнити синдром Кушінга - гіперкортицизм, обумовлений первинною пухлиною кори наднирників, що продукує глюкокортикостероїди (глюкокортикостероїдою).

Етіологія захворювання не встановлена. У жінок хвороба Кушінга частіше виникає після пологів. У анамнезі у хворих незалежно від статі зустрічаються травми голови, струс мозку, енцефаліти, арахноїдити та інші ураження центральної нервової системи. Більшість кортикотропін-секретуючих аденом локалізуються в передній частці гіпофіза (60%), інші - в задній і середній частках. Макроаденоми зустрічаються лише у 10% хворих, найбільш характерні мікроаденоми (90%). Іноді при хворобі Кушінга пухлина при морфологічному дослідженні не визначається - тільки гіперплазія базофільних клітин гіпофіза.

Патогенетичною основою хвороби Кушінга є зміна в механізмі контролю секреції кортикотропіна.

Порушується білковий обмін: внаслідок підвищення рівня кортизола прискорюються процеси розпаду білків на фоні зниження їх синтезу, прискорюються процеси десиміації.

Порушення вуглеводного обміну обумовлене відносною недостатністю інсуліну

внаслідок підвищення рівня деяких контрінсулярних гормонів - кортизола, глюкагона, соматостатина.

Порушення електrolітного обміну обумовлене підвищенням рівня кортизола і особливо мінералокортикоїда альдостерону: спостерігається затримка натрію в організмі, гіпернатріємія на фоні втрати калія і гіпокаліємії.

Клінічна картина

Ожиріння спостерігається у 92% хворих. Відбувається перерозподіл підшкірно-жирової клітковини по диспластичному типу (навіть якщо вага хворого залишається незмінною) – жир накопичується у області обличчя (місяцеподібне обличчя), шиї, тулуба, живота. Нерідко утворюється жировий горбок у області верхніх грудних хребців. На кінцівках підшкірно-жирова тканина редукована.

Артеріальна гіпертонія - ранній і стійкий симптом, виявляється у 90% хворих. Підвищується і діастолічний артеріальний тиск, і систолічний. Гіпертонія обумовлена підвищенням рівня реніна і гіпернатріємією. Накопичення натрію в судинній стінці призводить до підвищення її чутливості до ендогенних пресорних речовин. Гіпернатріємія сприяє гіперволемії. Артеріальна гіпертонія супроводжується змінами судин сітківки і нирок - гіпертонічної ангіопатії сітківки і нефросклерозом. Розвивається гіпертрофія лівого шлуночку міокарду.

Електrolітно-стероїдна кардіопатія

Метаболічні і електrolітні зрушення, переважання в серцевому м'язі процесів розпаду білка і гіпокаліємія сприяють швидкому розвитку недостатності кровообігу. Електrolітно-стероїдна кардіопатія, що розвивається, веде до структурних уражень міокарду і зниження скорочувальної здатності серцевого м'яза. Кардіопатія виявляється тахікардією, аритміями. Швидко розвивається недостатність кровообігу – з'являється задишка, набряки, збільшення печінки.

Стероїдна міопатія - спричинена порушенням білкового обміну, дистрофічними змінами м'язів, зменшенням їх маси і вираженими електrolітними зрушеннями – зниженням концентрації внутрішньоклітинного калія (так звана стероїдна міопатія). Спостерігається виражена м'язова слабкість, можлива атрофія м'язів, особливо кінцівок.

Стероїдна дерматопатія - Атрофія шкіри обумовлена порушенням синтезу білків і колагену. Шкіра стоншена, суха. Внаслідок просвічування капілярів через дерму спостерігається виражений «мармуровий» судинний малюнок на грудях, кінцівках, багряно-ціанотичний відтінок шкіри грудей, спини, обличчя. Часто акроціаноз.

Стрії (смуги розтягування) спостерігаються у 80% хворих, обумовлені швидким відкладенням жиру. Стрії широкі, червоно-фіолетові, локалізовані на грудях, животі, внутрішній поверхні плечей, стегон, у області грудних залоз. Стрії можуть досягати довжини 8-10 см і ширини 2-3 см (мал.4). Забарвлення стрій змінюється на різних фазах захворювання: при зворотному розвитку ознак хвороби вони стають білуватими.

Гіперпигментація шкіри у місцях тертя виявляється у 10% хворих. Симптом обумовлений підвищенням рівня меланотропного гормону.

Гіпертрихоз, гірсутизм обумовлені підвищенням синтезу андрогенів у наднирниках. У жінок розвивається облисіння по чоловічому типу. Часті гнійничкові висипання на обличчі, грудях, спині.

Остеопороз спостерігається у 80% хворих. Пізній симптом, вираженість остеопорозу залежить від тяжкості захворювання. Остеопороз проявляється осальгіями, спонтанними компресійними переломами грудних і поперекових хребців, ребер, грудини, кісток черепа.

При виникненні хвороби Кушинга в дитячому віці спостерігається відставання у зрості, гальмування розвитку епіфізарних хрящів.

Порушення кальцієвого обміну. Знижується фіксація кальцію в кістковій тканині і абсорбція кальцію в шлунково-кишковому тракті. Збільшується виведення кальцію нирками, нерідко розвивається сечокам'яна хвороба, калькульозний піелонефрит, нефрокальциноз, ХНН.

Порушення вуглеводного обміну. Порушення толерантності до вуглеводів

виявляють у 50-90% хворих. Стероїдний діабет, спричинений надлишком глюкокортикоїдів, спостерігається у 10-20% хворих, відрізняється резистентністю до інсуліну, дуже рідкісним виявленням кетоацидозу і порівняно легко регулюється дієтою і призначенням бігуанідів.

Інволюція лімфоїдної тканини

Кортикостероїди пригнічують специфічний імунітет, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту і до утворення трофічних виразок, гнійничкових уражень шкіри, хронічного пієлонефриту. Високий ризик приєднання сепсису.

Порушення статевої функції має місце у 72% хворих. Статеві розлади – ранні та постійні симптоми захворювання, обумовлені зниженням гонадотропної функції гіпофіза і підвищенням секреції тестостерона наднирниками.

У жінок спостерігається порушення менструального циклу (**опсоменорея, аменорея**), пізні статеве дозрівання, вторинне безпліддя. Якщо вагітність виникає, характерний патологічний перебіг. Типове дрібнокистозне переродження яєчників – зменшення премордіальних фолікулів із виникненням кіст у кортикальному шарі та фіброз строми. Можливі й інші прояви **вірилізації**: гіпертрихоз, ріст волосся на верхній губі, підборідді, грудях, спині, кінцівках, по білій лінії живота, атрофія молочних залоз, акне, фолікуліт, зрідка спостерігається збільшення клітора. Вираженість вірильного синдрому визначається мірою збільшення синтезу 17-КС.

У чоловіків знижується лібідо, розвивається імпотенція.

Психоемоційні порушення (Астенодінамічний синдром наявний у 97% хворих, обумовлений підвищеним рівнем кортикотропіна і серотоніна. Спостерігаються виражені зміни з боку нервово-психічної сфери: дратівливість, погіршення пам'яті, забудькуватість, зниження інтересу до оточуючих, схильність до депресії. Характерні іпохондричні стани. Порушується сон.

Класифікація

Клінічна класифікація передбачає розподіл по мірі тяжкості захворювання.

- Легкий ступінь тяжкості: симптоми помірно виражені, немає остеопорозу.
- Середньої тяжкості: всі симптоми виражені, але відсутні ускладнення.
- Важкий ступінь: наявні ускладнення - недостатність кровообігу, переломи кісток, нефросклероз, психічні порушення, цукровий діабет.

Перебіг хвороби може бути прогресуючим або торпідним.

- Прогресуючий перебіг характеризується швидким (протягом декількох місяців) розвитком і подальшим наростанням всіх симптомів та їх ускладнень. Хворі швидко втрачають працездатність.

- При торпедному перебігу відбувається повільний поступовий розвиток захворювання.

Діагностика

Зміна гормонального фону. Діагноз хвороби Кушинга підтверджує вплив підвищеної секреції АКТГ і кортикостероїдів. При визначенні АКТГ радіоімунологічним методом виявляється помірне (до 200-300 пг/мл), а при аденомі гіпофіза - значне (500-800 пг/мл при нормі 20-90) підвищення рівня АКТГ. В останні роки розроблені нові високочутливі методи визначення АКТГ - імунорадіометричне дослідження, або IRMA, з чутливістю 1 пг/мл. У хворих не тільки підвищується секреція АКТГ, а й змінюється її добовий ритм. Рівень АКТГ в плазмі крові залишається підвищеним протягом усіх 24 год (необхідно забирати кров для дослідження зранку, а також в 23 години).

Зміст кортизолу в сироватці крові підвищений. У нормі концентрація кортизолу в ранкові години досягає 0,28-0,41 мкмоль/л (10-15 мкг/100 мл), іноді 0,69 мкмоль/л (25 мкг/100 мл), а ввечері 55-221 нмоль/л (2-8 мкг/100 мл), тобто вранці рівень кортизолу в 2-5 разів перевищує його вміст у вечірні години. Порушується добовий ритм його секреції, тобто втрачається різниця між вмістом кортизолу в крові в ранкові та вечірні години. Для більш точної оцінки порушення ритму його секреції запропонована методика, яка полягає в 6-кратному визначенні рівня кортизолу протягом доби з наступною математичною

обробкою даних. Рівень вільного кортизолу в плазмі - найкращий індикатор секреції кортизолу. Як відомо, в плазмі він знаходиться у вільному і зв'язаному стані з транскортином (глобулін, що зв'язує кортикостероїди). При підвищенні освіти кортизолу зміст вільного кортизолу збільшується в більшому ступені в порівнянні із загальним кортизолом плазми.

Функціональні проби

Стимулюючі функціональні проби передбачають введення фармакологічних препаратів, що стимулюють наднирники – синактена, кортикотропіна, метопірона. Після введення одного із стимуляторів визначають зміну рівня кортизола крові. При хворобі Кушинга наднирники "відповідають" на стимул - рівень кортизола підвищується у 2-3 рази. При синдромі Кушинга (пухлина наднирників, глюкокортикостерома) рівень кортизола не змінюється - "глухі" наднирники, пухлина продукує гормони в своєму власному темпі.

Функціональна проба, що пригнічує секрецію АКТГ (проба Ліддла). Виконується у вигляді малого та великого тестів. Дексаметазон є центральним блокатором секреції АКТГ. При малому тесті для проведення цієї проби у пацієнта в 8 ранку натщесерце набирають 10 мл крові з вени для визначення кортизолу. Після цього здійснюється прийом 1 мг препарату в 23:00. На наступний ранок о 8:00 проводять забір крові. Ці дози пригнічують утворення кортикостероїдів майже у всіх практично здорових осіб. У хворих, які страждають на хворобу або синдромом Іценко-Кушинга, при проведенні малого тесту зміни секреції кортикостероїдів не відзначається. Даний тест можна проводити з визначенням екскреції вільного кортизолу в сечі. Для цього протягом 48 год до і після прийому дексаметазону збирають сечу і визначають зміст в ній вільного кортизолу (з 8.00 до 8.00). Дексаметазон при цьому призначають по 0,5 мг кожні 6 годин протягом доби.

При проведенні великого тесту дексаметазон призначають по 2 мг кожні 6 годин протягом 2 діб (тобто 8 мг дексаметазону в день). Проводять також збір сечі для визначення вільного кортизолу (при необхідності беруть кров для визначення вільного кортизолу в плазмі крові в 8 годин ранку). При хворобі Кушинга відзначається зниження екскреції вільного кортизолу на 50% і більше, в той час як при пухлинах надниркових залоз або АКТГ-ектопійованому (або кортиколиберин-ектопійованому) синдромі екскреція кортикостероїдів не змінюється. У деяких хворих з АКТГ-ектопійованого синдромом зниження екскреції кортикостероїдів не виявляється навіть після дачі дексаметазону в дозі 32 мг в день. Зазначена проба має 92% чутливістю і 100% специфічність.

