

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР
ЕНДОКРИННОЇ ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ
ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН МОЗ УКРАЇНИ
УЖГОРОДСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

*Й.І. Пічкарь, М.А. Дербак,
В.І. Паньків, М.М. Блецкан*

**КЛІНІЧНА
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
В ПИТАННЯХ І ВІДПОВІДЯХ**

*Рекомендовано як навчальний посібник
для студентів вищих навчальних закладів IV рівня акредитації*

Ужгород
2024

УДК 616.43(075.8)

К-49

Клінічна ендокринологія: в питаннях і відповідях: навчальний посібник / Й.І. Пічкарь, М.А. Дербак, В.І. Паньків, М.М. Блецкан. Ужгород: Вид-во УжНУ «Говерла», 2024. 280 с. ISBN 978-617-7825-95-0

У посібнику викладено основні дані про будову та фізіологію ендокринних залоз, механізми функціонування та регуляції ендокринної системи. Описано на сучасному рівні причини та механізми розвитку, клінічні прояви, діагноз, диференціальний діагноз, у тому числі основні діагностичні проби, лікування та профілактику основних ендокринних захворювань. Наведено сучасні класифікації хвороб ендокринної системи. Об'єм матеріалу відповідає вимогам програми з ендокринології для студентів вищих медичних навчальних закладів України IV рівня акредитації.

Автори:

Пічкарь Йосип Іванович, к.мед.н., доцент, доцент кафедри факультетської терапії медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України;

Дербак Марія Антонівна, д.мед.н., професор, завідувачка кафедрою факультетської терапії медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України;

Паньків Володимир Іванович, д.мед.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, заслужений лікар України;

Блецкан Мирослава Михайлівна, к.мед.н., доцент, доцент кафедри факультетської терапії медичного факультету Ужгородського національного університету МОН України.

Рецензенти:

Хижняк Оксана Олегівна – доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України, завідувач відділу клінічної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України»;

Олексик Ольга Томівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри госпітальної терапії ДВНЗ «УжНУ», завідувач відділення ендокринології КНП «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені Андрія Новака», обласний позаштатний спеціаліст з ендокринології департаменту охорони здоров'я Закарпатської ОДА.

Рекомендовано до друку

*Вченою радою ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
(протокол № 9 від 25 жовтня 2022 р.)*

ISBN 978-617-7825-95-0

© Й.І. Пічкарь, М.А. Дербак,
В.І. Паньків, М.М. Блецкан, 2024

З М І С Т

Список скорочень	7
Передмова	8
Вступ. Поняття про ендокринну систему, гормони та їх дія.	
Фізіологія вуглеводного, жирового та білкового обміну	9
Розділ 1. Цукровий діабет	13
1.1. Гормони, які продукуються в острівцях Лангерганса, їх біологічна дія	13
1.2. Цукровий діабет	16
1.2.1. Епідеміологія цукрового діабету, соціально-економічні аспекти	17
1.2.2. Етіологія та патогенез цукрового діабету	17
1.2.3. Класифікація цукрового діабету	22
1.2.4. Діагностика цукрового діабету	25
1.2.5. Клініка цукрового діабету	28
1.2.6. Ураження шкіри, м'язів та кісток у хворих на цукрового діабету	31
1.2.7. Ураження внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, легень, сечостатевої системи) та особливості їх перебігу у хворих на цукрового діабету	31
1.2.8. Діабетичні ангіопатії: патогенез, клініка, класифікація, диференціальний діагноз	35
1.2.9. Діабетична полінейропатія: патогенез, клініка, діагностика	43
1.2.10. Цукровий діабет та вагітність: особливості перебігу, тактика ведення хворих	45
1.2.11. Коматозні стани у хворих на цукровий діабет: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, невідкладна терапія	47
1.3. Лікування цукрового діабету та його ускладнень	57
1.3.1. Складові та принципи (мета, цілі, критерії ефективності) лікування хворих на цукрового діабету	57
1.3.2. Дієтотерапія та фітотерапія цукрового діабету; санаторно-курортне лікування; дозоване фізичне навантаження	57
1.3.3. Пероральні цукрознижуючі препарати	65
1.3.4. Інсулінотерапія цукрового діабету	75
1.4. Навчання хворих на цукровий діабет	81
1.5. Медико-соціальна експертиза у хворих на цукровий діабет	82
Контрольні питання	83
Розділ 2. Захворювання щитоподібної та прищитоподібних залоз	85
2.1. Анатомія та фізіологія щитоподібної залози, синтез тиреоїдних гормонів та їх біологічна дія. Регуляція функції щитоподібної залози	85
2.2. Класифікація захворювань щитоподібної залози. Методи діагностики захворювань щитоподібної залози (лабораторні та радіоізотопні, функціональна діагностика)	87
2.2.1. Класифікація захворювань щитоподібної залози	88
2.2.2. Методи діагностики захворювань щитоподібної залози (лабораторні та ра-діоізотопні, функціональна діагностика)	91

2.3.	Йододефіцитні стани: ендемічний та спорадичний зоб (простий нетоксичний зоб).....	92
2.4.	Дифузний токсичний зоб: етіологія, патогенез, діагностика, диференціальний діагноз. Ендокринна офтальмопатія. Особливості перебігу тиреотоксикозу у дітей та осіб похилого віку, вагітних. Лікування дифузного токсичного зоба	101
2.5.	Тиреотоксична криза: етіопатогенез, клініка, диференціальний діагноз, невідкладна терапія	112
2.6.	Токсична аденома щитоподібної залози, рак щитоподібної залози: клініка, диференціальний діагноз, лікування	114
2.7.	Гіпотиреоз: епідеміологія, етіологія, патогенез та класифікація; клініка та лабораторна діагностика; синдром Ван-Віка – Хенеса – Росса. Особливості перебігу в осіб похилого віку. Диференціальний діагноз гіпотиреозу. Гіпотиреоз у дітей (природжений і набутий): етіопатогенез, особливості перебігу та діагностики	118
2.7.1.	Епідеміологія, етіопатогенез та класифікація гіпотиреозу	118
2.7.2.	Клініка та лабораторна діагностика гіпотиреозу. Синдром Ван-Віка – Хенеса-Росса. Особливості перебігу гіпотиреозу у осіб похилого віку. Диференціальний діагноз гіпотиреозу	120
2.7.3.	Гіпотиреоз у дітей (природжений і набутий): етіопатогенез, особливості перебігу та діагностики	124
2.8.	Лікування гіпотиреозу: замісна і симптоматична терапія. Особливості лікування дітей та осіб похилого віку. Профілактика гіпотиреозу. Санаторно-курортне лікування та трудова експертиза хворих на гіпотиреоз	126
2.9.	Гіпотиреоїдна кома: причини, клініка, невідкладна терапія	127
2.10.	Тиреоїдити (гострий, підгострий, автоімунний, ріделя): етіологія, патогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	128
2.11.	Гормональна регуляція обміну кальцієм і фосфору. Захворювання прищитоподібних залоз	134
2.11.1.	Гормональна регуляція обміну кальцієм і фосфору та інших електролітів	134
2.11.2.	Захворювання прищитоподібних залоз	137
2.11.3.	Гіпопаратиреоз: етіологія, патогенез, клініка, лабораторна діагностика, диференціальний діагноз та лікування	138
2.11.4.	Гіперпаратиреоз: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз та лікування	141
	Контрольні питання	146
	Розділ 3. Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи	148
3.1.	Гіпоталамус, гіпофіз: анатомія, фізіологія. Поняття про гіпоталамічні гормони (рилізінг-гормони), тропні гормони гіпофіза. Регуляція функцій ендокринної системи	148
3.2.	Гіперфункція передньої частки гіпофіза: гіперпродукція соматотропного гормону (гігантизм, акромегалія), пролактинемія ...	152
3.2.1.	Гіперпродукція соматотропного гормону (гігантизм, акромегалія) ...	152
3.2.2.	Гіперпролактинемія	158

3.3.	Недостатність передньої частки гіпофіза (гіпопітуїтаризм): гіпофізарний нанізм, синдром Шихана Сімондса, вторинний гіпотиреоз, гіпокортицизм, гіпогонадизм	162
3.3.1.	Гіпофізарний нанізм	162
3.3.2.	Гіпопітуїтаризм. Синдром Шихана-Сімондса (Sheehan-Simmonds)	166
3.4.	Порушення функції задньої частки гіпофіза: нецукровий діабет, синдром неадекватної продукції антидіуретичного гормону	170
3.4.1.	Нецукровий діабет	170
3.4.2.	Синдром неадекватної продукції антидіуретичного гормону (гідропексичний синдром, синдром Пархона)	175
3.5.	Гіпоталамічні синдроми, гіпоталамічний синдром пубертатного періоду ..	177
3.5.1.	Гіпоталамічний синдром	177
3.5.2.	Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (підлітковий базофілізм, підлітково-пубертатний диспітуїтаризм)	179
	Контрольні питання	182
	Розділ 4. Захворювання надниркових залоз	183
4.1.	Анатомія та фізіологія надниркових залоз	183
4.2.	Біологічна дія гормонів надниркових залоз	185
4.2.1.	Біологічна дія глюкокортикоїдів.....	185
4.2.2.	Біологічна дія мінералокортикоїдів	186
4.2.3.	Біологічна дія андрогенів	187
4.2.4.	Біологічна дія катехоламінів	187
4.3.	Діагностика та класифікація захворювань надниркових залоз	188
4.4.	Гіпокортицизм	189
4.4.1.	Гостра недостатність надниркових залоз: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, невідкладна допомога	189
4.4.2.	Первинна хронічна недостатність кори надниркових залоз (хвороба Аддісона)	192
4.4.3.	Адреногенітальний синдром	197
4.5.	Захворювання з синдромом гіперкортицизму	199
4.5.1.	Хвороба та синдром Іценка-Кушинга: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	200
4.5.2.	Гормонально-активні пухлини надниркових залоз	208
4.6.	Феохромоцитома: етіопатогенез, клініка, діагноз і диференціальний діагноз, лікування	211
	Контрольні питання	216
	Розділ 5. Захворювання статевих залоз. Порушення статевого розвитку. Патологічний клімакс, клімактеричний синдром	217
5.1.	Анатомія та фізіологія статевих залоз	217
5.2.	Гіпогонадизм у чоловіків: причини, патогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	220
5.2.1.	Первинний гіпогонадизм	221
5.2.2.	Вторинний гіпогонадизм	224
5.2.3.	Синдром мікропеніса (синдром недорозвитку кавернозних тіл статевого члена)	226
5.3.	Гіпогонадизм у жінок: причини, патогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	227
5.3.1.	Синдром виснажених яєчників	228

5.3.2.	Вторинний гіпогонадизм у жінок	228
5.3.3.	Ізольована гіпогонадотропна гіпофункція яєчників.....	229
5.3.4.	Синдром склерокістозних яєчників (синдром Штейна-Левенталя) ...	230
5.4.	Клімактеричний синдром: причини, патогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	232
5.4.1.	Клімакс у жінок	232
5.4.2.	Клімакс у чоловіків	235
5.5.	Порушення статевої диференціації: причини, патогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	237
5.5.1.	Агенезія гонад (відсутність гонад)	237
5.5.2.	Синдром Клайнфельтера (дисгенезія сім'яних каналців)	239
5.5.3.	Синдром 47XYY	240
5.5.4.	Синдром тестикулярної фемінізації	240
5.5.5.	Синдром трисомії – X	241
5.5.6.	Гермафродитизм	241
5.5.7.	Синдром неповної маскулінізації	242
5.6.	Порушення статевого розвитку: передчасний статевий розвиток, затримка статевого розвитку – причини, патогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування	242
5.6.1.	Синдром передчасного статевого розвитку	242
5.6.2.	Затримка статевого розвитку	244
5.6.3.	Затримка статевого розвитку у хлопчиків (pubertas tarda)	244
5.6.4.	Затримка статевого розвитку у дівчаток	245
5.7.	Вірільний синдром, гінекомастія: визначення, причини розвитку, клінічні прояви, лікування	246
5.7.1.	Вірільний синдром	246
5.7.2.	Гінекомастія	248
	Контрольні питання	249
	Розділ 6. Ожиріння. Метаболічний синдром	250
6.1.	Ожиріння	250
6.1.1.	Жирова тканина	250
6.1.2.	Симптоматичне ожиріння	252
6.1.3.	Хірургічні методи лікування ожиріння мають обмежене застосування	259
6.2.	Метаболічний синдром.....	260
6.2.1.	Лікування хворих на метаболічний синдром	262
	Контрольні питання	263
	Словник термінів	264
	Тестові завдання	270
	Список використаної літератури	277

Список скорочень

АГС – адрено-генітальний синдром
АДГ – антидіуретичний гормон
АІТ – автоімунний тиреоїдит
АКТГ – адренокортикотропний гормон
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АСТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВМК – ванілін-мигдалева кислота
ГК – глюкокортикоїди
ГПП – 1 – глюкагоноподібний пептид -1
ГС – гіпоталамічний синдром
ГХ – гіпертонічна хвороба
ДЙТ – дийодтирозин
ДН – діабетична нефропатія
ДПП 4 – дипептидилпептидаза 4
ДР – діабетична ретинопатія
ДТЗ – дифузний токсичний зоб
ДФН – дозоване фізичне навантаження
ІМ – інфаркт міокарда
ІМТ – індекс маси тіла
ІХС – ішемічна хвороба серця
КТ – комп'ютерна томографія
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛПВГ – ліпопротеїни високої густини
ЛПДНГ - ліпопротеїни дуже низької густини
ЛПНГ – ліпопротеїди низької густини
МРТ – магнітно-резонансна томографія
НЕЖК – неестерифіковані жирні кислоти
ПОЛ – перекисне окислення ліпідів
ПРЛ – пролактин
ПТГ – паратгормон (паратиреоїдин)
ПЦП – пероральні цукрознижуючі препарати
СКЯ – склерокистоз яєчників
СТГ – соматотропний гормон (соматотропін)
СТТГ – стандартний тест толерантності до глюкози
ТТГ – тиреотропний гормон (тиреотропін)
ТТРГ – тиротропін-релізінг гормон
УЗД – ультразвукова діагностика
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ЦД – цукровий діабет
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота серцевих скорочень
ЩЗ – щитоподібна залоза

ПЕРЕДМОВА

«Клінічна ендокринологія» написана як посібник для студентів вищих медичних навчальних закладів України IV рівня акредитації відповідно «Програми з ендокринології для студентів вищих державних навчальних медичних закладів освіти України IV рівня акредитації» (2008). У ньому висвітлено етіологію, патогенез, клінічний перебіг, диференціальний діагноз, лікування та профілактику ендокринних захворювань, вивчення яких передбачено програмою.

За останні роки спостерігається значний ріст поширеності захворювань ендокринних залоз, що зумовлено як покращанням діагностики, так і впливом чинників довкілля.

Всього у світі, за даними Міжнародної діабетичної федерації, на цукровий діабет хворіють понад 366 млн. осіб, за прогнозом до 2030 року кількість людей з цукровим діабетом зросте до 600 млн. В Україні зареєстровано 1 млн. 400 тисяч осіб хворих на діабет, з них близько 190 тис. пацієнтів – інсулінозалежні, з них понад 7,5 тис. – діти. Істинна поширеність захворювання у 2-2,5 рази вища. Цукровий діабет займає 3-тє місце за поширеністю після серцево-судинних захворювань та онкологічних хвороб. Захворюваність на цукровий діабет, як і на іншу ендокринну патологію, становить серйозну медико-соціальну проблему.

Спостерігається також значний ріст і захворювань ЩЗ, у тому числі і злоякісних пухлин. Значну небезпеку для здоров'я людей та їх інтелектуальну здатність становлять йододефіцитні розлади, ріст частоти яких зумовлений як екологічними (нестача йоду, забруднення довкілля), так і соціальними факторами.

Ендокринологія як наука вивчає не тільки захворювання ендокринних залоз. Вона є загальнобіологічною та загальномедичною дисципліною. Це зумовлено тим, що ендокринні залози здійснюють регуляцію функцій усіх органів і систем, а виникнення патології ендокринної залози призводить до дезінтеграції функціонального стану всього організму. На сьогодні практично немає клінічних дисциплін, які б не використовували безпосередньо або опосередковано дані, отримані в галузі ендокринології. Практично в усіх областях клінічної медицини застосовуються гормональні препарати або препарати, дія яких реалізується через вплив на ендокринну систему.

У посібнику наведено сучасні погляди на етіологію і патогенез захворювань ендокринних залоз, їх діагностику та диференціальний діагноз, підходи та методи лікування, препарати, які застосовуються, а також надання невідкладної допомоги за встановленими протоколами.

Автори сподіваються, що посібник сприятиме кращому засвоєнню студентами програми з ендокринології і з вдячністю приймуть зауваження та побажання.

ВСТУП.

ПОНЯТТЯ ПРО ЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ. ГОРМОНИ ТА ЇХНЯ ДІЯ. ФІЗІОЛОГІЯ ВУГЛЕВОДНОГО, ЖИРОВОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ

ПОНЯТТЯ ПРО ЕНДОКРИННУ СИСТЕМУ. ГОРМОНИ ТА ЇХНЯ ДІЯ.

Термін «**ендокринологія**» походить з грец. *endon* – усередину, *krinein* – виділяти, *logos* – вчення. **Ендокринологія** – це наука про життєдіяльність залоз внутрішньої секреції, які виділяють безпосередньо у кров гормони. Термін «**гормон**» походить від *hormao* – збуджую, приводжу у дію. Як самостійна наука, ендокринологія виділилась у середині ХІХ ст.

Гормони – біологічно активні речовини, які виробляються у залозах внутрішньої секреції, надходять у кров і впливають на віддалі від місця їх утворення на органи, тканини, клітини-мішені і метаболічні процеси в них. Гормони забезпечують підтримку гомеостазу, регулюють функції внутрішніх органів і функціональних систем.

На сьогодні пропонується інше, більш сучасне визначення поняття гормону: *гормон – ендогенний регулятор, який впливає шляхом взаємодії із специфічними рецепторами і змінює фізіологічні функції і/або морфологічні структури (Ю.А. Панков, 1998); або гормон – ендогенна хімічна сполука, яка в низькій концентрації призводить до конкретної біохімічної або біофізичної реакції в клітині-мішені шляхом зв'язування із специфічним білком-рецептором і передає регуляторний сигнал до внутрішньоклітинних ефektorів безпосередньо або через систему «вторинних посередників».*

До залоз внутрішньої секреції відносять епіфіз, гіпофіз, щитоподібну залозу, прищитоподібні залози, надниркові залози, острівці Лангерганса підшлункової залози, статеві залози.

Виділяють ендокринні залози двох типів:

1. Суто ендокринні залози – гормони виділяються безпосередньо у кров (гіпофіз, надниркові залози, щитоподібна залоза тощо). Вони можуть виділяти декілька гормонів (щитоподібна залоза виділяє тироксин, трийодтиронін, кальцитонін);

2. Залози змішаної функції – поряд з гормонами, що виділяються у кров, секрет надходить в окремі протоки (підшлункова залоза, статеві залози).

При цьому залоза може утворювати різні за своєю дією гормони: щитоподібна залоза продукує тироксин і кальцитонін, які регулюють різні види обміну речовин. У той же час, одні і ті ж гормони можуть виділятись різними залозами: статеві гормони утворюються статевими і наднирковими залозами. Гормони діють дистально (тканини і клітини-мішені розміщені далеко від місця утворення гормонів) і специфічно (відповідь на гормон не може бути спричинена іншим гормоном). Гормони діють у надзвичайно малих концентраціях (нмоль/л, пмоль/л) і тільки на специфічні рецептори. Так, 1 г адреналіну достатньо для стимуляції роботи 100 млн. ізольованих сердець. Гормони у кров надходять непостійно і це залежить від віку та статі людини, періоду

добі, пори року. Для прикладу, максимум надходження гормонів надниркових залоз відзначається в ранкові години, а гонадотропних гормонів гіпофіза, соматотропіну – у нічний період.

Гормони мають 4 види фізіологічної дії:

1. Кінетичну (пускову) – спричиняють певний ефект.
2. Метаболічну – змінюють обмінні процеси.
3. Морфогенетичну (формативну) – регулюють диференціацію, ріст і розвиток органів і тканин.
4. Корежуючу – змінюють інтенсивність діяльності органів і систем.

Функції ендокринних залоз тісно пов'язані з генетичними порушеннями, оскільки трапляється вроджена патологія синтезу, секреції гормонів та їхні дії на органи, тканини і клітини-мішені: при порушенні чутливості рецепторів до статевих гормонів у жінок можливий розвиток гіпертрихозу (підвищеного оволосіння). Хромосомні аномалії призводять до розвитку ендокринної патології: так, каріотип 47XXY; 48XXXY лежить в основі розвитку синдрому Клайнфельтера.

Регуляція функції ендокринних залоз.

- **Зворотний зв'язок.** Принцип *«плюс-мінус взаємодія»* в регуляції тропних гормонів гіпофіза і гормонів периферичних ендокринних залоз сформульований М.М.Завадовським: збільшення рівня периферичного гормону пригнічує секрецію тропного гормону і навпаки, зменшення рівня гормону на периферії стимулює синтез тропного гормону. Механізм реалізації цього принципу може здійснюватися через “довгий” або “короткий” ланцюжок. *«Довгий» ланцюжок* – взаємодія периферичної ендокринної залози з гіпоталамічним або гіпофізарним центром шляхом зміни концентрації гормону периферичної залози в крові. *«Короткий»* – взаємодія на рівні гіпофізарного тропного гормону і релізінг-гормону гіпоталамусу. Всі ланцюжки зворотного зв'язку функціонують як «закрита» саморегулююча система. У той же час вона пов'язана з механізмами, що підтримують біологічний циркадний ритм (супрахіазматичні ядра та епіфіз утворюють центральний циркадний механізм – *«біологічний годинник»*).

- **Зв'язок і регуляція через нервову систему** (гіпоталамо-гіпофізарну, лімбічну системи, нейрогормони). Гіпоталамус може здійснювати регуляцію периферичних ендокринних залоз і парагіпофізарно – безпосередньо вегетативно-нервовими шляхами через медіатори, які впливають локально і обмежено у часі: подразнення симпатичного нерва призводить до утворення симпатоміметиків (адреналіну і норадреналіну).

- **Місцева саморегуляція** – за рахунок тканинних гормонів та біологічно активних речовин, які діють на найближчі клітини-мішені.

ФІЗІОЛОГІЯ ВУГЛЕВОДНОГО, ЖИРОВОГО ТА БІЛКОВОГО ОБМІНУ

Обмін вуглеводів. Вуглеводи, які надходять в організм, використовуються здебільшого як енергетичний матеріал. Енергія утворюється при окисленні глюкози. Розщеплення вуглеводів розпочинається ще у ротовій порожнині і продовжується у шлунково-кишковому тракті. Глюкоза всмоктується в кишках у результаті фосфорилювання в два етапи:

1) у стінці кишечника внаслідок фосфорилювання утворюється гексозомонофосфат. Після всмоктування у кров фосфорильована глюкоза розпадається на первинні сполуки;

2) у печінці відбувається повторне фосфорилювання глюкози і утворюється глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф).

Обидва етапи активуються інсуліном через ферментні системи і потребують енергетичних затрат. Подальший обмін глюкози відбувається декількома шляхами:

1) 18% Г-6-Ф йде на утворення глікогену. 1 молекула глікогену складається з 2-20 тис. молекул глюкози. Процес утворення глікогену називається **глікогенез**. Кількість глікогену у печінці 65 г/кг (100-120 г), у м'язах – близько 14 г/кг (400-450 г);

2) 2% глюкози окислюється у пентозному (гексозомонофосфатному) циклі у печінці, надниркових залозах, жировій тканині, еритроцитах. У хворих на ЦД у цьому циклі окислюється до 6% глюкози.

Значення циклу: у циклі відбувається утворення рибозо-5-фосфату (необхідний для синтезу РНК) та NADPH (необхідний для синтезу жирних кислот, холестерину, АТФ), забезпечується синтез катехоламінів, стероїдів (гідроксилювання).

3) 25% Г-6-Ф окислюється у печінці в анаеробному циклі до піровиноградної кислоти і молочної кислоти;

4) 55% Г-6-Ф відщеплюється від фосфорної кислоти і поступає у кров. Із нього 9% відкладається у вигляді глікогену у м'язах; 30% перетворюється у жирових клітинах у жири; 61% окислюється в тканинах у два етапи:

- анаеробний гліколіз у печінці, міокарді, м'язах (у стані спокою). На цьому етапі глюкоза перетворюється у піровиноградну кислоту, а у кістякових м'язах при роботі утворюється молочна кислота, яка в печінці і у м'язах ресинтезується в глікоген;

- аеробний гліколіз – цикл ди- та трикарбонових кислот (цикл Кребса, лимоннокислий цикл) відбувається в мітохондріях за схемою: Ац-КоА → окислення → $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} + 25,5$ молекули АТФ. Піровиноградна кислота, що утворилася в процесі анаеробного гліколізу переходить у молочну кислоту, а утворена в процесі аеробного гліколізу – декарбоксилується з утворенням ацетил-КоА (необхідний для синтезу жирних кислот, холестерину, кетонів тіл).

Усього з однієї молекули глюкози утворюється 38 молекул АТФ, із них в анаеробних умовах 2 молекули.

При голодуванні основним джерелом енергії стає жир, а глюкоза витрачається для забезпечення роботи головного мозку, оскільки вона для клітин мозку є єдиним енергетичним субстратом. Клітини головного мозку засвоюють глюкозу без участі інсуліну за градієнтом різниці концентрації. Печінка в звичайних умовах продукує близько 130 мг глюкози за хвилину. Із цієї кількості головний мозок споживає близько 60% - 80 мг/хв. (115 г/добу).

Жирні кислоти зменшують поглинання глюкози у м'язах, а підвищення рівня глюкози у крові призводить до зменшення рівня жирних кислот і посилення **ліпогенезу**. Усі інші гормони (глюкагон, катехоламіни, глюкостероїди, гормони щитоподібної та статевих залоз, соматотропін та інші) є контринсулярними. Вони прямо або опосередковано підвищують рівень глюкози у крові, посилюючи гліколіз або гліконеогенез.

При дефіциті інсуліну, що спостерігається у хворих на ЦД, зменшується проникливість мембран для глюкози у м'язовій та жировій тканинах, гальмується окислення та фосфорилування глюкози. Як наслідок цього виникає гіперглікемія, глюкозурія, гіперлактацидемія, утворюються недоокислені продукти обміну речовин.

Жировий обмін. Жири в організмі людини є основним резервом енергії. При утилізації 1 г жиру утворюється 9.2 кКал енергії (36.8 кДж). За необхідністю жир надходить із депо у вигляді неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) у кров, а з нею - в печінку. За умови основного обміну НЕЖК дають 50% загальної кількості енергії. Тригліцериди (ТГ) у печінці комплексуються з α - і β -глобулінами, утворюючи α - і β -ліпопротеїни. Вивільнення ТГ із цих комплексів проходить під впливом ліпопротеїнової ліпази. Нормальними проміжними продуктами обміну НЕЖК є кетонні тіла (0.9 – 1.7 ммоль/л; 5 – 10 мг%): β -оксимасляна кислота (65%), ацетооцтова кислота та ацетон (35%). У підсумку з НЕЖК у печінці утворюється ацетил-КоА, який конденсується в ацетоацетил-КоА. Останній перетворюється під впливом ферменту діацилази в ацетооцтову кислоту. Окислення ацетооцтової кислоти до CO_2 і H_2O відбувається у циклі Кребса (цикл трикарбонових кислот) поза печінкою – у м'язах, легенях, нирках.

Білковий обмін. У нормі у плазмі міститься 65-75 г/л білків. Більше 50% із них становлять альбуміни, інше – суміш глобулінів (α_1 -, α_2 -, β - і γ - фракції). Альбуміни синтезуються в печінці (у гепатоцитах), а глобуліни – в елементах ретикулоцитотарної системи.

Основними елементами сполучної тканини є колагенові та еластичні волокна, які мають білкову природу. Високомолекулярні лінійні поліелектроліти сполучної тканини називаються *мукополісахаридами*, а комплекси їх з білками – *мукопротеїдами*. Окрім них у крові є також *глікопротеїди* (4%), які містять надлишок глікозаміну. Інсулін впливає на синтез білка шляхом посилення транспорту амінокислот у клітини, активації ферментів, посилення утилізації глюкози. Окрім інсуліну синтез білка посилює соматотропний гормон. Розпад білка до амінокислот стимулюють кортикотропін, тиреотропін, глюкостероїди та тиреоїдні гормони (при їх надлишку).

РОЗДІЛ 1

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

1.1. ГОРМОНИ, ЯКІ ПРОДУКУЮТЬСЯ В ОСТРІВЦЯХ ЛАНГЕРГАНСА, ЇХНЯ БІОЛОГІЧНА ДІЯ

Ендокринна частина підшлункової залози включає острівці Лангерганса, які складаються з кількох видів клітин, що секретують окремі гормони: α -клітини продукують глюкагон, β -клітини – інсулін, D-клітини – соматостатин, G-клітини – гастрин, PP або F-клітини – панкреатичний поліпептид (антагоніст холецистокініну). Функція E-клітин остаточно не з'ясована. G-клітини є камбіальними і з них можуть утворюватися інші види клітин. Кількість острівців Лангерганса становить від 170000 до 2000000 (у середньому 4000 на 1 г залози). Вони виникають у плода величиною 54 мм, а при величині 80 мм (10-12 тижнів) розпочинають продукувати інсулін. Інші гормони розпочинають продукуватися в 16-18 тижнів. Кількість клітин в острівцях Лангерганса у різних частинах підшлункової залози неоднакова: у головці α -клітин 1%, β -клітин 21%, D-клітин 2%, PP-клітин 76%, а тіло і хвіст містять α -клітин 11%, β -клітин 85%, D-клітин 3%, PP-клітин 1%.

ІНСУЛІН. Виділений канадськими вченими Бантингом і Бестом у лабораторії професора Маклеода в 1921 р., а у січні 1922 р. введений хворому на цукровий діабет хлопчику. З цього часу розпочато промислове виробництво інсуліну. Структура інсуліну була розшифрована у 1953 р.: білок, що складається з 2 амінокислотних ланцюжків (A-21 амінокислота і B-30 амінокислот), які з'єднуються двома S-S містками. Філогенетично інсулін – дуже давня молекула, інсуліноподібні речовини виявлено у бактеріях та дріжджах. За хімічною структурою до людського інсуліну найближчий інсулін свині (відрізняється однією амінокислотою у 30-ому положенні ланцюжка B), великої рогатої худоби (відрізняється 2 амінокислотами). Синтез інсуліну в β -клітинах відбувається в декілька етапів. Спочатку утворюється **препроінсулін**, молекула якого утворена з 110 амінокислотних залишків і який є біологічно малоактивним (близько 10% від біологічної активності інсуліну). З нього на рибосомах ендоплазматичної сітки відщеплюється під дією *пептидази* **препептид** і утворюється **проінсулін**. У пластинчатому комплексі (апарат Гольджі) від проінсуліну під впливом *протеаз* відщеплюється **C-пептид** (складається з 27-33 амінокислот), і молекула **інсуліну** стає біологічно активною. Із пластинчатого комплексу інсулін і C-пептид поступають у везикули β -клітин, де з'єднуються з цинком і в кристалічному вигляді депонуються в секреторних везикулах. Під впливом різних стимулів везикули рухаються до цитоплазматичної мембрани і шляхом екзоцитозу вивільнюють інсулін і C-пептид у кров. Механізм стимуляції та секреції інсуліну з β -клітин до кінця не з'ясований, пов'язаний з впливом цАМФ і іонів кальцію (Ca^{++}).

Кількість молекул інсуліну і C-пептиду, які надходять у кров, є однаковою, що дозволяє за кількістю C-пептиду визначати здатність β -клітин про-

дукувати інсулін. До недавнього часу вважали, що С-пептид не має біологічного значення. Однак за останні роки отримані дані про наявність у С-пептиду певної біологічної активності:

- знижує вміст глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у крові;
- стимулює засвоєння глюкози у м'язах;
- посилює ефекти інсуліну, зменшує інсулінорезистентність;
- стимулює Na⁺, K⁺ АТФ-азу у тканинах нирок і нервів;
- покращує стан нервової системи при нейропатіях;
- знижує вміст білка у сечі і покращує стан капілярів сітківки.

У нормі добова потреба в інсуліні близько 50 ОД, підшлункова залоза дорослої людини містить 150-250 ОД.

Після вивільнення у кров інсулін по системі ворітної вени надходить в печінку, де під впливом ферменту *інсулінази* близько половини його інактивується. Частина інсуліну, яка не зруйнувалась у печінці, зв'язується з білками, а інша частина залишається у вільному стані. Співвідношення цих форм інсуліну регулюється рівнем глікемії: за гіперглікемії підвищується кількість вільного інсуліну, при зниженні глікемії переважає зв'язаний. Вільний інсулін діє на всі інсуліночутливі тканини, а зв'язаний – тільки на жирову (в ній є пептидази, які вивільнюють інсулін). Окрім печінки, інактивація інсуліну відбувається в нирках (20-40%), м'язах, жировій тканині та плаценті. Період напіврозпаду інсуліну становить 30 хв.

Головний стимулятор продукції інсуліну *глюкоза*: при збільшенні глікемії синтез інсуліну підвищується, а зменшення глікемії призводить до його зменшення. Синтез та вивільнення інсуліну стимулюють АКТГ, СТГ, глюкагон, глюкокортикоїди, амінокислоти (аргінін, лейцин), секретин, гастрин, панкреозимін шлунковий інгібуючий поліпептид, β-адреностимулятори, сульфаніламідні препарати, парасимпатична стимуляція.

Пригнічують синтез інсуліну соматостатин (одночасно інгібує і секрецію глюкагону), адреналін, гіперліпідемія, симпатична стимуляція.

Певний вплив на регуляцію секреції інсуліну має нервова система, зокрема, блукаючий нерв через його холінергічні волокна з продовгуватого мозку. Гіпоталамічна регуляція ендокринної функції підшлункової залози здійснюється паравентрикуловагальним (парагіпофізарним) шляхом.

Механізм дії інсуліну. Біологічний ефект інсуліну реалізується шляхом з'єднання його із специфічними рецепторами клітинної цитоплазматичної мембрани, що активує білки-транспортери (Glu T). Через аденілатциклазу сигнал передається на систему цАМФ, яка і регулює синтез білка та засвоєння глюкози за участю кальцію і магнію. Кількість рецепторів до інсуліну не є сталою величиною і постійно змінюється (за 1 год. їх утворюється понад 2 млн) і кількість їх на окремих тканинах також різна: на гепатоциті близько 250000, на адіпоциті – 50000, на м'язових клітинах-6500 – 7000. Рецептор виконує три основні функції: 1) з високою точністю розпізнає молекулу інсуліну і комплексується з нею; 2) опосередковує передачу відповідного сигналу, направлено на активізацію внутрішньоклітинних обмінних процесів;

З) здійснює ендоцитоз (заглиблення у клітину) комплексу гормон-рецептор. Після заглиблення комплексу «гормон-рецептор» у клітину утворюється специфічний (піноцитотичний) пухирець, який відщеплюється від мембрани і взаємодіє з ендоплазматичним ретикуломом, мікросомами, ядерними структурами, лізосомами на апараті Гольджі, де і відбувається його деградація. Внаслідок цього інсулін активує процеси дефосфорилювання ядерних білків, змінює обмін мРНК, що супроводжується ефектами біологічної дії інсуліну.