Рентгенологічне дослідження скелета - остеопороз виявляється у 95% хворих.

Візуалізація ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи

Макроаденоми турецького сідла (10% випадків) діагностуються при рентгенографії турецького сідла. Мікроаденоми при цьому дослідженні не виявляються, необхідне застосування комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної томографії (МРТ). Дослідження інформативні у 60% хворих. У решти хворих топографічні зміни в гіпоталамо-гіпофізарній системі відсутні.

Візуалізація ураження наднирників

Застосовуються ультразвукове сканування наднирників або сцинтиграфія наднирників (радіоізотопне сканування з холестерином, міченим радіоактивним ізотопом). Застосовують рентгенологічні дослідження наднирників - ангиографія, оксигеносупрарентгенографія, комп'ютерна томографія, МРТ.

У 50% хворих наявна двостороння гіперплазія наднирників, можливий вторинний мікроаденоматоз наднирників. При відсутності збільшення розмірів наднирників спостерігається збільшення щільності їх кори.

При синдромі Кушинга (глюкокортикостероми) виявляється гіперплазія одного наднирника, що уражений пухлиною, та компенсаторна атрофія другого наднирника. При роздільній катетеризації вен наднирників вміст гормонів у правій і лівій вені буде різним.

Найбільш інформативним диференціально-діагностичним тестом є ангиографія із селективним забором крові з вен наднирників для визначення вмісту в них кортизола. При вторинній двосторонній гіперплазії наднирників вміст кортизола в крові вен наднирників підвищений з обох боків, при пухлинах – значно підвищений на стороні пухлини і знижений або нормальний з протилежної сторони.

Комп'ютерна томографія дозволяє визначити не тільки характер ураження наднирників, але і виявити ектоповані гормонально-активні пухлини.

Диференціальний діагноз Диференціальну діагностику хвороби Кушинга необхідно проводити з **синдромом Кушинга**, причиною якого є пухлина надниркової залози, або **синдром ектопованного АКТГ**. Клінічна картина хвороби у всіх цих випадках майже ідентична. При пухлинах надниркових залоз рівень АКТГ в плазмі крові знижений, тоді як при хворобі Кушинга підвищений і досягає помірних цифр, а при синдромі ектопованного АКТГ (різні, як правило, злоякісні пухлини, що секретують АКТГ) - високих цифр. Рентгенологічні та радіоізотопні методи дозволяють визначити локалізацію пухлини.

Для **пубертатно-юнацького диспітуїтаризму** характерні рівномірне ожиріння, рожеві тонкі стрії, артеріальна гіпертонія, найчастіше транзиторна. Стрії і гіпертензія можуть зникати спонтанно або при схудненні. На відміну від хвороби Кушинга, хворі завжди нормального або високого зросту. При захворюванні відсутні зміни кісткової структури, диференціювання і зростання скелета прискорені. Все це говорить про переважання анаболічних процесів при диспітуїтаризмі [61].

Лікування

Фармакологічна терапія.

Для лікування застосовуються методи патогенетичної терпії, спрямовані на нормалізацію гіпофізарно-надниркових взаємовідносин, і методи симптоматичної терапії, що сприяють компенсації обмінних порушень. Використання фармакологічних агентів не може привести до повного контролю над захворюванням, оскільки не призводить до усунення причини у вигляді пухлини, проте дає можливість провести профілактику важких системних ускладнень, що позитивно відбивається на рівні якості життя даної категорії хворих.

1. Блокатори синтезу кортизолу. З метою консервативного лікування БК можуть бути використані лікарські засоби, дія яких спрямована на блокаду синтезу кортизолу, рецепторів до цього гормону, а також препарати центральної дії. Даний напрямок лікування є тимчасовим, його доцільно використовувати для передопераційної підготовки або в складі комплексної терапії разом з променевою терапією. До цієї групи препаратів відносять кетаконазол, метірапон, хлодитан, етомідат. Для отримання ефекту інгібування синтезу кортизолу необхідно приймати високі дози (до 1200 мг на добу), які можуть призводити до розвитку небажаних явищ. Зниження рівня кортизолу в крові у 75% пацієнтів можна домогтися використанням метірапона в добовій дозі 250-750мг. Хлодитан (мітотан) в терапевтичних дозах призводить до атрофічних процесів в сітчастій і пучкової зонах кортикального шару надниркових залоз, що представляє інтерес при лікуванні злоякісних захворювань. Прийом препарату в добовій дозі 500-3000 мг / сут дозволяє досягти ремісії більш ніж у 75%, в той же час часто супроводжується побічними реакціями.

2. Модулятори глюкокортикостероїдних рецепторів (GR) - мефіпрістон в дозі 6-25мг / кг/доб. Таким чином може значно знижуватися біологічна дія не тільки кортизолу, а й статевих гормонів (андрогенів, прогестерону). У зв'язку з дією на рецепторний апарат при відсутності впливу на синтез стероїдів корою наднирників, відбувається підвищення вмісту в крові кортизолу і АКТГ, а також спостерігаються зміни в організмі, характерні для гіперальдостеронізму (гіпокаліємія і затримка рідини).

3. Блокатори серотонінових рецепторів. Ципрогептадин справляє фармакологічну дію на рівні гіпоталамуса. Незважаючи на короткочасний терапевтичний ефект, ципрогептадин з успіхом застосовують для підготовки хворих до операції на гіпофізі або наднирниках. Лікування ципрогептадином показано у вагітних і у дітей при підготовці їх до гіпофізектомії.

Крім цього, лікування

Метерголін володіє антисеротоніною і дофамінергічною активністю, знижує секрецію АКТГ як у практично здорових осіб, так і у осіб, які страждають на хворобу Аддісона, Кушинга.

Парлодел (бромокриптин), агоніст дофамінових рецепторів, в дозі 2,5-7 мг/доб застосовують для лікування хвороби Кушинга, хоча ефективність такої терапії низька.

Вальпроат натрію викликає клінічну ремісію як у пацієнтів з БК, так і у хворих з синдромом Нельсона. Вальпроат натрію призначають в дозі 200 мг 3 рази на день. При цьому спостерігається зниження вмісту АКТГ в плазмі і зменшення екскреції 17-ОКС, вільного кортизолу і 17-КС з сечею.

4. Препарати центральної дії.

Препарати цієї групи є основними в фармакологічному лікуванні гормонально-активних пухлинних захворювань гіпофіза. Дія цієї групи лікарських засобів пов'язано з модуляцією гормонів, що роблять найбільший вплив на функціональний стан гіпофіза - соматостатину і дофаміну.

Дослідження останніх років показали наявність 5 підтипів соматостатінових рецепторів в різних органах і тканинах (SSTR). При кортикотропіномії в 90% випадків спостерігається експресія рецепторів серотоніну і дофаміну. При порівнянні експресії різних підтипів рецепторів соматостатину і дофаміну в клітинах кортикотропіном і ектопічних АКТГ-продукуючих утворень частіше переважала експресія соматостатінових рецепторів 5го (90%), 2-го (70%) і 1-го (60%) типів. Два і більше типів рецепторів експресувати в 81% випадків кортикотропіном і 50% ектопічних пухлин.

Селективні агоністи дофамінергічних рецепторів 2 типу сприяють зниженню рівня кортизолу в крові і сечі майже у 40% хворих з кортикотропіномією. У даній категорії пацієнтів можливе застосування каберголіну протягом тривалого часу в поступово зростаючій дозі з до 7мг в тиждень. Препарати центральної дії показані в разі рецидивів хвороби Кушинга після оперативного лікування.

Найбільшою спорідненістю до SSTR 5 типу володіє пасіреотід (сігніфор). У більшості пацієнтів зниження рівня кортизолу або досягнення нею нормальних значень супроводжувалося частковою реверсією клінічних проявів гіперкортицизму (нормалізацією артеріального тиску, зниженням маси тіла і ін.). Пасіреотід показаний в разі неможливості радикального хірургічного лікування, неефективності інших консервативних методів лікування, рецидивів хвороби Кушинга, непереносимості інших препаратів, у складі комплексної терапії, підготовці до хірургічного лікування. Пасіреотід вводиться підшкірно в дозі 600 мкг 2 рази на добу. При необхідності доза може бути збільшена до 900 мкг 2 рази на добу.

Хірургічне лікування. Протягом останніх десятиліть радикальним методом лікування є проведення трансфеноїдальної аденомектомії. Рецидиви хвороби можуть проявитися в найближчі роки після оперативного лікування у чверті пацієнтів. Проведення повторної операції частіше недоцільно, оскільки багаторічні спостереження показали низьку її ефективність зі збереженням ризику рецидиву, високу ймовірність руйнування гіпофізарної тканини з розвитком важкого пангіпопітуїтаризму. Таким пацієнтам показано проведення радіохірургічного лікування (протонотерапії, гамма-ножа), однак це також досить часто викликає гіпопітуїтаризм різного ступеня вираженості.

Ще одним з методів хірургічного лікування є двостороння адреналектомія, оскільки клінічні прояви захворювання пов'язані з неконтрольованою секрецією глюкокортикоїдів. Однак у пацієнтів зберігається об'ємне утворення гіпофіза, що може призводити до компресії сусідніх органів в разі подальшого росту аденоми.

Променева терапія також відноситься до радикальних методів лікування. Застосування різних видів іонізуючої радіації, незважаючи на розробку мікрохірургічної техніки для видалення мікроаденом гіпофіза, також залишається одним з методів лікування хвороби Кушинга. Для придушення секреції АКТГ гіпофізом проводять рентгенотерапію в загальній дозі 45-50 Гр (4500-5000 рад). З цією ж метою застосовують

γ-терапію (кобальт-60) з тією ж сумарною дозою, яка використовується при рентгенотерапії. Гіпофіз можна опромінювати важкими частинками (протонами) в сумарній дозі 80-100 Гр (8000-10 000 рад) одноразово. Цей вид терапії найбільш ефективний в зв'язку з тим, що енергія, що звільняється протонами, виділяється в області аденоми гіпофіза, при цьому інші тканини (шкіра, кістки черепа, головний мозок) пошкоджуються мінімально. Опроміненню протонного пучком підлягають хворі тільки в тому випадку, якщо у них виявлені ендоселлярні аденоми гіпофіза, причому діаметр турецького сідла не повинен перевищувати 15 мм.

Крім опромінення, деструкція аденоми гіпофіза може бути досягнута застосуванням низьких температур (криохірургія) [62].

ГІПОПІТУІТАРИЗМ

Пангіпопітуїтаризм - це зниження або випадіння тропних функцій гіпофіза, із вторинною гіпофункцією інших периферичних ендокринних залоз. До гіпопітуїтарних синдромів належать гіпофізарна кахексія (хвороба Симмондса) і післяродовий гіпопітуїтаризм (хвороба Шихана).

ХВОРОБА СИММОНДСА

Гормональна недостатність гіпоталамо-аденогіпофізарної системи розвивається на ґрунті інфекційних, токсичних, судинних (при системних захворюваннях сполучної тканини), травматичних, пухлинних, алергічних, аутоімунних уражень передньої частки гіпофіза і (або) гіпоталамуса. Аналогічний клінічний синдром виникає також в результаті променевої або хірургічної гіпофізектомії.

Захворюванню можуть передувати грип, енцефаліт, тифи, дизентерія, гнійні процеси в різних органах і тканинах із тромбоемболічними ускладненнями і некрозом гіпофіза, черепно-мозкові травми, що супроводжуються внутрішньомозковими крововиливами в гіпоталамус або гіпофіз.

Однією з найбільш частих причин захворювання у жінок є аборт і особливо пологи, вагітності, що ускладнилися еклампсією, сепсисом, тромбоемболією, масивними (700-1000 мл) крововтратами, які ведуть до порушень гемоциркуляції в гіпофізі, ангіоспазмам, гіпоксії і некрозу. У ряду хворих причини гіпопітуїтаризма виявити не вдається (ідіопатичний гіпопітуїтаризм).

Морфологічною основою даного захворювання є атрофія гіпофіза із заміщенням його залозистих елементів сполучною тканиною.

Клініка

Частіше хворіють жінки у віці 30-40 років.

Синдром гіпогонадізму обумовлений зниженням або цілковитим випадінням гонадотропної регуляції статевих залоз. Ці порушення нерідко передують появі всіх інших симптомів. Втрачається статеве бажання (лібідо), знижується потенція, випадає волосся на лобку і в пахвових западинах. Зовнішні і внутрішні статеві органи поступово атрофуються. У жінок рано і швидко зникають менструації, грудні залози зменшуються в об'ємі, ареоли сосків втрачають пігментацію. У чоловіків зникають вторинні статеві ознаки (статеве, пахвово оволосіння, вуса, борода), атрофуються яєчка, передміхурова залоза, сім'яники, статевий член.

Синдром гіпотиреозу обумовлений зменшенням продукції тиротропіну, формується швидко або поступово.

Синдром гіпокортицизму визначається ступенем зниження функції надниркових залоз. Важкий гіпокортицизм знижує опірність хворих до інфекційних захворювань і різних стресових ситуацій, посилює загальну слабкість, адинамію, гіпотонію і сприяє розвитку гіпоглікемії. Характерні спонтанні ранкові гіпоглікемії з втратою свідомості.

Синдром обмінно-трофічних порушень проявляється різким схудненням, зникненням підшкірної клітковини, атрофією м'язів, передчасним старінням (прогерія). Шкіра суха, атрофічна, зморшкувата, бліда із землистим відтінком, тургор значно знижений. Очі у хворих западають. Волосся стає ламким, тьмяним, втрачає нормальне

забарвлення, випадає. З'являється ламкість нігтів. Зуби розхитуються і руйнуються. Розвивається дифузна декальцинація кісток, що супроводжується больовими відчуттями в кістках і явищами остеопорозу.

Гіпоталамічний компонент в клінічній симптоматиці може проявлятися порушенням терморегуляції частіше з гіпотермією, але іноді з субфебрилітетом і вегетативними кризами.

Психічні порушення спостерігаються при всіх варіантах гіпоталамо-гіпофізарної недостатності.

ХВОРОБА ШИХАНА

Формою полігландулярної недостатності є післяпологовий гіпопітуїтаризм - хвороба Шихана (Шисна).

Первинним чинником розвитку патологічного процесу є спазм артеріальних судин передньої частки гіпофіза внаслідок крововтрати і колапсу в період пологів, що призводить до порушення портального кровопостачання аденогіпофіза.

В перші 3-4 дні з'являються головні болі, запаморочення, епізоди втрати свідомості, сноподібне затьмарення свідомості, оглушеність, підвищення температури тіла, агалактія. Одночасно розвиваються різка загальна слабкість, анорексія, нерідко блювота, спрага, часте сечовипускання з поліурією до 10 л на добу (транзиторні форми нецукрового діабету). Виражена астения, зниження трофіки, анорексія, поступово наростаючі вегетативно-трофічні та обмінно-ендокринні порушення супроводжують перебіг хвороби впродовж наступних років. Хворих турбують загальна слабкість, нездужання, відчуття мерзлякуватості, відсутність апетиту, раннє постаріння і схуднення.

Синдром гіпогонадізму: молочні залози атрофуються, менструальний цикл не відновлюється. Синдром гіпотирозу може іноді переважати у в клінічній картині. Симптоми надниркової недостатності виразно виявляються рідко. Однією з таких ознак є схильність до гіпоглікемій, аж до важких коматозних станів. Недостатність антидіуретичної функції нерідко має місце та проявляється транзиторними формами нецукрового діабету або ізостенурією з відносно низькою відносною щільністю сечі (1006-1012) і помірною поліурією. Гіпопітуїтарні порушення можуть виявитися не відразу після ускладнених пологів, а через певний проміжок часу, будучи при цьому спровоковані різними стресовими ситуаціями - несприятливими умовами життя, недоїданням. На відміну від гіпоталамо-гіпофізарної кахексії Симмондса, для хвороби Шихана не характерне різке виснаження і важкі обмінно-дистрофічні порушення. Типово поєднання гіпотирозу і гіпокортицизма при відносно меншому порушенні функції статевих залоз.

Діагностика гіпопітуїтарних синдромів

При клінічних і біохімічних лабораторних дослідженнях у хворих із гіпопітуїтарними синдромами нерідко визначається нормохромна анемія, іноді лейкопенія із зниженням кількості нейтрофілів. Можуть бути мікроальбумінурія і гіпоізостенурія, переважно при підбугровій локалізації ураження і залученні в процес нейрогіпофізу. Рівень цукру в крові натщесерце знижений або в межах нижньої межі норми, глікемічна крива сплюснена. Дещо знижений рівень натрію і хлору в крові, підвищений вміст холестерину, але ці зміни, як і інші біохімічні показники, недостатньо специфічні.

Гормональні дослідження - значне зниження в крові АКТГ, ТТГ, ФСГ, СТГ. У плазмі крові зменшений вміст глюкокортикоїдів, тироксину, а також йоду, пов'язаного з білками крові. Знижена добова екскреція з сечею 17-кетостероїдів, 17-оксикортикостероїдів, естрогену.

Диференціальний діагноз

Диференціальний діагноз проводять із захворюваннями, що супроводжуються виснаженням (злоякісні новоутворення, хроніосепсис, туберкульоз), хворобою Аддісона, гіпотирозом, нервовою анорексією.

При соматичній кахексії спостерігається відповідна симптоматика і дані лабораторних досліджень основного захворювання.

Первинна недостатність надниркових залоз не супроводжується соматичною

кахексією, гіпотирозом, недостатністю статевих залоз і характеризується типовою пігментацією. Проба з кортикотропіном негативна – введення кортикотропіна не супроводжується підвищенням низького рівня кортикостероїдів в крові та сечі.

При первинному гіпотирозі є більш виражена та ізольована недостатність щитоподібної залози. Проба з тиротропіном негативна.

Нейрогенна анорексія розвивається у дівчаток в пубертатному періоді та у молодих жінок. Про нейрогенну анорексію свідчить розвиток захворювання після нервового потрясіння, в результаті прагнення до схуднення за рахунок обмеження в їжі, а також загальний задовільний стан, відсутність ознак гіпотирозу і гіпофункції статевих залоз, не спостерігається випадіння волосся на тілі та атрофія грудних залоз. Вміст гормонів у крові і екскреція їх із сечею не змінені.

Вираженість анемії інколи дає підставу для диференціальної діагностики із захворюваннями крові, а важкі гіпоглікемії можуть симулювати пухлини підшлункової залози - інсуліноми.

Лікування гіпогітуїтарних синдромів

Незалежно від природи захворювання при всіх формах органічногогіпогітуїтаризма лікування повинне бути наполегливим, систематичним і проводитися майже завжди протягом всього життя.

Дієта хворих повинна бути висококалорійною із підвищеним вмістом білків, вуглеводів, мінеральних солей і вітамінів. Показано призначення білкових кровозамінників.

Етіологічне лікування залежить від причини і характеру патологічного процесу, що лежить в основі захворювання. При пухлинах підбугорно-гіпофізарної області рекомендується їх оперативне видалення, кріодеструкція, підсадка радіоактивного золота або ітрію, глибока променева терапія. Наявність запального процесу вимагає призначення антибіотиків, антигістамінних та інших протизапальних засобів. При хронічному запаленні показані розсмоктуючі і дегідратуючі засоби. При підозрі на туберкульозне ушкодження необхідне призначення специфічної терапії.

Патогенетичне лікування. Замісна гормональна терапія починається звичайно з препаратів надниркових та статевих гормонів і, в останню чергу, тиреоїдних гормонів.

Для усунення гіпокортицизму використовують лікарські речовини перорального введення, але у важких випадках лікування починають з парентеральних засобів. Призначаються глюкокортикоїди: гідрокортизон (50-200 мг щодня), преднізолон (5-15 мг) або кортизон (25-75 мг) на добу.

Мінералокортикоїдна недостатність усувається додаванням флудрокортизону 1 таб щодня. На тлі замісної терапії кортикостероїдами (через 10-15 днів від її початку) додають кортикотропін короткої або (краще) пролонгованої дії (24-30 годин).

Недостатність статевих залоз компенсується у жінок за допомогою естрогену і прогестинів, а у чоловіків - препаратів андрогенної дії. Лікування статевими гормонами поєднують із введенням гонадотропінів. Замісною терапією у жінок штучно відтворюється менструальний цикл. При синдромі Шихана використовують із замісною метою синтетичні комбіновані прогестіно-естрогенні препарати. Крім специфічного впливу на статевий апарат, відповідні гормони виявляють позитивний трофічний і анаболічний ефекти.

У чоловіків із замісною метою застосовують препарати тестостерону.

Тиреоїдна недостатність усувається тиреоїдними гормонами, що вводяться одночасно з кортикостероїдними препаратами, оскільки посилення обмінних процесів посилює гіпокортицизм. Використовують препарати левотироксину.

Всім хворим призначають анаболічні стероїди: метандростенолон, метандростендіол або ретаболіл.

Не слід призначати хворим з метою стимуляції апетиту інсулін, тому що навіть малі дози його можуть викликати важку гіпоглікемію.

НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Нецукровий діабет – нейроендокринне захворювання, обумовлене дефіцитом антидіуретичного гормону або нечутливістю периферичних тканин до нього, клінічно виявляється порушенням водно-електролітного балансу.

Патогенез

Захворювання спричиняється недостатністю (абсолютною або відносною) антидіуретичного гормону (АДГ, або вазопресина). Недостатність АДГ знижує реабсорбцію рідини у нирках і сприяє виділенню великої кількості гіпоосмолярної неконцентрованої сечі.

Центральний нецукровий діабет (нейрогенний, гіпоталамічний) спричинений абсолютним дефіцитом АДГ внаслідок недостатньої його продукції гіпоталамусом. Причиною центральних форм нецукрового діабету можуть бути запальні, дегенеративні, травматичні, пухлинні та інші ураження різних ділянок гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи (передні ядра гіпоталамуса, супраоптико-гіпофізарний тракт, задня частка гіпофіза), що призводять до недостатньої продукції вазопресина. Захворювання може виникати після черепномозкової травми. Іноді нецукровий діабет виникає на тлі первинної пухлини гіпоталамо-гіпофізарної системи. Певну роль можуть відігравати гемобластози: лейкоз, еритромієлоз, лімфогранульоматоз.

Периферичний нецукровий діабет (нефрогенний, нирковий, вазопресинрезистентний) обумовлений відносним дефіцитом антидіуретичного гормону - нечутливістю рецепторів ниркових каналців до даного гормону внаслідок генетичної їх патології. Периферичний нецукровий діабет розвивається на тлі нормальної продукції вазопресина, причиною захворювання є різке зниження чутливості рецепторів ниркових каналців до гормону або інактивація вазопресина в печінці, нирках, плаценті.