Біологічна дія інсуліну полягає у забезпеченні транспорту глюкози через мембрану клітин м'язової, печінкової та жирової тканин (під впливом інсуліну швидкість надходження глюкози в клітину збільшується у 20-40 разів). Безпосередній транспорт глюкози через мембрану клітини здійснюється білками-транспортерами: Na-глюкозний транспортер (симпотер) і п'ять ізоформ транспортерів класу ГЛЮТ. Окремі ізоформи локалізуються на певних тканинах та клітинах:

- Glu T-1 – ендотелій судин гематоенцефалічного бар'єру, забезпечує надходження глюкози у мозок;
- Glu T-2 – локалізується у печінці, кишці, нирках;
- Glu T-3 – нейрони, дублюють поступлення глюкози у нервові тканини;
- Glu T-4 – адипоцити, забезпечують м'язову роботу, накопичення глікогену в м'язах, включення вуглеводів у ліпідний обмін;
- Glu T-5 – локалізується у тонкій кишці.

Інсулін посилює процеси засвоєння глюкози (фосфорилювання, окислення, утворення глікогену та жирів), стимулює синтез ліпідів і пригнічує ліполіз, послаблює активність глюкозо-6-фосфатази, посилює утворення макроергічних сполук, стимулює транспорт амінокислот через цитоплазматичну мембрану клітин, послаблює глюконеогенез із білка та сприяє його синтезу з амінокислот.

ГЛЮКАГОН відомий як гіперглікемічний глікогенолітичний фактор, антагоніст інсуліну. Продукується α -клітинами острівків Лангерганса. Інактивація глюкагону проходить у печінці та нирках.

Біологічна дія: посилює глікогеноліз, ліполіз, кетогенез, гліконеогенез з амінокислот, зменшує глікогенез, ліпогенез, синтез білка, зменшує рівень кальцію та фосфору у крові, посилює вихід калію з печінки (може приводити до гіпокаліємії). При гіперглікемії має «інсулінотропний» ефект.

Секреція глюкагону посилюється при гіпоглікемії, голодуванні, підвищенні рівня амінокислот у крові. Пригнічують секрецію глюкагону гіперглікемія, зменшення рівня іонів кальцію, підвищення концентрації жирних кислот у крові.

Розрізняють два види глюкагону:

- панкреатичний (описаний вище)
- кишковий – глюкагоноподібний пептид 1 (GLP -1), який синтезується α -клітинами слизової кишечника. GLP -1 посилює ліполіз, глікогеноліз, стимулює секрецію інсуліну після їжі. Посилює стимулюючу дію глюкози на β -клітини.

ЛПОКАЇН продукується епітелієм вивідних протоків підшлункової залози.

Біологічна дія проявляється у посиленні дії харчових факторів, утворенні ліпідів і окисленні жирних кислот у печінці, посиленні виходу жиру з печінки.

СОМАТОСТАТИН вперше виділений із гіпоталамуса у 1973 р. Продукується D-клітинами острівців Лангерганса. У тканинах існує у 2 формах: а) білка, що складається з 14 амінокислотних залишків (продукується у ЦНС); б) білка з 28 амінокислотних залишків (продукується D-клітинами). Обидва види є біологічно активними, період напіврозпаду 5 хв.

Біологічна дія: має пряму дію на ЦНС, впливає на моторну і секреторну функції травної системи – пригнічує моторику шлунку, секрецію соляної кислоти і пепсину, секрецію жовчі та ферментів підшлункової залози, дію кишкових гормонів. Інгібує синтез інсуліну, глюкагону та інших гормонів. Стимулює соматостатин шлунково-кишковими гормонами і навпаки, пригнічує соматостатином їх вивільнення, воно здійснюється за принципом зворотного зв'язку.

Окрім вказаних механізмів, D-клітини, займаючи проміжне місце між α -клітинами (розміщені по периферії острівця) і β -клітинами (сконцентровані у центрі острівця), виконують і так звану паракринну функцію: здійснюють місцеву дію шляхом транспорту глюкози безпосередньо від однієї клітини до іншої, можливо, навіть без виходу гормону у кров.

РР – РЕЧОВИНА (панкреатичний поліпептид): складається з 36 амінокислот. Метаболічні та функціональні властивості його остаточно не вивчені. Вважають, що він стимулює секрецію шлункового соку і пригнічує секрецію підшлункової залози. У хворих на ЦД кількість клітин, що продукують РР-гормон зростає.

1.2. ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (DIABETES MELLITUS)

Цукровий діабет був відомий ще в давньому Єгипті. Описаний Цельсом (30 р. до н.е.- 50 р. н.е.), Галеном (129 - 201 р. н.е.), Авіценною (980 - 1037 р. н.е.). Назву хвороби «цукровий діабет» визначив Томас Уїлліс у 1674 р. за смаком сечі. П.Лангерганс у 1869 р. описав острівці у підшлунковій залозі, а Соболев у 1900 р. довів їхній зв'язок з діабетом. Бантінг і Бест у 1921 р. виділили інсулін, а Сенджер у 1955 р. встановив його структуру. Синтез інсуліну був здійснений у 1964 р. Катсояннісом (США).

Цукровий діабет (ЦД) за визначенням експертів ВООЗ, це стан хронічної гіперглікемії, зумовлений порушенням утворення або дії інсуліну. Це хронічне ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене абсолютною (порушення утворення) або відносною (порушення дії) недостатністю інсуліну. Внаслідок дії різноманітних ендегенних (генетичних) та екзогенних факторів, яке супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин, у першу чергу, вуглеводного з найбільш характерним його проявом – гіперглікемією, ураженням різних органів і тканин, у першу чергу, судин та нервів.

1.2.1. Епідеміологія ЦД, соціально-економічні аспекти

Розповсюдженість ЦД в окремих країнах різниться: в Японії, Китаї 0,7 - 0,9%, у країнах Західної Європи 3-8%, серед деяких індіанських племен США 15-20%. На сьогодні у світі налічується понад 366 млн. хворих на ЦД. Витрати на лікування хворих є значними. ЦД є головною причиною сліпоти, 50% усіх ампутацій (без травм). У хворих на ЦД у 2-3 рази частіше діагностують ІХС, а смертність від ІХС у 2-5 разів вища, порівняно з популяцією. У світі спостерігається постійне зростання кількості хворих на ЦД, яке за кожні 10 років збільшилося у 1,5-2 рази.

Причини зростання ЦД можна пояснити такими факторами:

- зростання кількості генетичних порушень у населення. У етіопатогенезі ЦД велике значення має генетичний (спадковий) фактор;
- збільшення тривалості життя населення у розвинутих країнах, що збільшує частоту розвитку ЦД;
- зростання надмірної маси тіла й ожиріння у населення;
- збільшення частоти розвитку атеросклерозу;
- покращення діагностики і раннє виявлення ЦД.

1.2.2. Етіологія та патогенез цукрового діабету

Цукровий діабет 1 типу (інсулінозалежний) розвивається внаслідок деструкції β -клітин у острівках Лангерганса підшлункової залози під впливом різних ендогенних та екзогенних чинників, і характеризується абсолютною інсуліновою недостатністю. Цукровий діабет типу 1 (ЦД 1) є поліетіологічним захворюванням. Фактори, які спричиняють його розвиток, найчастіше діють у комплексі: чинники зовнішнього середовища (віруси, токсини, стрес) діють на генетично схильний до ЦД організм. У реалізації дії приймають участь декілька генів і тільки певна їхня комбінація призводить до схильності до ЦД. Доведений зв'язок розвитку ЦД з певними антигенами системи лейкоцитарних антигенів HLA (Human Leucocyte Antigens) – антигенами DR3; DR4; DW3; DW4; DRW3; DRW4; B8; B18, BW15; DQB10302; DQA10301, за наявності яких ризик розвитку ЦД зростає у 7- 14 разів (чим більша кількість антигенів, тим вищий ризик захворіти на ЦД).

За сучасними уявленнями ЦД типу 1 розглядається як ***автоімунне захворювання***. На тлі генетичної схильності на β -клітини діють різні діабетогенні фактори зовнішнього середовища – віруси (Коксакі, ретровіруси, паротиту, гепатиту А), токсини, харчові фактори (надмірна кількість у їжі нітратів та нітритів тощо), лікарських препаратів (циметидин, глюкокортикоїди, індометацин тощо), які призводять до деструкції β -клітин. Утворені антигени діють на багатоядерну фагоцитарну систему, що призводить до включення їх в імунні та запальні процеси і модуляції імунної відповіді через Т- і В-лімфоцити (В-лімфоцити виробляють антитіла, а Т-лімфоцити продукують ростовий фактор – інтерлейкін ІЛ, γ -інтерферон, фактор некрозу пухлин). Посилення вироблення у макрофагах аутоантитіл до β -клітин призводить до їхнього руйнування і продовження автоімунної реакції. Певна роль у цьому належить

апоптозу – процесу, за якого нормальні клітини беруть участь у власній деструкції, без порушення структури і функції тканини. При тривалості ЦД 1 типу до 5-6 років β -клітини в острівцях Лангерганса зникають майже повністю. Клініка ЦД проявляється при знищенні понад 2/3 β -клітин.

Обґрунтування цієї теорії:

- а) розвиток захворювання пов'язаний з системою HLA-антигенів;
- в) існує тісний зв'язок ЦД з іншими автоімунними захворюваннями;
- с) у крові хворих на ЦД виявляють антитіла до β -клітин;
- д) в острівцях спостерігається інсуліт (при гістологічному дослідженні має місце інфільтрація острівців лімфоцитами, гістіоцитами).

Дія діабетогенних факторів призводить до посилення вільнорадикального окислення. Під впливом вільних радикалів (O_2 , NO) білки мембрани β -клітин денатуруються і стають автоантигенами, що посилює автоімунну реакцію. Особливе значення належить оксиду азоту (NO). NO утворюється з L-аргініну під впливом NO-синтази, яка існує у вигляді 3 ізоформ: ендотеліальної, нейрональної та індукованої (NO-синтаза). NO утворений під впливом ендотеліальної та нейрональної ізоформи приймає участь у передачі сигналів у нервовій системі або діє на тонус судин. NO утворений у макрофагах в острівках Лангерганса та β -клітинах під впливом NO-синтази приймає участь у руйнуванні та загибелі β -клітин. Макрофагам, локалізованим в острівках Лангерганса, належить головна роль в запуску каскаду автоімунних реакцій, які в кінцевому результаті спричиняють деструкцію β -клітин. Однак основна роль у розвитку ЦД 1 типу належить NO, який утворюється безпосередньо у β -клітинах і повністю пригнічує секрецію інсуліну.

За сучасними уявленнями у патогенезі ЦД типу 1 виділяють шість стадій:

- 1 – генетична схильність (реалізується у 50 % людей);
- 2 – дія пускових факторів (вірус, стрес, харчування тощо);
- 3 – імунологічні маркери ЦД (автоантитіла до β -клітин, інсуліну) на тлі збереженої секреції інсуліну;
- 4 – імунологічні зрушення прогресують, виникає інсуліт. Секреція інсуліну зменшується, однак глікемія залишається в нормі;
- 5 – клінічні прояви (маніфестація) ЦД. Виникає при загибелі 80-90% кількості β -клітин;
- 6 – повна деструкція всіх β -клітин.

У патогенезі ЦД 2 типу має значення інсулінорезистентність. Причини її можуть бути: підвищення рівня контрінсулярних гормонів, вільних жирних кислот (ВЖК), кетонових тіл. Інсулінорезистентність розрізняють печінкову і периферичну. При лікуванні інсуліном через 3-6 місяців спостерігається відновлення чутливості до інсуліну у печінці і, як наслідок, зменшення продукції глюкози печінкою, однак утилізація глюкози у периферичних тканинах залишається зниженою.

ЦД 2 типу також є поліетіологічним захворюванням, однак причини його виникнення та патогенез відрізняються від ЦД 1 типу.

1. Генетичний фактор (спадковість).

Наявність зазначених HLA-антигенів створює схильність до розвитку ЦД. Так, при наявності ЦД у батьків ризик розвитку ЦД у дітей зростає до 65-75%. Пусковим фактором може бути будь-який з факторів ризику ЦД.

2. Зниження чутливості до інсуліну печінки і периферичних тканин (інсулінорезистентність). Це можуть бути вроджені або набуті (підвищення рівня контрінсулярних гормонів при хворобі Іценка-Кушинга, акромегалії, хронічний стрес тощо) дефекти, які ведуть до розвитку периферичної інсулінорезистентності. Факторами, які сприяють розвитку інсулінорезистентності є ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, гіперурікемія, малорухомий спосіб життя, підвищення рівня гормонів: глюкокортикоїдів, соматотропіну, катехоламінів, тироксину тощо.

3. Порушення секреції інсуліну. У здорових на тлі базальної секреції інсуліну при збільшенні надходження глюкози відбувається хвилеподібне виділення інсуліну. Зменшення чутливості β -клітин до глюкози веде до порушення секреції інсуліну (1 фаза секреції інсуліну уповільнена або відсутня, 2 фаза відзначається гіперінсулінемія та гіперглікемія). У поєднанні з інсулінорезистентністю на периферії (до ендо- та екзогенного інсуліну) веде до постійної посталіментарної гіперглікемії, що, у кінцевому результаті, призводить до виснаження β -клітин та гіпоінсулінемії.

4. Ожиріння. У нормі на ліпоцитах знаходиться близько 50 000 рецепторів до інсуліну. При ожирінні зменшується не лише чутливість рецепторів до інсуліну, але й їхня кількість. На початкових стадіях гіперінсулінемії спостерігається посилення поглинання глюкози жировою тканиною, що призводить до збільшення ожиріння. Однак з часом кількість і чутливість рецепторів на адіпоцитах зменшується і, як наслідок, зменшується засвоєння глюкози і зростає гіперглікемія. Ризик розвитку ЦД зростає з виразністю ожиріння: при ожирінні I ступеню він збільшується в 3 рази, II ступеню – у 5 разів, а при III ступеню – у 10 разів, порівняно з особами без ожиріння. Має значення підвищення рівня вільних жирних кислот, які гальмують функцію транспортерів глюкози GLUT, що зменшує проникнення глюкози у β -клітини та інші клітини (ліпотоксичність).

5. Гіперпродукція контрінсулярних гормонів – порушення секреції інсуліну та гіперглікемія виникають за механізмами, властивими окремим гормонам (глюкокортикоїди посилюють глюконеогенез, гліколіз у печінці, зменшують проникливість глюкози через мембрани тканин тощо).

6. Зменшення активності глікогенсинтетази у м'язах супроводжується збільшенням кількості вільної глюкози у крові. Це призводить до гіперінсулінемії і виснаження β -клітин.

7. Посилене утворення аміліну (відкритий у 1989 р., утворюється у секреторних гранулах разом з інсуліном, як наслідок внутрішньоклітинної деградації гранул). При ЦД спостерігається відкладання амілоїду в острівцях Лан-

герганса, як наслідок дії антитіл до аміліну. Гіперінсулінемія призводить до підвищення утворення аніліну, який зумовлює апоптоз (процес у клітинах, в якому нормальні клітини беруть участь у власній деструкції, без порушення структури і функції клітин) і деструкцію β -клітин і, як наслідок, зменшення продукції інсуліну.

Амілін є антагоністом інсуліну у м'язах: зменшує поглинання глюкози, зменшує синтез глікогену, посилює глюконеогенез, глікогеноліз, синтез глюкагону, що сприяє розвитку інсулінорезистентності.

8. Токсичність гіперглікемії (глюкозотоксичність). Внаслідок хронічної гіперглікемії функція β -клітин (секреція інсуліну) знижується. При нормоглікемії синтез інсуліну покращується, чим і пояснюється феномен «медового місяця» (покращення перебігу і зменшення дози інсуліну у дебюті ЦД 1 типу). Як наслідок гіперглікемії спостерігається резистентність рецепторів до інсуліну (зменшення глікемії супроводжується зменшенням гіперінсулінемії і підвищенням чутливості рецепторів до інсуліну), а також підвищується рівень глікозильованих білків, що призводить до ураження тканин і підвищення їхньої імуногенності та запуску автоімунних процесів.

9. Токсичність гіперінсулінемії. Гіперінсулінемія посилює проліферацію гладких м'язів, збільшує синтез холестерину, ЛПНЩ, зменшує активність На-залежної АТФ-ази. Вказані дії змінюють імуногенність тканин і сприяють розвитку атеросклерозу.

Одночасно діє кілька факторів, які часто посилюють один одного. У результаті виникає:

- периферична інсулінорезистентність;
- порушення функції β -клітин;
- підвищення утворення глюкози у печінці.

Порушення обміну речовин у хворих на цукровий діабет

Основна роль у патогенезі ЦД і його ускладнень належить порушенню **вуглеводного обміну**. Дефіцит інсуліну знижує проникливість мембран у м'язах і жировій тканині для глюкози та внутрішньоклітинний її метаболізм, а також збільшує продукцію глюкози у печінці. Наявна за ЦД гіперглікемія веде до посиленого глікозильовання білків мембран клітин, у першу чергу судин. Внаслідок збільшення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) і зменшення дифосфату в еритроцитах виникає гіпоксія тканин на периферії. Порушення мембрани капілярів, еритроцитів, тромбоцитів призводить до порушення гемостазу і реологічних властивостей крові.

Важливе значення має збільшення поліолового шляху метаболізму глюкози. У здорових осіб у пентозному циклі метаболізується близько 2% глюкози, а у хворих на ЦД цей показник може зростати до 6% і більше. Як наслідок, збільшується утворення і нагромадження у тканинах *сорбітолу*, що супроводжується підвищенням осмолярності і кількості внутрішньоклітинної рідини й ураженням тканин (кришталік, інтима судин). Підвищення активності альдозоредуктази та сорбітолового шляху обміну глюкози призводить і до підвищення секреції СТГ.

Важливим проявом порушення вуглеводного обміну у хворих на ЦД є *глюкозурія*. У здорових у сечі глюкоза практично відсутня, оскільки в ниркових каналцях вона реабсорбується з первинної сечі, що забезпечується ферментами гексокіназою та фосфатазою. Гіперглікемія посилює активність ферментів, але тільки до певної межі (8,9 ммоль/л). За інсулінової недостатності реабсорбція глюкози знижується і глюкозурія може проявлятися навіть при відносно невисокій гіперглікемії, тобто виникає невідповідність між ступенем гіперглікемії та виразністю глюкозурії.

Гіперглікемія, через підвищення осмотичного тиску крові та впливу її на ЦНС, призводить також і до зневоднення тканин чим порушується клітинний обмін, виникає спрага (**полідипсія**) та посилюється діурез (**поліурія**). Однією з причин поліурії також є і підвищення осмотичності сечі, що зумовлено глюкозурією, а при декомпенсації і виділенням з сечею продуктів білкового та жирового обміну (кетонові тіла тощо).

Порушення *жирового обміну* є наслідком дефіциту інсуліну та порушення обміну вуглеводів, а також дії контрінсулярних гормонів. Гальмування процесів *ліпогенезу* призводить до *гіперліпідемії* та *дисліпідемії*. Підвищення вмісту НЕЖК у крові хворих на ЦД є компенсаторною реакцією на порушення вуглеводного обміну. Гіперліпідемія є одним із факторів жирової інфільтрації печінки. Надходження жиру в печінку, збіднену на глікоген, є проявом адаптації її в енергетичному обміні: внаслідок виснаження, як джерела енергії глікогену, в ній утворюється з жиру інший легко утилізований субстрат – кетонові тіла. Таким чином, жирова інфільтрація печінки і подальший кетоз є наслідком дефіциту інсуліну. Розвитку жирової інфільтрації сприяє, окрім збіднення печінки на глікоген, багата на жири дієта і недостатність ліпотропних харчових чинників, надмірна продукція СТГ та інші фактори.

Проявом декомпенсації жирового обміну є *кетоз*, безпосередньою причиною якого є інсулінова недостатність, посилений розпад НЕЖК у печінці, порушення ресинтезу ацетооцтової кислоти та окислення її в циклі Кребса. Внаслідок гіперкетонемії і кетонурії виникає порушення водно-сольового обміну, функції головного мозку з подальшим розвитком коми.

Порушення жирового обміну проявляється також *гіперхолестеринемією* – наслідок посиленого утворення холестерину у печінці і зменшенням його розпаду. Ступінь її залежить від компенсації ЦД і при декомпенсації рівень холестерину може зростати до 40 ммоль/л.

Одним з проявів дисліпідемії є підвищення кількості ліпідів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ і ЛПДНЩ), які є високоатерогенними. Це створює умови для розвитку у хворих на ЦД атеросклерозу. Активну роль у цьому відіграє також і посилення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), яке призводить до порушення структури і функції клітинних мембран.

Зміни *білкового обміну* здебільшого проявляються порушенням синтезу та посиленням розпаду білка. При недостатності глікогену глюкоза утворюється з неуглеводних речовин: гліцерину, молочної кислоти, амінокислот, лимонної, щавелево-оцтової, кетоглутарової кислот. Цей процес називається

глюконеогенез. Утворення глюкози з пірувату здійснюється в печінці у циклі Корі. При розпаді білка утворюються амінокислоти, з яких 50% становить аланін. Утворення глюкози з аланіну йде за схемою: аланін → піруват → оксалоацетат → триозофосфат → фруктозо 6-фосфат → глюкозо-6-фосфат → глюкоза. Окрім недостатності інсуліну, глюконеогенез посилюється під впливом АКТГ і глюкокортикоїдів. Як наслідок порушення білкового обміну виникає диспротеїнемія (зменшується кількість альбумінів, збільшується кількість α_2 -, β - і γ -глобулінів), посилюється утворення аміаку, сечовини та інших продуктів розпаду білка, що, при декомпенсації ЦД, призводить до гіперазотемії та гіперазотурії (кетонурії).

1.2.3. Класифікація цукрового діабету

Етіологічна класифікація порушень глікемії (ВООЗ, 1999 р.)

I. Цукровий діабет типу 1 (деструкція β -клітин, яка призводить до абсолютної інсулінової недостатності):

A. Автоімунний.

B. Ідіопатичний.

II. Цукровий діабет типу 2 (від переважання резистентності до інсуліну з відносною інсуліновою недостатністю до переважання секреторного дефекту з інсуліновою резистентністю або без неї).

III. Інші специфічні типи діабету:

A. Генетичні дефекти функції β -клітин:

- | | |
|--|--------------------------------|
| 1. MODY – 3 (хромосома 12, ген NFA-1a) | 4. Мітохондріальна мутація ДНК |
| 2. MODY – 2 (хромосома 7, глюкокінази) | 5. Інші. |
| 3. MODY – 1 (хромосома 20, ген NFA-4a) | |

B. Генетичні дефекти у дії інсуліну:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------|
| 1. Резистентність до інсуліну типу A. | 4. Ліпоатрофічний діабет |
| 2. Лепречуанізм | 5. Інші. |
| 3. Синдром Рабсона – Менденхолла | |

C. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози:

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1. Панкреатит | 4. Кистозний фіброз |
| 2. Травма / панкреатектомія | 5. Гемохроматоз |
| 3. Неоплазії | 6. Фіброкалькульозна панкреатопатія |

D. Ендокринопатії:

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1. Акромегалія | 5. Тиреотоксикоз |
| 2. Синдром Кушинга | 6. Соматостатинома |
| 3. Глюкагонома | 7. Альдостерома |
| 4. Феохромоцитома | 8. Інші |

E. Цукровий діабет, індукований ліками та хімікатами:

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. Вакор | 7. Антагоністи α -адренорецепторів |
| 2. Пентамідин | 8. Тіазиди |
| 3. Нікотинова кислота | 9. Дилантин |
| 4. Глюкокортикоїди | 10. А-інтерферон |
| 5. Тиреоїдні гормони | 11. Інші. |
| 6. Діазоксид | |

F. Інфекції:

- | | |
|------------------------|---------|
| 1. Природжена краснуха | 3. Інші |
| 2. Цитомегаловірусна | |

G. Незвичайні форми імунно-опосередкованого діабету:

- | | |
|--|---------|
| 1. “Stiff-man” – синдром (синдром нерухо- хомості) | 3. Інші |
| 2. Автоантитіла до рецептору інсуліну | |

H. Інші генетичні синдроми, які деколи поєднуються з діабетом:

- | | |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1. Синдром Дауна | 7. Синдром Лоренса-Муна-Бідля |
| 2. Синдром Клайнфельтера | 8. Міотонічна дистрофія |
| 3. Синдром Тернера | 9. Порфірія |
| 4. Синдром Вольфрама | 10. Синдром Прадера – Віллі |
| 5. Атаксія Фрідрейха | 11. Інші |
| 6. Хорея Гентінгтона | |

IV. Гестаційний цукровий діабет.

Клінічна класифікація цукрового діабету (А. С.Єфімов, 1998 р.)

I. Клінічні форми:

1. Первинний: есенціальний, генетичний (з ожирінням або без нього)
2. Вторинний (симптоматичний): гіпофізарний, стероїдний, тирогенний, адреналовий, панкреатичний (запалення, пухлини або видалення підшлункової залози), бронзовий (при гемохроматозі).
3. Діабет вагітних (гестаційний).
4. порушення толерантності до вуглеводів (латентний).
5. Фактори ризику (предіабет).

II. Типи діабету за перебігом:

1. I тип - інсулінозалежний
2. II тип – інсулінонезалежний.

III. Ступінь тяжкості: легкий, середньої тяжкості, тяжкий.

IV. Стан компенсації: компенсований, субкомпенсований, декомпенсований.

V. Наявність ангіопатій (I-IV стадії) та нейропатій:

1. Мікроангіопатія – ретинопатія, нефропатія, ангіопатія (капілярнопатія) нижніх кінцівок або іншої локалізації.
2. Макроангіопатія – ураження судин серця, мозку, нижніх кінцівок або іншої локалізації.
3. Універсальна мікро-, макроангіопатія.
4. Нейропатія (периферична, автономна, вісцеральна, енцефалопатія).

VI. Ураження інших органів і систем: гепатопатія, дермопатія, енте-ропатія, катаракта, остеоартропатія та інші.

VII. Гострі ускладнення діабету:

1. Кетонемічна (кетоацидотична) кома;
2. Гіперосмолярна кома;
3. Гіперлактацидемічна кома;
4. Гіпоглікемічна кома.

Клінічна характеристика окремих типів цукрового діабету

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ	Тип 1	Тип 2
Вік хворих на початок хвороби	Діти, підлітки, молодь (до 30 років)	Середній, старший (після 40 років)
Частота діабету у родичів	Менше 10%	Більше 20%
Вплив сезонних факторів на виявлення хвороби	Осінньо-зимовий період	Відсутній
Генетичні маркери (HLA)	B8, B15, DW3, DW4, DRW3, DRW4	Зв'язок не виявлено
Спадкова схильність (конкордантність монозиготних близнюків)	Менше 50%	Більше 90%
Початок хвороби	Гострий, можлива кома	Повільний, поступово
Маса тіла	Нормальна, знижена	Підвищена (у 80%)
Стать	Частіше у чоловіків	Частіше у жінок
Клініка захворювання	Виразна чітко	Стерта
Перебіг	Лабільний, часто тяжкий	Стабільний
Діабетичні ангіопатії	Через кілька років, частіше мікроангіопатії	Часто на момент постановки діагнозу
Схильність до кетозу	Виразна	Рідко
Рівень інсуліну та С-пептиду у крові	Різко знижений	Часто підвищений, нормальний, знижений
Сеча	Цукор і ацетон	Цукор
Антитіла до острівців	Наявні	Відсутні
Ознаки інсуліту	Наявні у перші тижні хвороби	Зазвичай відсутні
Лікування	Дієта, інсулінотерапія	Дієта, пероральні цукрознижувальні препарати, у частини хворих - інсулінотерапія

Окремо виділяють латентний аутоімунний діабет у дорослих (LADA latent autoimmune diabetes in adults; «діабет 1,5 типу»). Визначається в 5-10% всіх випадків ЦД за наявністю аутоантитіл до глютаматдекарбоксилази (GAD) та віку початку хвороби після 35 років. LADA діабет розглядається як повільно прогресуючий ЦД 1-го типу, оскільки захворювання розвивається повільніше ніж типовий ЦД 1-го типу та призводить до інсулінової залежності значно пізніше.

Відповідно до рекомендацій IDS (Immunology of Diabetes Society, Товариства з імунології діабету) до основних критеріїв LADA відносять:

- дебют захворювання у віці після 30 років;

- наявність принаймні одного з таких видів антитіл: GAD, ICA, ауто-антитіла до інсуліну (ІАА);
- відсутність потреби в інсуліні впродовж перших 6 міс. маніфестації.

Додаткові критерії:

- низький базальний і стимульований рівень С-пептиду;
- поєднання LADA з іншими аутоімунними захворюваннями;
- наявність HLA-алелей високого ризику щодо ЦД 1 типу.

Також виділяють MODY-діабет (maturity-onset type diabetes of the young – сімейний діабет із домінантним типом успадкування). Це неоднорідна група захворювань, які характеризуються генетичними дефектами острівцевих β-клітин підшлункової залози з моногенним типом успадкування. Вперше цей термін було введено у 1974 р. американськими вченими для визначення атипової слабoproгресуючої форми цукрового діабету (ЦД) у юних пацієнтів, що мають спадкову схильність. MODY-діабет частіше носить сімейний характер, коли аналогічні порушення вуглеводного обміну відзначаються також в одного з батьків і родичів 2-го і 3-го ступенів спорідненості. Відомо 14 типів MODY-діабету, найчастішими з яких є типи MODY 1 (HNF4A/MODY), MODY 2 (GCK/MODY) і MODY 3 (HNF1A/MODY). Діагностика різних типів MODY на підставі лише клінічної картини неможлива.

Генетично зумовлений MODY-діабет становить близько 1-4% випадків ЦД у дітей і підлітків. Діагностування MODY важливе, оскільки терапія залежно від генетичного підтипу, значно відрізняється від лікування ЦД 1-го і 2-го типу: можуть застосовуватися похідні сульфонілсечовини, спеціальна дієта. Головне – інсулін при такому типі ЦД не призначають (у більшості випадків). Для діагностики MODY-діабету рекомендують проводити генетичний скринінг на MODY особам молодого віку (до 25 років) з нормальною масою тіла і негативним результатом на всі види антитіл (антитіла до глютаміннокислої декарбоксилази (GAD), антитіла до тирозинфосфатази (ІА2), антитіла до транспортеру цинку-ZnT8), помірною гіперглікемією з HbA1c <7,5% і/або сімейним анамнезом ЦД.

1.2.4. Діагностика цукрового діабету

1. Визначення глікемії натще та повторні її визначення впродовж доби є основним (ключовим) методом діагностики ЦД. Діагноз ЦД можна ставити якщо:

- при дворазовому визначенні глікемії натще більше 6,1 ммоль/л (110 мг%);
- при довільному визначенні серед доби глікемія понад 11,0 ммоль/л.

Слід враховувати метод визначення глікемії та у якій крові визначають – при визначенні за Хагедорном та у плазмі венозної крові рівень глікемії вищий, ніж при визначенні глюкозооксидазним методом та за методом Сомоджі-Нельсона (на 1.1 мМ/л).

Доповненням до цього є визначення **глюкозурії** за добу або фракційно в окремих порціях.

Таблиця 1.2

**Критерії діагностики цукрового діабету та інших порушень
глікемії (ВООЗ, 1999 р.)**

	Рівень глікемії ммоль/л (мг%)			
	Цільна кров		Плазма	
	Венозна	Капілярна	Венозна	Капілярна
Норма				
Натще	3,3 – 5,5 (60 - 100)	3,3–5,5 (60 - 100)	4,0–6,1 (72-110)	4,0–6,1 (72-110)
Через 2 год після на- вантаження глюко- зою (75 г)	<6,7 (120)	<7,8 (140)	<7,8 (140)	<8,9 (160)
Цукровий діабет				
Натще	≥6,1 (≥110)	≥6,1 (110)	≥7 (≥126)	≥7 (≥126)
Через 2 год після на- вантаження глюко- зою (75 г)	≥ 10 (≥180)	≥11,1(≥200)	≥11,1(≥200)	≥12,2 (≥220)
Порушена толерантність до глюкози				
Натще	<6,1 (110)	<6,1 (110)	<7,0 (126)	<7,0 (126)
Через 2 год після на- вантаження глюко- зою (75 г)	6,7–10 (120 - 180)	7,8–11,1 (140-200)	7,8–11,1 (140 - 200)	8,9–12,2 (160-220)
Порушена глікемія натще				
Натще	5,6–<6,1 (100- <110)	5,6 –< 6,1 (100- <110)	6,1–<7,0 (110 - <126)	6,1–<7,0 (110 - < 126)
Через 2 год після на- вантаження глюко- зою (75 г)	<6,7 (<120)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)	<8,9 (<160)

2. Стандартний тест толерантності до глюкози (СТТГ)

Таблиця 1.3

**Критерії стандартного тесту толерантності
до глюкози (ВООЗ, 1999 р.)**

Характер проби	Рівень глюкози у капілярній крові, ммоль/л (мг%)		
	Натще	60 хв	120 хв
Норма	менше 5,6(<100)	менше 8,8 (<160)	менше 7,8 (<140)
Порушення толера- нтності до глюкози	менше 6,1 (<110) (більше 5,5)	8,9-11,1 (160-200)	7,8-11,1(140-200)
Цукровий діабет	більше 6,1 (110)	більше 11,1 (200)	більше 11,1 (200)
Порушена глікемія натще	5,6-6,1 (100-110)	менше 8,8 (<160)	менше 7,8 (<140)
Сумнівний тип СТТГ	менше 5,6 (<100)	менше/більше 8,9 (160)	менше/більше 7,8 (140)

Показання до проведення СТТГ

1. Тимчасові порушення вуглеводного обміну:
 - глюкозурія вагітних;
 - гіперглікемія після їжі до 9,9 ммоль/л;
 - реактивна гіпоглікемія.
2. Наявність факторів ризику цукрового діабету:
 - спадкова схильність;
 - надмірна маса тіла;
 - патологічна вагітність і пологи: викидні, мертвонароджуваність, багатоводдя, токсикози вагітних, маса новонароджених понад 4 кг;
 - ураження периферичних судин, артеріальна гіпертонія;
 - хронічна інфекція;
 - дермопатії, ретинопатії і нейропатії нез'ясованої причини;
 - гіперліпідемія, гіперурікемія.

Умови проведення СТТГ

1. Тест не проводиться при різних інтеркурентних захворюваннях, ураженнях печінки і нирок.
2. Обстежуваний протягом трьох днів до проведення тесту знаходиться на звичайній дієті (не менше 150 г вуглеводів) і виконує звичну фізичну роботу.
3. Не менше, як за 3 дні до тесту повинні бути відмінені ліки, які впливають на результати тесту (кортикостероїди, естрогени, салуретики, саліцилати), а також цукрознижуючі препарати.
4. Тест проводиться після нічного голодування 10-14 год, пити воду дозволяється.
5. В обстежуваного беруть пробу крові на цукор натще, після чого він приймає 75 г глюкози, розчиненої у 250-500 мл води протягом 5-10 хв. Другу пробу крові беруть через 60 хв, а потім через 2 год (за рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ з ЦД головним діагностичним критерієм інтерпретації перорального тесту толерантності до глюкози є рівень глюкози натще і через дві години після навантаження).

3. Визначення рівня глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c)

У здорових людей кількість HbA1c становить 4 - 5,6% від загальної кількості гемоглобіну. У хворих на ЦД кількість його значно підвищується, залежно від рівня гіперглікемії, це дає змогу виявити ранні стадії ЦД (доклінічні), оскільки можлива діагностика гіперглікемії впродовж останніх трьох місяців. Рівень HbA1c > 6,5% приблизно відповідає глікемії натще >6,1 ммоль/л, а понад 7,5% – глікемії >7,0 ммоль/л.