Важкий нецукровий діабет з діурезом 40-50 л/добу може привести до приєднання нефрогенного нецукрового діабету, особливо при використанні неочищених імуногенних препаратів (особливо адиурекрина).

Клінічна картина

Поліурія до 3-10 і більше л/добу, сеча безбарвна, з низькою питомою вагою 1000-1005. Симптоми дегідратації виявляються і при огляді хворого: шкіра суха, пітливості не буває навіть тоді, коли втрата води із сечею повністю компенсується прийомом рідини.

Астенічний синдром. У зв'язку з необхідністю частого прийому рідини, зокрема вночі, у хворих виникає безсоння, підвищена дратівливість. Характерні психічні та емоційні порушення: головні болі, емоціональна лабільність, психози, зниження розумової активності. Фізична астенізація виявляється схудненням. Зниження слиновиділення, інтенсивний питний режим спричиняє вторинне порушення секреторної і кислотоутворюючої функції шлунку - анорексія, симптоми гіпоацидного гастриту.

При високій поліурії із зменшенням об'єму циркулюючої плазми формується компенсаторна тахікардія, лабільність пульсу, артеріальна гіпотонія, порушення терморегуляції.

При центральному нецукровому діабеті можуть спостерігатися неврологічні симптоми, пов'язані з підвищенням внутрішньочерепного тиску, здавленням деяких відділів мозку. При внутрішньочерепній пухлині можливі постійний головний біль, бітемпоральна геміанопсія, параліч очних м'язів, набряк дисків зорових нервів, зниження зору.

Характерні лабораторні ознаки згущення крові: підвищення рівня натрію, гемоглобіну, еритроцитів, залишкового азоту, осмолярності крові.

Діагностика

При центральній формі нецукрового діабету у хворих буде визначено знижений рівень вазопресину в крові. Характерна гіпоізостенурія: зниження питомої ваги сечі у всіх порціях до 1000-1005. Осмолярність плазми крові більше 290 мосмоль/л. Гіпернатріємія перевищує 150 ммоль/л.

Діагностичні проби проводяться для диференціальної діагностики з психогенно полідипсією: Дегідратаційний тест (проба із сухоїдінням) - У здорових або пацієнтів з психогенною полідипсією діурез знижується, осмолярність сечі збільшується, через 2-4 години осмолярність сечі досягає величини осмолярності плазми і продовжує збільшуватися. У хворих на нецукровий діабетом погіршується загальний стан, спрага стає болісною, з'являються симптоми зневоднення, але кількість сечі, що виділяється, та її осмолярність і відносна щільність суттєво не змінюються. Проба з препаратами вазопресина (десмопресином) – при вживанні десмопресина через 1 годину у хворих на центральний нецукровий діабет поліпшується загальний стан, знижується діурез, підвищується питома вага сечі, осмолярність сечі збільшується більше ніж на 10% від початкової. При психогенній полідипсії розвивається водна інтоксикація - головний біль, зменшення діурезу. При нефрогенному нецукровому діабеті вазопресин неефективний.

Диференціальний діагноз

Проводять з цукровим діабетом, психогенною полідипсією, хронічним дифузним гломерулонефритом у стадії компенсаторної поліурії, з гіперпаратиреозом і первинним альдостеронізмом.

Лікування

Дієта хворих на нецукровий діабет передбачає обмеження солі, білків, виключення алкогольних напоїв. Призначається їжа з великою кількістю овочів, фруктів, молочних продуктів. Для зменшення спраги рекомендуються лимони, яблучні компоти, які слід вживати холодними.

Етіотропне лікування спрямоване на ліквідацію основної причини захворювання (якщо її вдається встановити).

Основним і дуже ефективним методом лікування нецукрового діабету є патогенетична замісна терапія різними препаратами задньої частки гіпофіза.

Десмопресин – генно-інженерний аргінін-вазопресин, відрізняється високою ефективністю. Десмопресин вводять інтраназально по 1-2 краплі (по 10 мкг 1-2 рази на добу) або приймають всередину таблетки (100-200 мкг) 1-3 рази на день.

Для симптоматичного лікування нецукрового діабету, особливо при гіпоталамічному і нефрогенному нецукровому діабеті, використовують деякі сечогінні препарати тіазидної групи - гіпотіазид по 100 мг/добу. У хворих на нецукровий діабет гіпотіазид виявляє парадоксальний ефект - знижує клубочкову фільтрацію і екскрецію натрію, кількість сечі, що виділяється, знижується на 50-60%. При цьому екскреція калія посилюється. Препарат ефективний не у всіх хворих.

ГІПОФІЗАРНИЙ НАНІЗМ

Нанізм (наносомія, мікросомія, карликовість, затримка росту) – нейроендокринне захворювання, обумовлене порушенням секреції СТГ або його дії на периферичні тканини, що характеризується затримкою росту і фізичного розвитку.

У більшості хворих не вдається виявити безпосередню причину порушення секреції гормону росту. В окремих випадках етіологічними чинниками спорадичного або набутого нанізму являються органічні ураження гіпоталамо-гіпофізарної області (травми, крововиливи, менінгіти, гліоми, краніофарінгіоми, менінгіоми, ангіоми, судинні аневризми, туберкульоз, сифіліс та ін.).

Хворі з порушеннями росту, обумовленими недостатністю СТГ, можуть бути розділені на 3 великих групи: первинна недостатність гормону росту; дефектність рецепторів до СТГ; недостатність утворення або дії ІФР-1.

Клінічна картина

При народженні вага і зріст хворих із недостатністю СТГ не відрізняються від здорових дітей. Перші ознаки захворювання з'являються у дітей у віці 2-3 років, коли вони починають відставати в рості від своїх однолітків. Карликовим вважається зріст у чоловіків нижче 130 см та у жінок менше 120 см. Критерієм нанізму є зменшення зросту

дитини на 3 і більше стандартних відхилень від середнього зросту в популяції для даного хронологічного віку. Характерна невідповідність між кістковим (рентгенологічним) і паспортним віком, затримка диференціювання і окостеніння скелета. Риси обличчя дрібні, ювенільні - випуклий лоб, "западаюче" перенісся. Пропорції тіла хворого нормальні, але типові для дітей - ювенільні. У більшості хворих спостерігається затримка статевого розвитку – інфантилізм. Зовнішні і внутрішні статеві органи недорозвинені. Вторинні статеві ознаки розвинені недостатньо. У хлопчиків, як правило, мікропеніс, іноді виявляється крипторхізм. У хворих жіночої статі відсутні менструації, недостатньо розвинені придатки, матка, молочні залози. Хворі з дефіцитом секреції СТГ частіше безплідні.

Діагностика

Визначення базального (початкового) рівня СТГ в сироватці крові. У більшості хворих, що страждають на затримку росту, спричинену недостатністю секреції СТГ, спостерігається статистично достовірне зниження концентрації СТГ до $1,34 \pm 0,29$ нг/мл при нормі $3,82 \pm 0,2$ нг/мл.

Проведення проб, спрямованих на стимуляцію секреції СТГ (проба з інсуліном, клонідіном та ін.).

Визначення ритму секреції СТГ в період сну: у 3-4-у стадію сну (звичайно через 90 хвилин після засипання) вміст гормону росту в сироватці крові значно підвищується, у хворих із недостатністю секреції СТГ підвищення відсутнє.

Визначення секреції СТГ у відповідь на фізичне навантаження. Після 10-15 хвилинного фізичного навантаження (велоергометр, підйом по сходах та інш.) у практично здорових осіб вміст гормону росту в сироватці крові достовірно підвищується через 20-40 хвилин у порівнянні з початковим рівнем.

Рівень ІФР-1 і ІФР-2 в сироватці крові - інтегрований показник, найточніше характеризує секрецію СТГ в порівнянні з іншими показниками.

Рентгенологічне дослідження черепа і прицільні знімки турецького сідла дозволяють візуалізувати форму і розміри турецького сідла, яке часто має зменшені розміри.

Комп'ютерна томографія і МРТ дозволяє діагностувати гіпоплазію, аплазію і ектопію гіпофіза, синдром "порожнього" турецького сідла, ураження гіпоталамо-гіпофізарної області при системних захворюваннях (гістиоцитоз, ксантоматоз) та інші об'ємні процеси в черепі.

Диференціальна діагностика

Недостатність секреції СТГ слід диференціювати від затримки і порушень росту, викликаних різними причинами: сімейний низький зріст, конституціонально уповільнений ріст із затримкою статевого розвитку або без неї; хромосомні хвороби, (трисомії, агенезія і дисгенезія гонад, синдром Шерешевського-Тернера та інш.), порушення формування кісток (ахондроплазія; гіпохондроплазія; синдром множинної епіфізарної дисплазії; захворювання хребта та ін.), примордіальний нанізм, різні ендокринні порушення.

Лікування

Патогенетичною є терапія гормоном росту людини - на даний час використовується тільки гормон росту людини, отриманий методом рекомбінантної (генноінженерної) технології.

СТГ звичайно призначається в дозі 0,05 мг/кг маси тіла (або 0,1 ОД/кг) 3 рази на тиждень у вигляді підшкірних або внутрішньом'язових ін'єкцій. Переважним є підшкірне введення препарату – безболісне, просте у технічному відношенні і досить ефективне. Максимально можлива індукована швидкість росту - 8-12 см на рік. Через 1-1,5 роки від початку лікування швидкість росту знижується до 6-7 см на рік.

Побічні явища терапії: СТГ може спричинити виникнення різних пухлин.

Хлопчикам при кістковому віці 11-12 років призначають тестостерон внутрішньом'язово з розрахунку 50-100 мг/м² поверхні тіла на місяць.

При лікуванні СТГ слід уникати застосування глюкокортикоїдів, оскільки вони повністю блокують ростову дію СТГ. Тільки при вираженій гіпоглікемії і гіпотонії, інших ознаках вираженої недостатності кори наднирників можна призначати невеликі дози кортикостероїдів.

АКРОМЕГАЛІЯ. ГІПОФІЗАРНИЙ ГІГАНТИЗМ

Акромегалія – захворювання нейроендокринної системи, обумовлене підвищеною секрецією СТГ, що клінічно виявляється патологічним диспропорційним зростанням кісток скелета, м'яких тканин і внутрішніх органів.

Акромегалія у більшості випадків розвивається у осіб із завершеним фізіологічним ростом і закритими епіфізарними ростовими зонами, коли зростання кісток в довжину вже неможливе. Захворювання виявляється патологічним диспропорційним зростанням кісток скелета, хрящів і м'яких тканин, порушенням різних видів обміну речовин.

Акромегалія і гігантизм - захворювання однієї природи, вікові варіанти одного і того ж процесу.

Гігантизм – ювенільний варіант акромегалії, гіперсекреція СТГ виникає у молодому віці, до закриття епіфізарних зон зростання і відбувається пропорційне, але надмірне зростання всього скелета та інших органів і тканин - розвивається гігантизм. Клінічно гігантизм виявляється пропорційним надмірним ростом вище 190 см. При тривалій наявності гіперсекреції СТГ без адекватної терапії у пацієнтів із гігантизмом можуть виникати ознаки акромегалії. Дуже рідко гіперсекреція СТГ в дитячому віці при відкритих зонах зростання супроводжується не гігантизмом, а акромегалією.

Акромегалія – досить рідкісне захворювання, поширість складає 40-70 випадків на 1 млн. населення, а захворюваність – 3-4 випадки на 1 млн. Зустрічається практично однаково часто як у чоловіків, так і у жінок. Найбільш частий вік маніфестації акромегалії - 35-45 років.

Патогенез

Акромегалія - синдром, причиною якого може бути ураження ЦНС на різних рівнях і винятково рідко – не церебральні чинники.

Соматотропінома - первинна пухлина гіпофіза з автономною гіперсекрецією СТГ, є причиною акромегалії в 95% випадків. Соматотропінома – гормонально активна пухлина, що складається з еозинофільних (ацидофільних) клітин, що надмірно секретує СТГ.

Ектоповані гормонально активні пухлини різної локалізації (APUD-оми), що секретують СТГ, є причиною акромегалії або гігантизму в 1% випадків. Позагіпофізарні пухлини, що здійснюють ектоповану секрецію гормону росту, можуть мати різноманітну локалізацію - рак молочної залози, рак яєчника, легень, підшлункової залози, кишечника.

Основний метаболічний ефект гормону росту - посилення синтезу білка. Тому при його гіперсекреції спостерігається посилення анаболічних процесів у вигляді інтенсивного росту кісток скелета, збільшення об'єму м'язів і внутрішніх органів (спланхномегалія).

Клініка

Зміна зовнішності. У хворих на акромегалію можлива «дистанційнийна» діагностика – попередній діагноз можна встановити «з першого погляду» за специфічними змінами зовнішності - *Facies acromegalica* – зростання кісток черепа, особливо лицьового – збільшується опуклість надбрівних дуг, кісток вилиць і підборіддя, нижня щелепа видається вперед, подовжується і розширюється ніс, макрогловія (збільшення язика) з відбитками зубів на бічних поверхнях, порушується прикус (прогнатизм), розширюються міжзубні проміжки (діастема).

Зміна шкіри. Шкіра товщена, ущільнена, з'являються глибокі складки. Шкіра волога і масна, з вираженими порами внаслідок гіпертрофії потових і сальних залоз (жирна себорея).

Справжня гіпертрофія м'язових волокон спостерігається лише на початку захворювання, супроводжується нетривалим підвищенням фізичної сили і працездатності.

Периферичні полінейропатії обумовлені потовщенням периневральних структур.

Хворих непокоять заніміння, слабкість у окремих групах м'язів, можливе обмеження і хворобливість рухів.

Виходячи за межі турецького сідла і розташовуючись супраселлярно, пухлина здійснює тиск на розташовані поряд мозкові структури. Симптоми порушення функції черепних нервів і здавлених пухлиною відділів проміжного мозку з'являються по мірі зростання пухлини при виході її за межі турецького сідла. Головний біль, спочатку епізодичний, поступово посилюється і може набувати інтенсивного, постійного характеру. Скарги на дратівливість, загальну слабкість, розбитість, зниження працездатності. Вогнищеві неврологічні симптоми обумовлені здавленням пухлиною довколишніх тканин головного мозку. Порушення зору (зниження гостроти зору, застійні явища на очному дні, бітемпоральна геміанопсія на червоний, а потім і на білий колір) з'являються при здавленні перехрестя зорових нервів. Порушення сну (підвищена сонливість), пітливість, погана переносимість підвищеної температури навколишнього середовища, епізоди гіпертермії, симптоми нецукрового діабету (поліурія, спрага), з'являються у разі зростання пухлини у напрямі гіпоталамуса. Епілепсія, геміпарез, гомонімна геміанопсія спостерігаються у випадку пухлинної інвазії в скроневу область. Птоз, диплопія, офтальмоплегія, невралгії, зниження слуху формуються при розвитку пухлини у бік кавернозних синусів і ядер III, IV, V, VI пар черепномозкових нервів. Акромегалія супроводжується гіпертрофією внутрішніх органів. Легені, печінка, шлунок, нирки за розмірами і масою у 2-4 рази перевищують норму. Виявляється також збільшення привушних і підщелепних залоз.

Кардіомегалія - один з проявів вісцеромегалії. "Акромегалічна кардіоміопатія" спостерігається досить рідко, на пізніх стадіях захворювання, характеризується важкою серцевою недостатністю.

Зниження вентиляційної функції легень обумовлене кіфосколіозом, обмеженням рухливості ребер, ригідністю грудної клітини, зниженням м'язової сили дихальних м'язів. Грудна клітина набуває бочкоподібної форми.

Гепатомегалія і фіброз печінки можуть супроводжуватися печінково-клітинною недостатністю.

З боку ендокринних залоз спостерігається двофазна реакція. На початку хвороби можливе підвищення утворення тропних гормонів гіпофіза. З часом ендокринних залоз змінюється на їх гіпофункцію, що особливо демонстративно відображається на функціональному стані наднирків (гіпокортицизм) і статевих залоз.

Додаткові дослідження

Біохімічні дослідження.

Гіперліпідемія, порушення мінерального (фосфорно-кальцієвого) обміну за рахунок підвищення реабсорбції фосфору і зменшення реабсорбції кальцію.

Рентгенологічні дослідження.

Рентгенографія кісток скелета. Виявляються периостальний гіперостоз у поєднанні з остеопорозом. Характерне потовщення кісток черепа, обумовлене гіперостозом внутрішньої пластини кісток черепа, особливо у області лобової кістки, склепіння черепа і потиличного горба. У 70-90% випадків істотно збільшуються розміри турецького сідла. Кістки кистей потовщені, структура їх звичайно збережена. Збільшена ширина внутрішньосуглобового хряща, іноді наявні кістозні зміни у кістках зап'ястка. Нігтьові фаланги пальців пагодоподібно потовщені. Постійна ознака акромегалії - розростання "шпор" на ліктях. Типове потовщення м'яких тканин кінцевих фаланг і долонь.

Базальна секреція СТГ – першочерговий тест. Його вміст підвищується в 5-6 разів. Концентрація інсулінопобідного фактору росту -1 (ІФР-1) у сироватці крові - найбільш адекватний тест для діагностики акромегалії.

Функціональні проби, що стимулюють секрецію СТГ (проба з інсуліном, проба з тироліберином, проба з соматоліберином, проба з агоністами дофаміна); функціональні проби на пригнічення секреції СТГ (глюкозотолерантний тест).

На ЕКГ виявляють симптоми порушення внутрішньошлуночкової провідності,

розширення комплексу QRS, зниження інтервалу ST.

Диференціальний діагноз

Хвороба Реклінгхаузена, хвороба Педжета, гіпертрофічна остеоартропатія, гіпотиреоз акромегаліодизм, МЕН синдром I типу, євнухїдизм, конституціонально-спадковий високий зріст, церебральний гігантизм та ін.

Лікування

Лікування акромегалії спрямоване на зниження рівня гормону росту в сироватці крові шляхом пригнічення, деструкції або видалення активної СТГ-секретуючої пухлини, що досягається за допомогою радіологічних, хірургічних, фармакологічних методів та їх комбінацією. При виборі методу лікування необхідно враховувати розміри і характер зростання аденоми, стан зору, рівень СТГ в крові, вік.

Показання до хірургічного лікування акромегалії: порушення з боку зору і неврологічні розлади, сильні головні болі, схильність до прогресування захворювання, неефективність медикаментозної терапії.

Метод трансфеноїальної мікрохірургії аденом гіпофіза дозволяє візуалізувати пухлину гіпофіза і виконати повну резекцію аденоми, уникаючи при цьому можливого ушкодження перехрестя зорових нервів. Післяопераційні ускладнення (скороминущий нецукровий діабет, рінорея, синусит, менінгіт, парез черепних нервів) зустрічаються менш ніж у 5% оперованих. Недостатність гонадотропної, тиротропної і адренкортикотропної функцій гіпофіза різного ступеня зустрічається у 3-60% оперованих хворих. Кріогіпофізектомія здійснюється рідким азотом, що дозволяє повністю руйнувати гіпофіз. Побічні явища (нецукровий діабет, порушення зору) носять скороминущий характер. Опромінення гіпофіза є найбільш поширеним методом консервативного лікування акромегалії, в більшості випадків дає добрі результати, застосовується протягом десятків років, широко застосовувався до розробки мікрохірургічних методів. Еозинофільні пухлини гіпофіза досить чутливі до рентгенотерапії.

Медикаментозна терапія може застосовуватися при протипоказаннях до оперативного лікування або самостійно. Найбільш виражену пригнічуючу дію на вивільнення СТГ аденомою гіпофіза виявляють агоністи дофаміна: l-дофа і особливо бромокриптин (парлодел). Парлодел - найбільш популярний у лікувальній практиці препарат, є напівсинтетичним алкалоїдом ріжок, вибірково і тривало блокує соматотропну секрецію. Сандостатин (октреотид), аналог соматостатина, період напіврозпаду якого в сироватці крові складає близько 90 хвилин, тривало пригнічує вивільнення СТГ і у здорових, і у хворих на акромегалію (більше 8 годин). При підшкірному введенні сандостатин більше ніж у 20 разів сильніше пригнічує вивільнення гормону росту, ніж соматостатин. Сандостатин застосовують перед проведенням хірургічного лікування, а також у разі рецидиву або неефективності проведеного променевого лікування акромегалії [63].

ОЖИРІННЯ

Ожиріння – хронічне рецидивуюче мультифакторне захворювання, яке пов'язане з генетичними, соціальними факторами, способом життя, нейроендокринними порушеннями, певним типом обміну речовин і характеризується підвищеним відкладанням жиру та збільшенням маси тіла, коли надходження енергії в організм з їжею перевищує енергетичні трати організму.

Фактори, що впливають на велику поширеність ожиріння.

Демографічні:

- збільшення тривалості життя (у чоловіків - до 55 років, у жінок - до 70 років)
- жіноча стать
- раса / національність

Соціально-культурні:

- більш низький освітній рівень
- більш низький дохід і професійний статус
- сімейний статус (наявність дружини або чоловіка)

Біологічні:

- число пологів

Поведінкові:

- більш високе надходження жиру з їжею
- припинення куріння або статус непалящого
- більш високе споживання алкоголю
- більш низький рівень фізичної активності

Етіологія і патогенез.

- Первинне ожиріння (екзогенно-конституційне).

Розвивається через енергетичний дисбаланс між надходженням і витратами енергії при певній генетичній схильності. При цьому причинами ожиріння найчастіше є низький рівень фізичної активності і неправильне харчування, в якому переважають висококалорійні продукти з переважанням в раціоні жирів і порушеним добовим ритмом прийому їжі.

- Вторинне ожиріння - симптоматичне

На фоні встановленого генетичного захворювання

- Церебральне (пов'язане з ураженням головного мозку пухлиною або ін., а також на тлі психічних захворювань)
- Ендокринне (пов'язане з патологією ендокринної системи)
- Ятрогенне (обумовлене прийомом ряду лікарських засобів).

Маса тіла людини знаходиться під складним нейрогуморальним контролем, визначальним в остаточному підсумку вираженість харчової мотивації і рівень основного обміну. Центри голоду і насичення, а також регуляції основного обміну знаходяться в супраоптичеськіх ядрах гіпоталамуса. У той же час процеси насичення, голоду, інтенсивності обміну речовин також знаходяться під контролем вищих структур головного мозку: таламуса, лімбічної системи і кори. Ефекторними системами є гормони щитовидної залози, наднирників, підшлункової залози, статевих залоз, а також вегетативної нервової системи.

Основними факторами, що впливають на розвиток ожиріння, є навколишнє середовище, харчова поведінка, спадковість, нервова і ендокринна системи.