Інтерпретація результатів аналізу на HbA1c.

Діагноз	Рівень HbA1c
Норма	4 - 5,6%
Предіабет	5,7 - 6,4%
Цукровий діабет	6,5% і вище

4. Маркери автоімунного ураження підшлункової залози:

– **антитіла до глютамінокислої декарбоксилази (GAD)** – інформативний маркер для ідентифікації предіабету, а також високого ризику розвитку ЦД 1 типу. Їх можуть виявляти за 7-10 років до клінічного прояву хвороби;

– **антитіла до тирозинфосфатази (IA2)** виявляють у 50-75% пацієнтів з ЦД 1-го типу, причому в дітей значно частіше, ніж у дорослих, вказують на масове руйнування β -клітин. З перебігом захворювання їх рівень у крові поступово знижується, тому цей показник важливий у ранній діагностиці ЦД;

– **антитіла до транспортеру цинку-ZnT8** є ознакою більш раннього початку ЦД 1-го типу й більш вираженого дефіциту інсуліну;

– **антитіла до острівцевого апарату підшлункової залози (ICA)** антитіла до β -клітин, свідчать про їхнє автоімунне ураження. Виявляють раніше за інші антитіла, свідчать про порушення ранньої фази секреції інсуліну;

– **антитіла до інсуліну (IAA)** діагностуються у 35-40% осіб з вперше виявленим ЦД 1 типу.

5. Маркери інсулінорезистентності

Індекс інсулінорезистентності HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховують за формулою:

інсулін натще (в мМО/л) $\times$ глюкоза плазми крові натще (в ммоль/л)/22,5

Індекс HOMA - найбільш простий метод оцінки резистентності до інсуліну. Для оцінки ризику розвитку цукрового діабету в групі людей з рівнем глюкози нижче 7 ммоль/л HOMA більш інформативний, ніж глюкоза або інсулін натще. У нормі індекс HOMA не повинен перевищувати показник 2,5.

6. С-пептид (C-peptide, Connecting peptide, сполучний пептид) – це показник, що дозволяє оцінити рівень ендогенного (що виробляє організм) інсуліну. Він відіграє роль у диференційній діагностиці ЦД 1-го та 2-го типів: при підвищенні рівня С-пептиду підозра на ЦД 2-го типу, при зниженні на ЦД 1-го типу. Показники норми С-пептиду 0,9-7,1 нг/мл.

1.2.5. Клініка цукрового діабету

У своєму розвитку ЦД, зазвичай, проходить 3 стадії, які більш чітко виділяються у хворих на ЦД другого типу.

1. Предіабет – стан (період життя пацієнта), який передуює захворюванню. Лабораторні показники не виходять за межі норми. У хворих часто спостерігаються **фактори ризику цукрового діабету**:

- наявність ЦД у родичів (за наявності ЦД у обох родичів ризик розвитку його у дітей зростає до 50%);
- ожиріння (ризик зростає із збільшенням ступеня ожиріння);
- гіпер- та дисліпопротеїнемія;
- народження дитини з великою (понад 4 кг) масою тіла – як для дитини, так і для матері (ризик зростає із збільшенням маси);

- у жінок глюкозурія під час вагітності, викидні та мертвонародження;
- вірусні захворювання;
- гострий та хронічний стрес;
- атеросклероз, гіпертонічна хвороба;
- гострі та хронічні інтоксикації;
- гострі та хронічні захворювання печінки та підшлункової залози;
- ятрогенні фактори (тіазидові діуретики, глюкокортикоїди тощо).

2. *Порушення толерантності до глюкози (латентний діабет)* – стан, при якому відсутня клініка ЦД, натще нормоглікемія та аглюкозурія. Порушення виявляють при проведенні СТТГ. У пацієнтів в цей період можуть проявлятися так звані «малі симптоми» ЦД:

- хронічні гінгівіти, стоматити, парадонтоз, випадіння зубів;
- хронічні гнійничкові захворювання шкіри, фурункульоз;
- свербіж шкіри, статевих органів;
- порушення трофіки шкіри, які тривалий час не загоюються;
- немотивована статева слабкість, порушення менструального циклу;
- поліневрити;
- катаракта.

3. *Явний (маніфестний) цукровий діабет* – стан, коли клінічні симптоми стають маніфестними, зміни лабораторних показників, у першу чергу гіперглікемія і глюकोзурія. Клінічні симптоми ЦД, у першу чергу скарги, зумовлені захворюванням, ступенем його компенсації та ускладненнями. У хворих спостерігаються:

- полідипсія, сухість у роті;
- поліурія, часте сечовиділення, що призводить до зневоднення;
- м'язова слабкість, підвищена стомлюваність;
- схуднення (ЦД 1 типу), підвищення маси тіла (ЦД 2 типу);
- втрата апетиту (спочатку можлива поліфагія);
- болі в ногах, парестезії, втрата чутливості;
- свербіж (місцевий-промежина, волосиста частина голови або генералізований);
- порушення зору, порушення статевої функції;
- хронічне гнійничкове або грибкове ураження шкіри.

Залежно від клініки та лабораторних показників виділяють три ступеня важкості ЦД: легкий, середньої важкості і тяжкий.

Легка форма ЦД: другого типу, помірна виразність клініки, без мікро- та макросудинних ускладнень. Компенсація досягається дієтотерапією, ДФН.

Середня важкість ЦД: першого та другого типу, лікування цукрознижуючими препаратами, без ускладнень або наявні початкові стадії (діабетична ретинопатія непроліферативна стадія, діабетична нефропатія, стадія мікроальбумінурії, діабетична полінейропатія).

Важка форма ЦД: лабільний перебіг (часті гіпоглікемії і/або кетоацидотичні стани). ЦД 1 та 2 типу з тяжкими судинними ускладненнями: діабетична ретинопатія, препроліферативна або проліферативна стадії; діабетична нефропатія, стадія протеїнурії або хронічної ниркової недостатності; синдром діабетичної стопи; автономна полінейропатія; постінфарктний кардіосклероз; серцева недостатність, стан після перенесеного інсульту або порушень мозкового кровообігу, оклюзійне ураження судин нижніх кінцівок.

За ступенем обмінних процесів ЦД може бути компенсованим, субкомпенсованим і декомпенсованим (табл.1.4).

Під **компенсацією** розуміють задовільний загальний стан пацієнта, збережену працездатність, відсутність ускладнень, нормоглікемію (натще >6,0 ммоль/л, через 2 години після їди 7,5 - 8,0 ммоль/л), глікемія перед сном 6,0 - 7,0 ммоль/л; HbA1c < 7,0%, аглюкозурію і нормальні біохімічні показники, що досягається під впливом лікування.

Субкомпенсований ЦД – стан хворого задовільний, але працездатність знижена, ускладнення не виразні, на тлі лікування глікемія натще 6,1 - 6,5 ммоль/л, а через 2 год після їди 8,1 - 9,0 ммоль/л, глікемія перед сном 7,1 - 7,5 ммоль/л, HbA1c 7,1 - 7,5%, глікозурія 20 - 30 г/л, порушення обмінних процесів незначні, кетоацидоз відсутній.

Декомпенсований ЦД – виразна клініка захворювання, стан хворого середньої важкості або тяжкий, ускладнення виразні, гіперглікемія (більше 6,5 ммоль/л, а через 2 год після їди більше 9,0 ммоль/л), глікемія перед сном більше 7,5 ммоль/л; HbA1c більше 7,5%, глікозурія висока, значне порушення обмінних процесів, кетоацидоз, кетонурія. Хворі непрацездатні.

Таблиця 1.4

Критерії компенсації цукрового діабету

(Європейське Узгоджувальне Повідомлення, 1995 р., Міжнародна гр. 1999 р.)

Параметри	Компенсація		
	Добра	Задовільна	Погана
Глікемія натще, ммоль/л (мг%)	4.4 - 6.2 (80-120)	6.2 < 7.8 (120<140)	> 7.8 (> 140)
Глікемія через 1 год. після їди, ммоль/л (мг%)	4.4 - 8.8 (80-160)	8.1 < 10 (< 180)	> 10 (> 180)
HbA1c (%)	< 6,5	6,5 - 7.5	> 7.5
Глюкозурія (%)	0	< 0.5	> 0.5
Холестерин заг. ммоль/л (мг%)	< 4,8 (< 200)	4,8-6,0 (<250)	> 6,0 (> 250)
Холестерин ЛПВЩ ммоль/л (%)	> 1.1 (> 40)	1.1-0.9 (> 35)	< 0.9 (< 35)
β – ліпопротеїди ммоль/л (%)	1.5 - 4.0 (< 60)	4.0-6.5 (< 65)	> 6.5 (> 65)
Тригліцериди ммоль/л (мг%)	< 1.7 (<150)	<1,7-2.2 (<200)	> 2.2 (> 200)
Індекс маси тіла чоловіків	< 25	25 - 27	> 27
Вага(кг) / ріст (м) ² жінок	< 24	24 -25	> 25
Артеріальний тиск, мм рт.ст.	< 120//80	120-140/80 -90	> 140/90

1.2.6. Ураження шкіри, м'язів та кісток у хворих на ЦД

Ураження шкіри у хворих на ЦД різноманітні й об'єднуються під одним терміном «**діабетична дермопатія**»: сухість шкіри, рубеоз на обличчі, жовтуватість долонь і стоп (внаслідок порушення обміну каротину), гіперкератоз (у першу чергу на стопах), потовщення нігтів. Часто гнійничкові захворювання, які погано лікуються. Ксантоматоз – жирові вузлики жовтуватого кольору на долонях і стопах, тилу ліктьових суглобів.

Характерним є **ліпоїдний некробіоз** – болючі червоно-фіолетові вузли, гладкі на дотик з воскоподібним блиском і чіткими краями, частіше на гомілкках. Зливаючись, можуть утворювати кільця діаметром до 10 см. У центрі вогнища може утворюватися виразка. Вважають, що це своєрідне порушення обміну речовин у шкірі з відкладанням глікогену та ліпідів на тлі мікроангіопатії шкіри.

Ураження кісткової системи є наслідком порушення обміну речовин і при тривалому перебігу спостерігається у більшості пацієнтів. Характерним є системний остеопороз, остеоартроз, розвиток діабетичної артропатії (дегенеративно-дистрофічні зміни у суглобах хворих на ЦД). Причинами ураження кісток та суглобів є погано компенсований ЦД. Глікозильовані білки порушують структуру кісток та суглобових поверхонь. Відбувається поступове руйнування кісток. Можливі патологічні вивихи, деформації, переважно в стопах. Хворі скаржаться на біль в попереку, у кістках, часто біль при перкусії кісток. Для **діабетичної артропатії** характерне обмеження рухливості суглобів кистей, що носить назву «**діабетична хейропатія**» - хворий не може стулити щільно кисті рук. Обмеження рухливості суглобів починається з безболісних симетричних контрактур проксимальних міжфалангових суглобів з наступним залученням інших суглобів, суглобів пальців кистей та стоп, шийного відділу хребта тощо. Шкіра стовщена, ущільнена. З часом виникають болі у суглобах, що посилюються при рухах. Рентгенологічно спостерігається остеопороз, остеосклероз, руйнування структури кісток і їх перебудова, звуження суглобової щілини. Ураження симетричне. У хворих на ЦД в 2-3 рази частіше трапляється грижа Шморгля, контрактура Дюпуйтрена.

Основою комплексного лікування є досягнення нормоглікемії. Для лікування застосовують нестероїдні протизапальні препарати, периферичні вазодилататори, ангіопротектори, антитромботичні засоби, препарати кальцію та інші засоби, які застосовують при захворюванні кісток.

1.2.7. Ураження внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи, легень, сечостатевої системи) та особливості їх перебігу у хворих на ЦД

➤ **Ураження органів травлення** при ЦД спостерігається часто. У хворих проявляються симптоми випадіння зубів, гінгівіти, стоматити. Кислотоутворююча та секреторна функції шлунку знижені (внаслідок гіперглікемії, нестачі інсуліну, мікроангіопатії шлунку тощо). У 60% хворих при три-

валості хвороби понад 4 роки спостерігається хронічний гастрит, гастродуоденіт, можливий гастропарез з порушенням евакуації. Хронічні захворювання (виразкова хвороба, холецистит, апендицит тощо), у хворих на ЦД часто мають малосимптомний перебіг.

При тривалому перебігу ЦД у хворих розвивається **діабетична ентеропатія**, в основі якої поєднання кількох факторів: діабетична вісцеральна нейропатія, атрофія слизової, мікроангіопатія, порушення функції підшлункової залози та активності інтестинальних гормонів (гастрин, секретин, холецистокінін тощо), недостатність вітамінів.

Клініка діабетичної ентеропатії:

- порушення випорожнення: а) випорожнення водянисті, без слизу і крові, декілька разів на день без видимих причин. Характерна відсутність болюв та тенезмів. В основі – порушення іннервації, зниження всмоктування (синдром мальабсорбції); б) хронічні закрепи внаслідок порушення іннервації з зниженням моторики аж до парезу;

- порушення секреторної і моторної функції шлунка і кишок, можливий розвиток гастропарезу.

Виразки шлунку та 12-палої кишки виникають рідко і перебіг їх «сприятливий» (безболісні), однак вони загоюються погано (внаслідок гіперглікемії та нейропатії спостерігається зниження шлункової секреції, а ангіопатія і нейропатія погіршують загоєння). За кетоацидозу (прекома) може спостерігатися «псевдогострий живіт» – підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, біль в животі, що вимагає проведення диференціювання.

Ураження печінки (гепатопатія) спостерігається у 20-30% хворих на ЦД. Термін «**діабетична гепатопатія**» включає такі синдроми: *гепатомегалія, жирова інфільтрація печінки, вісцеральна нейропатія*. ДГ має сприятливий перебіг і рідко призводить до гепатоцелюлярної недостатності. Сприяє розвитку гепатопатії ожиріння, гіперглікемія, хронічні запальні процеси, і зворотно, холестази у поєднанні з інфекцією призводять до запальних процесів. Відбувається взаємне погіршення перебігу захворювань. Дискінезії жовчного міхура (гіпертонічного типу, а потім гіпотонічного), призводять до холестазу і виникнення хронічного холециститу, жовчнокам'яної хвороби. Часто спостерігається лямбліоз.

Ураження печінки у хворих на ЦД є складовою окремих синдромів:

синдром Моріака – гепатопатія та ожиріння за жіночим типом (відкладання жиру на грудях, стегнах), а також затримка росту і статевого розвитку;

синдром Небекура – жирова інфільтрація печінки, відставання у фізичному і статевому розвитку, низька маса тіла у дітей;

синдром Лоренса (ліпоатрофічний діабет) – цироз печінки, пришвидшення росту у дітей, гіпертрофія м'язів, порушення обміну речовин із загальною ліпоатрофією.

➤ **Ураження серцево-судинної системи** є найчастішим у хворих на ЦД і за тривалого перебігу досягає 100%. **Атеросклероз** у хворих на ЦД спо-

стерігається значно частіше, ніж серед загальної популяції і має свої особливості:

- генералізований характер;
- ранній початок (у молодому віці у хворих на ЦД 1 типу);
- важкий перебіг;
- однаково часто у хворих обох статей.

Найчастіше спостерігається атеросклеротичне ураження коронарних судин, судин мозку та нижніх кінцівок. Атеросклероз є основною причиною інфаркту міокарда, мозкових інсультів та гангрен нижніх кінцівок у хворих на ЦД. Ці ураження є найчастішою причиною смерті.

У хворих на ЦД **гострий інфаркт міокарда (ІМ)** у 3-5 разів частіше і перебіг його, порівняно з особами без ЦД, має свої особливості:

- клініка ІМ малосимптомна, часто безбольові форми або з атиповим больовим синдромом;
- часто атипові варіанти (абдомінальний, астматичний, аритмічний, колаптоїдний тощо);
- часто ІМ трансмуральний, великовогнищевий, рецидивуючий (повторний ІМ у 1,5-2 рази частіше);
- частіше уражається задня стінка міокарда;
- перебіг ІМ важчий і прогноз гірший (смертність вдвічі вища);
- невідповідність клініки і ЕКГ: ЕКГ – динаміка сповільнена, негативний «Т» формується пізно;
- часто ускладнення: шок, аневризма, аритмії, набряк легень тощо.

Особливості перебігу ІХС (стенокардії) у хворих на ЦД:

- ІХС однаково часто трапляється в чоловіків і жінок
- напади мало інтенсивні, атипові (проявом її може бути слабкість, пітливість, серцебиття, задишка, які знімаються нітрогліцерином);
- іррадіація непостійна, атипова;
- напади часто виникають при гіпоглікемії, у стані спокою.

ІХС у хворих на ЦД необхідно диференціювати з **діабетичною кардіоміопатією**, для якої властиво:

- трапляється частіше у молодому віці;
- переважно у хворих на ЦД 1 типу при тривалості його понад 5 років;
- часто в осіб без підвищення АТ і ожиріння;
- біль в серці за типом кардіалгії, а не стенокардії, часто без болю;
- виразні мікроангіопатії;
- частіше при декомпенсованому, лабільному перебігу;
- ХНК частіше за правошлуночковим типом;
- наявна діабетична автономна нейропатія;
- ЕКГ: вольтаж знижений, зубець $T_{\pm}$, проба з дозованим фізнавантаженням без характерних змін (при ІХС зниження сегменту ST сегменту, інверсія і дискордатність зубця Т), зменшення коронарного резерву, позитивна проба з К - має бути з калієм, негативна проба з обзиданом).

Гіпертонічна хвороба (ГХ) у хворих на ЦД також має особливості перебігу:

- розвиток ГХ раніше (у молодих) і вдвічі частіше, порівняно з особами без ЦД;
- частіший розвиток ускладнень (тромбоемболії, інсульти);
- важче коригується гіпотензивними препаратами.

Таблиця 1.5

Фактори ризику розвитку ІХС у хворих на ЦД

<i>Загальні для всієї популяції</i>	<i>Специфічні для діабету</i>
Артеріальна гіпертензія Ожиріння Гіперліпідемія Куріння Гіподинамія Обтяжена на ІХС спадковість	Гіперглікемія Гіперінсулінемія Порушення гемостазу Діабетична нефропатія (мікроальбумінурія, протеїнурія)

Механізм розвитку **артеріальної гіпертензії** у хворих на ЦД:

1. Наявність діабетичної нефропатії.
2. Гіперінсулінемія (у хворих на ЦД 2 типу):
 - підвищує активність ренін-ангіотен-альдостеронової системи;
 - підвищує активність симпатико-адреналової системи;
 - посилює реабсорбцію натрію у проксимальних канальцях нирок, чим спричиняє гіперволемію, підвищення рівня Na^+ , Ca^{++} у стінках судин;
 - як мітогенний фактор, посилює проліферацію гладких м'язів судинної стінки і підвищує чутливість їх до судинозвужуючих агентів.
3. Порушення ліпідного обміну (гіперхолестеринемія, дисліпопротеїнемія з підвищенням рівня ЛПНЩ).

➤ **Ураження органів дихання** у хворих на ЦД спостерігається частіше ніж у осіб без ознак ЦД. Відмічається схильність до фарингітів, ларингітів, бронхітів, запалення легень, туберкульозу, що зумовлено зниженням опірності організму.

Особливості перебігу бронхо-легеневої патології у хворих на ЦД:

1. виникають хронічні процеси, пневмонії мають схильність до затяжного перебігу, розвитку абсцесів та гангрени. Перебіг часто атиповий, малосимптомний.
2. Туберкульоз легень:
 - а) частіше у молодих;
 - б) локалізація процесу атипова – у центрі або у воротах легень, часто двобічне ураження;
 - в) перебіг малосимптомний з утворенням «німих» каверн;
 - г) процес швидко прогресує, часто ексудативні форми (до 50%).

➤ **Ураження сечовидільної та статеві систем**

1. Інфекція сечовидільних шляхів – гострі і хронічні пієлонефрити, нагноєння нирок (карбункул, абсцес, апостематоз), які можуть призводити до бактеріємічного шоку. *Особливістю їх перебігу* є малосимптомність, часто латентні форми, без температурної реакції з важкою інтоксикацією. Перебіг ЦД стає важчим, інфекція сприяє декомпенсації ЦД, кетоацидозу.

2. Діабетична нефропатія.

3. Діабетична цистопатія – в основі лежить вісцеральна нейропатія, яка може призводити до парезу сечового міхура. Позиви на сечовиділення рідко, міхур переповнений (до 500-1000 мл.).

4. Порушується функція статевих органів. У чоловіків часто зниження лібідо, потенції; у жінок – безпліддя, викидні, мертвонародження, аменорея, вульвіти, вагініти.

1.2.8. Діабетичні ангіопатії: патогенез, клініка, класифікація, диференціальний діагноз

Діабетична ангіопатія – це генералізоване ураження кровоносних судин у хворих на ЦД. Ураження дрібних судин (артеріол, капілярів, венул) називається *мікроангіопатією* і має специфічний характер, ураження великих судин – *макроангіопатією*, розглядається як ранній і розповсюджений атеросклероз.

У патогенезі ангіопатій відіграють роль такі фактори: пусковим механізмом є діабетичне порушення обміну речовин у поєднанні з генетичним дефектом судинної стінки.

Основні ланки патогенезу діабетичних ангіопатій:

1. Недостатність інсуліну супроводжується гіперглікемією. Посилене глікозилювання білків приводить до зміни імуногенності і гіпоксії тканин, порушення мікроциркуляції. Гіперглікемія є токсичною.

2. Посилення поліолового циклу обміну глюкози. Внаслідок зростання активності альдозоредуктази підвищується кількість сорбітолу, що призводить до набряку стінки судин, порушення транспорту кисню, амінокислот і, у кінцевому результаті, до гіпоксії, дисметаболізму.

3. Гіперліпідемія (як наслідок зниження активності пентозо-фосфатного циклу), у першу чергу підвищення ЛПНЩ і ЛПДНЩ, призводить до:

- підвищення кількості Ац КоА і посилення ПОЛ – у хворих на ЦД знижена антиокислювальна активність і надлишок продуктів ПОЛ діє цитотоксично на ендотелій судин, пошкоджуючи судинну стінку;

- підвищення кількості ліпопротеїнів, посилення їх глікозилювання.

4. Посилення продукції контрінсулярних гормонів (внаслідок гіперглікемії, і особливо при значних перепадах її рівня). Гіперпродукція СТГ, АКТГ, гормонів надниркових залоз спочатку є компенсаторною реакцією на метаболічний стрес, однак тривале і стійке їхнє підвищення призводить до ураження стінок судин. Підвищення активності системи ренін-ангіотензин-

альдостерон призводить до спазму судин, порушення мікроциркуляції та водно-сольового обміну.

5. Порушення гемостазу із змінами реологічних властивостей крові: підвищення агрегації тромбоцитів, зниження тромболітичної активності крові, зниження швидкості кровоплину, зниження гепаринової активності плазми. Гемореологічні порушення прогресують з віком і тривалістю ЦД.

6. Активація автоімунних процесів. Імунологічні зрушення не залежать від тяжкості ЦД. Глікозильовані білки набувають властивостей антигенів, на які в організмі утворюються антитіла з реакцією антиген – антитіло у капілярах. Спостерігається підвищення рівня імуноглобулінів, у першу чергу IgA, IgG.

7. Гіперінсулінемія (ендогенна при ЦД 2 типу, екзогенна при ЦД 1 типу) виступає як антиген. Внаслідок автоімунної реакції відбувається деструкція інтими судин, що у поєднанні з гіпер- і дисліпопротеїнемією сприяє виникненню склерозу стінки судин.

При діабетичній мікроангіопатії спостерігаються властиві для неї гістологічні зміни:

- потовщення базальної мембрани капілярів (наслідок надлишкового синтезу колагену IV типу, протеогліканів, фібронектину, ламініну);
- проліферація ендотелію у судинах;
- відкладання у стінках судин PAS-позитивних речовин (глікопротеїдів, глікозаміногліканів, мукополісахаридів);
- гіаліноз стінок артеріол;
- мікроаневризми та мікротромбоз у капілярному руслі (наслідок підвищеної агрегації тромбоцитів);
- зменшення кількості або відсутність перицитів (муральних клітин або клітин мезангіуму), які регулюють тонус судин і товщину базальної мембрани. Порушення їх функції призводить до порушення діаметру капіляра, гемостазу, змін проникливості мембрани судин.

Патоморфологія макроангіопатії – атеросклероз.

Клінічна класифікація діабетичних ангіопатій (за А.С. Єфімовим, 1998 р.)

За формою та локалізацією

1. Мікроангіопатії:

- а) ретинопатія. Стадії: I - ангіопатія сітківки (спастико-атонічна, аневризматична); II - проста ретинопатія; III - проліферативна;
- б) нефропатія. Стадії: 0 - доклінічна (безсимптомна);
I – пренефротична; II – нефротична; III – нефросклеротична;
- в) мікроангіопатія нижніх кінцівок. Стадії: I - доклінічна;
II - функціональна (гіпертонус, гіпотонус, спастикоатонія); III - органічна; IV – виразково-некротична, гангренозна;
- г) генералізована мікроангіопатія, в тому числі шкіри, м'язів, внутрішніх органів.

2. Макроангіопатії (атеросклероз):

- а) аорти та вінцевих судин;
- б) судин мозку;

- в) периферичних судин;
- г) генералізований атеросклероз.

3. Універсальна діабетична ангіопатія (мікро- і макроангіопатія)

За стадією розвитку

I стадія - доклінічна (метаболічна);

II стадія - функціональна;

III стадія - органічна.

Загальна характеристика діабетичних мікроангіопатій

- мають генералізований характер – універсальна капілярнопатія. Це дає можливість ранньої їх діагностики: при виявленні методом бульбарної мікроскопії на очах – вони наявні і у нирках. Характерні зміни при біопсії шкіри: потовщення базальної мембрани, гістохімічні зміни;
- не встановлена пряма залежність між рівнем гіперглікемії і розвитком мікроангіопатії. Важкість перебігу мікроангіопатії відображає більше особливості перебігу ЦД, а не ступінь компенсації. Однак лабільний перебіг ЦД збільшує частоту виникнення і важкість ангіопатій. Значні коливання глікемії активують патогенетичні фактори мікроангіопатій, поглиблюють метаболічні та ферментні зміни на клітинному і молекулярному рівнях;
- мікроангіопатії, на думку багатьох дослідників, є не наслідком, а складовою частиною патологічного процесу у хворих на ЦД;
- пусковим механізмом ангіопатій є генетичний фактор і порушення обміну речовин. Прогресування їх зв'язане з порушенням нейро-гуморальної регуляції, гемореології, оксигенації, гіперпродукції контрінсулярних гормонів і аутоімунних зрушень.

Діабетична нефропатія

Діабетична нефропатія є однією з основних причин інвалідизації та смертності хворих на ЦД: до 50% хворих на ЦД 1 типу помирає у віці до 50 років внаслідок нефропатії. Виникає нефропатія частіше у хворих на ЦД 1 типу (40-50% проти 20-30% у хворих на ЦД 2 типу). Гістологічно для нефропатії патогномонічним є вузликовий (інтеркапілярний) або дифузний гломерулосклероз.

Таблиця 1.6

Класифікація альбумінурії

Стан екскреції альбуміну	Екскреція альбуміну з сечею			Співвідношення альбумін / креатинін сечі (мг/ммоль)
	за хвилину	за добу	концентрація альбуміну	
Нормоальбумінурія	20 мкг	30 мг	20 мг/л	< 2,5 (чол.) < 3,5 (жін.)
Мікроальбумінурія	20-200 мкг	30-300 мг	20-200 мг/л	2.5-25 (чол.) 3.5- 25 (жін.)
Макроальбумінурія (протеїнурія)	понад 200 мкг	понад 300 мг	понад 200 мг/л	> 25

Протеїнурія – рання клінічна ознака, яка свідчить про глибоке ураження нирок, яке є незворотним. Основним доклінічним критерієм нефропатії є мікроальбумінурія (30-300 мг/добу), яка визначається радіоімунним методом або за допомогою спеціальних смужок.

Таблиця 1.7

Стадії розвитку діабетичної нефропатії (за Mogensen С.Е., 1983 р.)

Стадія ДН	Клініко-лабораторна характеристика	Термін розвитку
1. Гіперфункція нирок	- збільшення ШКФ (> 140 мл/хв.); - збільшення ниркового кровообігу; - гіпертрофія нирок; - нормоальбумінурія (< 30 мг/добу);	Виникає на початку захворювання, зміни зворотні
2. Стадія початкових структурних змін тканини нирок	- потовщення базальних мембран капілярів клубочків; - розширення мезангіуму; - зберігається висока ШКФ; - нормоальбумінурія	2-5 років від початку діабету, частково зворотні.
3. Початкова нефропатія	- мікроальбумінурія постійна (30-300 мг/добу); - ШКФ висока або нормальна; - нестійке підвищення АТ	5-15 років від початку діабету, прогресування можна зупинити
4. Виражена нефропатія	- протеїнурія понад 500 мг/добу; - ШКФ нормальна або помірно знижена; - артеріальна гіпертензія	10-25 років від початку діабету, процес можна загальмувати.
5. Ниркова недостатність (уремія)	- зниження ШКФ (< 10 мл/хв.); - артеріальна гіпертензія; - клініка ХНН	10-30 років від початку діабету, зміни незворотні.

Примітка: ШКФ - швидкість клубочкової фільтрації; АТ - артеріальний тиск.

Швидкість клубочкової фільтрації визначається (за формулою D. Cockcroft, M. Gault, 1976 р.):

Для чоловіків (норма 100-150 мл/хв.)

$$\text{ШКФ} = \frac{1.23 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{М тіла (кг)}}{\text{Креатинін крові (мкмоль/л)}} \text{ мл/хв}$$

Для жінок (норма 85-130 мл/хв.)

$$\text{ШКФ} = \frac{1.05 \times (140 - \text{вік (роки)}) \times \text{М тіла (кг)}}{\text{Креатинін крові (мкмоль/л)}} \text{ мл/хв}$$

Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія (ДР) є основною причиною сліпоти, яка у хворих на ЦД виникає у 25 разів частіше, порівняно з загальною популяцією, і інвалідність за зором більше ніж у 10% хворих. ДР розвивається у хворих на обидва типи ЦД.

Класифікація діабетичної ретинопатії (за Kohner E., Porta M., 1992 р.)

Непроліферативна ретинопатія (ДР I):

Форми: васкулярна, ексудативна, геморагічна, ішемічна.

Зміни судин сітківки: у сітківці наявні мікроаневризми, крововиливи (у вигляді крапочок або плямочок округлої форми, темного кольору, розташовані у центральній зоні очного дна або за ходом великих вен у глибоких шарах сітківки, можуть бути також штрихоподібної форми), набряк сітківки, який локалізується у центральній (макулярній) області або вздовж великих судин, ексудативні вогнища (тверді та м'які ексудати розташовані, переважно, у центральній частині очного дна, мають жовтий або білий колір, чіткі або розпливчасті), ішемічні зони.

Препроліферативна ретинопатія (ДР II):

Форми: васкулярна, ексудативна, геморагічна, ішемічна.

До ДР I приєднуються венозні аномалії (чоткоподібність, звивистість, петлі, подвоєння та виразні коливання калібру судин), велика кількість твердих та «ватних» ексудатів, інтратретинальні мікросудинні аномалії (ІРМА), багато великих ретинальних геморагій.

Проліферативна ретинопатія (ДР III):

Форми: неоваскулярна, гліозна.

До ДР II приєднуються неоваскуляризація диску зорового нерву та інших відділів сітківки, крововиливи у скловидне тіло, утворення фіброзної тканини в області претретинальних крововиливів, часто повторні крововиливи, вітреоретинальні тракції з відшаруванням сітківки, які можуть спричинити порушення зору аж до сліпоти. Новоутворені судини райдужки (рубеоз) можуть спричинити розвиток вторинної (рубеозної) глаукоми.

Макулопатія проявляється у 2 формах – ексудативна та ішемічна.

Профілактика та лікування ДР. При диспансерному огляді проводиться визначення гостроти зору, периметрія, вимірювання внутрішньоочного тиску, біомікроскопія кришталика і склоподібного тіла, фотографування очного дна за допомогою фундус-камери тощо.

Лікування ДР ґрунтується на ретельному лікуванні ЦД, досягненні та підтриманні нормоглікемії. На початковій (непроліферативній) стадії використовують загальні методи лікування діабетичної ангіопатії. Специфічним методом лікування є лазерна коагуляція сітківки, яка проводиться у спеціалізованому відділенні при наявності проліферативної стадії.

Ангіопатія судин нижніх кінцівок

Ураження судин на нижніх кінцівках мають наступні клініко-інструментальні критерії (за Ефімовим А.С., 1998 р.):

I стадія (доклінічна) – суб'єктивні та органічні прояви відсутні. Діагностується лише спеціальними методами (реографія, плетизмографія, ангіографія тощо);

II стадія (функціональна) – виникає біль у дистальних відділах, спочатку при ходьбі, а згодом і у стані спокою. Біль може поєднуватись з парестезіями, мерзлякуватістю або печією, судомами у литкових м'язах. Спостерігається охолодження стоп, послаблення пульсації на артеріях, сухість, зниження температури шкіри, нігті стають потовщені, матові.

III стадія (органічна) – характеризується розвитком синдрому переміжної кульгавості, біль стає постійним. Стопи холодні, пульс на артеріях різко ослаблений. Виразні трофічні розлади: шкіра суха, від блілого до ціанотичного кольору, нігті стовщені, на пальцях можуть утворюватися пухирі, трофічні виразки.

IV стадія (виразково-некротична) – наявні глибокі трофічні порушення, виразки. Гангрена може розвиватися за типом сухої (поступова муміфікація, демаркація та відторгнення некротичної тканини) та вологої (виразна інтоксикація, можливий септичний стан).

Принципи лікування діабетичних ангіопатій:

1. компенсація цукрового діабету;
2. корекція артеріального тиску;
3. вітамінотерапія;
4. призначення антиоксидантів;
5. ліпотропні та гіполіпідемічні препарати;
6. α -ліпоева кислота (берлітрон, еспа-ліпон, тіогама, діаліпон);
7. ангіопротектори (актовегін, солкосерил);
8. гепаринотерапія;
9. інгібітори альдозоредуктази (ізодибут);
10. нейротропні препарати (церебrolізін, ноотропіл та ін.);
11. призначення солудексиду;
12. при нефропатії обмежують кількість білка до 0,6 г/кг (40-50 г/добу), призначити інгібітори ангіотензинперетворюючого фактора (каптоприл, еналаприл, лізиноприл та ін.);
13. при ретинопатії застосування лазеркоагуляції сітківки;
14. відмова від алкоголю та куріння;
15. хірургічна обробка, антибіотики, розвантаження ушкоджених стоп.

Діабетична стопа є одним з проявів ураження нижніх кінцівок у хворих на ЦД. *Діабетична стопа – складний комплекс анатомо-функціональних змін, який зумовлений мікро- та макроангіопатіями, нейропатією та змінами кістковосуглобового апарату при тривалому перебігу ЦД.* В його основі лежать нейропатія, ішемія і інфекція. Трапляється у 10-20% пацієнтів. Виділяють 3 клінічні форми синдрому діабетичної стопи: нейропатичну, ішемічну і змішану.

Нейропатичний варіант виникає внаслідок ураження соматичної і вегетативної НС. Ускладнюється нейропатичною виразкою, остеоартро-патією (з розвитком суглобу Шарко) і нейропатичним набряком.

Ішемічний варіант є наслідком атеросклеротичного ураження магістральних артерій, що призводить до перемежованої кульгавості і гангрені стопи. Властиві некрози кінчиків пальців і п'ят.