Класифікація ожиріння (Дедов І.І. та співавт.2000)

А. Первинне ожиріння

Аліментарно-конституціональне

1. Андроїдне (верхній тип, абдомінальне, вісцеральне):
 - a. З компонентами метаболічного синдрому;
 - b. З розгорнутою клінікою метаболічного синдрому.
2. Гіноїдне (нижній тип, сіднично-стегнове).
3. З вираженим порушенням харчової поведінки:

- a. Синдром нічної їди;
 - b. Сезонні афективні коливання;
 - c. З гіперфагічною реакцією на стрес.
4. Із синдромом Піквіка
 5. Із синдромом апное під час сну
 6. Змішане
- В. Вторинне (симптоматичне) ожиріння
1. З установленим генетичним дефектом.
 2. Церебральне
 1. Пухлини, травми головного мозку
 2. Системні ураження мозку, інфекційні захворювання.
 3. Гормонально-неактивні пухлини гіпофіза, синдром «порожнього» турецького сідла.
 4. На фоні психічних захворювань.
 3. Ендоркинне
 1. Гіпоталамо-гіпофізарне
 2. Гіпотиреоїдне
 3. Гіпооваріальне.
 4. Гіперкортикоїдне

Клініка

Для визначення середньої (нормальної) маси тіла і діагностики ожиріння запропоновано ряд способів.

1. Показник Брока: нормальна маса тіла особи в кг: зріст (см) - 100).
2. Показник Брейт мана: нормальна маса тіла рівна: [зріст (см) x 0,7] мінус 50.
3. Показник Давепорта: [маса тіла (г) / зріст (см)]²
Показник вище 3,0 свідчить про наявність ожиріння.
4. Показник Борогардта [зріст (см) x об'єм грудної клітки (см)] / 240

Якщо перевищує норму на 15-30, то у хворого ожиріння.

Вказані показники розраховані на чоловіків у віці 25-30 років, що мають нормостенічну конституцію і середній розвиток мускулатури.

Оцінка ступеня ожиріння

1. За % збільшення маси тіла відносно ідеальної
 - I ст. - 10-29%
 - II ст. - 30-49%
 - III ст. - 50-99%
 - IV ст. – більше 100%
2. За індексом маси тіла
 $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$

Класифікація ожиріння за ІМТ та ризик розвитку супутніх захворювань

Типи маси тіла	ІМТ (кг/м ²)	Ризик супутніх захворювань
Дефіцит маси тіла	< 18,5	Низький (проте підвищується ризик інших клінічних станів)
Нормальна маса тіла	18,5 – 24,9	Звичайний
Надлишкова маса тіла(предожиріння)	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

Для аліментарно-конституціонального ожиріння характерний рівномірний розподіл жирової клітковини по всьому тілу.

Простий і надійний критерій розподілу типу ожиріння за характером розподілу жирової тканини, він визначається за допомогою коефіцієнта, що включає ставлення розмірів (окружності) талії і стегон: $\text{окружність талії} / \text{окружність стегон}$ (ОТ / ОС). Величина ОТ/ОС для чоловіків > 1,0 і жінок > 0,85 свідчить про абдомінальний (андроїдний) тип ожиріння. При гліотеофеморальному розподілу жиру у жінок цей показник менше 0,85. У чоловіків межа розділу на абдомінальне і гліотеофеморальне (гіноїдне) ожиріння становить 1,0.

У визначенні типу ожиріння (абдомінальний або гліотеофеморальний) може допомогти і розмір окружності талії. Як показали дані ВООЗ (1997), розмір талії є також непрямим критерієм ризику розвитку супутніх ожирінню метаболічних ускладнень.

При гіпоталамо-гіпофізарної форми ожиріння відкладення жиру визначається переважно у області обличчя, плечового поясу, молочних залоз, живота і кінцівок.

При гіпооваріальному ожирінні жирові відкладення локалізуються переважно у області тазу і стегон, іноді в потиличній області. При гіпотироїдному ожирінні розподіл жиру рівномірний.

Шкірні покриви при ожирінні можуть бути нормального, блідого або червонуватого забарвлення. У осіб молодого віку іноді визначаються вузькі, червонуватого кольору, атрофічного характеру стрії, розташовані на шкірі живота, молочних залоз, на внутрішніх поверхнях плечей і стегон. Внаслідок застійного характеру кровообігу виникають зміни судинної мережі шкіри і підшкірної клітковини, що виявляються розвитком телеангіоектазій.

У 1956 р. описаний синдром Піквіка, що виявляється вираженим ожирінням, сонливістю, ціанозом, періодичним диханням, судомами, поліцитемією і гіпертрофією лівого шлуночку. Існує думка, що синдром Піквіка - це захворювання діенцефального генезу.

Гіпоталамо-гіпофізарне ожиріння є наслідком зменшення секреції тропних гормонів, підвищення функції інсулярного апарату підшлункової залози, що призводить до гальмування мобілізації жиру, посиленого переходу вуглеводів у жири, збільшеного споживання вуглеводів тканинами, до зниження цукру в крові та до виникнення відчуття голоду.

Виявлений тісний взаємозв'язок між ожирінням і цукровим діабетом. У огрядних осіб досить часто спостерігається порушення толерантності до вуглеводів. Ожиріння є діабетогенним фактором, служить поштовхом до виникнення спадкового цукрового діабету.

У огрядних людей виявляються порушення водно-сольового обміну, зміни в обміні мікроелементів, активності ферментів та вітамінів.

Лікування

Терапія ожиріння повинна бути комплексною з використанням лікувального харчування, фізіотерапевтичних методів, медикаментозного і хірургічного лікування.

Головним методом лікування є дієтичне харчування. Рекомендується обмеження жирів і легкозасвоюваних вуглеводів при нормальному вмісті білка, вітамінів і мінеральних речовин. У всіх випадках розвитку гіперліпопротеїдемії необхідно виключити харчові продукти, багаті холестерином (печінку, мізки, ікру, яєчні жовтки).

Велике значення в терапії огрядності мають фізичні методи, що сприяють підвищенню тону центральної нервової системи, посиленню обмінних процесів у організмі і збільшенню його енергетичних витрат. Одним з фізичних чинників лікувальної

дії є лікувальна гімнастика, ефективна лише при аліментарно-конституціональних формах огрядності, що призначається з урахуванням стану серцево-судинної системи. Можна призначати плавання, прогулянки, сонячні та повітряні ванни.

Серед препаратів, які показані для лікування ожиріння, слід визначити метформін, агоністи глюкагоноподібного пептиду (ліраглутид, семаглутид). Застосування левотироксину сприяє підвищенню інтенсивності метаболічних процесів та зниженню маси тіла. Вживання орлістату сприяє уповільненню всмоктування жирів в тонкій кишці, прийом глюкобая - уповільненню всмоктування вуглеводів.

Методи хірургічного лікування ожиріння можуть бути спрямовані на усунення етіологічної причини захворювання (пухлина гіпофіза) і усунення зовнішніх дефективної фігури (косметична хірургія). Видаленню підлягають не тільки пухлини гіпофіза, але і пухлини яєчників, наднирників та інших ендокринних залоз. При морбідному ожирінні показано застосування баріатричної хірургії (накладання кілець на шлунок, часткова резекція шлунка та ін.) [64].

АГЕНЕЗІЯ ГОНАД

Індивид має чоловічий генотип та каріотип 46XY, але фенотип невизначений: порушене утворення зовнішніх статевих органів. У хворих зовнішні геніталії невизначені, практично відсутні. Є лише нижня третина піхви.

Порушення функції яєчок відбувається на 8-12-му тижню ембріонального розвитку. На цьому терміні продукція тестостерона яєчками ще незначна, але секреція антимюллерова гормону вже висока. Достатній рівень антимюллерова гормону забезпечує припинення розвитку похідних протоків Мюллера - матки, маткових труб, верхньої третини піхви.

У деяких хворих можуть спостерігатися вроджені вади розвитку хребта, кісток краніо-лицьового черепа і серця.

СИНДРОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО – ТЕРНЕРА

Є хромосомним захворюванням, характерний каріотип 45X (у 50%). У 25% виявляють мозаїцизм без структурних порушень (46 XX/45 X), у інших – структурні порушення X-хромосоми з мозаїцизмом або без нього. Варіант 45 X обумовлений втратою хромосоми в процесі гаметогенезу у любого з батьків або помилкою мітозу при одному з ранніх поділів заплідненої зіготи. Соматичні зміни є наслідком втрати генетичного матеріалу з короткого плеча X-хромосоми.

Фенотип жіночий, з обох сторін наявні гонадальні тяжі. Хворі відрізняються дуже специфічною зовнішністю, яка отримала назву «фенотип Шерешевського – Тернера». Супутні соматичні аномалії стосуються передусім скелету та сполучної тканини.

У дитячому віці хворобу діагностують по наявності лімфатичного набряку кистей та стоп, складчасті шиї, низькій лінії росту волосся, надмірності складок шкіри на потилиці, щитоподібній грудній клітині з широко поставленими сосками та недостатній масі тіла при народженні. Типовим є обличчя з маленькою щелепою, епікантус, низько розміщені або деформовані вушні раковини, рибиачий рот та птоз. У 50% є вкорочення IV п'ястих кісток, у 20% - коарктація аорти.

Зріст у дорослих не перевищує 150 см. Супутні порушення включають пороки розвитку нирок, пігментні родимі плями, гіпоплазія нігтів, схильність до кетозу, глухота, у 20% гіпотиреоз.

Характерна низькорослість та числені вроджені аномалії: коротка шия з крилоподібними складками, високе піднебіння, низько розташована лінія росту волосся на шиї, вальгусна деформація ліктювих суглобів, безліч кісткових деформацій, уроджені порушення серцево-судинної системи, молочні залози не розвинені, сосок втягнутий, статевий хроматин часто негативний, вторинні ознаки нерозвинені.

Характерна первинна аменорея та статевий інфантилізм. Внутрішні геніталії предсталавлені інфантильними матковими трубами та маткою. У широких зв'язках з обох

сторін присутні гонадальні тяжі. В процесі ембріогенезу транзиторно з'являються примордіальні зародкові клітини, ала зникають внаслідок швидкої атрезії. До часу очікуваного статевого дозрівання ці тяжі вже не містять фолікулів та яйцеклітин, в их є лише фіброзна тканина, аналогічна сторомі яєчників.

В період очікуваного статевого дозрівання оволошіння пахвових западин та лобка мізерне, молочні залози недорозвинені, менструацій немає.

Вміст ФСГ у сироватці крові у новонароджених підвищений, в дитячому віці знижується до норми, у віці 9-10 років знижується до рівня, відповідного кастрованим особам. У цей час вміст ЛГ у сироватці підвищений, а рівень естрадіолу у плазмі знижений (менше 10 пг/мл).

Лікування. Під час очікуваного статевого дозрівання починають замісну терапію естрогенами, що індукувати ріст молочних залоз, статевих губ, піхви, маточних труб. Під час першого року лікування естрадіолом швидкість росту скелета в довжину, дозрівання кісток збільшується. Гонадальні тяжі слід видаляти при наявності ознак вірилізації.

СИНДРОМ ІСТИННОГО ГЕРМАФРОДИТИЗМУ.

Істинний гермафродитизм – стан, про якому у хворого є і яєчники, і яєчки або гонади з гістологічними особливостями і чоловічої, і жіночої статі (овотестіс).

Зовнішні статеві органи у хворих знаходяться на різних стадіях переходу від чоловічих до жіночих. Близько 60% достатньо маскулінізовані та виховуються як хлопчики. Нормальні статеві чоловічі органи мають лише 10% хворих, у більшості є гіпоспадія, у 50% - неповне зрощення статевих губ у мошонку.

У 60% осіб із жіночим фенотипом збільшений клітор, у більшості є урогенітальний синус. Матка звичайно гіпоплазована, має один ріг. Яєчники займають нормальне положення, але яєчки або овотестіс можуть виявлятися на будь-якому рівні вздовж шляху опущення яєчка в ембріогенезі і часто поєднуються з паховою грижею. У 30% тестикулярна тканина локалізується у мошонці або губномошоночній складці, у 30% - у паховому каналі, у 30% - у області живота.

Період статевого дозрівання характеризується фемінізацією або вірилізацією у тій чи іншій мірі. У 75% хворих з'являється гінекомастія, у 50% - менструації. У осіб з чоловічим фенотипом овуляція може проявлятися болями у яєчках. Описані фертильні індивіди з жіночим фенотипом, у яких були видалені овотестіс, а також «чоловіки», що мали дітей. Вроджені дефекти інших систем зустрічаються рідко.

У 60% хворих каріотип 46 XX, у 10% - каріотип 46 XY, у інших – хромосомний мозаїцизм, при якому присутня клітинна лінія з Y-хромосою. У цих випадках присутня достатня кількість генетичного матеріалу Y-хромосоми, щоб індукувати розвиток тестикулярної тканини.

Оскільки в яєчниках більш ніж 25% хворих містяться жовті тіла, у таких індивідів нормально функціонує жіноча нейроендокринна система. Фемінізація (гінекомастія та місячні) обумовлена секрецією естрадіолу наявною яєчникомовою тканиною. У маскулінізованих індивідів секреція андрогенів переважає над секрецією естрогенів, і у деяких з них утворюються сперматозоїди.

Лікування

Якщо діагноз встановлений у новонародженого або дитини молодшого віку, вибір статі залежить від анатомічних ознак. У літєй старшого віку та дорослих слід видаляти гонади та їх внутрішні протоки, що не відповідають переважаючому фенотипу та статі виховання. У деяких випадках відповідно змінюють зовнішні статеві органи.

КРИПТОРХІЗМ

Якщо яєчко не опускається в мошонку протягом першого року життя, то цей процес затримується до періоду статевого дозрівання або яєчко не опускається взагалі.

При огляді виявляється відсутність частіше одного яєчка і рідше при двосторонньому крипторхізмі – двох яєчок. При двосторонньому крипторхізмі необхідно проводити

диференціальну діагностику з анорхізмом за допомогою УЗД і проби з хоріонічним гонадотропіном і подальшим визначенням рівня тестостерона в сироватці крові. Яєчко, що не опустилося, може розташовуватися в паховому каналі або в черевній порожнині.

Крипторхізм є причиною неповноцінного розвитку яєчка, тому необхідно якомога раніше розпочати терапію хоріонічним гонадотропіном людини (у дорослих по 1500 МО двічі на тиждень протягом 6 тижнів), яка покращує кровообіг в яєчку, сприяє зростанню сім'явивідної протоки і опусканню яєчка. Терапія хоріонічним гонадотропіном проводиться у будь-якому віці, починаючи з кількомісячного віку (дози хоріонічного гонадотропіна до 1-го року становлять по 250 МО двічі на тиждень; на 2-му році життя – по 500 МО протягом 5-6-ти тижнів), і якщо вона виявляється неефективною, рекомендується операція (хірургічне зведення яєчок).

СИНДРОМ МОНО- ТА АНОРХІЗМУ

Природжена анорхія є наслідком порушення кровопостачання яєчок з фактичною загибеллю ембріональних яєчок. У період після 20-го тижня ембріонального розвитку уретра вже сформована по чоловічому типу, але нормального формування статевого члену і мошонки не відбувається. У цих хворих мошонка недорозвинена, яєчка атрофовані.

Фенотип і генотип чоловічі. У пубертатному періоді формується євнухійна будова скелета за відсутності вторинних статевих ознак. Вміст тестостерона в крові дуже низьке. У пубертатний період рівень гонадотропінів у крові та екскреція їх із сечею підвищений.

Після настання пубертатного періоду рекомендується замісна терапія андрогенами.

СИНДРОМ КЛАЙНФЕЛЬТЕРА

Можливі каріотиби при синдромі Клайнфелтера: 47 ХХУ, 48ХХХУ, 48ХХУУ, мозаїчні варіанти 46ХУ/47ХХУ та ін. Статевий хроматин позитивний, оскільки є дві або більше Х хромосом.

До пубертатного розвитку такі хлопчики практично не відрізняються від однолітків. У деяких хворих виявляється затримка психічного розвитку. У пубертатному або постпубертатному періоді з'являються ознаки андрогенної недостатності. Зростання довгих трубчастих кісток в довжину припиняється при досягненні статевої зрілості – статеві гормони закривають епіфізарні зони росту. Дефіцит андрогенів супроводжується збільшенням часу зберігання здатності до росту довгих трубчастих кісток із розвитком євнухійних пропорцій скелета - високий зріст, довгі у порівнянні з розмірами тулуба кінцівки. М'язова система розвинена недостатньо.

У пубертатному періоді виявляється недостатній розвиток вторинних статевих ознак. Мошонка сформована правильно, але її тургор знижений. Пеніс нормальної величини або зменшений у розмірах. Яєчка гіпоплазовані - маленькі, щільні, розміром із квасоллю і дещо болючі при пальпації. Кількість клітин Лейдіга зменшена, клітини Сертолі атрофовані, стінки насінних каналців гіалізовані, еякулят представлений секретом передміхурової залози при відсутності сперматозоїдів – азооспермія. Пацієнти безплідні.

Оволосіння на обличчі мізерне, на лобку волосяний покрив по жіночому типу. Лібідо і потенція знижені, але наявні спонтанні ерекції. Копулятивна функція у більшості хворих здійснюється, але такі пацієнти безплідні. У 20-40% хворих розвивається гінекомастія (одностороння або двостороння). Рівень тестостерона в крові знижений і після введення хоріонічного гонадотропіну не підвищується. Концентрація ЛГ і особливо ФСГ в плазмі крові компенсаторно підвищена.

Хворим на синдром Клайнфелтера показана замісна терапія андрогенами. Якщо замісна терапія андрогенами розпочата своєчасно, в пубертатному періоді, процеси статевого дозрівання нормалізуються, підвищується лібідо, забезпечується соціальна адаптація хворих. Терапія гонадотропінами неефективна [65].

Тести:

1. До гінеколога звернулася жінка 20 років з приводу аменореї. Об'єктивно: зріст 150см, гіпогнатія, крилоподібні шкірні складки на шиї, низький зріст волосся на шиї ззаду, широке стояння сосків на грудях, високе небо, гіпертелоризм. УЗД органів малого тазу: гіпоплазія яєчників, атрофія матки. Каріотип 45XO. Встановіть клінічний діагноз:
 - A. *Синдром Шерешевського-Тернера
 - B. Синдром Кляйнфельтера
 - C. Синдром Дауна
 - D. Первинний гіпогонадізм
 - E. Затримка статевого розвитку
2. Хворий К., 37 р., скаржиться на спрагу, поліурію (до 10 л на добу), слабкість. Захворювання зв'язує з перенесеною черепномозковою травмою. При обстеженні патології з боку внутрішніх органів не виявлено. Загальні аналізи: крові - без змін; сечі: питома вага - 1001, білок - немає, цукор - немає, Л - 2-3 в п/з. Попередній діагноз?
 - A. Хронічний гломерулонефрит
 - B. Гостра ниркова недостатність, стадія поліурії
 - C. *Цукровий діабет
 - D. Первинний гіперальдостеронізм
 - E. Нецукровий діабет
3. Хворий С., 38 років, скаржиться на постійний головний біль, спрагу, підвищену втому, підвищення АТ і збільшення ваги (46 кг за 3 роки). Захворювання зв'язує з грипом. При огляді: зріст - 176 см, маса тіла - 143 кг, розподіл жирової клітковини : переважно на тулубі, стегнах, животі, множинні стрії вишневого кольору. АТ - 180/100 мм рт. ст. Ваш попередній діагноз?
 - A. Аліментарно-конституційне ожиріння III ст
 - B. Гіпотиреоз
 - C. Гіпоталамічний синдром, нейроендокринна форма
 - D. Церебральне ожиріння III ст
 - E. *Хвороба Кушинга
4. У хворого 42 років, який звернувся в поліклініку з приводу артеріальної гіпертензії, при об'єктивом обстеженні виявлено зріст 194см, вагу 84кг, діастему, прогнатизм. При огляді офтальмолога визначена бітемпоральна геміанопсія. Глюкоза крові натщесерце 8,2 ммоль/л. Встановіть діагноз.
 - A. *Акромегалія
 - B. Синдром Конна
 - C. Хвороба Кушинга
 - D. Синдром Кушинга
 - E. Феохромоцитома
5. Хворий, 25 років, звернувся до ендокринолога із скаргами на проблеми в статевому житті (порушення потенції, інфертильність). Об'єктивно: статура за євнухoidним типом, зріст 191см, вага 78кг, при пальпації грудей відчуття залізистої тканини. Статеві органи сформовані за чоловічим типом. Яєчка щільні, зменшені в розмірі. Статевий хроматин 32%. Каріотип 47XXY/46XY. Вкажіть діагноз?
 - A.*Синдром Кляйнфельтера
 - B."Чиста" дисгенезія гонад
 - C.Синдром Шерешевського-Тернера
 - D.Первинний гіпогонадізм
 - E. Синдром Нунан
6. Хвора 30 років звернулася до лікаря зі скаргами на відсутність менструації протягом 2-х років після пологів, випадіння волосся, втрату ваги. Пологи ускладнилися кровотечею внаслідок гіпотонії матки. Об'єктивно: хвора астенична, зовнішні статеві органи гіпопластичні, тіло матки малих розмірів, безболісне. Придатки матки не визначаються.

Який найбільш імовірний діагноз?

- А. Яєчникова аменорея
- В. Синдром Шерешевського-Тернера
- С. Синдром виснаження яєчників
- Д. *Синдром Шихана
- Е. Синдром галактореї-аменореї

7. Назвіть етіологічний фактор розвитку хвороби Симмондса

- А. Травма
- В. Пухлина
- С. Алергія
- Д. Аутоісмуний процес
- Е. *Все перераховане

8. Хвора 19 років упродовж останнього року різко додала в масі на 7 кг, у неї часті головні болі, загальна слабкість. Об'єктивно: накопичення жирової клітковини більше виражено на шії, грудній клітці, животі. На бічних поверхнях живота смуги розтягування. Молочні залози розвинені недостатньо, менструації відсутні, спостерігається обволосіння за чоловічим типом. АТ - 160/100 мм рт. віки, ЧСС - 92 уд/хв. При обстеженні: на рентгенограмах черепа відзначається виражений остеопороз, розширене турецьке сідло. Встановіть діагноз?

- А. *Хвороба Кушинга
- В. Первинний гіпопаратиреоз
- С. Синдром Кушинга
- Д. Акромегалія
- Е. Аліментарно-конституціональне ожиріння

9. При надмірній секреції СТГ у осіб з відкритими зоною росту в трубчатих кістках буде розвиватися клініка якого патологічного стану?

- А. Акромегалія
- В. Хондродистрофія
- С. *Гігантизм
- Д. Остеопороз
- Е. Остеоартроз

10. З якими захворюваннями слід проводити диференціальну діагностику нецукрового діабету?

- А. Цукровий діабет
- В. Гіперпаратиреоз
- С. Психогенна полідипсія
- Д. Хронічний пієлонефрит
- Е. *Усе перераховане

РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

Основна:

1. Глушко Л.В. Внутрішня медицина: у 2 ч. Ч. 1. Розділи 1-8: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник. - Київ, 2019. - 680 с.
2. Ендокринологія : підруч. для студентів вищ. мед. навч. закл. IV рівня акредитації / за ред. : Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. - 5-е вид., оновлене та допов. - Вінниця : Нова кн., 2020. - 532 с. - (Національний підручник).
3. Сучасні класифікації та стандарти лікування захворювань внутрішніх органів. Невідкладні стани в терапії : довід.-посіб. / Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова ; за ред. Ю. М. Мостового. - 18-е вид., допов. І переробл. - К. : Центр ДЗК, 2015. - 680 с.