Фактори ризику для розвитку синдрому ДС:

- у анамнезі виразки, ампутації, переміжна кульгавість;
- вади стопи: плоскостопість, деформації, гіперкератоз;
- гемодинамічні розлади периферичних судин;
- тісне незручне взуття;
- зловживання алкоголем, паління.

Клініка синдрому ДС

1. Нейропатична стопа:

- втрата больової, вібраційної, сухожильної чутливості;
- вади стопи, пальців, аміотрофія, гіперкератоз, тріщини;
- остеоартропатія з розвитком суглобу Шарко (остеоліз, переломи кісток стопи, деформація стопи, патологічна рухомість);
- виразки (глибокі) на підшві стопи в області найбільшого тиску (в проєкції головок метатарзальних кісток);
- стопа тепла, важка, венозний застій, набряки;
- пульс наявний, ішемія відсутня.

2. Ішемічна стопа

- болісні пошкодження, інфікована рана, гангрена;
- стопа холодна, бліда при підйомі і ціанотична при опусканні;
- шкіра тонка, атрофічна, нігті товсті, волосся рідке;
- периферичний пульс слабкий або відсутній, ішемія;
- рефлекс та чутливість нормальні або незначне зниження.

Таблиця 1.8

Диференціальний діагноз нейропатичної та ішемічної діабетичної стопи

<i>Ознаки</i>	<i>Нейропатична стопа</i>	<i>Ішемічна стопа</i>
Біль у литках при ходьбі	відсутня	наявна
Біль у ногах вночі, судоми литкових м'язів	наявна	відсутня
Пульсація артерій стоп	збережена	знижена або відсутня

Шкіра на стопах	тепла, рожево-ціанотична, суха	холодна, бліда або ціанотична, волога, волосся відсутнє
Набряки на стопах	наявні	відсутні
Виразка, абсцес, флегмона на стопах	виразки безболісні, на підошві, у ділянках мозолів	виразки болючі, акральні некрози п'яти
Акральний некроз пальців	відсутній	наявний
Сухожильні рефлекси	різко ослаблені або відсутні	збережені
Чутливість (температурна, больова)	знижена	збережена
Гіпотрофія міжкісткових м'язів	наявна	відсутня

При оцінці важкості діабетичної стопи найчастіше використовують класифікацію (F.W.Wagner)

Ступінь	Прояви
0 стадія	Стан стопи у хворих з групи ризику: виразковий дефект відсутній, але наявна сухість шкіри, зниження чутливості, деформації пальців, виступання головок метатарзальних кісток, інші кісткові та суглобові аномалії
1 стадія	Поверхневий виразковий дефект без ознак інфікування
2 стадія	Глибока виразка, зазвичай інфікована, але без втягнення в процес кісткової тканини і без ознак ішемії
3 стадія	Глибока виразка із втягненням в процес сухожилок та кісткової тканини, наявність ознак остеомієліту та ознак ішемії
4 стадія	Обмежена гангрена (пальця чи стопи) із зниженням кровотоку або тромбозу артерій
5 стадія	Гангрена всієї стопи

Принципи лікування синдрому діабетичної стопи:

- компенсація цукрового діабету ($HbA1c < 7\%$);
- корекція артеріальної гіпертензії;
- консервативна терапія діабетичних ангіопатій;
- відмова від зловживання алкоголю та куріння;
- антибіотики при наявності ознак інфекції та виразкових дефектів;
- розвантаження ушкоджених кінцівок (взуття, пов'язки тощо);
- хірургічна обробка виразкового дефекту;
- реконструктивна операція на артеріях (у відділенні судинної хірургії).

Профілактика синдрому діабетичної стопи:

- підтримка тривалої стійкої компенсації вуглеводного обміну ($HbA1c < 7\%$);
- навчання хворих на ЦД догляду за ногами;
- раннє виявлення хворих з групи ризику синдрому ДС;
- носіння ортопедичного взуття.

1.2.9. Діабетична полінейропатія: патогенез, клініка, діагностика

Ураження нервової системи у хворих на ЦД є частим ускладненням (80-90%). **Діабетична полінейропатія (ДП)** однаково часто виникає у хворих на обидва типи ЦД, однак у хворих на ЦД 2 типу (ДП) вона вже може бути на момент діагностування, тоді як у хворих на ЦД 1 типу (ДП) виникає через кілька років від початку захворювання. Частота розвитку (ДП) корелюється з тривалістю ЦД, важкістю перебігу та ступенем компенсації. При тривалій компенсації ЦД частота нейропатії зменшується до 70%.

У етіопатогенезі діабетичної нейропатії грають роль кілька факторів:

- набряк і дегенерація нервових волокон;
- посилення активності поліолового циклу і, як наслідок, накопичення сорбітолу, недостатність міоїнозитола;
- порушення ліпідного обміну, посилення окислення ліпідів;
- неферментативне глікозилювання білків;
- метаболічний стрес, внаслідок якого підвищене утворення вільних радикалів і зменшення антиоксидантної системи.

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

1. За клінічним проявом:

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.

Ураження ЦНС у хворих на ЦД проявляється у вигляді астенії, іпохондрії, часто енцефалопатії, порушення мозкового кровообігу.

Клінічним проявом ДП є симетричний больовий синдром і парестезії (оніміння, мерзлякуватість або печія) у дистальних відділах ніг, а потім і рук, які посилюються вночі, судом та болючістю у литкових м'язах. Об'єктивним симптомом є зниження чутливості (больової, температурної, вібраційної, пропріорецепції) за типом шкарпеток і рукавичок, зменшення сили. У хворих можуть спостерігатися болі за ходом нервових стовбурів, розлади чутливості, помірні парези і атрофія м'язів, пригнічення сухожильних рефлексів, м'язово-суглобові розлади. Вказані симптоми нарастають з прогресуванням ЦД.

Вісцеральні варіанти ДП проявляються ураженням серцево-судинної, сечостатевої систем, шлунково-кишкового тракту, порушенням функції потових залоз, відсутністю відчуття гіпоглікемії.

Ураження серцево-судинної системи часто (у $\frac{1}{4}$ хворих старше 50 р.) проявляється діабетичною автономною невротією серця, для якої властива постуральна гіпотензія (зменшення АТ при зміні положення тіла), тахікардія, безболісний ІМ та раптова смерть. ПГ часто спостерігається після введення інсуліну, при вставанні і проявляється головокружінням, потемнінням у очах, слабкістю. Посилюють ПГ нітрати, антигіпертензивні засоби центральної дії, діуретики. Нейропатія з боку шлунково-кишкового тракту проявляється дисфункцією стравоходу та шлунка аж до парезу шлунка, діабетичною діареєю та нетриманням стільця, порушенням тону жовчного міхура. Як

прояв нейропатії органів сечостатевої системи може бути відсутність ерекції, ретроградна еякуляція та безпліддя, дисфункція (часто атонія) сечового міхура.

1.2.10. Цукровий діабет та вагітність: особливості перебігу, тактика ведення хворих

Цукровий діабет може проявлятися як діабет вагітних (гестаційний діабет, в терміні 24-28 тижнів), так і цукровий діабет (1 типу або 2 типу) у вагітних.

До гестаційного діабету відносять лише ЦД виявлений при вагітності (близько 2%). Скринінг гестаційного цукрового діабету є обов'язковим та проводиться на 24-28 тижні вагітності. Якщо перший скринінг проводився до 24-го тижня і виявився негативним, рекомендується повторне дослідження між 24-м і 28-м тижнями вагітності. В основному прояви гестаційного діабету зникають після пологів і толерантність до глюкози нормалізується. Однак через 5-15 років у 20-40% жінок з гестаційним діабетом виникає клінічний ЦД. Вагітність при гестаційному діабеті має підвищений ризик перинатальної смертності та фетопатії. Порушення толерантності до глюкози частіше спостерігається у вагітних старшого віку (понад 30 років), при наявності в анамнезі викиднів та мертвонароджень, народженні дітей масою понад 4,5 кг, ожирінні вагітної, глюкозурії. Діагноз «діабет вагітних» ставлять, якщо 2 із 3 показників СТТГ перевищують наступні рівні у венозній плазмі крові: глюкоза натще більше 5,8 ммоль/л; через 1 год більше 10,6 ммоль/л; через 2 год більше 9,2 ммоль/л. Вважають, що основною причиною порушення толерантності до глюкози у вагітних є вплив контрінсулінових плацентарних та інших гормонів. Вагітність ставить підвищені вимоги до інсулярного апарату, що призводить до виявлення його прихованої неповноцінності.

ЦД впливає не тільки на перебіг вагітності, але і на долю плода і, у свою чергу, вагітність впливає на перебіг ЦД (смертність породіль, хворих на ЦД, складає 1-2%, а перинатальна смертність 5-30%). У ранні строки (10-12 тижнів) вагітності відмічається зниження потреби в інсуліні і поліпшення клінічного перебігу ЦД, можуть виникати гіпоглікемії, що пов'язано з утилізацією глюкози плодом. Однак, за наявності токсикозу вагітних можливий розвиток кетоацидозу. У другому і третьому триместрі потреба в інсуліні зростає (особливо у хворих на ІНЦД), що пов'язано з контрінсуліновою дією плацентарних гормонів, гіперпродукцією інших гормонів. Внаслідок порушення обміну речовин, неадекватної інсулінотерапії у вагітних можливі пізні токсикози (нефропатія, прееклампсія), багатоводдя (10-50%), викидні та передчасні пологи (10-30%), внутрішньоутробна смерть плоду (частіше на 37-38 тижні). Розвиток пізнього токсикозу дуже небезпечний, як для плоду так і для матері. Поєднання пізнього токсикозу з нефропатією або пієлонефритом може привести до ниркової недостатності і смерті. Частота мертвонароджених складає 18-46%.

Перебіг ЦД під час пологів погіршується, можлива декомпенсація ЦД, кетоацидоз. Це пов'язують з гіперпродукцією контрінсулінових гормонів.

Після пологів перші 2-3 дні перебіг діабету покращується (видалена плацента, яка продукує «діабетогенні» гормони), однак через 6-7 днів перебіг ЦД стає таким, як до пологів.

Пологи у хворих на ЦД мають важчий перебіг, часто виникає родова слабкість, що може призводити до смерті плода. У післяпологовому періоді може виникнути недостатність лактації.

Діти, народжені хворими на ЦД жінками, мають більшу масу тіла (4-6 кг), функціонально незрілі (в'ялість, сонливість, підвищена нервозність, порушення дихання, схильність до пневмоній тощо), часто вроджені вади (дефекти скелету, вади серцево-судинної, нервової та сечостатевої систем), зростає частота перинатальної смертності.

Протипоказання до збереження вагітності у хворих на ЦД:

- тяжкий перебіг ЦД з схильністю до кетоацидозу та гіпоглікемій;
- ЦД з інсулінорезистентністю (як наслідок гіперпродукції АКТГ, СТГ, катехоламінів, глюкокортикоїдів);
- за наявності ускладнень: ретинопатії (особливо проліферативної), нефропатії (особливо з ХНН);
- при поєднанні ЦД з туберкульозом, резус-несумісністю;
- якщо раніше народжувалися діти з вадами розвитку або ЦД, мертвонародження.

Вагітні, хворі на ЦД, потребують спільного диспансерного нагляду ендокринолога і акушера-гінеколога. У першій половині вагітності жінки повинні бути на контролі 1 раз на 2 тижні, у другій половині – щотижня. Вагітні жінки госпіталізуються у спеціалізовані відділення: на початку вагітності (8-12 тижнів), на 20-28 тижні, на 36-38 тижні. Негайно госпіталізуються при декомпенсації ЦД або приєднанні інфекції.

Завданням ендокринолога є максимальна компенсація ЦД на весь період вагітності, пологів та в післяпологовому періоді. Вагітність бажано планувати тільки при компенсованому перебігу ЦД.

Лікування вагітних, хворих на ЦД, проводиться за загальними принципами: збалансоване раціональне харчування, достатня кількість вітамінів, відповідна енергетична цінність їжі. **Основним спеціальним методом лікування є інсулінотерапія. Використання пероральних цукрознижуючих препаратів при вагітності протипоказано!** Використовують простий інсулін 3-5 разів на день, або комбінацію інсуліну продовженої дії (20-30% добової дози) з введенням простого інсуліну. Призначення виключно простого інсуліну показано при кетоацидозі, наявності інтеркурентних захворювань, під час пологів. Потреба в інсуліні за період вагітності змінюється: у 1-му триместрі іноді зменшується, у 2-му – зростає. За кілька тижнів до пологів добиваються максимальної компенсації ЦД. Для попередження гіпоглікемії дозу інсуліну на початку пологів зменшують і корекція дози у період пологів проводиться за рівнем глікемії. Необхідно налагодити внутрішньовенне введення інсуліну 1-2 ОД/год з 5% розчином глюкози 100-150 мл/год. Після пологів

дозу інсуліну встановлюють за рівнем глікемії, яка не повинна перевищувати 7,5 ммоль/л.

Нагляд за новонародженими проводиться за принципом ведення недоношених дітей. Необхідно враховувати, що при вагітності у них гіперглікемія, внаслідок якої гіперінсулінемія, і тому після пологів можлива гіпоглікемія. Для її попередження через 1-1,5 год після народження вводять краплинно (внутрішньовенно або через зонд) 10% розчин глюкози під контролем рівня цукру у крові. При явищах гіпоглікемії новонародженому вводять 40% розчин глюкози 2 мл на 1 кг маси тіла, а потім переходять на внутрішньовенне краплинне введення 10% розчину глюкози 75 мл/кг за добу. Гіпоглікемії у новонароджених (при ЦД у матері) можуть тривати 3-5 днів і за цей період контроль рівня глікемії необхідно проводити 3-4 рази на день.

1.2.11. Коматозні стани у хворих на ЦД: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, невідкладна терапія

Кома – стан повної втрати свідомості з відсутністю реакції на зовнішні та внутрішні подразники. Характеризується розладом функцій усіх аналізаторів і порушенням кровообігу, дихання, обмінних процесів.

Діабетична кома – крайній ступінь порушення і декомпенсації обміну речовин внаслідок цукрового діабету. У хворих на цукровий діабет можуть виникати наступні коматозні стани: діабетична кетонемічна кома; діабетична некетонемічна (гіперосмолярна) кома; діабетична молочнокисла кома; діабетична гіпоглікемічна кома.

1. Діабетична кетоацидотична кома

Причина розвитку:

- може бути наслідком пізньої діагностики ЦД (інсулінозалежний цукровий діабет у дітей та осіб молодого віку);
- у хворих на ЦД виникає через недостатнє введення або припинення введення інсуліну, при порушенні режиму харчування, захворюванні на супутні інфекційні захворювання чи інтоксикації, інфаркт міокарда, внаслідок психічної або фізичної травми, хірургічної операції тощо.

Патогенез: внаслідок недостатності інсуліну порушується обмін речовин (вуглеводний, жировий, білковий, водно-електролітний), що призводить до отруєння організму, у першу чергу ЦНС, кетоновими тілами, зневоднення, зрушення кислотно-лужної рівноваги до ацидозу, електролітного дисбалансу, гіпоксії тканин, серцево-судинної недостатності, порушення функції печінки, нирок. Гіперглікемія пов'язана з порушенням засвоєння глюкози у тканинах та посиленням глікогенезом у печінці (продукція глюкози печінкою зростає до 400-600 мг/хв. при нормі 120-200 мг/хв).

Клінічні ознаки: початок поступовий через стадію прекоми з наступною повною втратою свідомості. У розвитку кетоацидотичної коми розрізняють 4 періоди: I – легкий кетоацидотичний стан, хворий загальмований; II – вираз-

ний кетоацидоз, хворі сонливі, але доступні контакту; III – важкий кетоацидотичний стан, стопор (глибокий патологічний сон, розбудити хворого можна за допомогою сильних подразників), чутливість, ковтальний, зіничний та рогівковий рефлекс збережені, сухожильні рефлекс високі; IV – власне кома. У прекоматозному періоді (I-III періоди) спостерігається підвищена спрага, виразна полідипсія, поліурія, слабкість, апатія, головні болі, головокружіння, відсутність апетиту, нудота, блювання (кольору «кавової гуші» внаслідок домішки крові), абдомінальний біль (останній може імітувати гостру хірургічну патологію у черевній порожнині).

При розвитку коми дихання слабе, по типу Куссмауля з запахом ацетону при видиху. Обличчя бліде, риси загострені, на щоках – гіперемія. Шкіра суха, бліда, тургор її знижений, кінцівки холодні. Зіниці звужені або нормальні, тонус очних яблук знижений. Язик сухий, гіперемований, обкладений коричнево-червоним нальотом, черво м'яке. М'язи в'ялі, судом немає. Рефлекс (сухожильні, корнеальні, черевні) знижені або відсутні. Пульс прискорений, слабкого наповнення. Артеріальний тиск знижений. Поступово виникає олігурія, можлива анурія. Можливі шлунково-кишкові кровотечі (їх пов'язують з порушенням проникливості судин слизової шлунка та кишечника, а також порушенням згортувальної системи крові).

Залежно від переважання тих чи інших симптомів виділяють **4 клінічні варіанти** перебігу кетоацидотичної коми:

- **абдомінальний:** біль у животі з напруженням черевних м'язів, блювання. Клінічні прояви пояснюють токсичним подразненням нервових сплетінь у черевній порожнині, дрібними крововиливами та спазмом судин очеревини. Біль зникає після адекватної терапії коми;
- **кардіоваскулярний:** судинний колапс, можлива стенокардія, деколи інфаркт, гостра серцева недостатність, порушення ритму серця, які вважають наслідком зменшення об'єму циркулюючої крові (від дегідратації), зниження судинного тонуусу внаслідок інтоксикації;
- **нирковий:** порушення функції нирок (білок, еритроцити, циліндри у сечі, гіпоізостенурія, анурія);
- **енцефалопатичний:** клініка нагадує геморагічний інсульт, частіше у термінальній стадії коми. Мозкові явища зумовлені, мабуть, порушеннями функції мозку внаслідок інтоксикації, набряку мозку, дрібних крововиливів.

Лабораторна діагностика:

- **у крові:** гіперглікемія (понад 18 ммоль/л), гіперкетонемія, гіпохлоремія, нейтрофільний лейкоцитоз із зрушенням вліво, еозинофілія, деколи підвищення ШОЕ. Осмолярність крові підвищена (її розраховують за формулою: осмолярність плазми (мосмоль/л) = $2 \times (K^+ + Na^+)$ ммоль/л + глікемія ммоль/л; норма 285-295 мосмоль/л). Знижується лужний резерв крові до 5 об.% (норма 55- 75 об%), вміст стандартного бікарбонату натрію (норма 20-27 ммоль/л), рН крові до 7.2- 6.8. Підвищується вміст у крові НЕЖК, тригліцеридів, холестерину, сечовини, креатиніну, білірубину.

- **у сечі:** цукор, ацетон, білок, циліндри (гіалінові, епітеліальні), пізніше анурія. При виразному нефросклерозі може не бути кетонових тіл. Питома густина сечі висока, реакція кисла.

- **на ЕКГ** зниження зубця Т, подовження комплексу QRS. У разі розвитку гіпокаліємії спостерігається зниження сегменту ST, подовження P-Q – інтервалу PQ, поява високих та загострених зубців Р, зубця U.

- Реакція на введення глюкози відсутня. Тенденції до повторення немає.

Діагноз і диференціальний діагноз.

Діагноз кетоацидотичної коми ставлять на підставі анамнезу (хворіє на цукровий діабет, порушення режиму лікування, операція, травма, вагітність, приєднання інфекцій тощо) та характерної клініки.

При проведенні диференціального діагнозу слід пам'ятати, що синдром кетоацидозу, окрім цукрового діабету, може спостерігатися і при інших захворюваннях та станах, як тривале голодування, одноманітне тривале білкове або жирове харчування, алкогольна інтоксикація, масивна кортикостероїдна терапія, тривале блювання при токсикозі вагітності, тиротоксикоз, шлунково-кишкові та інфекційні захворювання, глікогенова хвороба, дефіцит фібробластичної КоА-трансферази.

Диференціальний діагноз кетоацидотичної коми проводять також з іншими станами, що супроводжуються втратою свідомості: апоплектична, уремічна, печінкова, гіпохлоремічна, алкогольна коми, отруєння наркотичними, снодійними препаратами тощо.

При уремічній комі, на відміну від кетоацидотичної, відмічається аміачний запах у видихуваному повітрі, артеріальний тиск високий, гіперглікемія, кетоз, ацетонурія відсутні, виявляються набряки. Слід пам'ятати, що уремічна кома може виникнути у хворих на цукровий діабет у термінальній стадії нефросклерозу.

Для апоплексичної коми властивий гострий розвиток, стридорозне дихання, часто високий артеріальний тиск, геміпарез або геміплегія. У той же час відсутні симптоми дегідратації, відсутній запах ацетону у видихуваному повітрі, кетоз і ацетонурія.

Печінкова кома супроводжується пожовтінням шкіри та слизових оболонок, на шкірі крововиливи та сліди від розчухування, гіпербілірубінемія, у сечі уробілін, жовчні пігменти.

Діагноз гіпохлоремічної коми підтверджують анамнез (попередні гострі шлунково-кишкові розлади, кишкова непрохідність, токсикоз вагітних), характерна клініка: блювання або проноси, часте поверхнєве дихання, частий і малий пульс, різке зневоднення, гіпохлоремія.

Лікування діабетичної кетоацидотичної коми

Лікування кетоацидотичної коми проводиться за основними патогенетичними напрямками: 1) інсулінотерапія; 2) корекція кислотно-лужного балансу; 3) корекція водно-електролітного балансу; 4) симптоматична терапія.

Інсулінотерапія проводиться простим інсуліном. Використовують три основні методи інсулінотерапії: малих доз (0.1 ОД/кг/год), середніх доз

(20-30 ОД через 1-2 год) та великих доз (по 50-100 ОД в/в і в/м). У теперішній час застосовують метод малих доз інсулінотерапії кетоацидотичної коми. Великі дози інсуліну не застосовують, існує небезпека виникнення ускладнень:

а) можливий розвиток гіпоглікемії при швидкості зменшення глікемії більше 5 ммоль/год., потребує введення 40% розчину глюкози для її профілактики;

б) внаслідок різниці осмотичного тиску можливий розвиток набряку головного мозку та виникнення церебральної коми, для профілактики якого застосовують осмодіуретики;

в) внаслідок швидкого зниження глікемії можливе порушення функції серцево-судинної системи;

г) стимулюється активність контрінсулінових гормонів.

Використання малих доз інсуліну є більш ефективним і безпечним оскільки:

- пригнічення ліполізу, кетогенезу, оптимальна утилізація глюкози у тканинах організму проходять при концентрації інсуліну 100-200 мкОД/мл (1- 2 ОД/л);

- інсулін має малий час напіврозпаду (20 хв), потрібна підтримка постійної концентрації – необхідно вводити його постійно або погодинно;

- при застосуванні малих доз інсуліну не спостерігається розвиток ускладнень, які є при застосуванні великих доз, тому, що швидкість зниження глікемії 4-6 ммоль/год.;

- через 2-4 год, після початку інсулінотерапії відновлюється чутливість рецепторів тканин до інсуліну, при великих дозах інсуліну можливий розвиток гіпоглікемії.

Перше введення інсуліну дорослим складає 10-20 ОД в/м або в/в, а потім переходять на щогодинне або постійне введення простого інсуліну 0.1 ОД/кг/год. При відсутності ефекту упродовж 3-4 год, дозу інсуліну збільшують у 2-3 рази. Незалежно від методу інсулінотерапії при зниженні глікемії до 11-13 ммоль/л показано введення 5% глюкози з метою: а) попередження гіпоглікемії; б) відновлення резерву глікогену; в) покращення окисно-відновних процесів.

Схема лікування діабетичної кетоацидотичної коми

Догоспітальний період

1. *Інсулінотерапія*: дорослим 10-30 ОД в/в, в/м (0.1-0.3 ОД / кг); дітям 1 ОД на 1 рік життя в/в, в/м;

2. *Внутрішньовенна інфузія* ізотонічного розчину натрію хлориду.

Госпітальний період

перший етап

1. *Інсулінотерапія*: дробно в/в, в/м інсулін 0.1 од/кг/год (6-20 ОД/ год) або постійна інфузія в/в інсуліну 0.1 ОД/ кг/год, при обох схемах початкова доза інсуліну 10-12 од.

2. *Нормалізація водно-електролітного балансу*: в/в ізотонічний розчин 500-1000 мл за 1- 2 год (дітям - 20 мл/кг) калій до з'ясування рівня його у сироватці крові не вводити!

3. *Симптоматична терапія*: серцеві глікозиди тільки при серцевій недостатності (протипоказано при гіпокаліємії – орієнтовний контроль за ЕКГ).

другий етап

1. Інсулінотерапія:

0.1 ОД /кг /год (6-10 ОД /год) під контролем глікемії. При зниженні глікемії до 13 ммоль/л і стабілізації кровообігу переходять на внутрішньом'язові ін'єкції через 4-6 год, якщо рівень глікемії через 2 години не знизився, дозу інсуліну збільшують на 10-20%. При досягненні глікемії 12-13 ммоль/л для профілактики гіпоглікемії й поповнення запасу глікогену вводять 5% розчин глюкози. Швидкість зниження глікемії до 5 ммоль/год (профілактика гіпоглікемії!).

2. Регуляція водно-електролітного обміну

1. Компенсація дефіциту води і електролітів. Поступово знизити осмолярність крові (*не допускати виникнення осмотичного градієнту між плазмою і ліквором!*). При значній глікемії і незначній гіпернатріємії вводити ізотонічний розчин, при незначній глікемії і виразній гіпернатріємії - гіпотонічний розчин (не більше 1 л одночасно). Кількість рідини за добу дорослим 4-6 л (стан серця, легень, нирок), дітям – 120-150 мл/кг.

2. Калій вводити через 1-2 год після введення інсуліну і початку регідратації. 1 г калію хлориду = 13 ммоль калію (4% розчину 25 мл). Кількість калію, який вводиться, залежить від рівня його у крові: при каліємії більше 6.0 ммоль/л калій не вводити; при рівні 4-5 ммоль/л - 1 г/год при 3-4 ммоль/л - 2 г/год; якщо менше 3 ммоль/л - 3 г/год. Розводити калій хлорид на 1 л фізіологічного розчину. Протипоказано вводити калій при олігоанурії!

Одночасно проводиться корекція фосфатів: моно-дифосфат калію (5 мл = 22 ммоль калію і 15 ммоль фосфору) розвести 5 мл на 2 л 0.45% розчину натрію хлористого або 5% глюкози. Вводити 400 мл/год.

3. Кислотно-лужний баланс

За легкого кетоацидозу достатньо інсулінотерапії і лужного пиття. **Гідрокарбонат натрію вводити тільки при рН нижче 7.0, рівні гідрокарбонату у плазмі нижче 9 ммоль/л.** Початкова доза до 100 ммоль/год (2.5% розчину 340 мл/год; 4% розчину 208 мл/год) або 2-2.5 мл/кг/год 1г гідрокарбонату натрію = 11.9 ммоль (1 мл 2% розчину соди містить 0.25 ммоль гідрокарбонату, 1 мл 4.5% розчину соди містить 0.5 ммоль гідрокарбонату натрію).

Можливі ускладнення: гіпокаліємія (для профілактики на 100 ммоль гідрокарбонату натрію додавати 20 ммоль калію), гіпоксія мозку (зниження дисоціації оксигемоглобіну), ацидоз ЦНС (утворена вугільна кислота проникає у мозкову рідину). Для профілактики ускладнень краще вводити 1-2% розчин соди.

4. Симптоматична терапія

Антибіотики (профілактика пневмоній), фуросемід при олігурії, строфантин при СН, гепарин при коагулопатії, норадреналін, дексазон при шокові.

Контроль прохідності дихальних шляхів, догляд за порожниною рота, інгаляція зволоженого кисню, відсмоктування шлункового вмісту (при необхідності). Гемодіаліз при печінковій або нирковій недостатності.

Дієтотерапія хворого після виведення з коми розширюється поступово.

2. Гіперосмолярна (некетоацидотична) кома

Причини виникнення: частіше у пацієнтів старшого віку (понад 50 р.) хворих на ЦД 2-го типу. Безпосередньою причиною може бути різка дегідратація організму при блюванні, проносах, опіках, крововтратах різного генезу, а також інтеркурентні інфекції (пневмонія, пієлонефрит тощо), інфаркт міокарду, панкреатит, операції і травми, неконтрольоване вживання сечогінних та стероїдних препаратів, перевантаження розчинами хлористого натрію та глюкози, проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, реанімаційні заходи тощо.

Патогенез: ведучою ланкою є водно-електролітні порушення – зменшення екскреції натрію, підвищення секреції альдостерону (внаслідок гіповолемії), кортизолу ведуть до гіпернатріємії. Дуже високий рівень гіперглікемії та гіпернатріємії, накопичення у крові хлоридів, сечовини, осмотичний діурез зумовлюють високу гіперосмолярність крові, що порушує водно-електролітну рівновагу у клітинах мозку і спричиняє важку неврологічну симптоматику і втрату свідомості. Спостерігається згущення крові, посилення дії згортуючих факторів, що сприяє виникненню тромбозів, тромбоемболій, субдуральних та внутрішньомозкових крововиливів. Внаслідок втрати води та гіповолемії зменшується хвилинний об'єм крові, колапс із зниженням кровотоку у внутрішніх органах – зменшується нирковий кровоток і клубочкова фільтрація, виникає олігурія і анурія.

Відсутність кетоацидозу зумовлена збереженням залишкової секреції інсуліну, чутливості периферійних тканин до інсуліну, гіперосмолярністю та дегідратацією, меншою, ніж при кетоацидотичній комі, кількістю у крові гормону росту та кортизолу. Ендогенний інсулін має виразну антиліполітичну дію, яка у 10 разів перевищує його вплив на утилізацію глюкози тканинами.

Клініка: для гіперосмолярної коми властивий поступовий розвиток (упродовж кількох днів) із швидкою і виразною дегідратацією слідом за поліурією: виразна сухість шкіри та слизових, тонус очних яблук знижений. Деколи можливі набряки нижніх кінцівок.

Виразні порушення серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, пульс слабкий, тахікардія, аритмія, які зумовлені дегідратацією. Часто тромбози вен та артерій.

Розлади свідомості різного ступеню – від сонливості до глибокої коми. Вогнищева симптоматика з боку ЦНС, гіпертермія за центральним типом. Властивим є двосторонній спонтанний ністагм та м'язовий гіпертонус, можлива афазія, геміпарез, патологічні рефлексії, епілептоїдні припадки, галюцинаторні психози, вестибулярні порушення тощо. Сухожилльні рефлексії відсутні.

Дихання поверхнєве, тахіпное, без запаху ацетону при видиху. Може виникати олігурія, яка приводить до анурії.

Лабораторна діагностика:

- у крові виразний лейкоцитоз, підвищений гематокрит. Дуже висока глікемія 40-110 ммоль/л, а деколи і вище, осмолярність крові до 350-400 мосмоль/л, гіпернатріємія (більше 150 ммоль/л), гіперхлоремія, гіперазотемія, підвищений вміст сечовини, білка. Рівень калію перед початком лікування нормальний (3,6-5,2 ммоль/л), однак посилення входження калію у клітини під впливом інсулінотерапії може спричинити гіпокаліємію.

- у сечі ацетон відсутній.

Диференціальний діагноз гіперосмолярної коми слід проводити не тільки з іншими комами при цукровому діабеті, але і з гіперосмолярним синдромом внаслідок застосування тіазидових діуретиків з приводу нирково-печінкової недостатності, а також з цереброваскулярними захворюваннями, ускладненими порушенням мозкового кровообігу.

Лікування гіперосмолярної коми

1. Інсулінотерапія проводиться методом «малих доз» – початкова доза 20 ОД простого інсуліну, потім 0.1 ОД / кг/ год (6-8 ОД/год) внутрішньом'язово або внутрішньовенно. При досягненні глікемії 14 ммоль/л переходять на дробне введення інсуліну, а також на введення 5% розчину глюкози замість гіпотонічного розчину.

2. Корекція водно-електролітного обміну

Боротьба з дегідратацією – одночасно з початком інсулінотерапії вводять гіпотонічний розчин (0.45% розчин натрію хлориду) до 6-10 л за добу. На протязі перших 2 год вводять внутрішньовенно краплинно 2 л гіпотонічного розчину, а потім по 1.0-0.5 л/год до нормалізації осмолярності крові (Осмолярність плазми крові (ОПК) в мосмоль/л = 2 x (K^+ ммоль/л + Na^+ ммоль/л) + глюкоза у крові в ммоль/л.)

- При виникненні гіпокаліємії призначають калію хлорид – калій вводять через 1-2 год. після введення інсуліну і початку регідратації (методика корекції каліємії як при лікуванні кетоацидотичної коми).

Протипоказано вводити калій при олігоанурії.

- Одночасно проводиться корекція фосфатів: моно-дифосфат калію (5 мл = 22 ммоль калію і 15 ммоль фосфору), розвести 5 мл на 2 л 0.45% розчину натрію хлористого або 5% глюкози, вводити 400 мл/год.

3. Симптоматична терапія:

- для боротьби з гіпоксією і профілактики набряку мозку призначають внутрішньовенно 50 мл 1% розчину глутамінової кислоти, оксигенотерапію;
- для профілактики тромбозів призначають гепарин по 5000 од 4 рази за добу під контролем показників згортуючої системи крові;
- для попередження серцево-судинної недостатності або лікування її проявів призначають серцеві препарати (корглікон, строфантин, кордіамін). При стійкій гіпотонії вводять преднізолон 30-60 мг або гідрокортизон 25-50 мг, ДОКСА 0.5% 1-2 мл.

3. Молочнокисла (гіперлактацидемічна) кома

Причини виникнення – тривале лікування великими дозами бігуанідів хворих на цукровий діабет при серцевій та нирковій недостатності, захворюваннях печінки, легень, а також при шокові, крововтраті, сепсисі.

У патогенезі молочнокислої коми ведучу роль має дефіцит інсуліну, що спричиняє зниження активності ферменту піруватдегідрогенази (забезпечує перехід піровиноградної кислоти в ацетил-КоА) і призводить до накопичення піровиноградної кислоти і переходу її у молочну. Вказані причини, а також гіперпродукція СТГ, катехоламінів та інших гормонів спричиняє активацію процесів анаеробного гліколізу з зниженням окислення піровиноградної кислоти або навпаки, посиленням її перетворення у молочну. При лікуванні хворих на цукровий діабет бігуанідами гіперлактацидемія зумовлена пригніченням ними ниркової екскреції водневих іонів, що призводить до порушення проходження піровиноградної кислоти через мітохондріальні мембрани і прискорює її перетворення у молочну кислоту.

Клініка: прояви зумовлені наявністю ацидозу, кома розвивається швидко, упродовж кількох годин. В прекоматозному стані у хворих спостерігаються болі у м'язах, напади стенокардії, диспептичні розлади (нудота, блювання), сонливість, апатія, можливе марення з наступною непритомністю. Прогресуюча ядуха змінюється диханням Куссмауля без запаху ацетону при видиху, наростає дегідратація, знижується артеріальний тиск, розвивається колапс з олігоанурією, гіпотермія.

Лабораторна діагностика:

- **у крові** невисока гіперглікемія (іноді нормоглікемія), рівень молочної кислоти високий (понад 2,2 ммоль/л - 18 мг%), коефіцієнт лактат/піруват підвищений, лужний резерв, вміст бікарбонатів та рН знижені, рівень кетонів тіл нормальний.

- **у сечі** глюкозурія незначна або відсутня, ацетон відсутній.