Додаткова:

1. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань / За ред. член.-кор. НАН та АМН України, проф. М.Д. Тронька // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР Ендокринолог». – К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. – 312 с.
2. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
3. Diagnosis and Management of Pituitary Disorders / В.Swearingen, В.М.К. Biller.-Humana Press, 2008.-475р.
4. Медицина за Девідсоном: принципи і практика: у 3 т. Т. 2. / за ред. С. Г. Ралстона, Я. Д. Пенмана, М. В. Дж. Стрекена, Р. П. Гобсона. -23-є вид. – Київ : Медицина, 2021. – 777 с.

Список літератури

1. Ендокринологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів / [П. М. Боднар, Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин та ін.]; за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. – 5-те вид, оновл. та доповн. – Вінниця : Нова Книга, 2020. – 536 с.: іл. ISBN 978-966-382-821-3
2. Endocrinology: Textbook (Ed. by prof. Petro M. Bodnar. – 4th ed. – Vinnytsia: Нова Книга, 2017. – 328 pp.
3. Передерій В. Г. Основи внутрішньої медицини : підруч. для студ. вищ. мед. навч. закл. Т. 1. Захворювання органів дихання. Захворювання органів травлення. Захворювання системи крові і кровотворних органів. Захворювання ендокринної системи / В. Г. Передерій, С. М. Ткач. - Вінниця : Нова книга, 2018. - 640 с
4. Внутренняя медицина основанная на доказательствах. Ред. Мартынов А. И., Кокорин В. А., Гаевски П. – Краков: Издательство Практическая Медицина, 2018.
5. Внутрішня медицина : підручник / Р. О. Сабадишин [та ін.] ; за ред.: Р. О. Сабадишина. - Вінниця : Нова книга, 2019. - 552 с.
6. Сучасні класифікації та стандарти лікування розповсюджених захворювань внутрішніх органів / За ред. Ю.М. Мостового. – 24-те вид., доп. – і перероб. Київ., Центр «ДЗК», 2018. – 792 с.
7. Основи патології за Роббінсом: пер. 10-го англ. вид.: у 2 т. — Т. 2 / Вінней Кумар, Абул К. Аббас, Джон К Астер. — К., 2020. — XII, 532 с., тв. пал.
8. Клінічна ендокринологія. Керівництво / Н. Т. Старкова. - видання 3-тє, перероблене і доповнене. - Санкт-Петербург: Пітер, 2015.
9. Каджарян В. Г. Внутрішня медицина. Ендокринологія. Модуль 1. Змістовний модуль 1 : Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії : навч. посіб. для студ. 4 курсу мед. ф-ів спец. «Медицина», «Педіатрія» / В. Г. Каджарян, О. О. Солов'юк, Н. І. Капшитар. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2020. – 114 с
10. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Затверджено Наказ Міністерства охорони здоров'я 21 грудня 2012 року № 1118 [URL:https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf](https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpmd.pdf)
11. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. - ГЭОТАР-Медиа. - 2018. – 1032 с.
12. Пустовалова Л.М. О чем говорят анализы? Клинико-лабораторная диагностика в эндокринологии. Параметры, нормы, расшифровка. – ФЕНИКС. – 2016. – 61 с.
13. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th Edition, 2015. <http://www.diabetesatlas.org/resources/2015-atlas.html>.
14. Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. WHO consultation 2011. http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2011/en/ (дата звернення - 11.10.2017).
15. Дєдов І.І., Шестакова М.В., Майоров О.Ю. Алгоритми спеціалізованої діагностики хворим на цукровий діабет. Цукровий діабет 2017.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2015. Diabetes Care 2015
17. Дєдов І.І., Шестакова М.В., Аметов А.С. та ін. Ініціація і інтенсифікація цукрознижувальної терапії у хворих на цукровий діабетом 2 типу 2015.
18. Goldman J, Trujillo J. iGlarLixi: A fixed ratio combination of insulin glargine 100U / ml and lixisenatide for the treatment of type 2 diabetes. Ann Pharmacol. – 2017. - 51(11). - 990-999. doi: 10.1177/1060028017717281.
19. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med. – 2017. - 377 (7). - 644-57.
20. Khalimov Yu.S., Agafonov P.V., Kuzmich V.G. ROLE AND PLACE OF DAPAGLIFLOZIN IN THE MANAGEMENT OF 2nd TYPE DIABETES: FROM THEORY TO PRACTICE. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(3):22-30. (In

Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-3-22-30>

21. Внутренняя медицина основанная на доказательствах. Ред. Мартынов А. И., Кокорин В. А., Гаевски П. – Краков: Издательство Практическая Медицина, 2018.
22. Гарднер Д., Шобек Д. Базова і клінічна ендокринологія. - Біном. - 2018. - 696 с.
23. Дементьев А.С., Журавлева Н.И., Кочетков С.Ю. Диабетология. Стандарты медицинской помощи. – ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 208 с.
24. Мкрутмян Л.М., Чагай Н.Б. Сахарный диабет. Стратегия современной сахароснижающей терапии. Неотложные состояния. – Медфорум. – 2017. – 92 с.
25. Огороков А.Н. Руководство по лечению болезней внутренних органов. Т.5. Лечение эндокринных болезней. – М.: Медицинская литература. – 2018. – 507 с.
26. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок. Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестаковой. – 2018. – 696 .
27. Шустов С.Б. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии. – ГЭОТАР-Медиа. – 2017. – 272 с.
28. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
29. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
30. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нефропатією. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
31. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
32. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 № 574. Протокол надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу та діабетичними комами URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09#Text>
33. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 29 грудня 2014 № 1021. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2014_1021_ukpmd_cd1_dor.pdf
34. Дементьев А.С., Журавлева Н.И., Кочетков С.Ю. Диабетология. Стандарты медицинской помощи. – ГЭОТАР-Медиа. – 2018. – 208 с.
35. Мкрутмян Л.М., Нелаева А.А. Неотложная эндокринология. - ГЭОТАР-Медиа. - 2018. – 128 с.
36. Древаль А.В., Мисникова И.В., Ковалева Ю.А. Профилактика поздних макрососудистых осложнений сахарного диабета. - ГЭОТАР-Медиа. - 2013. – 80 с.
37. Липатов Д.В., Бессмертная Е.Г., Кузьмин А.Г. Атлас по диабетической ретинопатии. Практическое руководство. – МИА. – 2017. – 64 с.
38. Медведев И.Б., Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. Диабетическая ретинопатия и ее осложнения. Руководство. – Библиотека врача-специалиста. – 2016. – 288 с.
39. WHO, Global Database on Iodine Deficiency «Iodine status worldwide». Geneva; 2004. 48 p. 2. Pearce EN, Anderson M, Zimmerman MB. Global iodine nutrition: where do we stand in 2013? Thyroid. 2013;23(5):1-6. 3. WHO, UNICEF, and ICCIDD. Assessment of the iodine deficiency disorders and monitoring their elimination. Geneva: WHO, WHO. Euro Nut. 2001. 1-107
40. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2012. – №. 5. – С. 45.

41. Бобирьова Л.Є., Дворник І.Л., Муравльова О.В., Городинська О.Ю. Діагностика та лікування йододефіцитних захворювань: навчальний посібник / Бобирьова Л.Є., Дворник І.Л., Муравльова О.В., Городинська О.Ю. - Полтава, 2016. – 142 с.
42. Пашковська Н. В. Лечение гипотиреоза в соответствии с современными клиническими рекомендациями //Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2016. – №. 6. – С. 48-58.
43. Власенко М.В., Паламарчук А.В. Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. – Вінниця. –2019.- 72 с. (Впроваджено в навчальний процес протоколом засідання кафедри ендокринології № 2 від 03 жовтня 2019)
44. 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», 2010. – 382 с
45. 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», 2010. – 382 с.
46. Паньків В. І. Синдром тиреотоксикозу. Международный эндокринологический журнал 4 (44) 2012.
47. А.М. Урбанович, Методичні розробки для практичних занять з дисципліни Ендокринологія для студентів 4 курсу медичного факультету (магістерський рівень)/ О.В. Сафонова, Р. Д. Макар, М. Є. Гоцко, - Львів. ЛНМУ ім. Данила Галицького.2019- 148с.
48. Глушко Л.В. Внутрішня медицина: у 2 ч. Ч. 1. Розділи 1-8: підручник / Л.В. Глушко, С.В. Федоров, І.М. Скрипник. - Київ, 2019. - 680 с.
49. Bornstein SR, Allolio B, Arlt W, et al. Diagnosis and treatment of primary adrenal insufficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2016;101(2):364–369
50. Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP. Adrenal insufficiency. *Lancet*. 2014;383(9935):2152–2167.
51. Chabre O, Goichot B, Zenaty D, Bertherat J. Group 1. Epidemiology of primary and secondary adrenal insufficiency: prevalence and incidence, acute adrenal insufficiency, long-term morbidity and mortality. *Annals of Endocrinology (Paris)*. 2017;78(6):490–494.
52. Harrison's endocrinology / Ed. by J. Larry Jameson. — USA: MrGraw — Hell, 2006. — 536 p.
53. Діагностика і лікування невідкладних станів у ендокринології : навчальний посібник /Бобирьова Л.Є., Дворник І.Л., Муравльова О.В., Городинська О.Ю., Попруга А.О., Шаєнко З.О. – Полтава, 2017.- 99 с.
54. Steffensen C, Bak AM, Rubeck KZ, Jorgensen JO. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92 Suppl 1:1–5.
55. Cobb A, Aeddula NR. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Dec 1, 2020. Primary Hyperaldosteronism Morera J, Reznik Y. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: The role of confirmatory tests in the diagnosis of primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2019 Feb 01;180(2):R45-R58.
56. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas*. 2014;77(3):229–38.
57. Rozovsky K, Koplewitz BZ, Krausz Y, Revel-Vilk S, Weintraub M, Chisin R, et al. Added value of SPECT/CT for correlation of MIBG scintigraphy and diagnostic CT in neuroblastoma and pheochromocytoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(4):1085–90.
58. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(2):479–91.
59. Disick GI, Palese MA. Extra-adrenal pheochromocytoma: Diagnosis and management. *Curr Urol Rep*. 2007;8(1):83–8.
60. Ammini, A.C., Tandon, N., & Gupta, N. (2014) Etiology and clinical profile of patients with Cushing's syndrome: A single center experience. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 18(1), 99-105.

61. Chabre, O. (2014) Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy. *La Presse Médicale*, 43(1), 376-392.
62. Каджарян В. Г.. Современные взгляды на лечение болезни Кушинга / В. Г. Каджарян, А. О. Соловьев // *Запорожский медицинский журнал*. – 2018. – Т. 20, № 2(107). – С. 253–258.
63. Larkin S, Ansorge O. Pathology And Pathogenesis Of Pituitary Adenomas And Other Sellar Lesions. [Updated 2017 Feb 15]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK425704/>
64. Obesity: Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Children, Young People and Adults: Partial Update of CG43. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Nov. (NICE Clinical Guidelines, No. 189.).
65. Makiyan Z. Studies of gonadal sex differentiation. *Organogenesis*. 2016;12(1):42-51. doi:10.1080/15476278.2016.1145318

Навчальне видання

Кисельов С.М., Каджарян В.Г., Солов'юк О.О.,

Гура Е.Ю., Капшитар Н.І.

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ
ХВОРОБ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ**

Навчальний посібник для студентів

Здано в набір «__».____.2021 р. Підписано до друку «__».____.2021 р.

Папір офсетний. Друк - різнограф

Тираж 300. Замовлення № _____

Видавництво ЗДМУ

69035. м. Запоріжжя, вул. Маяковського, 26