При проведенні **диференціального діагнозу** слід пам'ятати, що молочнокислий ацидоз може бути і при інших захворюваннях і станах:

- гіпоксія будь-якого генезу (серцева та дихальна недостатність, шок, кровотеча, анемія, лейкоз, ниркова та печінкова недостатність, важкі інфекційні захворювання);
- отруєння саліцилатами, метиловим спиртом, хронічний алкоголізм або отруєння етанолом, масивне парентеральне введення фруктози, ксиліту або сорбіту;
- генетичні порушення (метилмалонова ацидемія, глікогеноз I типу, дефіцит Г-6-Ф).

Лікування молочнокислої коми

1. Корекція ацидозу – внутрішньовенно краплинно вводити 2.5 - 4% розчин гідрокарбонату натрію до 1-2 л за добу. Швидкість введення 100 ммоль/год (2.5% розчину 340 мл/год; 4% розчину 208 мл/год або 2-2.5 мл/кг/год). 1 г гідрокарбонату натрію = 11.9 ммоль або 1 мл 2% розчину соди містить 0.25 ммоль гідрокарбонату, 1 мл 4.5% розчину соди містить

0.5 ммоль гідрокарбонату натрію. Слід контролювати рН крові та вміст калію у крові, а також ЕКГ.

2. Інсулінотерапія: простий інсулін дробно 6-8 од внутрішньовенно краплинно у 500 мл 5% розчину глюкози. Корекція за рівнем глікемії.

3. Метиленова синька (стимулює перехід молочної кислоти у піровиноградну) 50–100 мл 1% розчину (2.5 мг/кг) в/в краплинно.

4. Трисамін призначається (при протипоказах до тривалого і масивного введення бікарбонату – сприяє підвищенню лужного резерву крові і зниженню концентрації водневих іонів) внутрішньовенно краплинно 300-500 мл 3.66% розчину за 1 год (100-120 крапель за 1 хв). Максимальна доза препарату 1.5 г/кг маси тіла за добу. Швидке введення трисаміну може привести до зниження у плазмі крові калію, натрію, пригнічення дихання. Повторно вводити трисамін тільки через 2 або 3 дні.

5. Оксигенотерапія (для зменшення клітинної гіпоксії).

6. Серцеві та судинні препарати призначаються при низькому АТ гідрокортисон 250 – 500 мг або преднізолон 90-150 мг, переливання крові, плазмозамінників (плазма, поліглюкін, реополіглюкін).

7. Унітіол 5% розчин 10-20 мл внутрішньовенно 3- 4 рази за добу.

8. Антибіотики, протишокова терапія, гепатопротектори – за показами.

4. Гіпоглікемічна кома

Причини розвитку: надмірне введення інсуліну, недоїдання, посилена фізична робота, зниження інсулінінактивуючої здатності печінки, нирок, зловживання алкоголем. В анамнезі цукровий діабет, лікування інсуліном або пероральними цукрознижуючими препаратами, печінкова, ниркова та наднирникова недостатність.

Патогенез: зниження глюкози у крові призводить до порушення ЦНС – вищої нервової діяльності та інших функцій головного мозку (відчуття голоду, психоневрологічні розлади тощо). Як правило, гіпоглікемічний стан виникає при глікемії 2,75-2,2 ммоль/л (50 - 40 мг%), однак деколи він виникає і при вищих показниках глікемії, якщо швидкість зниження її перевищує 5 ммоль/л за 1 год (з 25 до 15 ммоль/л або 400 до 200 мг%).

Клініка гіпоглікемії зумовлена адренергічними та неврологічними проявами. ***Адренергічні симптоми*** (слабкість, пітливість, серцебиття, тремор, підвищена збудливість, дратівливість, відчуття голоду, нудота, блювання) зумовлені активацією вегетативної нервової системи та посиленою продукцією КХА внаслідок зниження рівня глюкози у крові і виникають при глікемії менше 3,3 ммоль/л. ***Неврологічні симптоми*** (головний біль, порушення зору, загальмованість, оглушення, амнезія, судоми, кома) зумовлені порушенням функції ЦНС і з'являються при зниженні глюкози у крові менше 2,8 ммоль/л. У хворих на ЦД першого типу при тривалому перебігу часто дисфункція вегетативної нервової системи і порушення секреції контрінсулінових гормонів (глюкагону, адреналіну, норадреналіну). Вони не відчують приближення

гіпоглікемії і тому неврологічні симптоми у них виникають без попередніх адренергічних.

Початок гіпоглікемічного стану раптовий. У хворого рухове і психомоторне збудження, відчуття голоду, пітливість, слабкість, тремтіння кінцівок, серцебиття, диплопія, позіхання, оніміння губ, язика, поблідніння або почервоніння обличчя.

Свідомість – спочатку «поведінка п'яної людини», агресивність, потім втрата свідомості. Рефлекси (сухожилльні і периостальні) підвищені, часто двосторонній патологічний рефлекс Бабінського. М'язовий тонус підвищений, ригідність м'язів кінцівок, часто тонічні судоми.

Шкіра волога, дифузна пітливість. Язик вологий, чистий, запах ацетону з роту відсутній. Тонус очних яблук нормальний, погляд блукаючий, спрямований у порожнечу, зіниці розширені. Дихання нормальне, прискорене, іноді глибокі зітхання. Пульс сповільнений, артеріальний тиск в нормі.

При тривалій відсутності допомоги розвивається глибока кома – арефлексія, адинамія, зниження температури тіла, припинення потовиділення, брадикардія, гіпотензія, яка закінчується летально. Як ускладнення гіпоглікемічної коми, особливо у осіб старшого віку, може бути інфаркт міокарду, набряк мозку та легень, порушення мозкового кровообігу, інсульт, геміплегія.

При веденні глюкози – швидке покращення, тенденція до повторення.

Лабораторні дані:

- **у крові:** гіпоглікемія, іноді лейкопенія;
- **у сечі:** без змін (іноді у 1-й порції може бути цукор).

Лікування гіпоглікемічної коми

При легкому гіпоглікемічному стані (без втрати свідомості) хворому дати з'їсти вуглеводної їжі – булочку, сироп, мед, цукор.

При гіпоглікемічній комі необхідно ввести (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно) 1-2 мл глюкагону – хворий приходить до свідомості через 5-10 хв, після чого необхідно поїсти багатої на вуглеводи їжі, ввести адреналін 0,5-1,0 мл 0.1%.

При глибокій втраті свідомості:

1. Вводять в/в струминно 50-100 мл 40% глюкози. Якщо ефект відсутній, введення глюкози повторюють, а потім переходять на в/в краплинне введення 5% глюкози до повного відновлення свідомості.

2. При важкій гіпоглікемії призначають гідрокортизон 150-200 мг або преднізолон 30-90 мг в/м або в/в, адреналін 0,5-1,0 мл 0,1% розчину.

3. Якщо пацієнт залишається непритомним, то йому продовжують вводити 5% розчин глюкози в/в краплинно, глюкагон 1-2 мл через 2 год, гідрокортизон 75 мг або преднізолон 30 мг 4 рази за добу. Для покращення метаболізму глюкози вводять 100 мг кокарбоксілази, 5 мл 5% розчину аскорбінової кислоти. Застосовують серцеві та судинні препарати, 5-10 мл 25% розчину сульфату магнію (профілактика набряку головного мозку).

1.3. ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА ЙОГО УСКЛАДНЕНЬ

1.3.1. Складові та принципи (мета, цілі, критерії ефективності) лікування хворих на цукровий діабет

Складовими лікування ЦД є дієтотерапія, фітотерапія, дозоване фізичне навантаження, пероральні цукрознижуючі препарати, інсулінотерапія, навчання самоконтролю, профілактика та лікування ускладнень і супутніх захворювань.

Мета лікування ЦД – досягнути максимальної компенсації усіх метаболічних зрушень. Поняття «**компенсація**» включає в себе нормоглікемію, аглюкозурію і нормалізацію метаболічних зрушень.

Завдання лікування ЦД – досягнути нормоглікемії, попередити розвиток макро- і мікроангіопатій, підтримувати нормальну масу тіла, лікувати супутні захворювання, попередити побічні ефекти терапії, покращити якість і продовжити життя.

Критерії ефективності лікування ЦД:

- нормоглікемія, аглюкозурія;
- нормалізація маси тіла, холестерину, ТГ;
- профілактика гіпоглікемії;
- відсутність ускладнень;
- добре самопочуття та працездатність хворого.

Лікування повинно проводитись комплексно! Слід лікувати одночасно ЦД, його ускладнення і супутні захворювання. Методи лікування застосовують, враховуючи важкість перебігу та типи ЦД: дієто- та фітотерапія, пероральні цукрознижуючі препарати, інсулінотерапія, симптоматична терапія. У комплекс лікування обов'язково включають препарати для профілактики і лікування ангіопатій, нефропатій, ентеро-гепатопатії, корекції обмінних процесів, ЛФК, фізіотерапевтичні методи, санаторно-курортне лікування.

1.3.2. Дієтотерапія та фітотерапія ЦД; санаторно-курортне лікування; дозоване фізичне навантаження

Дієтотерапія була і залишається основою лікування ЦД. Вона може бути самостійним методом лікування або у комплексі з іншими методами.

Показання до дієтотерапії пацієнтів хворих на цукровий діабет (як самостійний метод).

1. Легка форма цукрового діабету:
 - а) стійка компенсація;
 - б) без кетонурії;
 - в) в анамнезі відсутні прекоми, коми;
 - г) без виразних ускладнень.
2. Нормальна маса тіла.
3. Не виконує важку роботу.
4. Відсутні вагітність, лактація.

Принципи дієтотерапії

1. Достатність енергетичного забезпечення

Дієта повинна відповідати енергетичним затратами хворого за віком, статтю, масою тіла, важкістю виконуваної роботи. **Розрахунок енерговитрат (добової кількості калорій)** проводиться на «ідеальну вагу» (належну вагу) хворого. Найчастіше для визначення належної маси тіла використовують спеціальні таблиці або **формулу Брока**: зріст людини у см, мінус 100 при зрості 155-165 см, мінус 105 при зрості 165-175 см і мінус 110 при зрості 175-185 см. При використанні цієї формули у молодих із отриманої величини необхідно вирахувати 10% для чоловіків і 15% для жінок, а у людей старшого віку додають до 10%.

Рівень енерговитрат у людини пов'язаний із характером виконуваної роботи. При виконанні легкої роботи енерговитрати складають 25-30 кКал (105-125 кДж) на 1 кг належної маси тіла. Фізична робота середньої важкості потребує затрат 30-35 кКал (125-145 кДж), важка робота – 40-50 кКал (145-165 кДж) і більше. При виконанні однакової роботи енерговитрати жінок на 20% менші, ніж у чоловіків.

Енергетична цінність їжі складається з енергетичної цінності окремих компонентів. Так, 1 г білків або вуглеводів утворює 4.1 кКал (17.2 кДж), а 1 г жирів – 9.3 кКал (39.1 кДж). Із загальної кількості енергії, необхідної для організму на добу, вуглеводами забезпечується 60%, жирами – 25% і білками 15%. При розрахунку енергетичної цінності їжі та засвоєння вуглеводів використовують термін «**вуглеводна цінність їжі**» – це вуглеводи (у грамах) і половина білків, спожитих за добу.

Наприклад: за добу спожито 300 г вуглеводів і 80 г білків. Вуглеводна цінність їжі складає $300 + (80 : 2) = 340$ г.

2. Збалансованість за складовими частинами, вітамінами і мікроелементами

Принцип збалансованості передбачає певне співвідношення між складовими компонентами їжі у добовому раціоні: вуглеводів 60%, жирів 25%, білків - 15%. Конкретно для кожного хворого добову потребу в окремих складових розраховують на 1 кг належної маси тіла: вуглеводів 4-8 г, білків 0.8 - 1.2 г і жирів 0.8 - 1 г. Загальна кількість вуглеводів повинна складати 300-500 г, білків 70-100 г, жирів 60-80 г за добу. При цьому слід враховувати наявність у хворих на ЦД ускладнень або супутніх захворювань печінки, нирок та інших органів. Грунтуючись на складі продуктів, розраховується **базова дієта** для конкретного пацієнта хворого на ЦД.

Джерелом вуглеводів повинні бути продукти, що містять повільно засвоювані вуглеводи: житній хліб із борошна крупного помелу, цілозернові крупи (вівсяна, гречана, кукурудзяна), овочі (капуста, кабачки, морква) тощо. Для співставлення кількості вуглеводів у різних продуктах і їх взаємозаміни застосовують термін «**хлібна одиниця**» (ХО). 1 ХО відповідає 10 г вуглеводів (добова потреба хворих на ЦД складає 16-20 ХО). 1 ХО міститься у 25 г житнього хліба, 70 г картоплі, 15 г крупи або 250 мл молока (табл. 1.9).

Білки повинні бути повноцінними, як тваринного (50%) так і рослинного походження (пісне м'ясо, риба, знежирений сир, квасоля, горох, крупи). При дефіциті білка порушується синтез гормонів, ферментів, знижується опірність організму. Хворим на ЦД недоцільно споживати надлишок білків (токсичний вплив на нирки, печінку).

Хворим на ЦД необхідно обмежити вживання продуктів, багатих на холестерин (тваринні жири, ікра, жовтки яєць тощо). Кількість рослинних жирів повинна складати близько 50%. Особливо цінними є нерафіновані рослинні олії (соняшникова, кукурудзяна, оливкова тощо), які містять не лише поліненасичені жирні кислоти але і фосфатиди (лецитин). Фосфатиди мають ліпотропну дію, а також сприяють накопиченню білка в організмі. Поліненасичені жирні кислоти нормалізують ліпідний склад крові, мають антиагрегаційну, антитромботичну та ліпотропну дії.

Хворі на ЦД у 1,5 - 2 рази більше, ніж звичайно, потребують наявності в раціоні вітамінів і мікроелементів. Для достатнього забезпечення хворих вітамінами у харчуванні доцільно включати відвари та настої з шипшини, чорної смородини, ожини, чорниць, червоної та чорної горобини тощо, а у зимово-весняний період – додатково призначати полівітаміни. Особливо цінними є полівітамінні комплекси з мікроелементами, які утворюють з гормонами, вітамінами, амінокислотами і ферментами комплекси, в яких метал відіграє роль каталітичного центру. Дуже важливим для хворих на ЦД є надходження в організм у достатній кількості цинку, хрому, міді, магнію, марганцю, які впливають на секрецію та дію інсуліну.

Таблиця 1.9

Таблиця еквівалентної заміни продуктів

<i>Продукти</i>	<i>маса у грамах</i>
Заміна за білком:	
м'ясо куряче (20 г білка), телятина, яловичина, м'ясо кролика, індика, ковбаса сирокочена, оселедець солений;	100
печінка, шинка, камбала, тріска, мінтай, карась;	117
сири тверді (голландський, швейцарський, ковбасний), плавлений тощо;	88
свинина м'ясна, сир жирний, ковбаса варена, язик, яйця (3 шт.)	154
Заміна за жиром:	
масло вершкове (8.3 г жиру)	10
маргарин вершковий	10
олія рослинна	8
вершки 20%, сметана 20 %	41
сметана 10%	82
морозиво вершкове	100
сир твердий	30

Заміна за вуглеводами:	
хліб житній (10-12 г вуглеводів = 1 хлібна одиниця);	25
крупа манна, гречана, кукурудзяна, перлова, рис, пшоно, макарони, вермішель, локшина, сухарі паніровочні;	15
хліб пшеничний, крупа вівсяна, горох, квасоля,	20
картопля, гриби сушені;	70
зелений горошок, груші, абрикоси, сливи, вишні, черешні	90
смородина чорна, брусниця, банан (1/2), диня, кавун, мандарин, яблуко (1 велике)	120
агрус, ожина, малина, суниця, порічки червоні, морква, горіхи грецькі	150
сік яблучний, апельсиновий, чорничний, вишневий, смородиновий (соки свіжі або консервовані без цукру)	100
мед, пастила, ірис	17

Для урізноманітнення меню хворих на ЦД і підтримання компенсації доцільна **заміна продуктів**, яку проводять за вуглеводною цінністю продукту в ХО або за вмістом складових їжі (вуглеводів, білків, жирів). Співвідношення заміни продуктів приведено у табл. 1.9.

3. Режим харчування

Режим харчування є важливою складовою дієтотерапії хворих на ЦД. Різкі коливання рівня глікемії мають негативний вплив на перебіг захворювання. Для попередження «пікових» навантажень на β -клітини острівків Лангерганса хворі повинні харчуватися 4-6 разів на день. При 4-разовому прийомі їжі розподіл добового раціону за енергетичною цінністю наступний: сніданок - 30%, обід - 40%, підвечірок - 10%, вечеря - 20%. При 6-разовому харчуванні розподіл проводять за схемою: сніданок - 25%, 2-й сніданок - 10%, обід - 35%, полуденок - 10%, вечеря - 10%, 2-га вечеря - 10%. Кількість компонентів їжі розподіляється за такими ж пропорціями.

У хворих на ЦД, особливо при інсулінотерапії, калорійність та харчова цінність їжі щоденно повинні бути приблизно однаковими і відповідати дозі і виду інсуліну, характеру перебігу ЦД, наявності ускладнень. Хворі на ЦД першого типу, в яких секреція інсуліну відсутня, потребують постійної замісної терапії інсуліном і мусять систематично проводити самоконтроль рівня глікемії, а їжу приймати відповідно до профілю дії інсуліну. Останні роки розповсюдження отримала «**лібералізована**» дієта, яка є максимально наближеною до звичайного харчування. Її основні засади:

- підтримання нормальної маси тіла;
- збалансоване харчування;
- розподіл прийому їжі проводиться відповідно інсулінотерапії – на тлі введення базисного інсуліну (20-30% добової дози) 3-5 разів перед прийомом їжі вводять інсулін короткої дії («харчовий» інсулін) залежно від кількості

спожитих вуглеводів. Доза «харчового» інсуліну орієнтовно встановлюється з розрахунку 1 ОД на 10 г спожитих вуглеводів (40 кКал) або 50 г білків чи 22 г жирів (200 кКал);

- постійний контроль за рівнем глікемії (бажано кілька разів на день), яка повинна підтримуватися у межах норми або близько до неї.

4. Виключення легкозасвоюваних вуглеводів

У здорових легкозасвоювані вуглеводи (цукор та продукти, які містять його, вироби з борошна вищого гатунку, солодкі фрукти тощо) швидко підвищують рівень глюкози у крові, що стимулює продукцію інсуліну. У хворих на ЦД внаслідок інсулінової недостатності засвоєння глюкози порушене, що спричиняє гіперглікемію. Щоб попередити різкі коливання глікемії, які мають негативний вплив на обмін речовин, слід виключити з раціону цукор та продукти, які його містять: креми, тістечка, морозиво, сиропи тощо.

Рівень посталіментарної (постпрандіальної) глікемії залежить від виду, складу та кількості вуглеводів в раціоні. Для оцінки впливу їжі на посталіментарну глікемію запропоновано **глікемічний індекс** – показник, що характеризує ступінь підвищення посталіментарної глікемії після споживання певного продукту порівняно з глюкозою, яка прийнята за 100% (табл. 1.10). Глікемічний індекс необхідно враховувати при рекомендації дієти та виборі лікування, у т.ч. при розрахунку дози інсуліну.

Таблиця 1.10

Глікемічний індекс окремих груп продуктів

Продукти	Глікемічний індекс, %
цукор, мед, солодкі напої, картопля смажена, кукурудзяні пластівці, здобні булочки	90-100
хліб білий, печиво сухе (крекер), тістечка, пюре картопляне, рис, виноград	70-90
пластівці вівсяні, кукурудза, банани, ківі, кавун, картопля відварена, хліб з висівками, хліб житній, фруктові соки без цукру	50-70
Молоко, кефір, йогурт, фрукти, томатний сік, макарони, каша перлова, мюслі, бобові, морозиво	30-50
Фруктоза, соя, горіхи, городня зелень	менше 30

Хворим на ЦД слід забезпечити певний рівень якості життя. Оскільки солодощі вживати не рекомендується, то з метою підсолодження використовують **замінники цукру та підсолоджувачі**.

- *Ксиліт* – 5-атомний спирт, отримуваний із серцевини качанів кукурудзи, насіння бавовни тощо. Коефіцієнт солодкості (до цукру) 0.98, енергетична цінність 1 г - 3.67 кКал (15.3 кДж), добова доза 30 - 40 г.

- Сорбіт – 6-атомний спирт, отримують з рослинної сировини, при синтезі аскорбінової кислоти та переробці глюкози. Коефіцієнт солодкості - 0.42, енергетична цінність 1 г - 3.5 кКал (15.3 кДж), добова доза 10-30 г.

Ксиліт і сорбіт не впливають на утворення глікогену у печінці, не викликають значного підвищення глікемії (2-2.5 разів менше, ніж при введенні глюкози), мають антикетогенну дію, утилізація їх не потребує інсуліну. Обидва замінники мають легку послаблюючу дію, стимулюють жовчовиділення, тому їх доцільно використовувати у хворих з ожирінням, хронічним холециститом та дискінезією жовчовивідних шляхів, хронічним колітом із схильністю до закріпів. Вживання ксиліту зменшує розвиток карієсу до 90%.

- Сахарин – у 400-600 разів солодший за цукор, добова доза до 2.5 мг/кг маси тіла. При вживанні у таких дозах практично відсутня енергетична цінність. Добре розчинний у воді, але при термічній обробці гірчить. Із організму виводиться через нирки у незміненому стані. Не бажано вживати сахарин при ураженнях печінки, нирок, кишок. Випускається у таблетках по 50 мг;

- Аспартам (сластилін) – у 150-200 разів солодший за цукор. Складається з аспарагінової амінокислоти та фенілаланіну. За калорійністю близький до глюкози, однак, використовуючись у дуже малих кількостях, не має енергетичної цінності у дієті – 1 таблетка містить 18 мг аспартаму, що за солодкістю відповідає 3.2 г цукру. Добова доза до 80 мг. У кишках аспартам розпадається на складові амінокислоти, які у процесі метаболізму використовуються для синтезу білка. Витримує температуру до 200⁰ С. Негативного впливу на організм людини не відмічено;

- Цикламат – солодші за глюкозу в 30-50 разів. Витримують температуру до 260⁰С. Вживаються у кількості 200-300 мг за добу. Цикламат не рекомендуються вагітним, оскільки є дані, що продукти їхнього метаболізму проникають через плаценту і негативно впливають на обмін речовин у плода. Препарат цуклі складається з сахаринату натрію (4 мг) та цикламату натрію (40 мг);

- Фруктоза – це природній вуглевод, один із різновидів цукру. У значних кількостях знаходиться у солодких плодах, овочах, фруктах, ягодах. Промислово виробляється з бурякового та тростинного цукру. Порівняно з глюкозою має деякі відмінності:

- будучи солодшою (у 1.5 рази за сахарозу, у 2.5-3 рази за глюкозу) дає відповідне відчуття солодкості у менших кількостях;
- для засвоєння її потрібно менше інсуліну, тому що частина її безпосередньо включається в обмін (переходить у глікоген) у печінці і мало поступає на периферію у тканини;
- фруктоза не має здатності вивільняти пептидні гормони у кишках, що зменшує стимуляцію виділення інсуліну;
- фруктоза у 2,5 рази повільніше всмоктується в кров і підвищення глікемії в 4-5 разів менше порівняно з вживанням глюкози.

Однак вживання великої кількості фруктози може призвести до порушення вуглеводного обміну і декомпенсації ЦД. Вказаний вище метаболізм

фруктози проходить тільки за достатнього рівня інсуліну. При дефіциті інсуліну у печінці, що спостерігається при інсулінзалежному діабеті, фруктоза перетворюється у глюкозу і тригліцериди, що приводить до гіперглікемії і гіперліпідемії (сприяє утворенню атерогенних ліпопротеїдів низької густини), а також гіперлактацидемії. Тому фруктозу доцільно використовувати лише у хворих з легкою формою ЦД 2-го типу при компенсованому його перебігу і в незначних кількостях (30- 40 г на добу).

5. Достатнє надходження харчових волокон

Харчові волокна (ХВ) відносяться до незасвоюваних організмом людини вуглеводів. В основному це некрохмальні полісахариди (целюлоза, клітковина, геміцелюлоза, пектин, інулін тощо). Вони не перетравлюються у тонкій кишці і проходять без змін у товсту кишку, де ферментуються. Пектин розпадається повністю, геміцелюлоза – у більшій частині, лігнін і целюлоза – не розпадаються. Клітковина є енергетичним джерелом для товстокишкової флори. Пектин, не засвоюючись в організмі, ефективно пригнічує діяльність гнильних мікроорганізмів у кишках, сприяє зниженню рівня холестерину у крові та видаленню жирних кислот. Він є корисним при отруєнні токсичними металами, радіонуклеїдами. Найбільше пектину в яблуках, цитрусових (у шкірці кількість його сягає 30%), чорній смородині, буряку та інших овочах і фруктах. ХВ необхідні для нормального функціонування організму й виконують кілька важливих функцій:

- у шлунково-кишковому тракті ХВ набрякають і, збільшуючись в об'ємі, дають тривале відчуття ситості, пригнічують апетит;
- механічно стимулюють кишки й регулюють їх перистальтику;
- адсорбують (поглинають) токсичні сполуки, які утворюються в організмі людини або потрапляють у кишки з оточуючого середовища й сприяють виведенню їх з організму;
- адсорбують частину жирів й підвищують їх виділення, чим знижують рівень холестерину в крові;
- покращують склад мікрофлори у товстій кишці, її метаболізм, послаблюють гнильні та бродильні процеси у кишках;
- посилюють внутрішньокішковий синтез вітамінів В-1 та ін. (внаслідок покращення складу мікрофлори);
- сповільнюють вивільнення глюкози і її всмоктування в кишках, чим зменшують пік навантаження глюкозою на β -клітини;
- стимулюють жовчовидільну функцію печінки, що сприяє зменшенню утворення жовчних каменів;
- сприяють адсорбції та виведенню з організму жовчних кислот.

Чисті ХВ отримують із висівків, шкірок ягід винограду, яблук, томатів тощо. ХВ мало в очищених, рафінованих продуктах, багато їх у висівках, хлібі з несіяного борошна, горіхах, кукурудзі, бобових, капусті тощо. Для пригнічення всмоктування вуглеводів в кишках окремі компоненти ХВ використовують у вигляді лікарських препаратів: **гуарем** – по 5 г за 20 хв., до їди 2-3 рази на день 2-3 місяці; **плантикс** по 15-20 г на день.

6. Врахування типів ЦД, його перебігу та наявності ускладнень

Дієта пацієнтів хворих на ЦД першого типу і другого типу має свої особливості. У хворих на ЦД 2 типу корекція глікемії може проводитись дієтою, нормалізацією маси тіла, помірною фізичною активністю та фітотерапією. У той же час хворі на ЦД 1 типу, у яких секреція інсуліну відсутня, потребують постійної замісної терапії інсуліном.

У хворих на ЦД 2 типу часто є надлишкова вага, яку необхідно зменшувати до норми. Це досягається обмеженням калорійності їжі та підвищенням фізичної активності.

Вживання алкоголю хворим на ЦД недоцільно:

- вживання алкоголю призводить до гіпоглікемії – стимулює продукцію інсуліну, що частіше трапляється при лікуванні препаратами сульфанілсечовини, такі коматозні стани важко диференціювати;
- алкоголь потенціює дію цукрознижуючих препаратів, а вони, у свою чергу, знижують толерантність до алкоголю;
- алкоголь стимулює продукцію та накопичення молочної кислоти (блокує глюконеогенез з молочної кислоти), що посилює ризик розвитку ацидозу, особливо при лікуванні бігуанідами;
- алкоголь виснажує резерви глікогену в печінці, пригнічує окислення ацетил КоА в печінці, що сприяє кетозу;
- при хронічному зловживанні алкоголем виникає дегенерація островків Лангерганса.

ФІТОТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Цукрознижуюча дія рослин, у великій мірі, залежить від наявності в них інсуліноподібних речовин: глікокінінів, глікозиду мартіліна, алкалоїду галегіна тощо, хімічний склад яких ще до кінця не визначений. Відомо близько 150 різних рослин, які прямо або опосередковано сприяють зниженню глікемії, нормалізації обмінних процесів у хворих на ЦД. Добрий гіпоглікемічний ефект мають рослини родини гарбузових, бобових (лушпина квасолі, сої, гороху), кукурудза, горіх грецький, корінь лопуха, кропива, пирій повзучий, плоди горобини чорної, квіти або плоди глоду тощо.

Склад протидіабетичного збору

«АРФАЗЕТИН»: листя чорниці, стручки квасолі, аралія манжурська, шипшина, звіробій, хвощ польовий, ромашка.

САНАТОРНО-КУРОРТНЕ ЛІКУВАННЯ

Показання – цукровий діабет (тип 1 або 2) без органічних стадій ангіопатій у стані компенсації або субкомпенсації.

Протипоказанням до направлення хворих на ЦД у санаторії є декомпенсація ЦД, лабільний перебіг ЦД, важкі ускладнення або важкі супутні захворювання.

Хворих направляють у санаторії з вуглекислими, сірководневими та радоновими водами: Трускавець, Сатанів, Миргород, Хмільник, Бермінводи,

Немирів, Закарпатські санаторії (Поляна, Сонячне Закарпаття, Квітка полонини, Шаян) або у профільні санаторії за типом ускладнення або супутньої патології.

Мінеральні води сприяють покращенню функції печінки, зменшенню глікемії і глюкозурії, що зумовлено впливом мікроелементів, сульфатів, бікарбонатів, вуглекислоти та інших речовин, які містяться у водах.

ДОЗОВАНЕ ФІЗИЧНЕ НАВАНТАЖЕННЯ

Дозоване фізичне навантаження (ДФН) важливий компонент комплексного лікування хворих на ЦД, оскільки впливає на вуглеводний обмін. ДФН підвищує чутливість рецепторів до інсуліну, засвоєння глюкози у тканинах, сприяє зменшенню маси тіла при ожирінні, поліпшує мікроциркуляцію. Регулярні навантаження зменшують ризик розвитку судинних ускладнень ЦД. Доцільно у ДФН включати ігрові види спорту, легку атлетику, аеробіку, спортивні танці, плавання, піші прогулянки. Не слід рекомендувати важку атлетику, бокс, різні види єдиноборств, оскільки вони здатні заподіяти шкоду хворим. Вплив ДФН на обмін речовин у хворих на ЦД залежить від вихідного рівня глікемії – позитивний вплив спостерігається при глікемії до 13 ммоль/л, тоді як при глікемії понад 13 ммоль/л може виникнути декомпенсація. Тому слід призначати і проводити ДФН при глікемії менше 13 ммоль/л і при необхідності провести її медикаментозну корекцію.

При проведенні ДФН слід контролювати ЧСС, самопочуття хворих і розраховувати виходячи з віку хворих, наявності ускладнень, супутніх захворювань тощо. Навіть незначні фізичні навантаження корисні для хворих. При ДФН проводиться індивідуальний розрахунок величини і її тривалості, характеру харчування, медикаментозного лікування ЦД. Оскільки ДФН сприяє засвоєнню глюкози, у хворих може виникнути гіпоглікемія. Для її профілактики слід перед ДФН з'їсти додатково 1 ХО на 0,5 год навантаження, а під час занять мати їжу на випадок гіпоглікемії (цукор, шоколад, глюкозу у таблетках тощо).

1.3.3. Пероральні цукрознижуючі препарати (ПЦП)

Для лікування ЦД застосовують наступні групи фармакологічних пероральних препаратів:

- 1) похідні сульфанілсечовини (табл. 1.11);
- 2) бігуаніди;
- 3) препарати, що зменшують всмоктування глюкози в кишках;
- 4) препарати, що стимулюють секрецію інсуліну після їжі (постпрандіальні стимулятори);
- 5) препарати, що потенціюють дію інсуліну в тканинах;
- 6) агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (міметики інкретину, арГПП-1) та інгібітори дипептидил-пептидази-4 (гліптини, іДПП-4);
- 7) інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу ІНЗКТГ-2 (SGLT-2).

1. Препарати сульфанілсечовини (сульфаніламід)

Цукрознижуюча дія сульфанілсечовинних препаратів була помічена у 1942 р. при застосуванні їх як протимікробних засобів. Перші цукрознижуючі препарати були синтезовані ще в 1950-х роках. У 1955 році карбутамід (Німеччина); 1956 році - толбутамід (США). У 1984 р. на ринку з'явилися препарати другої генерації – глібенкламід, гліпізид, а згодом гліклазид, гліквідон, глімепірид та їхні модифікації. Відносна терапевтична дія препаратів 2-ї генерації у 100 разів вища, порівняно з препаратами 1-ї генерації. Це дозволяє використовувати їх у значно менших дозах, а значить і зменшує частоту ускладнень. На сьогоднішній день препарати 1-ї генерації у клініці не застосовуються. Лікування проводять препаратами 2-ї та 3-ї генерації.

Механізм дії:

- стимулюють β -клітини і підвищують секрецію інсуліну;
- підвищують чутливість β -клітин до глюкози;
- пригнічують активність α -клітин острівків Лангерганса;
- пригнічують секрецію соматостатину;
- посилюють синтез і накопичення глікогену в печінці;
- зменшують гліколіз, глюконеогенез та кетогенез у печінці;
- знижують інактивацію (розпад) інсуліну в печінці;
- посилюють дію екзо- і ендогенного інсуліну: зменшують активність інсулінази, зменшують зв'язок інсуліну з білками, антитілами;
- покращують поступлення і засвоєння глюкози в тканинах: підвищують чутливість тканин до інсуліну, підвищують кількість рецепторів до інсуліну на м'язах і жировій тканині;
- у жировій тканині - посилюють ліпогенез і пригнічують ліполіз.

Таблиця 1.11

Сульфанілсечовинні цукрознижуючі препарати

Назва препарату	Доза у 1 табл.	Добова доза	Тривалість дії (год)	Особливості дії
препарати 2-ї генерації (мг)				
глібенкламід (манініл, еуглікон, даоніл, глініл, глібурид, гілемал, глібен, дігабен, глюкобене), глібенкламід MR (манініл MR)	1; 5 1,75; 3,5	10 -20 1.75-14	12 -24 12-24	
гліквідон (глюренорм, беглінол)	30	30-120	8-12	без гепато- і нефротоксичної дії
гліклазид (діамікрон, діабетон, предіан, діабест), гліклазид MR (діабетон MR)	80 30	80 -320 30-120	8-12 24	нормалізує мікроциркуляцію, агрегаційні властивості крові
гліпізид (мінідіаб, глюкотрол, антидіаб, діаглізид)	5	20	8-12	
препарати 3-ї генерації (мг)				
глімепірид (амарил, олтар)	1 - 4	4	24	

Показання до призначення сульфаніламідних цукрознижуючих препаратів (СЦП):

- ЦД другого типу легкої або середньої важкості перебігу з переважанням недостатньої секреції інсуліну (без ожиріння);
- нормальна маса тіла;
- тривалість захворювання менше 5 років;
- інсулінорезистентність (стероїдний, гіпофізарний діабет тощо);
- алергія до інсулінів, неможливість проведення інсулінотерапії.

Протипоказання до призначення СЦП:

- важкі форми ЦД, декомпенсація ЦД (кетоз, прекома, кома);
- вагітність, пологи, годування грудьми (лактація);
- хвороби крові з лейкопенією, тромбоцитопенією;
- алергія на сульфаніламідні препарати;
- виразні ускладнення ЦД або захворювання печінки, нирок;
- гострі інфекції;
- хірургічні втручання на органах черевної порожнини.

Взаємодія препаратів сульфанілсечовини з іншими препаратами

• **посилюють дію:** сульфаніламідні протимікробні препарати, ПАСК, тетрациклін, саліцилати, бутадіон, клофібрат, резерпін, клонідин, алопуринол, фенілбутазон, флуоксетин, оральні антикоагулянти, β -адреноблокатори, інгібітори АПФ, анаболічні стероїди, алкоголь.

• **послаблюють дію:** сечогінні тіазидові препарати, глюкокортикоїди, антагоністи кальцію, тиреоїдні гормони, симпатоміметики, нікотинова кислота та її препарати, естрогени та оральні контрацептиви, нікотин, блокатори H_2 -гістамінових рецепторів.

Побічні дії:

- алергія (1%) – часто при алергії на сульфаніламідні протимікробні препарати;
- диспепсія – рідко;
- гіпоглікемія – рідко (1-3%), експерти ВООЗ не рекомендують хворим на ЦД похилого віку, які приймають хлорпропамід, манініл (глібенокламід) призначати сульфаніламідні протимікробні препарати при інтеркурентних інфекціях, ураженнях нирок, печінки – можливі психічні і неврологічні симптоми гіпоглікемії;
- токсичний вплив на печінку (холестаз), нирки;
- токсичний вплив на кістковий мозок – лейкопенія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія (необхідно контролювати аналіз крові);
- погіршення функції міокарда у хворих на гостру патологію серцево-судинної системи (блокують АТФ залежні K^+ -канали у міокарді та коронарних судинах, що погіршує лівошлуночкову функцію);
- резистентність до СЦП. Первинна резистентність пов'язана з порушенням рецепторного апарату й розвивається через кілька місяців після «успішного» прийому препаратів. На тлі лікування у хворих погіршення ста-

ну, зниження ваги. Частіше це форма ІЗЦД з гіпоінсулінемією. В основі *вторинної резистентності* лежить виснаження інсулярного апарату, зменшення чутливості рецепторів. Після відміни препаратів і переходу на інсулінотерапію, чутливість відновлюється.

Причини розвитку вторинної резистентності до СЦП:

- погано збалансована дієта, її висока калорійність;
- недостатньо інтенсивна терапія СЦП;
- ожиріння, гіподинамія;
- зловживання алкоголем;
- наявність інших ендокринопатій (часто автоімунного генезу);
- прийом ліків: глюкокортикоїди, гіпотіазид, аміназин, кофеїн, пероральні контрацептиви, похідні нікотинової кислоти, антидепресанти, естрогени, тироксин, препарати літію.

Лікування вторинної резистентності до СЦП:

- перехід на інший СЦП не ефективний!
- усунути причину виникнення – відмінити ліки або зменшити їх дозування, припинити зловживання алкоголем тощо, зменшити вагу тіла, підвищити фізичну активність;
- комбінація СЦП з бігуанідами, інсуліном;
- перехід на інсулінотерапію (часто через кілька місяців чутливість β -клітин до СЦП відновлюється).

2. Бігуаніди

Перші препарати-похідні гуанідину («бігуаніди») були розроблені в 1920-х роках. Однак вони застосовувалися нетривалий час, оскільки мали виразну токсичну дію на печінку. У 1957-1958 рр. були розроблені інші препарати бігуаніди: фенформін (фенетилбігуанід), буформін (L-бутилбігуанід), метформін (NN-диметилбігуанід). Використання фенформіну і буформіну було припинено з 1976 р., оскільки вони часто призводили до розвитку молочнокислого ацидозу. На сьогодні у клінічній практиці використовують тільки метформін, цукрознижуюча дія якого виразна, а побічна дія незначна.

Метформін: метформін, глюкофаж, сіофор, диформін, гліформін, глікон, діанормет, метфогамма – таблетки по 500 і 850 мг, тривалість дії до 8 год; метформін ретард, глюкофаж ретард, глюкофаж SR, сіофор ретард, метфорал – доза 1000 мг, тривалість дії до 12 год., добова доза до 3000 мг.

Механізми дії:

- підвищують проникність тканинних мембран до глюкози;
- знижують глюконеогенез у печінці;
- зменшують всмоктування у кишках глюкози, вітаміну B₁₂, фолієвої кислоти;
- потенціюють дію інсуліну;
- підсилюють анаеробний гліколіз, підвищують утворення молочної і піровиноградної кислоти;

- знижують ліпогенез, підвищують ліполіз (зниження рівня холестерину і тригліцеридів у крові);
- посилюють фібриноліз;
- знижують апетит (анорексична дія).

Показання до призначення:

- ЦД 2 типу у осіб з надлишковою масою тіла з переважанням інсулінорезистентності;
- комбінація з сульфанілсечовинними препаратами або інсуліном при резистентності до цих препаратів (потенціювання дії)
- профілактика розвитку ЦД у осіб з ожирінням (проведені за останні роки дослідження показали, що використання метформіну достовірно знижує частоту розвитку ЦД).

Протипоказання до призначення:

- ЦД першого типу;
- кетоацидоз, коматозні стани;
- вагітність та лактація;
- порушення функції нирок, печінки, серцево-судинні захворювання (ІХС, гіпотонія, інфаркт міокарду), захворювання легень (пневмонія, пневмосклероз, емболія легеневих судин, дихальна недостатність);
- ураження периферійних судин (гангрена);
- зловживання алкоголем;
- анемія;
- похилий вік.

Побічні дії:

- алергія;
- диспепсія;
- порушення гемопоезу (В₁₂-фолієво дефіцитна анемія);
- загострення поліневриту;
- анорексія, зменшення маси тіла;
- молочнокислий ацидоз (при тривалому використанні великих доз метформіну).

3. Препарати, що зменшують всмоктування глюкози в кишках

Застосовуються у клінічній практиці з 1960-х років.

Акарбоза (*глюкобай*). Блокатор інтестинальних α -глікозидаз, псевдотетрасахарид. Таблетки по 50 і 100 мг. Лікування починають з дози 50 мг під час їди і поступово збільшують до 200 мг тричі на день. Препарати приймають не розжовуючи, безпосередньо до або під час їди.

Міглітол

Механізми дії:

Інгібітори інтестинальних α -глікозидаз діють у тонкій кишці.

- сповільнює розщеплення у кишках полісахаридів до моносахаридів;

- зменшує швидкість надходження глюкози в кров, чим зменшує посталіментарну глікемію на 20-30% (2- 3 ммоль/л – 36-54 мг%)

- зменшує рівень холестерину, тригліцеридів у крові.

NB! Ефект дії препарату незначний при споживанні простих цукрів.

Показання до призначення:

- ЦД 2 типу легкого перебігу в осіб з надлишковою вагою (самостійно або у комбінації з іншими цукрознижуючими препаратами) з переважанням гіперглікемії після їди;

- інсулінорезистентність, алергія до інших ПЦП.

Протипоказання до призначення:

- підвищена чутливість до акарбози;
- хронічні захворювання кишок з розладами травлення, діабетична ентеропатія, гострі та хронічні гепатити та панкреатити;

- вагітність, лактація.

Побічні дії:

- метеоризм, диспепсія, які можуть зменшуватися або зникати при тривалому вживанні препарату (як наслідок бродіння збільшеної маси полісахаридів у товстій кишці).

4. Препарати, що потенціюють дію інсуліну в тканинах

Фармакологічна група тіазолідинедіонів у клінічній практиці використовується з 1997 р. Основою хімічної структури є тіазолідинове кільце. Тіазолідинедіони є високоафінними агоністами PPAR-γ-ядерних рецепторів. Перший з препаратів троглітазон був заборонений до використання через високу гепатотоксичність. На сьогодні використовують 2 препарати: ***розіглітазон***, ***піоглітазон***. Розіглітазон (авандія, рогліт) – таблетки по 1, 2, 4 і 8 мг, максимальна добова доза 8 мг. Піоглідазон (піоз, актос) – таблетки по 15 і 30 мг, максимальна добова доза 30 мг. Призначають один раз на день незалежно від прийняття їжі.

Механізми дії:

- підвищують чутливість до інсуліну рецепторів у жировій тканині, м'язах та печінці (зменшують інсулінорезистентність);

- посилюють засвоєння глюкози та утворення глікогену у м'язах;
- зменшують продукцію глюкози печінкою;
- підвищують чутливість β-клітин до глюкози та інших стимуляторів;
- збільшують масу панкреатичних островців та вміст у них інсуліну;
- проявляють антиатеросклеротичну, антитромботичну та протизапальну дію.

Показання до призначення:

- ЦД 2 типу, як монотерапія або в поєднанні з препаратами сульфанілсечовини або метформіном в осіб з надлишковою масою тіла з переважанням інсулінорезистентності;

- профілактика розвитку ЦД у осіб з ожирінням.

Протипоказання до призначення:

- порушення функції печінки та ниркова недостатність виразного ступеня;
- серцева недостатність виразного ступеня

Побічні дії:

- набряки (3-5%);
- анемія;
- гіперхолестеринемія;
- збільшення маси тіла.

5. Препарати, що стимулюють секрецію інсуліну після їжі (постпрандіальні стимулятори):**Фармакологічна група - меглітиніди**

Новонорм (репаглінід) – похідна карбамоїлбензойної кислоти. Таблетки по 0,5, 1 і 2 мг. Дозу підбирають за рівнем глікемії, препарат вживають під час прийому їжі.

Старлікс (натеглінід) – похідна D-фенілаланіну. Таблетки по 60, 120 і 180 мг, добова доза до 360 мг. Препарат вживають під час прийому їжі.

Механізм дії:

Нормалізують 1-у (ранню) фазу секреції інсуліну – стимулюють швидку і короточасну секрецію інсуліну β -клітинами шляхом пригнічення K^{+}_{ATP} -канали та стимуляції входження Ca^{++} . Дія виразна при наявності підвищеного рівня глюкози у крові. Тривалість дії 2-3 години.

Показання до призначення:

- ЦД 2 типу з переважанням недостатньої секреції інсуліну (без ожиріння) і виразною гіперглікемією після їжі, як монотерапія або в поєднанні з метформіном;
- відсутність ефекту від дієтотерапії та ДФН;
- нечутливість до лікування іншими ПЦП.

Протипоказання до призначення: діабетичний кетоацидоз; вагітність, лактація, порушення функції печінки виразного ступеня.

Побічна дія: можливі алергічні реакції: кропивниця, свербіж, висип; підвищення рівня печінкових ферментів, диспепсія.

6. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (міметики інкретину, АРГПП-1) та інгібітори дипептидил-пептидази-4 (гліптини, ІДПП-4)

Останнім часом у клінічній практиці запроваджуються препарати, які мають патогенетичну дію і є аналогами природних речовин, що беруть участь у вуглеводному обміні й продукуються в кишках – інкретини. У хворих на ЦД інкретиновий ефект порушений, що спричиняє нездатність виділяти інсулін у відповідності до фізіологічної потреби. На сьогодні у клінічній практиці застосовують агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1

(міметики інкретину, ар ГПП-1) та інгібітори дипептидил-пептидази- 4 (гліптину, і ДПП- 4).

7. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (міметики інкретину, АРГПП-1)

Виділено два гормони сімейства інкретинів: глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1) і глюкозозалежний інсулінотропний пептид (ГПІ).

Інкретини секретуються в кишечнику протягом доби, а їх рівень підвищується у відповідь на прийом їжі. Інкретини є частиною внутрішньої фізіологічної системи регуляції гомеостазу глюкози. При нормальному або підвищеному рівні глюкози у крові гормони-інкретини сприяють збільшенню синтезу інсуліну, а також його секреції β -клітинами підшлункової залози за рахунок сигнальних внутрішньоклітинних механізмів, асоційованих із циклічним АМФ.

ГПП-1 також пригнічує гіперсекрецію глюкагону α -клітинами підшлункової залози. Зниження концентрації глюкагону при підвищенні рівня інсуліну сприяє зменшенню продукції глюкози печінкою, що призводить до зменшення глікемії.

При низькій концентрації глюкози крові перераховані ефекти інкретинів на викид інсуліну й зменшення секреції глюкагону не спостерігаються. ГПП-1 і ГПІ не впливають на викид глюкагону при гіпоглікемії. У здорових активність інкретинів обмежується ферментом ДПП-4, що швидко гідролізує інкретини з утворенням неактивних продуктів.

Механізм дії

Зв'язування аналогів ГПП-1 з рецептором призводить до глюкозозалежної стимуляції секреції інсуліну і глюкозозалежно пригніченню секреції глюкагону. При застосуванні аналогів ГПП-1 спостерігається також зниження тригліцеридів у плазмі крові та зменшення виразності жирового гепатозу, зниження артеріального тиску. Препарати ефективні як при глікемії натще, так і постпрандіальній глікемії. Екзенатид, діючи на ЦНС, знижує апетит і посилює відчуття ситості. Як наслідок спостерігається зменшення споживання їжі та зменшення маси тіла.

У практиці використовують наступні препарати групи (агоністи ГПП-1):

➤ **ЕКЗЕНАТИД (БАСТА)** на 50% відповідає людському ГПП-1, однак він є високо резистентним до інактивації ферментом ДПП-4. Екзенатид призначають по 5 мкг 2 рази на добу (перед сніданком та вечерею) підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча, протягом 4 тижнів, а потім доза збільшується до 10 мкг 2 рази на добу (після зменшення побічних ефектів). Хороший результат отримано при комбінації екзенатиду з метформіном, препаратами сульфанілсечовини або тіозолідиндіонів. Не рекомендовано застосовувати у вигляді монотерапії або у комбінації з інсуліном.

➤ **ЛПРАГЛУТИД (ВІКТОЗА)** стимулює вивільнення інсуліну з β -клітин тільки при підвищенні рівня глюкози у крові. Сприяє сповільненню евакуації їжі з шлунку. Початкова доза – 0,6 мг, далі – 1,2 та 1,8 мг 1 раз на добу, бажано в один і той самий час (титрування щотижня), підшкірно.

Побічна дія: диспепсичні явища - нудота, блювання є дозозалежними і з часом проходять.

Інгібітори (пригнічувачі) дипептидил-пептидази-4 (іДПП-4)

До групи препаратів-інгібіторів дипептидил-пептидази-4 (іДПП-4) належать ситагліптин (янувія - табл. 100 мг), саксагліптин (онгліза - табл. 2,5 та 5 мг), вілдагліптин (гальвус, гліптар, айгліп - табл. 50 мг). У пацієнтів хворих на цукровий діабет 2-го типу прийом однієї дози препаратів призводить до інгібування активності ферменту ДПП-4 протягом 24 годин, тому їх призначають один раз на добу. Ситагліптин повністю виділяється через нирки; його дозу слід зменшувати у пацієнтів з помірною та важкою нирковою недостатністю. Саксагліптин також виводиться через нирки, однак частково метаболізується у печінці. Доза зменшується тільки у пацієнтів з важкою нирковою недостатністю. Крім того, є комбіновані цукрознижуючі препарати: «Айглімет» (вілдагліптин та метформін), «Янумет» (ситагліптин та метформін), «Комбогліза XR» (саксагліптин та метформін).

Механізм дії:

Інгібітори ДПП-4 знижують метаболізм інкретинових гормонів (ГПП-1 та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду - ГІП), шляхом інгібування ферменту ДПП-4, який відщеплює 2 кінцеві амінокислоти і призводить до швидкої інактивації цих гастроінтестинальних гормонів. Рівень активних ГПП-1 та ГІП у плазмі крові після їди збільшується майже у 2 рази, що призводить до посилення першої фази секреції інсуліну, пригнічення секреції глюкагону у постпрандіальному періоді та до пригнічення продукції глюкози печінкою і посилення засвоєння глюкози на периферії. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу за наявності гіперглікемії ці зміни секреції інсуліну й глюкагону призводять до зниження рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) і зменшення концентрації глюкози у плазмі як натще так і після навантажувальної проби.

Таким чином, інгібітори ДПП-4 знижують як глікемію натще так і постпрандіальну глікемію. Ефект глюкозозалежний, що робить мінімальним ризик гіпоглікемії.

8. Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу іНЗКТ-2 (SGLT-2):

Механізм дії:

- **гіпоглікемічна дія** реалізується за рахунок пригнічення реабсорбції глюкози в ниркових каналцях та збільшення її екскреції з сечею за умови збереженої швидкості клубочкової фільтрації оскільки, незважаючи на наявність гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу, **реабсорбція відфільтрованої глюкози триває;**

- оскільки іНЗКТГ 2 знижують рівень глюкози через інсулінонезалежний спосіб дії, вони можуть застосовуватися **на будь-якій стадії ЦД 2 типу зокрема, при виснаженні бетаклітинного апарату підшлункової залози.**

Дапагліфлозин – механізм дії препарату полягає в інгібуванні натрій-залежного котранспортера глюкози 2-го типу, що призводить до зниження реабсорбції глюкози з клубочкового фільтрату в канальцях нирок, наслідком чого є збільшення виведення глюкози, а також натрію з сечею, що призводить до зниження концентрації глюкози в крові. Дапагліфлозин не порушує нормального вироблення ендогенної глюкози в організмі, діє незалежно від вироблення та дії інсуліну, та не пригнічує інші транспортери глюкози. Препарат також покращує якість життя, знижує ризик серцево-судинної недостатності, частоту загострень хвороби та частоту госпіталізації хворих, незалежно від наявності чи відсутності цукрового діабету. Враховуючи кардіопротекторний ефект ІНЗКТГ-2, на сучасному етапі відкриваються нові можливості для лікування хронічної серцевої недостатності.

Дапагліфлозин (Форксіга) випускається у вигляді таблеток по 0,005 і 0,01 г. Призначається 5-10 мг 1 раз на добу. Препарат може застосовуватися незалежно від прийому їжі.

Емпагліфлозин (Джардінс) випускається по 10 мг або 25 мг. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин 10 мг. 1 раз на добу та які мають $\text{pШКФ} \geq 60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ і потребують більш суворого глікемічного контролю, доза може бути збільшена до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг.

Канагліфлозин (Інвокана) рекомендована по 100 мг або 300 мг 1 раз на добу.

Ефективним є комбінований препарат Сінджарді, до складу якого входять емпагліфлозин (Джардінс) 12,5 мг та метформін 1000 мг.

Дані препарати можна використовувати як:

- а) монотерапію;
- б) в комбінації з метформіном, похідними сульфанілсечовини, і ДДП-4, інсуліном.

Алгоритм застосування ПЦП

ПЦП застосовують тоді, коли за допомогою дієти та фізичного навантаження не вдається досягнути компенсації цукрового діабету.

У осіб з нормальною масою тіла лікування ПЦП починають з СЦП у малих дозах. Поступово збільшують дозу до ефективної кожні 2-3 тижні. При відсутності ефекту призначають комбінацію СЦП з інсуліном. Комбінація двох СЦП або тривале їх застосування у максимальних дозах недоцільне. Якщо на тлі застосування СЦП порушується компенсація глікемії (зменшення маси тіла, гіперглікемія, кетоацидоз, зниження рівня С-пептиду), що є проявом недостатності інсуліну хворому показане призначення інсуліну. **В осіб з надмірною масою тіла (ІМТ більше 25),** ожирінням, лікування починають з призначення бігуанідів у невеликих дозах, які поступово збільшують до отримання клінічного ефекту. Монотерапія метформіном може знизити рі-

вень HbA_{1c} на 1,5-2%. При відсутності ефекту від монотерапії метформіном призначають комбінацію метформіна з сульфанілсечовинними препаратами або з препаратами групи агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (міметики інкретину, арГПП-1), інгібіторами дипептидил-пептидази-4 (гліптини, іДПП-4) чи інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу iНЗКТГ-2 (SGLT-2).

У хворих на ЦД 2 типу з ожирінням, які отримують інсулін, призначення метформіну сприятиме зменшенню інсулінорезистентності.

Раціональне застосування ПЦП дозволяє забезпечити достатній глікемічний контроль і запобігти розвитку тяжких ускладнень цукрового діабету.

1.3.4. Інсулінотерапія ЦД

Показання до інсулінотерапії:

- кетоацидоз, діабетична прекома, кома;
- важкі декомпенсовані форми діабету;
- цукровий діабет у дітей і підлітків;
- цукровий діабет з різким падінням ваги;
- при важкій фізичній праці;
- цукровий діабет у вагітних, у період лактації;
- травми (фізичні, психічні), операції та інші хірургічні втручання;
- наявність ускладнень (ангіопатії, нейропатії);
- супутні захворювання (печінки, нирок, серця, легень), інфекції;
- відсутність ефекту від лікування пероральними препаратами, вторинна сульфаніламідорезистентність.

Таблиця 1.12

Препарати інсуліну, які використовуються для лікування хворих на цукровий діабет

<i>Препарати інсуліну:</i>	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
<u>короткої дії:</u> (Монодар, Хумодар Р, Фармасулін Н, Актрапід НМ, Хумулін Р)	через 30 хв	через 1-3 год	5-6 год
аналоги інсуліну людини <u>ультракороткої дії:</u> Новорапід (Аспарт), Енайд-ра (Глулізин), Хумалог (Лізпро)	через 10-20 хв	через 0,5-2 год	3-4 год
<u>середньої тривалості дії:</u> (Монодар Б, Хумодар Б, Фармасулін ННР, Протафан НМ, Хумулін НПХ)	через 1-1,5 год	через 4-12 год	18-24 год

заздалегідь змішаний: (Хумодар К25, Фармасулін 30/70, Мікстард 30/70, Хумулін М3)	через 0,5-1 год	через 5-9 год	18-24 год
заздалегідь змішаний аналог інсуліну людини: (Новомікс 30, Хумалог Мікс К25)	через 10-20 хв	через 1-3 год 4-12 год	18-24 год
аналоги інсуліну людини тривалої дії: Лантус (Гларгін), Деглудек (Тресіба).	через 1 год	безпіковий	22-24 год
Левемір (Детемір)	через 2 год	через 10-14 год	16-24 год

Розрахунок дози інсуліну та методика його призначення

1. При вперше виявленому ІЗЦД початкова доза інсуліну 0,5 ОД на 1 кг «належної» маси тіла на добу. Більше 40 ОД інсуліну одноразово вводити не рекомендується. Для попередження гіпоглікемії через 15-30 хв після ін'єкції інсуліну треба поїсти. Добова доза інсуліну складає 0,3-0,8 ОД/кг/добу, а при декомпенсації – до 1 ОД/кг/добу.

2. За добовою глюкозурією на 3-5 г (4 г) глюкози, виділеної з сечею 1 од інсуліну.

Корекція дози інсуліну за хлібними одиницями. Для засвоєння 1 ХО необхідно 1-2 ОД інсуліну. Хворі вводять базальну дозу (30% від добової) інсуліну (продовжуваний інсулін), а інша частина («харчовий інсулін») вводиться перед кожним прийомом їжі з розрахунку на 1 ХО вранці 1,5 ОД інсуліну, а в обід і ввечері по 1,0 ОД простого інсуліну.

Розподіл добової дози проводять за глікемічним або глюкозуричним профілями.

ГЛІКЕМІЧНИЙ ПРОФІЛЬ – графік рівня глюкози у крові (глікемії), яка визначається через певні проміжки часу протягом доби при звичайному режимі фізичної активності, харчування (дієти), введення інсуліну або прийому пероральних цукрознижуючих препаратів. Глікемічний профіль є головним та найбільш інформативним показником стану вуглеводного обміну. Дослідження глікемії проводять не рідше як через 4 години, у тому числі вночі.

ГЛЮКОЗУРИЧНИЙ ПРОФІЛЬ – графік вмісту глюкози у сечі, який визначається за певні періоди доби. Найчастіше глюкозурію визначають у 4 порціях: 1 п. – від сніданку до обіду; 2 п. – від обіду до вечері; 3 п. – від вечері до 23.00; 4 п. – від 23.00 до сніданку. У кожній порції сечі визначають кількість та концентрацію глюкози, що дозволяє визначити втрату глюкози в грамах. Глюкозуричний профіль опосередковано відображає рівень глюкози у крові після основних прийомів їжі, дозволяє більш раціонально розподіли-

ти вуглеводи на кожний прийом їжі, визначити дозу інсуліну та час його введення і час або дозу цукрознижуючих таблетованих препаратів.

Якщо дослідити глікемічний профіль неможливо, то добову дозу інсуліну розподіляють за співвідношенням 2 : 3 : 2 : 1 або 3.5 : 2.5 : 3 : 1 виходячи з режиму харчування хворого. У подальшому корекція дози інсуліну за рівнем глікемії збільшуючи або зменшуючи її одноразове введення на 2-4 од. Загальноприйнятим є, 2/3 добової дози вводять у першу половину дня, а 1/3 – ввечері.

Для профілактики алергічних реакцій на інсулін при першому призначенні його вводять внутрішньошкірно на передній поверхні передпліччя 0.4 ОД інсуліну. Реакція вважається позитивною, якщо на місці введення через 20-30 хв виникає набряк, почервоніння або свербіж. Однак деколи можлива і сповільнена реакція, яка розвивається через 1-2 год.

Існує кілька схем введення інсуліну: простий інсулін (інсулін короткої тривалості дії) тричі на день, а о 22-23 год – інсулін середньої дії; вводити ранком інсулін тривалої дії 20-30% добової дози (базисний інсулін) і тричі вводити інсулін короткої дії; вводити інсулін продовженої дії двічі на день: зранку 2/3 дози і ввечері 1/3 дози та інші; інтенсифікована інсулінотерапія: базисну дозу (30%) пролонгованого інсуліну вводять ввечері, вдень перед кожним вживанням їжі (3-5 разів) вводять інсулін короткої дії залежно від кількості вуглеводів. Інтенсифікована інсулінотерапія дозволяє досягнути стійкої компенсації і зменшує кількість ускладнень ЦД, однак збільшує ризик розхвиту гіпоглікемії. Конкретна схема підбирається хворому виходячи з глікемічного профілю, режиму харчування та життя. Слід пам'ятати, що 1 ОД інсуліну забезпечує засвоєння 10 г (40 ккал) харчових вуглеводів, 50 г (200 ккал) білка і знижує глікемію на 2 ммоль/л (36 мг%).

Використовувані інсуліни відрізняються за тривалістю дії (короткої дії, середньої та тривалої), ступенем очистки (сучасні монокомпонентні інсуліни містять 10 ppm – молекул проінсуліну на 1 млн молекул інсуліну), походженням: свинячі (відрізняються від людського однією амінокислотою), людські (створені методом генної інженерії). 1 біологічна одиниця інсуліну (ОД) – кількість препарату, яка у кролика вагою 2 кг знижує за 4 год. глікемію на 1.4 ммоль/л (25 мг%) = 0.04082 мг кристалічного інсуліну. Для продовження дії інсуліну і його стабілізації у молекулу інсуліну включають цинк або білок протамін. В Україні з 2006 р. використовують інсуліни 100 ОД в 1 мл і для їх введення необхідно використовувати відповідні шприци. Окрім звичайних шприців, для введення інсуліну використовують спеціальні шприц-ручки, в які поміщають спеціальні флакончики (картриджі) з концентрованим інсуліном (100 ОД/мл) короткої або тривалої дії. Випускають також стандартні комбіновані (змішані) препарати інсуліну: хумодар К25-25% простого інсуліну і 75% протамін-інсуліну, мікстард – 30% актрапиду і 70% протафану, фармасулін Н 30/70.

Останнім часом застосовують нові препарати інсуліну – аналоги людського інсуліну. Це інсуліни ультракороткої дії Хумалог, Новорапід, Епайдра, які починають діяти через 10-15 хв. після введення і триває 2-3 год. та інсулін

тривалої (24 год) дії Гларгін (Лантус), який не має піку дії. Ці препарати успішно застосовуються при інтенсифікованій інсулінотерапії: із добової дози вводять 20-30% інсуліну продовженої дії, а інсулін короткої дії вводять перед кожним прийомом їжі залежно від глікемії та кількості спожитих вуглеводів.

У випадку декомпенсації (кетозацидозу), операції або інтеркурентного захворювання хворих з лікування пролонгованим інсуліном переводять на лікування інсуліном короткої дії.

Розроблені комбінації інсуліну і пероральних цукрознижуючих засобів:

препарат «Соліква» – комбінація інсуліну гларгін (аналог базального інсуліну) та ліксисенатиду (агоніст рецепторів до глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1));

препарат «Ксалтофай» – комбінація інсуліну деглюдек (аналог інсуліну тривалої дії) та ліраглутиду (агоніст рецепторів до глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1)), призначаються для лікування цукрового діабету 2-го типу у складних пацієнтів, які отримують базальний інсулін і не досягають контролю глікемії. Ці препарати покращують глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2-го типу та зменшують ризик розвитку гіпоглікемії та збільшення маси тіла.

Ускладнення інсулінотерапії можуть виникати при тривалому лікуванні пацієнтів хворих на ЦД:

- **гіпоглікемія** – важкість її може бути від легких проявів до розвитку гіпоглікемічної коми. Причини: передозування інсуліном, порушення режиму харчування, фізичне навантаження тощо. Небезпека гіпоглікемічних станів: може настати раптова смерть (особливо при судинних ураженнях серця або мозку), при частих гіпоглікеміях – порушення психіки, пам'яті, зниження інтелекту. Лікування: при легких проявах – з'їсти білого хліба, печива, цукру, варення, меду тощо; при важких – 40% розчин глюкози до відновлення свідомості, п/ш 1 мг глюкагону. Профілактика: при лабільному перебігу допускати незначну глюкозурію та гіперглікемію, своєчасна корекція дози інсуліну, притримуватися режиму харчування та роботи;

- **інсулінорезистентність** – зниження або повна відсутність чутливості органів і тканин до інсуліну. Може бути легкою (добова доза інсуліну 80-120 ОД), середньої важкості (120-200 ОД) та важкого ступеню (доза понад 200 ОД); гострою (тимчасовою) та хронічною (тривалою). Причини: зниження кількості та чутливості рецепторів до інсуліну на тканинах, наявність антитіл до інсулінових рецепторів або до інсуліну, посилений розпад інсуліну під впливом протеолітичних ферментів. Вона може виникати при інтеркурентних інфекціях, підвищеній продукції контрінсулярних гормонів (при токсичному зобові, гіперкортицизмі, акромегалії тощо). Лікування: санація вогнищ інфекції, нормалізація маси тіла (при ожирінні), заміна одного виду інсуліну на інший (краще простий людський), поєднання з пероральними цукрознижуючими препаратами, антигістамінними препаратами, глюкокортикоїдами;

- **інсулінові ліподистрофії** – атрофія або гіпертрофія підшкірної жирової клітковини у місцях введення інсуліну, частіше при призначенні пролонгованого (протамін-цинк) інсуліну. Виникають частіше у жінок, не залежать від віку, дози інсуліну. Причини: алергічна реакція на чужорідний білок (майже відсутні при використанні людських інсулінів), травматизація мілких гілочок нервів з розвитком нейротрофічних порушень. Лікування: обколювання ділянки ліподистрофії сумішшю інсуліну (краще людського) з 0.5% новокаїном. Профілактика: чергувати місця введення інсуліну, зменшити травматичну дію подразнюючих факторів на місце введення інсуліну;

- **алергія до інсуліну** – може бути негайною (через 10-30 хв, після введення інсуліну) і сповільненою (через добу), місцевою (еритема, папула, які сверблять, помірно болюче затвердіння на місці введення інсуліну) або загальною (генералізована кропивниця, гіпертермія з ознобом, біль в суглобах, диспепсія, ерозії слизових). Рідко може виникнути анафілактичний шок. Лікування: замінити інсулін на інший (краще людський), протигістамінні препарати (супрастин, піпольфен, 10% кальцію хлорид тощо), глюкокортикостероїди. Десенсибілізація малими дозами інсуліну – починають з 0.001 ОД у 0.1 мл, через 30 хв. вводять дозу 0.002 ОД, потім 0.004 ОД поступово збільшуючи до 1-2 ОД протягом 3-4 днів. При виникненні алергічної реакції дозу не збільшують, а наступного дня вводять у тій же дозі. Якщо реакція зберігається, десенсибілізацію проводять кип'яченим інсуліном (флакон кип'ятять 5-6 хв на водяній бані), який потім замінюють на звичайний. Одночасно проводять загальну десенсибілізуючу терапію. При легких місцевих алергіях до отримання нового інсуліну можна вводити інсулін у суміші з мікродозами (до 1 мг) гідрокортизону;

- **синдром хронічного передозування інсуліну (синдром Сомоджі)** – синдром постгіпоглікемічної гіперглікемії. Клінічні прояви: а) широкі коливання глюкозурії і кетонових тіл у сечі; б) значні коливання глікемії з частими нічними гіпоглікеміями; в) компенсація перебігу при зниженні дози інсуліну; г) збільшення маси тіла, не зважаючи на високу гіперглікемію; д) погане самопочуття, зниження працездатності; е) у нічній порції сечі (при дослідженні глюкозуричного профілю) цукор відсутній, а в інших ацетонурія при незначній глюкозурії. Причини: недотримання режиму харчування, одноразове введення інсуліну тривалої дії, гіподинамія, поганий контроль за перебігом ЦД та неправильна оцінка результатів глікемії, глюкозурії, кетонурії. Патогенез: внаслідок завищення дози інсуліну виникає гіпоглікемія, яка веде до підвищення активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та симпатoadреналової систем, що веде до гіперпродукції гормонів, які посилюють ліполіз і сприяють кетогенезу і розвитку гіперглікемії. Лікування: зменшити дозу інсуліну (нічного) на 10 - 20%. Профілактика: систематичний контроль та самоконтроль за перебігом ЦД, помірна фізична активність;

- **інсуліновий набряк** – інколи спостерігається у хворих при недостатній компенсації ЦД після початку інсулінотерапії і проходить через кілька тижнів без лікування. Причини: дія інсуліну на нирки, яка веде до посилен-

ної реабсорбції натрію; затримка натрію і води пов'язана з корекцією зниженого внаслідок глюкозурії і поліурії об'єму рідини. Набряк посилюється при наявності нейропатії. Для прискорення зникнення набряку можна використати салуретики;

- **порушення рефракції** (інсулінова пресбіопія) – перехідні порушення рефракції. Причини: значні коливання глікемії при лабільному перебігу ЦД; зниження глікемії, після початку інсулінотерапії. Зміни фізичних властивостей кристалика, внаслідок затримки у ньому води, ведуть до порушення акомодатії. Проходить після нормалізації обміну речовин;

- **інсулінова шкірна гіперестезія** – виникає внаслідок пошкодження нервових закінчень у шкірі голками, інсуліном й можливо, консервантом (фенолом). Клініка: болючість при надавлюванні у місцях введення інсуліну, деколи стійка гіпералгезія. Лікування: правильно вводити інсулін.

Загальним для профілактики і лікування ускладнень інсулінотерапії є використання високоочищених монокомпонентних інсулінів. При використанні людського інсуліну відмічається зменшення кількості і виразності ускладнень, у першу чергу ліподистрофій, алергій, інсулінорезистентності і досягнення клінічного ефекту меншими дозами.

Фактори, які впливають на дію інсуліну:

- кровопостачання підшкірної ділянки: глибина ін'єкції, мікроциркуляція, температура шкіри (при підвищенні температури всмоктування швидше);
- місце введення – найшвидша і найкоротша дія при введенні у живіт біля пупка (епігастрій); повільна і продовжена – у жирову тканину стегна;
- доза інсуліну – при малій дозі дія короткочасна;
- шкірні імунні реакції, дія антитіл до інсуліну: сповільнення і зниження дії інсуліну.

Інсулінотерапія при операціях, пологах:

При планових операціях у передопераційному періоді необхідно досягнути максимальної компенсації порушених обмінних процесів. Операції необхідно проводити при глікемії до 10-11 ммоль/л і глюкозурії до 5% вуглеводної цінності їжі. При гнійних захворюваннях хірургічне втручання можна проводити і при більшій глікемії, оскільки досягнути компенсації через виразну інсулінорезистентність і інтоксикацію важко, а ліквідація вогнища інфекції сприяє швидкій компенсації.

Хворих на ЦД перед операцією переводять на лікування простим інсуліном (інсуліни короткої тривалості дії), за винятком втручань у хворих з компенсованим перебігом ІНЦД коли вони не змінюють режим харчування («малі» операції на шкірі, очах тощо). Перед операцією ввечері дозу інсуліну зменшують на 50%, а ранком перед операцією, якщо глікемія менше 8.3 ммоль/л інсулін не вводять, якщо більше – вводять ½ ранкової дози. Глікемію визначають перед операцією, кожні 0.5-1 год за час операції, через 1-2 год після операції, потім через 2-3 год і через 6-8 годин. Дозу інсуліну корегують за рівнем глікемії: на кожні 0.5 ммоль/л понад 8 ммоль/л дають

1 ОД інсуліну. Через 3- 4 дні після операції при нормалізації режиму переходять на звичайну дозу інсуліну.

При проведенні **екстренної операції** у хворих на ЦД компенсацію діабету проводять під час операції. При кетозі лікування йде як кетоацидотичної коми.

Вагітні, хворі на ЦД отримують простий інсулін (краще аналог інсуліну короткої дії – *Новорapid (Аспарт), Епайдра (Глулізин), Хумалог (Лізпро)*). З початком пологів дозу інсуліну підшкірно зменшують до $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{4}$, а потім корегують за рівнем глікемії і вводять внутрішньовенно краплинно 1-2 од/год з 5% глюкозою. Глікемію визначають відразу після пологів, через 2 - 3 год, потім кожні 6-8 годин. Доза інсуліну перші 2-3 дні зменшується, а потім стає такою, як до вагітності.

1.4. НАВЧАННЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Навчання – важлива частина допомоги хворим на ЦД. Особливістю лікування ЦД є те, що пацієнти повинні пожиттєво проводити складну замісну терапію й самі приймати рішення щодо її зміни у певних ситуаціях. Однією з основних цілей навчання хворих на ЦД є формування мотивації та нових психологічних установок. У хворих, які пройшли навчання спостерігається зменшення клінічних проявів ЦД: покращуються показники метаболічного контролю (глікемія, рівень HbA1c, ліпідів у крові), зменшується частота ускладнень. Вказаний позитивний вплив сприяє покращенню медико-соціального стану хворих на ЦД – покращується «якість життя», змінюється ставлення до власного стану, вибору професії, планування сім'ї.

Програма навчання повинна мати практичне спрямування та відповідати принципу «розумної достатності». Інформаційна перевантаженість програми веде до зниження уваги хворих та ефективності їх навчання. Важливою складовою є зворотній зв'язок – реакція самих хворих на навчання. Рекомендації слід давати не у формі жорстких обмежень, а у напрямку пошуку шляхів забезпечення належної якості життя.

При організації навчання слід дотримуватися кількох принципів:

- розробити «структуровану» програму навчання й підготовки медичного персоналу;
- вибрати: а) адекватну форму навчання – група не більше 6-7 осіб економічне, (можлива психологічна підтримка хворих) та індивідуальне навчання тощо;
- б) модель навчання – амбулаторне навчання або в стаціонарі;
- забезпечити хворих навчальною та методичною літературою відповідно до форми навчання;
- навчання повинно мати практичну спрямованість і формувати певну мотивацію (методика самоконтролю рівня глікемії, необхідність компенсації обміну речовин – нормоглікемія зменшує частоту ускладнень, методика інсулінотерапії, профілактика ураження нижніх кінцівок тощо);

- навчити хворих раціонально використовувати наявні ресурси: раціональна та лібералізована дієтотерапія, адекватний режим, застосування високоефективних препаратів окупиться зменшенням кількості та виразності ускладнень у майбутньому.

1.5 МЕДИКО-СОЦІАЛЬНА ЕКСПЕРТИЗА У ХВОРИХ НА ЦД

Цукровий діабет на сьогодні є довічним прогресуючим захворюванням. Медико-соціальна експертиза хворих на цукровий діабет є складовою комплексного вирішення професійної та соціальної адаптації пацієнтів. Тривалість життя хворих на діабет та їхня працездатність залежать від багатьох факторів. Своєчасне виявлення та корекція порушень мають позитивний вплив на соціальний статус хворого. ЦД впливає на працездатність хворого і прогноз буде залежати від наявності та виразності ускладнень, у першу чергу, з боку серцево-судинної системи.

За ЦД легкого ступеню та середньої важкості при відсутності уражень та порушення функції внутрішніх органів хворі працездатні. При початкових явищах ангіопатій хворому може встановлюватися ІІІ група інвалідності, якщо у нього є протипокази до професійної діяльності. Так, порушення зору, схильність до гіпоглікемій є протипоказами для роботи водіями, машиністами, пілотами, роботи на конвеєрі з рухомими механізмами тощо. Хворі потребують раціонального працевлаштування: слід уникати психологічних та фізичних перевантажень, роботи у нічний час, при несприятливих погодних та екологічних умовах тощо.

Хворим на важку форму ЦД при виразних проявах ураження судин та ускладненнях з боку внутрішніх органів (часті декомпенсації, ретинопатії ІІ-ІІІ ст., нефропатії у стадії протеїнурії, ураження нервової системи тощо) встановлюють ІІ групу інвалідності. Протипоказана робота, що вимагає постійної та виразної напруженості.

І група інвалідності встановлюється хворим з важкими ускладненнями (ретинопатія ІІІ ст., нефропатія в уремичній стадії, важка нейропатія, схильність до гіпоглікемій тощо). Ці хворі потребують сторонньої допомоги.

Особливе значення має професійна орієнтація пацієнтів молодого віку. Вибрана професія не повинна вести до порушення режиму лікування. Хворим слід уникати професій, пов'язаних з важкими психічними та фізичними навантаженнями. Необхідно рекомендувати професію, яка буде сприяти дотриманню раціонального режиму праці та відпочинку, харчування та лікування.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Гормони панкреатичних ostrivkiv, їх біологічна дія. Фізіологія та патологія обміну речовин.
2. Визначення поняття хвороби «цукровий діабет». Епідеміологія та фактори ризику цукрового діабету.
3. Причини та механізми розвитку цукрового діабету 1 типу. Генетичні та автоімунні механізми.
4. Причини та механізми розвитку цукрового діабету 2 типу. Поняття про абсолютну і відносну інсулінову недостатність, інсулінорезистентність.
5. Раннє виявлення цукрового діабету. Методи масового обстеження населення. Стандартний тест толерантності до глюкози (СТТГ): показання, методика проведення, клінічна оцінка результатів проби.
6. Профілактика та основні принципи диспансеризації хворих на ЦД.
7. Класифікація цукрового діабету.
8. Порушення толерантності до вуглеводів (латентний цукровий діабет).
9. Клініка цукрового діабету. Патогенез основних симптомів.
10. Клініко-лабораторні критерії ступеню важкості і компенсації цукрового діабету.
11. Диференціальний діагноз цукрового діабету (ЦД 1 типу, ЦД 2 типу, інші гіперглікемії і глюкозурії).
12. Особливості перебігу цукрового діабету у дітей та осіб похилого віку.
13. Діабетична дерматопатія, остеоартропатія, катаракта: етіопатогенез, діагностика, клініка.
14. Діабетична нейропатія: етіопатогенез, класифікація, клініка, лікування.
15. Ураження серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет: атеросклероз, гіпертонічна хвороба, ІХС та інфаркт міокарда – діагностика і особливості перебігу
16. Діабетична мікроангіопатія: етіопатогенез, класифікація, ступені важкості діабетичної нефропатії, ретинопатії.
17. Ангіопатія нижніх кінцівок. Диференціальний діагноз із іншими судинними ураженнями. Діабетична стопа: визначення, класифікація, діагностика, профілактика.
18. Принципи і напрями патогенетичної терапії ангіопатій у хворих на цукровий діабет.
19. Ураження внутрішніх органів (шлунково-кишкового тракту, легенів) та особливості їх перебігу у хворих на цукровий діабет.
20. Діабет і вагітність: тактика ведення, профілактика ускладнень у матері і плоду.
21. Основні методи та принципи лікування цукрового діабету. Показання до призначення та методика проведення дієтотерапії. Необхідність досягнення та підтримки компенсації обміну речовин.
22. Харчування хворих на цукровий діабет: енергетична цінність та хімічний склад їжі, харчові волокна, режим харчування. Їх лікувальне значення. Замінники цукру.

23. Розрахунок добового раціону, енерговитрат. Поняття про належну масу тіла. Формула Брока, індекс маси тіла. Принцип заміни продуктів, хлібна одиниця. Глікемічний індекс.
24. Фітотерапія хворих на цукровий діабет: показання до призначення, методика проведення, індивідуалізоване призначення зборів рослин хворим на цукровий діабет.
25. Фізіотерапія, ЛФК та дозоване фізичне навантаження у комплексі лікування хворих на цукровий діабет.
26. Класифікація пероральних цукрознижуючих засобів. Механізм дії, показання і протипоказання до призначення сульфаніламідних цукрознижувальних препаратів. Побічна дія і ускладнення при терапії ними. Поняття про сульфаніламідорезистентність. Особливості дії окремих препаратів, дозування.
27. Бігуаніди. Механізм дії, показання та протипоказання до призначення бігуанідів. Побічна дія.
28. Препарати, які зменшують всмоктування глюкози у кишечнику, препарати, які посилюють постпрандіальну секрецію інсуліну та препарати, які посилюють засвоєння глюкози у тканинах. Особливості їх дії та застосування.
29. Інсулінотерапія хворих на цукровий діабет: показання до інсулінотерапії, розрахунок добової дози та розподіл її протягом доби.
30. Препарати інсуліну, характеристика окремих груп (початок, максимум, тривалість дії). Інтенсифікована та традиційна інсулінотерапія, методика проведення.
31. Інсулінотерапія хворих на цукровий діабет при хірургічній патології, пологах.
32. Ускладнення інсулінотерапії: прояви, профілактика, лікування.
33. Класифікація коматозних станів у хворих на цукровий діабет.
34. Причини і патогенез розвитку коматозних станів.
35. Клініка і діагностика кетоацидотичної, гіперосмолярної і лактацидемічної ком.
36. Гіпоглікемічні стани, їх причини і передвісники. Небезпека частих гіпоглікемій. Клініка і діагностика гіпоглікемічної коми.
37. Диференціальний діагноз коматозних станів у хворих на цукровий діабет. Терапевтична тактика при важкості діагнозу.
38. Невідкладна терапія коматозних станів у хворих на цукровий діабет.

РОЗДІЛ 2

ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ТА ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

2.1. АНАТОМІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ЩЗ), СИНТЕЗ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ ТА ЇХ БІОЛОГІЧНА ДІЯ. РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЙ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Щитоподібна залоза (glandula thyroidea) складається з двох часток і перешийка між ними. Перешийок ЩЗ розміщений на рівні III-IV кільця трахеї, частки – по боках щитоподібного хряща і нижнім полюсом опускаються до V-VI кільця трахеї. Маса щитоподібної залози 25-30 г. Гістологічно ЩЗ складається з фолікулів, заповнених колоїдом, який, містить тиреоглобулін, до складу якого входять гормони ЩЗ, амінокислоти, ДНК і РНК. Колоїд містить 95% йоду, виявленого у ЩЗ. Кровопостачання щитоподібної залози здійснюють чотири артерії (дві верхні і дві нижні), які постачають 56 мл крові на 10 г тканини за 1 хв. (кровопостачання нирки 15 мл. м'язів – 1,2 мл). Іннервація здійснюється симпатичними та парасимпатичними нервами.

Гормон ЩЗ тироксин відкритий у 1915 р. (Kendall), синтезований у 1927 р. (Harrington, Barder), трийодтиронін синтезований у 1951 р. (Gross, Pitt, Rivers); тиреотропний гормон відкрили в 1965 р. (Odell, Wilson, Paul). Синтез тиреоїдних гормонів проходить у тиреоциті. Оскільки тиреоїдні гормони містять йод, щоденна потреба людини в йоді становить близько 150 мкг. У процесі біосинтезу тиреоїдних гормонів виділяють чотири етапи:

- включення йоду у щитоподібну залозу;
- органіфікація йоду;
- процес конденсації гормонів;
- вивільнення (секреція) гормонів.

Всмоктаний у кишці йод в формі йодиду з плином крові потрапляє у ЩЗ і через мембрану надходить у тироцит, а також інші клітини (окрім ЩЗ, нагромаджувати йод можуть молочні та слинні залози, слизова шлунка). Нагромадження йоду в ЩЗ відбувається зі швидкістю 2 мкг/год проти хімічного та електричного градієнта – внутрішньоклітинна концентрація йоду в 25-50 разів перевищує його вміст у плазмі. Кількість йоду в ЩЗ становить 600 мкг на 1 г залози. При надлишку надходження йодидів може спостерігатися **ефект Вольфа-Чайкова**: тимчасове пригнічення транспорту йодидів фармакологічними дозами йоду.

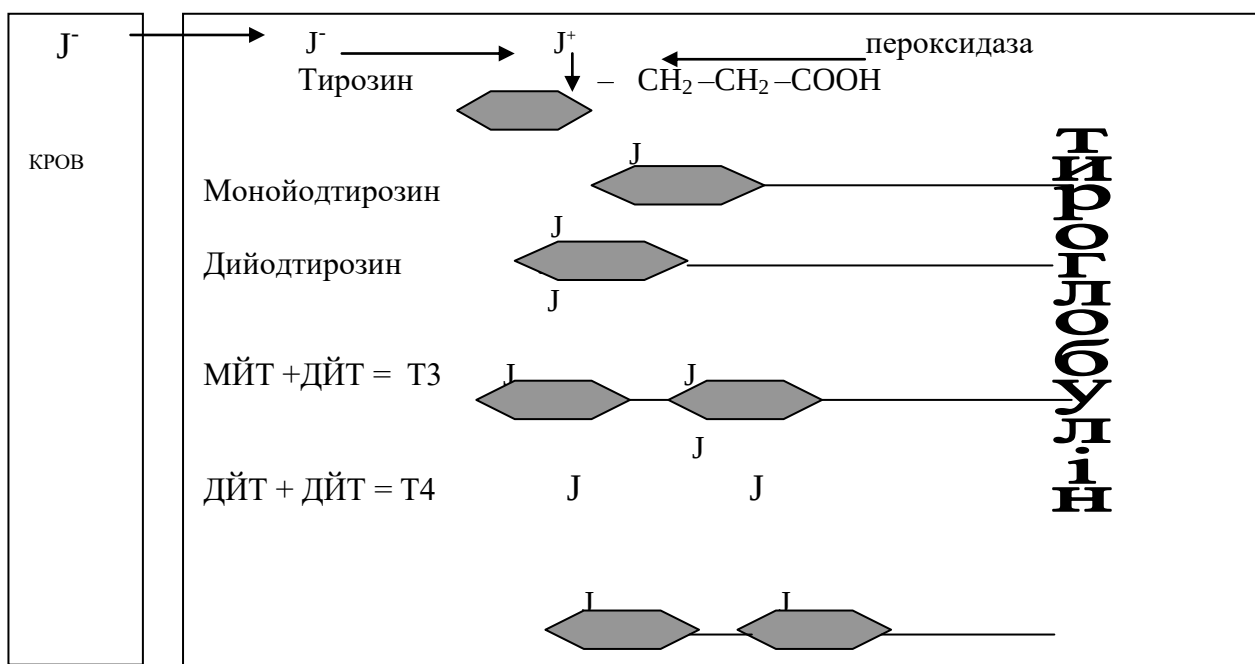
На етапі органіфікації у фолікулі йод під впливом пероксидази окисляється до активної форми і приєднується до залишку амінокислоти тирозину (схема 2.1). На наступному етапі відбувається **конденсація** монойодтирозину (МЙТ) і дийодтирозину (ДЙТ) з утворенням трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4). За добу утворюється 80-100 мкг T_4 і 4-6 мкг T_3 . Вивільнення гормонів у кров відбувається під впливом тиротропіну, який стимулює активність про-

теаз. Під впливом протеаз відбувається гідроліз тироглобуліну, з якого вивільнюється T_4 і T_3 . У крові гормони з'єднуються з білками і циркулюють у вигляді білковозв'язаного йоду (БЗЙ), у якому T_4 і T_3 знаходяться у співвідношенні 7:1. У вільному стані у крові лише 0.04% T_4 і 0.4% T_3 . Біологічна дія тироїдних гормонів здійснюється за рахунок T_3 , який у 4-5 разів активніший за T_4 . У периферійних тканинах шляхом дейодування (за участю дейодаз) з T_4 утворюється 80% T_3 і тільки 20% його утворюється у ЩЗ. Спорідненість рецепторів до T_3 у 10 разів більша ніж до T_4 . При відщепленні атому йоду у 5' положенні утворюється T_3 , а у положенні 5-реверсивний (зворотній) T_3 (р T_3).

Схема 2.1

СХЕМА СИНТЕЗУ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

Тироцит



Регуляція синтезу тиреоїдних гормонів здійснюється гіпофізом та гіпоталамусом за принципом зворотного зв'язку: при надлишку тиреоїдних гормонів продукція ТТГ гіпофізом зменшується, а при їх нестачі – збільшується. Функція гіпофізу знаходиться під контролем гіпоталамусу: нестача тиреоїдних гормонів стимулює продукцію тироліберину (ТТРГ), який, у свою чергу, стимулює тиротропну функцію гіпофізу і навпаки, надлишок їх пригнічує активність гіпоталамусу. Через гіпоталамус здійснюється і нервова регуляція функції гіпофізу: норадренергічна система стимулює продукцію ТТРГ, а серотонінергічна – пригнічує. Максимальна секреція ТРГ вранці, а мінімальна – опівночі.

В ембріогенезі ЩЗ у плода формується на 12 тижні вагітності і з цього часу активно поглинає йод з крові матері і утворює гормони. Гормони матері через плацентарний бар'єр майже не надходять. Після народження у дитини може спостерігатися підвищений рівень ТТГ, який нормалізується за кілька днів.

Біологічна дія тиреоїдних гормонів наведена у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

ФІЗІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

<i>Метаболічні процеси, органи, тканини</i>	<i>Характер впливу тиреоїдних гормонів</i>
споживання тканинами кисню, продукція тепла	значно підвищують енергетичний (основний) обмін (виражений калоригенний ефект)
білковий обмін	у фізіологічних кількостях стимулюють синтез білка
вуглеводний обмін	стимулюють всмоктування вуглеводів у кишечнику, споживання глюкози клітинами, глюконеогенез і глікогеноліз у печінці, підвищують глікемію
жировий обмін	стимулюють синтез холестерину, але одночасно посилюють його катаболізм і виведення з жовчю, що знижує холестеринемію, стимулюють ліполіз і окислення жирних кислот
ріст і дозрівання кісток	стимулюють ріст, сприяють прояву анаболічного ростового ефекту СТГ та інсуліну, сприяють дозріванню і диференціюванню кісток
обмін вітамінів	сприяють синтезу вітаміну А із провітаміну
активність ферментів	посилюють активність ферментів (дегідрогеназ, НАД)
гемопоез	стимулюють всмоктування в кишечнику вітаміну В ₁₂ і еритропоез
центральна нервова система	забезпечують нормальне дозрівання і диференціювання головного мозку
інші органи і системи	стимулюють ріст, розвиток й диференціацію усіх органів і тканин
кишечник	стимулюють моторну функцію
статеві залози	забезпечують необхідні функції для нормального розвитку статевих залоз і продукції статевих гормонів

2.2. КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЗ МЕТОДИ ДІАГНОСТИКИ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЗ (ЛАБОРАТОРНІ ТА РАДІОІЗОТОПНІ, ФУНКЦІОНАЛЬНА ДІАГНОСТИКА)

При розгляді патології ЩЗ доцільно використовувати термінологію:

ЗОБ – збільшення ЩЗ.

ТИРЕОТОКСИКОЗ – синдром, спричинений стійким і тривалим надлишком у організмі гормонів ЩЗ, розвивається при різних захворюваннях та патологічних станах.

ГІПОТИРЕОЗ – синдром, спричинений тривалою і стійкою нестачею гормонів ЩЗ у організмі або зниженням їх біологічного ефекту на тканинному рівні.

2.2.1. Класифікація захворювань ЩЗ

➤ Класифікація захворювань щитоподібної залози

1. Ендемічний зоб (воло) – з поділом:

- а) за ступенем збільшення щитоподібної залози;
- б) за формою – дифузний, вузловий, змішаний;
- в) за функцією – еутиреоїдний, гіпотиреоїдний, гіпертиреоїдний.

2. Спорадичний зоб – з поділом за ступенем збільшення, формою та функцією.

3. Дифузний токсичний зоб (хвороба Базедова, Грейвса, Перрі тощо) за поділом:

- а) за ступенем зобу;
- б) за важкістю тиреотоксикозу – легкий, середньої важкості, важкий.

4. Гіпотиреоз – за поділом:

- а) за важкістю – легкий, середньої важкості, важкий;
- б) за компенсацією – компенсований, субкомпенсований, декомпенсований.

5. Токсична аденома (вузловий токс. зоб, хвороба Плюмера) за поділом:

- а) за величиною зоба;
 - б) за важкістю тиреотоксикозу.
6. Пухлини щитоподібної залози:
- а) доброякісні, злоякісні;
 - б) епітеліальні, неепітеліальні, змішані;
 - в) первинні, вторинні (метастатичні);
 - г) некласифіковані пухлини, пухлиноподібні стани.

7. Запальні захворювання:

- а) тиреоїдит гострий (гнійний, негнійний);
- б) тиреоїдит підгострий (де Кервена);
- в) тиреоїдит фіброзний (зоб Ріделя);
- г) автоімунний тиреоїдит (лімфоматозний, зоб Гашимото);
- д) специфічні тиреоїдити (туберкульозний, сифілітичний тощо).

8. Природжені аномалії щитоподібної залози:

- а) аплазія, гіпоплазія (гіпотиреоз);
- б) ектопія (аберантний зоб);
- в) незарощення язиково-щитоподібного протоку (кісти, нориці тощо).

9. Травми щитоподібної залози – відкриті, закриті.

➤ КЛАСИФІКАЦІЯ СТУПЕНЯ ЗБІЛЬШЕННЯ ЩЗ (за ВООЗ, 1986 р.)

0 ст. – залоза не пальпується або об'єм її часток не перевищує розмірів кінцевої фаланги великого пальця пацієнта;

I А ст. – залоза пальпується, об'єм її часток більший за розміри кінцевої фаланги великого пальця пацієнта, але вона не візуалізується;

I Б ст. – залоза чітко пальпується і візуалізується при відхиленні голови назад;

II ст. – залоза визначається візуально при нормальному положенні голови;

III ст. – залоза візуалізується на віддалі, великий зоб.

Величина ЩЗ за даними УЗД у дорослих у см³ (рекомендації ВООЗ):
ЩЗ 0 ст. – у жінок до 18; у чоловіків до 25;
ЩЗ I ст. – до 35;
ЩЗ II ст. – 35-50;
ЩЗ III ст. – 50 -100 і вище.

2.2.2. Методи діагностики захворювань ЩЗ (лабораторні та радіоізотопні, функціональна діагностика)

1. Визначення рівня тиреоїдних гормонів у крові (тироксину – Т₄ і трийодтироніну – Т₃).
2. Визначення функціональної активності ЩЗ: поглинання J¹³¹.
3. Визначення антитіл до різних компонентів ЩЗ: тиреоглобуліну (АТТГ, 90-98% у хворих на АІТ, 20-30% у хворих на ДТЗ); тиреопероксидази (АТПО, 95% у хворих на АІТ, 85% у хворих на ДТЗ); до мікросомальної фракції тироцитів (антимікросомальні антитіла, АМС, 95% у хворих на АІТ, 70% у хворих на ДТЗ), до рецепторів тиреотропного гормону (АТрТТГ, 95% у хворих на ДТЗ). Визначення анатомічної і гістологічної структури ЩЗ: сканування ЩЗ з радіойодом або технецієм, УЗД, біопсія ЩЗ, ангіографія, комп'ютерна та ядерно-магнітна томографія.

Діагностичні проби:

Проба з тиреоліберином

Показання: диференціальний діагноз первинного і вторинного гіпотиреозу, субклінічного тиреотоксикозу.

Методика проведення: внутрішньовенно вводять 200-500 мкг ТРГ. Рівень ТТГ, Т₄ і Т₃ визначають у крові до і після проби: через 30 хв визначають рівень ТТГ, а через 4 год - рівень Т₄ і Т₃.

Оцінка проби: у здорових рівень ТТГ на 30 хв збільшується у 3-5 разів (на 10-30 мкОД/мл); при первинному гіпотиреозі рівень ТТГ підвищується у 20-25 разів; у хворих на ДТЗ рівень ТТГ не змінюється або субнормальний; рівень Т₄ і Т₃ через 4 год підвищується (Т₃ на 70%)

**Показники функціонального стану щитоподібної
залози в нормі та при її патології**

<i>Показник</i>	<i>Норма</i>	<i>ДТЗ</i>	<i>Гіпотиреоз</i>
Тиреотропін (ТТГ, TSH)	0,4-4,0 мОД/л	знижений	підвищений при первин- ному, зни- жений при вторинному
загальний тироксин (Т ₄) в крові (радіоімунний метод)	60-140 нмоль/л	підвищений	знижений
вільний тироксин в крові	12-25 пмоль/л	підвищений	знижений
загальний трийодтиронін (Т ₃) в крові (радіоімунний метод)	0,9-2,8 нмоль/л	підвищений	знижений
вільний трийодтиронін в крові	4-7,8 пмоль/л	підвищений	знижений
зв'язаний з білками йод (ЗБЙ)	135-670 нмоль/л	підвищений	знижений
поглинання ¹³¹ J через 2 год через 4 год через 24 год	5-18%; 12-20%; 35-40%	підвищене	знижене
холестерин сироватки крові	3,9-5,2 моль/л	знижений	підвищений
тироксинзв'язуючий глобулін крові (ТЗГ)	0,24-0,4 мкмоль/л	знижений	підвищений
час ахілового рефлексу	280±20 мс	зменшений	збільшений

**2.3. ЙОДОДЕФІЦИТНІ СТАНИ: ЕНДЕМІЧНИЙ
ТА СПОРАДИЧНИЙ ЗОБ (ПРОСТИЙ НЕТОКСИЧНИЙ ЗОБ)**

За даними, наведеними на XIII-му міжнародному конгресі тиреоїдологів (Буенос-Айрес, листопад 2005 р.), у регіонах із нестачею йоду проживає при-наймні 1,572 млрд людей (майже 30% населення планети) із значним ризи-ком розвитку йододефіцитних захворювань. У 655 млн діагностується зоб, а у 11,2 млн – ендемічний кретинізм, ще в багатьох мільйонів людей спостері-гаються легші психомоторні порушення. Як бачимо, йододефіцитні розлади -одні з найпоширеніших неінфекційних захворювань людини.

Досвід профілактики йододефіцитних захворювань, нагромаджений впродовж багатьох десятиліть, сьогодні можна використовувати на популя-ційному, груповому та індивідуальному рівнях.

Ендемічний зоб – основний наслідок нестачі йоду в довкіллі. Тому впродовж тривалого часу зоб вважався єдиним проявом такого стану. На сьо-годні доведено, що, крім зоба, дефіцит йоду має також інший негативний вплив на здоров'я людини. У літературі введено терміни «йододефіцитні за-хворювання» (ЙДЗ), або «розлади, спричинені нестачею йоду» (iodine deficiency disorders – IDD), які використовуються для позначення всіх не-

сприятливих впливів дефіциту йоду на зріст і розвиток організму й, насамперед, на формування мозку дитини. Ці захворювання зумовлені зниженням функціональної активності ЩЗ у відповідь на дефіцит йоду. Очевидно, що найбільш несприятливі наслідки виникають на ранніх етапах формування організму, розпочинаючи з внутрішньоутробного періоду і завершуючи віком статевого дозрівання. Основний етіологічний чинник цієї патології – недостатність йоду в біосфері – практично незмінний, тому профілактика ЙДЗ і контроль за йодною забезпеченістю населення в регіонах з йододефіцитом є постійною медико-соціальною проблемою. Важливість цих питань настільки велика, що у 1985 році створено Міжнародну раду з контролю за йододефіцитними захворюваннями (ICCIDD). Ця неурядова організація тісно співпрацює з ВООЗ та ЮНІСЕФ. Їхні спільні зусилля знайшли відображення в історичній резолюції (1990 року), яка закликала ліквідувати до 2000 року дефіцит йоду як проблему суспільного здоров'я. Ліквідація спричинених нестачею йоду захворювань означає вирішення однієї з глобальних і соціально значущих проблем людства.

На Всесвітній Асамблеї охорони здоров'я (травень 1999 року) Генеральний директор ВООЗ Гро Харлем Брундтланд заявила, що ліквідація ЙДЗ стане тріумфом охорони здоров'я, подібним до ліквідації натуральної віспи і поліомієліту.

В Україні проблема ЙДЗ упродовж останніх років значно загострилася. Це пов'язано як з ліквідацією попередньої системи профілактики ЙДЗ, що ґрунтувалася на масовому використанні йодованої солі, так і з помітним зменшенням у харчуванні населення частки продуктів, відносно багатих йодом. Поширеність регіонів з нестачею йоду в біосфері досить значна. Хоча йодна недостатність і ліквідована повністю у багатьох розвинутих країнах, вона все ще відзначається у різних ступенях (від легкого до тяжкого) у різних регіонах світу, навіть у країнах Західної Європи. Можна також вважати, що в йододефіцитних регіонах випадки явного кретинізму формують лише «верхівку айсберга», у той час, як менш виражені розумові розлади гірше діагностуються і поширеність останніх значно вища. Народження розумово неповноцінних дітей – найфатальніший наслідок дефіциту йоду. Доведено: якщо у 10-15% населення збільшена ЩЗ, відповідно знижуються індекси, що характеризують інтелект особи. У цьому зв'язку, медико-соціальне та економічне значення нестачі йоду в Україні (а більша частина її території є йододефіцитною) полягає в істотній втраті інтелектуального, освітнього і професійного потенціалу нації.

Причини йододефіцитних захворювань. Йод – необхідний елемент для нормального росту й розвитку людини і тварин. Цей леткий галоген за кольором його пари назвали грецькою мовою *iodes*, тобто фіолетовий. В організмі людини він присутній у невеликій кількості (15-20 мг), а його кількість, необхідна для нормального розвитку, становить всього 100-150 мкг на добу. Внаслідок цього йод належить до мікроелементів. Йод має досить високу відносну атомну масу. Основне біологічне значення йоду полягає в тому, що він входить до складу молекул гормонів ЩЗ: T_4 і T_3 .

Недостатній вміст йоду в раціоні харчування зумовлює зниження біосинтезу тиреоїдних гормонів. Знижений рівень T_4 в крові призводить до стимуляції секреції ТТГ. Останній збільшує поглинання йоду щитоподібною залозою з крові й продукцію тиреоїдних гормонів. Відбувається гіпертрофія і гіперплазія ЩЗ, що призводить до формування зоба. У подальшому стійкий дефіцит йоду призводить до значного зниження рівня T_4 і розвитку гіпотиреозу з його негативним впливом на фізичний розвиток і формування розумових здібностей.

Найважливішими ознаками ендемічного зоба вважають: а) захворювання зумовлене абсолютною або відносною йодною недостатністю; б) масовість ураження населення у певних географічних регіонах; в) зміни в організмі не обмежуються лише збільшенням ЩЗ. Тому ендемічний зоб -загальне захворювання організму, основною ознакою якого є збільшення ЩЗ.

Клінічні прояви йододефіцитних захворювань

Спектр ЙДЗ досить широкий (табл. 2.3) і залежить від періоду життя, в якому ця патологія проявляється. Широке трактування проблеми йодного дефіциту залучає до поглиблених досліджень захворювань, спричинених нестачею йоду, не лише з боку ендокринологів, але й лікарів інших спеціальностей, спеціалістів в галузі харчування, а також громадськості.

Ендемічний кретинізм, як найтяжче йододефіцитне захворювання, характеризується трьома основними рисами: своїм епідеміологічним зв'язком з виразним дефіцитом йоду; тим, що його можна уникнути відповідною корекцією йодної недостатності і своїми клінічними проявами. Ознаками ендемічного кретинізму є характерне обличчя, виражені порушення інтелектуального розвитку, глухонімота (іноді лише зниження слуху і дизартрія), спастична ригідність кінцівок (здебільшого проксимальних відділів нижніх кінцівок), порушення ходи, патологія ЩЗ (зоб або гіпоплазія; порушення функції, які не усуваються при лікуванні тиреоїдними гормонами в постнатальному періоді життя).

Таблиця 2.3

Спектр проявів йододефіцитних захворювань

Період життя	Потенційні прояви
плід	аборти, мертвонародження, підвищена перинатальна смертність, вроджені вади розвитку; ендемічний неврологічний кретинізм (затримка розумового розвитку, глухонімота, спастична диплегія, косоокість), ендемічний мікседематозний кретинізм (затримка розумового і фізичного розвитку, карликовість); психомоторні порушення, підвищена чутливість ЩЗ до радіоактивного випромінювання (після 12-го тижня)
немовля	підвищена смертність, неонатальний зоб, явний або субклінічний гіпотиреоз;

	підвищена чутливість ЩЗ до радіоактивного випромінювання
діти та підлітки	ендемичний зоб, ювенільний гіпотиреоз, порушення розумового і фізичного розвитку; порушення формування репродуктивної функції, підвищена чутливість ЩЗ до радіоактивного випромінювання
дорослі	зоб та його ускладнення, гіпотиреоз; зниження фізичної та інтелектуальної працездатності, йодоіндукований гіпертиреоз; підвищена чутливість ЩЗ до радіоактивного випромінювання
жінки дітородного віку	зоб, анемія, порушення репродуктивної функції (безплідність, невиношування вагітності, передчасні пологи); ризик народження дитини з ендемічним кретинізмом, підвищена чутливість ЩЗ до радіоактивного випромінювання.

Природжений гіпотиреоз – захворювання, яке вражає 1 з 4 000 новонароджених. Частота природженого гіпотиреозу приблизно однакова у багатьох країнах і становить в середньому 0,025%.

Систематичний скринінг на неонатальний гіпотиреоз дозволяє виявити не лише спорадичний природжений гіпотиреоз, але і також транзиторний гіпотиреоз, пов'язаний з наявністю йодного дефіциту. У районах з тяжким дефіцитом йоду у 10% популяції новонароджених дітей розвивається неонатальний гіпотиреоз з лабораторними даними, притаманними спорадичному природженому гіпотиреозу. Якщо цей стан є транзиторним, але розвивається в критичні періоди формування головного мозку, він може бути причиною ендемічного ментального порушення, яке описане у клінічно еутиреоїдних осіб, які проживають в йододефіцитних районах. Якщо стан зберігається більш тривалий час, то він призводить до розвитку чіткої клінічної картини мікседематозного ендемічного кретинізму.

Характерним проявом йодної недостатності у дітей є зоб. Найчастіше еутиреоїдний зоб зустрічається у підлітків під час періоду статевого дозрівання. У цьому віці навантаження на щитоподібну залозу зростає у зв'язку з більшою потребою у тиреоїдних гормонах і формуванням відносної йодної недостатності за рахунок посилення метаболічних процесів.

Рівні ТТГ у дітей з йододефіцитних районів можуть бути нормальними або підвищеними, однак середній рівень ТТГ в йододефіцитних районах вищий, ніж в йодозабезпечених.

Ще донедавна була досить поширена думка, що початкові форми збільшення ЩЗ в ендемічній місцевості не вимагають втручання і є «нешкідливими». Однак нові методи дослідження функції ЩЗ дозволили переглянути спрощене розуміння еутиреозу при ендемічному зобі. Доведено, що навіть субклінічний гіпотиреоз призводить до розладів різних систем організму, сприяє росту зоба з формуванням вузлових форм. Таким чином, еутиреоз при ендемічному зобі не рівнозначний еутиреозу при нормальному вмісті йоду в регіоні. Еутиреоз досягається напруженням діенцефально-гіпофізарних структур з підвищеною продукцією ТТГ, що забезпечує адаптацію організму при дефіциті

йоду. Якщо пристосувальні механізми не спрацьовують, розвивається клініка зоба різного ступеня вираження. Тому навіть дифузний зоб 1А ст. в ендемічній по зобу місцевості повинен розглядатися не як фаза компенсаторного захисту, а як початкова стадія хвороби.

Вузловий зоб – це клінічний діагноз, який не співпадає з однойменним морфологічним визначенням. Під терміном «вузол» у клінічній практиці розуміють утвір у щитоподібній залозі будь-якого розміру, який має капсулу і визначається пальпаторно чи з допомогою візуалізуючого дослідження. Розрізняють такі морфологічні форми вузлових утворів ЩЗ: вузловий колоїдний проліферуючий зоб, доброякісні пухлини та злоякісні пухлини.

Величина пальпованого вузла в щитоподібній залозі, зазвичай, перевищує 1 см. З допомогою високочастотного датчика (7,5 або 10 мГц) методом УЗД можна встановити основну ознаку вузла, а саме, наявність капсули, а також і вузли менших розмірів (які не пальпуються), що істотно розширює можливості практичного лікаря щодо діагностичного пошуку, але іноді буває і причиною не цілком виправданих радикальних втручань.

Оцінка тяжкості йододефіцитних захворювань. У таблиці 2.4 наведено епідеміологічні критерії оцінки ступеня тяжкості йододефіцитних захворювань, що ґрунтуються на сукупності клінічних і біохімічних показників в обстежуваній популяції.

Таблиця 2.4

**Епідеміологічні критерії оцінки ступеня тяжкості
йододефіцитних захворювань**

Індикатори	Референ- тна попу- ляція	Ступінь тяжкості ЙДЗ		
		Легкий	Помір- ний	Тяжкий
медіана йодурії, мкг/л	школярі	50-99	20-49	<20
частота зоба за даними паль- пації та УЗД (збільшення ЩЗ понад 0 ст.),%	школярі	5,0-19,9	20,0-29,9	>30,0
медіана тиреоглобуліну сироватки, нг/л	діти та дорослі	10,0 -19,9	20,0-39,9	>40,0
частота рівня ТТГ крові >5 МОД/л при неонатальному скринінгу, %	новонаро- джені	3,0-19,9	20,0-39,9	>40,0

Профілактика та лікування йододефіцитних захворювань. Здійснення профілактики йододефіцитних захворювань набагато ефективніше, ніж лікування наслідків йодного дефіциту, тим більше, що деякі з них (розумова відсталість, кретинізм) практично незворотні. Незважаючи на велику поширеність, ендемічний зоб належить до тих захворювань, які підлягають ефективній первинній профілактиці.

**Добова потреба організму в йоді
(рекомендації ВООЗ, 2000 р.)**

Вікові групи	Потреба в йоді (мкг/добу)
діти грудного віку (до 1 року)	90
діти дошкільного віку (до 6 років)	90
школярі (до 12 років)	120
підлітки від 12 років і дорослі	150
вагітні та годувальниці	200
люди похилого віку	100

У таблиці 2.5 представлено добову потребу організму в йоді. Як бачимо, вона вкрай невелика, а за все життя людина споживає 3-5 г йоду, що менше однієї чайної ложки. Свою норму йоду слід одержувати щоденно, з року в рік. Досить забути про це, як дефіцит йоду нагадає про себе. За даними проведених досліджень, реальне споживання йоду в Україні становить всього 40-60 мкг на день, що вдвічі-втричі нижче вже рекомендованого рівня. Недостатнє споживання йоду створює серйозну загрозу здоров'ю населення і вимагає здійснення заходів щодо профілактики йододефіциту.

З метою подолання недостатності йоду в харчуванні використовують методи індивідуальної, групової та масової йодної профілактики.

Індивідуальна йодна профілактика полягає у споживанні продуктів з підвищеним вмістом йоду (морська риба, продукти моря), а також лікарських препаратів, що забезпечують надходження фізіологічної кількості йоду (йодид калію, полівітаміни з мінеральними добавками). Для ефективного подолання йодного дефіциту індивідуальна профілактика вимагає від людини достатнього навчання і мотивації. Найбільший вміст йоду в морській рибі. Мало йоду в інших продуктах харчування. Тому при неможливості регулярного харчування морською рибою і продуктами моря для профілактики слід використовувати препарати йоду.

Групова йодна профілактика передбачає призначення препаратів йоду під контролем спеціалістів у групах найбільшого ризику розвитку ЙДЗ (діти, підлітки; вагітні і годувальниці; особи дітородного віку; особи, що тимчасово проживають в ендемічному на зоб регіоні; при позитивному родинному анамнезі; пацієнти, які завершили курс лікування ендемічного зоба), особливо в організованих колективах (дитячі садки, школи, інтернати).

Здійснюється шляхом регулярного тривалого вживання медикаментозних препаратів, що містять фіксовану фізіологічну дозу йоду:

- для дітей віком до 12 років: від 50 до 100 мкг на день;
- для підлітків і дорослих: 100-200 мкг на день;
- при вагітності та під час годування грудьми: 200 мкг на день.

Масова йодна профілактика вважається найефективнішим і найекономічнішим методом і досягається шляхом додавання солей йоду (йодиду або

йодату калію) до найпоширеніших продуктів харчування (кухонної солі, хліба, води) та розрахована на всіх жителів певного ендемічного регіону. Цей метод профілактики називають також «німим», адже споживач може не знати, що використовує продукт харчування, збагачений йодом.

Споживання солі на душу населення в окремих країнах звичайно перебуває в межах від 5 до 15 г на день. Оскільки споживання солі в різних країнах істотно відрізняється, а кількість доданого до неї йоду залежить від кліматичних особливостей місцевості, характеру пакувального матеріалу та умов зберігання, неможливо встановити світовий стандарт на кількість йоду, що додається.

Разом з тим категорично забороняється використання для профілактики зоба краплі спиртового розчину йоду або розчину Люголя. Навіть в одній краплі розчину Люголя міститься йоду у 100 разів більше, ніж потрібно організму на день. Надлишок йоду може спричинити небажані наслідки.

Лікування дифузного нетоксичного зоба. Між профілактикою і лікуванням дифузного нетоксичного зоба, що виникає на тлі йодного дефіциту, немає принципових відмінностей. Якщо в популяції дифузний нетоксичний зоб зустрічається з високою частотою (понад 5%), то такий зоб називають ендемічним, тобто притаманним даній місцевості. Основні заходи повинні бути скерованими на ліквідацію йодної недостатності як основної причини захворювання.

Для лікування дифузного нетоксичного зоба необхідно використовувати препарати йоду, які містять фізіологічні кількості цього мікроелементу. На сьогодні використанню таких препаратів віддають перевагу перед середниками, до складу яких входить тижнева доза йоду. Препарати йоду калію у добових дозах забезпечують рівномірне фізіологічне надходження йоду без ризику виникнення алергії на його високий вміст.

Показання для призначення препаратів йоду:

- профілактика дефіциту йоду і розвитку дифузного нетоксичного зоба;
- лікування дифузного нетоксичного зоба у дітей, підлітків і дорослих (особливо у вагітних жінок і впродовж лактації);
- комплексна терапія дифузного нетоксичного зоба в поєднанні з L-тироксинам.

Протипоказання для призначення препаратів йоду:

- гіперфункція ЩЗ будь-якої етіології;
- вузловий зоб з підвищеним нагромадженням радіоактивного йоду у вузлі (так званий «гарячий вузол») і/або зниженою (<0,5 МОД/л) базальною концентрацією ТТГ у крові;
- підвищена чутливість до йоду.

При відсутності ефекту від монотерапії препаратами калію йодиду, який вважається методом вибору при лікуванні йододефіцитних тиреопатій у дітей і молодих людей, додають L-тироксин у супресивному варіанті терапії. Якщо у пацієнта наявний зоб значних розмірів - призначення комбінації препаратів калію йодиду і L-тироксину можливе вже на початку лікування. До речі, як-

що терапія калію йодидом має етіотропний характер, то терапія L-тироксином - патогенетичний, адже збільшення ЩЗ пов'язане із зростанням чутливості її клітин до стимулюючих ефектів ТТГ. При використанні комбінації йоду і L-тироксину вдається поєднати два варіанти терапії. Тривалість курсу лікування при використанні будь-якої з трьох схем повинна складати від 6 місяців до 2 років. Надалі для профілактики рецидиву зоба призначають прийом профілактичних доз йоду (100-200 мкг).

Тактика лікування і моніторингу вузлового (багатовузлового) зоба. Вибір консервативного методу лікування оправданий лише при наявності у хворого вузлового колоїдного проліферуючого еутиреоїдного зоба невеликих розмірів (вузол не більше 3 см).

Показання до початкового консервативного лікування:

➤ розмір вузла від 1 до 3 см у діаметрі при відсутності у хворого чинників ризику і/або клінічних і цитологічних ознак пухлини ЩЗ.

Показання до продовження консервативного лікування і/або спостереження:

➤ відсутність росту вузла за період лікування (ріст вузла – це збільшення його діаметра на 5 мм від початкового за 6 місяців за умови, що УЗД ЩЗ здійснюється на одному і тому ж апараті).

Препаратом вибору для терапії вузлового колоїдного проліферуючого зоба є L-тироксин. Призначаючи його, слід враховувати вік хворого, схильність до патології серцево-судинної системи чи її наявність, функціональну активність вузлів ЩЗ. Найчастіше функція ЩЗ у хворого з вуловим зобом не змінена. Призначаючи такому пацієнту L-тироксин, маємо на увазі клінічну мету: запобігти або сповільнити подальший ріст вузла.

Призначення L-тироксину у дозах 12,5-25 мкг на день при вуловому колоїдному проліферуючому зобі слід використовувати як початковий етап лікування. При відсутності побічних ефектів дозу L-тироксину поступово збільшують до 100 мкг на день. Саме така доза дозволяє добитися зниження рівня ТТГ до нижньої межі норми. Однак, головним критерієм безпечного лікування препаратами тиреоїдних гормонів є відсутність побічних ефектів. Досягати зниження рівня ТТГ у хворого з вуловим еутиреоїдним зобом будь-якою ціною не слід.

Лікування продовжується 6-12 місяців, а розміри вузла оцінюються за допомогою УЗД. У тому випадку, якщо на тлі лікування відзначається подальший ріст вузла, L-тироксин відміняють, здійснюють повторну пункційну біопсію і вирішують питання хірургічного втручання.

Якщо ріст вузла припинився або він зменшився в розмірах, у лікуванні L-тироксином роблять перерву на 6 місяців і продовжують його знову лише за умови повторного збільшення розмірів вузла. Впродовж всього вказаного періоду пацієнт повинен одержувати фізіологічну кількість йоду (з їжею або додатково у вигляді медикаментозних засобів).

При багатовузлових формах зоба терапія L-тироксином рекомендована лише тим хворим, в яких початковий базальний рівень ТТГ у крові не нижчий 1,0 мОД/л. Якщо на тлі лікування відбувається зменшення розмірів зоба

або принаймні стабілізація його росту, то терапію L-тироксинам продовжують, періодично контролюючи рівень ТТГ у крові. Якщо під час лікування відбувається подальше зниження рівня ТТГ, це може свідчити або про розвиток функціональної автономії залози, або про передозування препарату. У цьому випадку лікування слід зупинити на 2 місяці і знову визначити рівень ТТГ. За умов зниженого рівня ТТГ подальше призначення L-тироксину не доцільне. Слід детальніше обстежити хворого, включно з пункційною біопсією ЩЗ, з вирішенням питання про хірургічне лікування. Такої ж тактики необхідно дотримуватися і при подальшому рості вузла на тлі лікування L-тироксинам. Немає показань для лікування цим препаратом хворих з багатовузловим зобом за умов зниженого ($<1,0$ мОД/л) рівня ТТГ, що свідчить про наявність функціональної автономії залози (вимагає спостереження з подальшим хірургічним втручанням).

Методи лікування багатовузлового токсичного зоба (який частіше зустрічається в осіб похилого віку за умов природного йодного дефіциту): субтотальна резекція ЩЗ після медикаментозної підготовки тиреостатичними препаратами або терапія радіоактивним йодом.

Показання до оперативного лікування вузлового зобу і пухлин ЩЗ:

а) в ургентному порядку - рак ЩЗ, обґрунтоване підозріння на малигінізацію при вузловому зобі (вузловий зоб у дітей, у чоловіків, швидкий ріст вузла, щільна консистенція чи обмежена рухомість), фолікулярна аденома ЩЗ (причина - схожість гістологічної картини з високодиференційованою фолікулярною аденокарциномою);

б) у плановому порядку - хворі з вузлом у ЩЗ з розміром понад 3 см; хворі на вузловий зоб з негативною динамікою впродовж періоду консервативного лікування (ріст вузла); хворі з багатовузловим токсичним зобом (після здійснення відповідної медикаментозної підготовки); хворі з великими кістами (понад 3 см) при наявності фіброзної капсули і стабільним нагромадженням рідини після дворазової аспірації; хворі з аденомами ЩЗ будь-якого морфологічного типу; дистопічний зоб (середостіння, корінь язика), хворі із загрози вузловим зобом.

Частота найважливіших післяопераційних ускладнень, за даними європейських клінік, доволі низька і становить: летальність - 0,2%, парези гортанних нервів - від 0,5 до 3%, перманентний гіпопаратиреоз - 0,5%.

Спорадичний (нетоксичний) зоб

Спорадичний (нетоксичний) зоб – захворювання, що характеризується дифузним чи вузловим зобом, частіше без порушення функції ЩЗ в осіб, що проживають за межами ендемічної по зобу місцевості.

Етіологія. Причиною захворювання є недостатнє надходження йоду до ЩЗ і дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів. Недостатнє надходження йоду в організм може бути обумовлене наявністю в їжі зобогенних агентів - тіоціанатів і тіоксізолідонів. Зобогенним ефектом володіє також карбонат літію, який використовується для лікування маніакально-депресивних станів.

Поява спорадичного зоба може бути зумовлена автоімунним тиреоїдитом, доброякісною аденомою, а також іншими доброякісними чи злоякісними пухлинами.

Патогенез. Різні причини, що призводять до зменшення синтезу гормонів ЩЗ, спричиняють реакцію адаптації організму, що полягає у збільшенні продукції ТТГ. Як відомо, ТТГ є стимулятором не тільки біосинтезу тиреоїдних гормонів, але і гіперплазії ЩЗ, тобто збільшення маси гормонально активної її тканини. Таким чином, збільшення ЩЗ служить проявом компенсаторної реакції організму, спрямованої на підтримку еутиреозу.

Клінічна картина. Збільшення ЩЗ розвивається повільно протягом декількох років у вигляді дифузного зобу. Надалі можуть виникати вогнища гіперплазії у вигляді поодиноких чи множинних вузлів (фото 2). Вузли, зазвичай, мають м'яку консистенцію, але можуть бути і щільними. У хворих можуть виникати почуття стиснення в ділянці ший і за грудиною, затруднення ковтання, порушення серцевої діяльності при загрузинній локалізації зоба. Функція ЩЗ, зазвичай, не порушена.

Діагноз і диференціальний діагноз. При спорадичному зобі вміст вільного T_4 і ТТГ не зазнає відхилень від норми. Іноді відзначається підвищення вмісту вільного T_3 при нормальному рівні ТТГ. При скануванні ЩЗ з ^{131}I на тлі дифузного її збільшення і зниженого нагромадження радіофармпрепарату виявляють «гарячі» вузли. При ультразвуковому дослідженні ці вузли можуть містити кістозні утворення.

При скануванні вузли можуть бути «теплыми» чи «холодними». Оскільки при вузлових формах спорадичного зоба є ризик малігнізації вузлів, необхідно проводити диференціальний діагноз з можливими злоякісними утвореннями, особливо при наявності поодиноких вузлів. Такі вузли в щитоподібній залозі виявляють пальпаторно приблизно в 1-2% здорових людей, а на аутопсії - у 12%. Поширеність же раку ЩЗ при цьому становить 0,5-4 випадки на 100000 населення. При зіставленні цих даних стає очевидним, що в щитоподібній залозі здебільшого переважають доброякісні вузли. Проте раннє виявлення раку є основним завданням при ідентифікації вузлових утворень ЩЗ. У вигляді вузлів можуть також пальпуватися вогнища автоімунного тиреоїдиту (вогнищева форма), кіста щитоподібної чи прищитоподібних залоз. Незважаючи на те, що значна частина «холодних» поодиноких вузлів ЩЗ є доброякісними і доброякісність виявлених утворень доведена різними методами, аж до пункційної біопсії, вони підлягають оперативному видаленню, адже існує високий ризик їхнього злоякісного переродження.

2.4. ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ. ЕНДОКРИННА ОФТАЛЬМОПАТІЯ. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТИРЕОТОКСИКОЗУ У ДІТЕЙ

ТА ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ, ВАГІТНИХ. ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) – генетично детерміноване автоімунне захворювання, яке характеризується стійким патологічним підвищенням секреції гормонів тироксину та трийодтироніну під впливом тиреостимулюючих антитіл з подальшим порушенням функцій організму. Описаний Грейвсом (Англія) у 1835 р., в 1840 році Базедовим (Німеччина).

Етіологія, патогенез: На тлі спадкового генетичного дефекту внаслідок дії провокуючих факторів (стрес, інфекція тощо) виникає автоімунне ураження ЩЗ. Стрес, або інший чинник, веде до активації системи гіпоталамус – гіпофіз – ЩЗ, що може приводити до дестабілізації системи Т- В - лімфоцитів. На тлі дефекту або дефіциту Т-супресорів активуються «заборонені» клони лімфоцитів, які взаємодіють з органоспецифічним антигеном ЩЗ. За участю Т-хелперів В-лімфоцити та плазматичні клітини починають продукувати тиреостимулюючі антитіла (ТСА - імуноглобуліни класу G), дія яких призводить як до гіперфункції, так і до гіпертрофії ЩЗ. ТСА конкурують з ТТГ за зв'язування з рецепторами, які для них є одночасно антигенами і стимуляція ЩЗ виходить з під контролю гіпоталамо – гіпофізарної системи.

Велике значення у патогенезі ДТЗ має підвищення чутливості адренорецепторів до катехоламінів (інколи клініка ДТЗ розвивається при нормальній функції ЩЗ). У біосинтезі гормонів ЩЗ переважає T_3 .

Клініка ДТЗ: зумовлена дією надлишку тиреоїдних гормонів на білковий, жировий та вуглеводний обмін, порушенням окислювального фосфорилювання, водно-сольового обміну, а також підвищенням чутливості тканин до катехоламінів.

Скарги: відмічаються слабкість, прогресуюче зниження маси тіла при доброму апетиті, відчуття жару, пітливість, серцебиття, тремор рук та всього тіла, плаксивість, дратівливість, безпричинну тривогу, порушення сну, погану переносимість тепла.

Дані об'єктивного обстеження: хворі метушливі, багатослівні, лабільного настрою. Шкіра тепла, волога. ЩЗ дифузно збільшена, безболісна. Інколи над ЩЗ вислуховується систолічний шум. Величина зоба не корелює з тяжкістю тиреотоксикозу.

Серцево-судинна система: внаслідок поєднання прямої дії тиреоїдних гормонів на міокард і підвищення чутливості його до катехоламінів виникає підвищена потреба міокарду у кисневі, глибокі обмінно-дистрофічні порушення з розвитком тиреотоксичної кардіоміопатії і формується синдромомплекс «**тиреотоксичне серце**». Тони серця звучні, функціональні шуми на судинах. Артеріальний тиск підвищений за рахунок систолічного, діастолічний тиск не змінений або дещо знижений (збільшення пульсового тиску), пульс прискорений, при важкому ступені можливе порушення ритму (екstrasистолія, миготлива аритмія). При тяжкому тиреотоксикозі можливий розвиток серцевої недостатності. На ЕКГ вольтаж зубців високий, інтервал Р-Q

укорочений, зубець Т двохфазний або негативний, сегмент S-T нижче від ізолінії, синусова тахікардія або інші порушення ритму, часто екстрасистолія чи миготлива аритмія.

Нервова система: висока подразливість, підвищена конфліктність, тремор пальців рук (*симптом Марі*), язика, тремтіння в тілі («*симптом телеграфного стовпа*»). Виражений швидкий червоний дермографізм. Сухожилльні рефлексy підвищені. Деколи розвивається тиреотоксична міопатія, яка проявляється слабкістю м'язів проксимальних відділів кінцівок, частіше на ногах. Можливі прогресуючі асиметричні атрофії м'язів плечового і тазового пояса. Як наслідок дії тиреоїдних гормонів на центр терморегуляції, при ДТЗ спостерігається субфебрильна температура.

Шлунково-кишковий тракт: порушення секреторної та моторної функції шлунка та кишечника: при легкій та середній важкості тиреотоксикозі підвищення секреторної функції шлунка, при важкому і тривалому перебігу – зниження. Випорожнення часті, а при тяжких формах можливі поноси, але без болі та тенезмів. Ураження печінки проявляється її збільшенням, болючістю, порушенням функції. Можлива дистрофія печінки з розвитком жовтухи (токсичний гепатит).

Ендокринна система: часто спостерігаються ураження статевих залоз з розладами менструального циклу у жінок та зниженням потенції у чоловіків. Як наслідок порушення метаболізму гормонів в печінці інколи може виникнути гінекомастія. З боку надниркових залоз при легкому тиреотоксикозі можливе деяке посилення функції, але з прогресуванням тиреотоксикозу виникає їх недостатність (як наслідок посиленого метаболізму кортизолу). Клінічно надниркова недостатність проявляється як меланодермія («пігментний базедов»), адинамія, зниження артеріального тиску, з лімфоцитозом і еозинофілією. Як наслідок контрінсулярного ефекту тиреоїдних гормонів та посилення метаболізму може спостерігатися гіперглікемія та порушення толерантності до вуглеводів.

Ураження бронхо-легеневої системи та нирок: для хворих на ДТЗ не специфічні і носять функціональний характер.

Зміни з боку очей: спостерігаються більше як у 50% хворих на ДТЗ (фото 1). Очні симптоми не є специфічними та патогномонічними. Їх прояви зумовлені підвищеною активністю симпатoadреналової системи та порушенням координації окорухових м'язів та можуть спостерігатися при деяких інших захворюваннях.

- *Симптом Крауса* – сильний блиск очей (окрім ДТЗ, спостерігається при туберкульозі, ревматизмі, функціональних розладах нервової системи, емоційному збудженні);
- *Симптом Грефе* – біла смужка склери між верхньою повікою і райдужкою при погляді вниз (внаслідок відставання верхньої повіки);
- *Симптом Кохера* – біла смужка склери між верхньою повікою і райдужкою при погляді вгору (внаслідок ретракції верхньої повіки);

- *Симптом Мебіуса* – слабкість конвергенції (нездатність фіксувати погляд на близькій відстані);
- *Симптом Дельрімпля* – широко розкриті очні щілини;
- *Симптом Штельвага* – рідке і неповне моргання (у нормі 6-8 разів за 1 хвилину);
- *Симптом Елінека* – гіперпігментація повік;
- *Симптом Розенбаха* – дрібний тремор закритих повік;



Фото 2.1. Витрішкуватість у хворих на тиротоксикоз

За **важкістю** перебіг тиреотоксикозу може бути **легким** (клініка мало виразна, пульс до 100 уд/хв деяке підвищення систолічного тиску, втрата ваги до 10%), **середньої важкості** (пульс 100-120 уд/хв, помірне збільшення пульсового тиску, можливе порушення ритму (екстрасистолія) та метаболічні зміни в серці, наявні очні симптоми, втрата ваги до 30%) та **важким** (пульс понад 120 уд/хв, порушення ритму серця (миготлива аритмія), підвищення систолічного і зменшення діастолічного тиску, «тиротоксичне серце», виразні очні симптоми, втрата ваги понад 30%).

ЕНДОКРИННА ОФТАЛЬМОПАТІЯ

Ендокринна офтальмопатія (ЕОП) на сьогодні розглядається як самостійне автоімунне захворювання, яке характеризується ураженням м'яких тканин орбіти, інфільтрацією, набряком і проліферацією ретробульбарної клітковини, порушенням функції окорухових м'язів, трофічними розладами і екзофтальмом. Підтвердженням автоімунного генезу ЕОП є наявність у крові хворих антитіл до ретробульбарної клітковини та окорухових м'язів. Захворювання часто поєднується з ДТЗ, однак може бути і при інших захворюваннях ЩЗ або виникати самостійно. Кореляції між часом виникнен-

ня та важкістю ЕОП і ДТЗ не існує. Частіше (90%) ЕОП є двосторонньою і виникає у віці понад 40 років.

При ЕОП внаслідок набряку та лімфоїдної інфільтрації збільшується об'єм ретробульбарної клітковини, що спричиняє екзофтальм. Згодом розвивається сполучна тканина і фіброз, а у м'язах можливе жирове переродження, що робить екзофтальм незворотним (фото 2.2).

Окрім екзофтальму, хворі скаржаться на біль і відчуття піску у очах, слъозотечу, диплопію, а згодом і зниження зору. Повіки набряклі, запальні, ін'єкція судин склер, а при значній протрузії розвивається кератит, можливі виразки рогівки (фото 2.3). Внаслідок здавлювання зорового нерву можлива повна втрата зору та тромбоз вен сітківки.



Фото 2.2.

А) виразний екзофтальм, порушення конвергенції



Фото 2.3. Офтальмопатія важкого ступеню

Б) виразний екзофтальм, хемоз, кон'юнктивіт, кератит

За ступенем важкості виділяють три ступені важкості офтальмопатії (В.Г.Баранов, 1977 р.)

I ст. (легкий): легкий екзофтальм (до 18 мм), припухлість повік, незначна гіперемія кон'юнктиви, функція окорухових м'язів не порушена.

II ст. (середній): помірний екзофтальм (18-22 мм), набряк та інфільтрація повік, гіперемія та набряк кон'юнктиви, відчуття піску в очах, слъозотеча, болі при рухах очей, помірне порушення функції окорухових м'язів, диплопія (нестійка).

III ст. (важкий): виразний екзофтальм (більше 22 мм), виразні застійні явища, порушення змикання повік – неповне закриття очної щілини, виразки на рогівці, різке обмеження рухомості очей, стійка виражена диплопія, атрофія зорових нервів.

Лікування ЕОП

- Досягнути еутиреоїдного стану, якщо ЕОП виникла одночасно з ДТЗ
- Глюкокортикоїди: всередину преднізолон 0,5-1 мг/кг або дексаметазон 0,1 мг/кг на добу, курс до 3-4 міс., дозу зменшувати поступово; ретробульбарно дексаметазон (дексазон, метилпреднізолон) по 1 мл (4 мг), курс 4 тижні (6-12 ін'єкцій через 2-3 дні); кеналог 1 раз за 3-4 тижні; методом трансорбітального електрофорезу, в очних краплях
- Сечогінні: фуросемід 40 мг 2-3 рази за тиждень
- Біогенні стимулятори та ферментні препарати парентерально та трансорбітальним електрофорезом
- Місцево для лікування кератиту і кон'юнктивіту альбуцид, вітамінні очні краплі
- Рентгенотерапія на ділянку орбіт
- Хірургічне лікування – декомпресія орбіт з видаленням ретробульбарної клітковини, зшивання повік (тарзорафія).

Діагноз ДТЗ ставлять на основі клініки, даних лабораторних обстежень (зниження вмісту ТТГ, підвищення рівня вільного T_4 (fT_4) та T_3 (fT_3), підвищення рівня АТ-рТТГ (антитіла до рецепторів ТТГ), візуалізаційних досліджень: УЗД щитоподібної залози – гіпоехогенність паренхіми, щитоподібна залоза збільшена. Субклінічна форма ДТЗ характеризується зниженим рівнем ТТГ при нормальному вмісті T_4 та T_3 та відсутності клінічних проявів.

Антитіла до рецепторів тиреотропного гормону (АТ-рТТГ) – це аутоантитіла, що виробляються самим організмом до рецепторів тиреотропного гормону, які локалізуються на мембрані тиреоцитів.

Трактування результатів визначення АТ рТТГ :

- <1,5 МО/л – негативний результат;
- 1,5-1,75 МО/л – проміжні значення;
- >1,75 МО/л – позитивний результат.

При проведенні *диференціального діагнозу* необхідно встановити *причину тиреотоксикозу*. Синдром тиреотоксикозу не вважається патогномнічним тільки для ДТЗ, а може спостерігатися і при інших захворюваннях (див. класифікацію). За останній час актуальною стала проблема диференціального діагнозу ДТЗ з туберкульозом, особливо при його латентному перебігу. Про наявність туберкульозу і, відповідно, про відсутність тиреотоксикозу, вказують нічна пітливість, озноби, більший розмах температури тіла. Характерними є дані рентгенологічного обстеження (залежно від локалізації процесу), виявлення мікобактерій туберкульозу у харкотинні, позитивні туберкулінові проби. Рівень T_3 і T_4 у крові нормальний. Ефект від лікування тиреостатиками буде негативний, тоді як протитуберкульозна терапія дасть позитивний результат.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТИРЕОТОКСИКОЗУ У ДІТЕЙ, ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ ТА ВАГІТНИХ

Особливості перебігу тиреотоксикозу у дітей та підлітків

2. Переважає ураження нервової системи (дратівливість, стомлюваність, слабкість, зниження пам'яті, розумової працездатності)
3. Часто великі розміри зоба
4. Часто затримка статевого розвитку
5. Часто пришвидшення росту і процесів окостеніння
6. Можливий розвиток тіміко-лімфатичного стану
7. Тремор рук розмашистий

Особливості клінічного перебігу токсичного зоба в осіб похилого та старечого віку

1. Частота ДТЗ серед людей похилого віку близько 2.3%, часто зоб відсутній або незначне збільшення. Захворювання розвивається поступово. Властива слабкість, стомлюваність.
2. У клініці переважає схуднення, зниження апетиту та м'язова слабкість (може бути різко виразною і прогресувати), збудливість рідко.
3. Властиве ураження серцево-судинної системи з розвитком серцевої недостатності, порушенням ритму серця (миготлива аритмія, рефрактерна до серцевих глікозидів!), яке може виникнути навіть при субклінічному тиреотоксикозі. При поєднанні з ІХС тиреотоксикоз може спричинити розвиток синдрому слабкості синусового вузла, що характеризується брадикардією та пароксизмами миготливої аритмії.
4. Часто зустрічаються вузлові (багатовузлові) форми зобу ЩЗ (функціональна автономія ЩЗ).
5. Часто «апатетичний» тиреотоксикоз (повільне наростання симптомів, схуднення, ураження серця, птоз, проксимальна міопатія, відсутня збудливість, деколи загальмованість, апатія, адинамія та депресія).
6. Деколи крупний тремор рук.
7. Рідко спостерігається екзофтальм, очні симптоми маловиразні, офтальмопатія відсутня.

8. Можливий йодіндукований тиреотоксикоз (при застосуванні амідарону, йодовмісних препаратів, неадекватна йодна профілактика тощо).

9. Вміст тиреоїдних гормонів у крові підвищений незначно або на верхній межі норми (тиреотоксикоз може бути як наслідок підвищення чутливості периферійних тканин до тиреоїдних гормонів). Часто ізольований T_3 – гіпертиреоз.

Тиреотоксикоз і вагітність

Перебіг ДТЗ у вагітних у 1-й половині вагітності часто погіршується, а у 2-й – покращується. Можливі викидні, мертвонародження, розвиток кризи при пологах. Питання збереження вагітності у хворих на ДТЗ вирішують індивідуально. При легкому та середньої важкості перебігу призначають помірні дози тиростатиків. При важкому перебігу ДТЗ після досягнення еутиреозу показано оперативне лікування, а при виражених серцево-судинних ускладненнях показано переривання вагітності. Консервативне лікування та передопераційна підготовка проводяться мерказолілом, а ще краще – пропілтіоурацилом (не проникає через плаценту). Препарати йоду та β -адреноблокатори для лікування ДТЗ застосовувати обережно через можливий негативний вплив на плід. Препарати літію протипоказані. Після народження не рекомендується вигодовування дитини грудьми, оскільки тиреоїдні гормони та мерказоліл виділяються з молоком і можуть негативно впливати на дитину.

ЛІКУВАННЯ ДИФУЗНОГО ТОКСИЧНОГО ЗОБА

Лікування ДТЗ повинно проводитись комплексно. У хворого необхідно встановити раціональний режим. Для зменшення збудливості ЦНС застосовують седативні препарати. Хворі повинні отримувати повноцінне збалансоване за вітамінами та мікроелементами харчування. Виключаються продукти, які призводять до підвищення тонуусу ЦНС: кава, міцний чай, шоколад. Для зниження функції ЩЗ і, відповідно, зменшення явищ тиреотоксикозу та досягнення еутиреоїдного стану застосовують 3 основні методи лікування: медикаментозна терапія, лікування радіоактивним йодом (J^{131}) та хірургічне лікування.

I. МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ

1. Антитиреоїдні препарати:

- а) похідні імідазолу - мерказоліл, тіамазол, карбімазол (Еспа –карб);
- б) тіоурацил - пропілтіоурацил, метилтіоурацил, пропіцил;
- в) калію перхлорат;
- г) літію карбонат.

2. Препарати центральної дії:

- а) препарати раувольфії;
- б) β -адренолокатори - пропранолол (обзидан, анаприлін та ін.);

II. ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ

III. ЛІКУВАННЯ РАДІОАКТИВНИМ ЙОДОМ

IV. СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ

1. Медикаментозна терапія тиреотоксичного зоба

Антитиреоїдні препарати (табл. 2.6)

Показання до призначення

- Невеликі розміри зоба
- Тиреотоксикоз легкого та середнього ступенів важкості
- Передопераційна підготовка
- Наявність ускладнень з боку внутрішніх органів

Препарати тиреостатичної дії

Препарат	Добова доза	Механізм дії	Побічна дія
Мерказоліл (метимазол, тіамазол, метизол, тирозол)	Початкова 15 - 45 мг (за важкістю), підтримуюча 5 - 10 мг 6 – 12 міс.	Знижує синтез T_3 , T_4 (блокує пероксидази, чим зменшує йодування тирозину та кон'югацію МЙТ і ДЙТ), зменшує включення амінокислот у тиреоглобулін, зменшує титр тиреостимулюючих антитіл (імуносупресивна дія)	Алергія, лейкопенія, тромбоцитопенія, гепатотоксичність, полінейропатія, диспепсія, зобогенний ефект, гіпотиреоз (тимчасовий)
Метилтіоурацил (пропілтіоурацил, тиреостат)	Початкова 100- 500 мг; підтримуюча 12,5–50 мг	Гальмує конверсію T_4 у T_3 , знижує синтез T_3 , T_4 (пригнічує активність пероксидаз, утворення йодтиронинів з йодтирозинів)	Така ж
Калія перхлорат (тиронорм)	Початкова 400- 500 мг; підтримуюча 60-180 мг	Блокує захоплення йоду ЩЗ (блокада йодинази)	Така ж
Літія карбонат (гіпнорекс)	Початкова 900-1800 мг (короткочас.)	Гальмує звільнення T_4 і T_3 з тиреоглобуліну, зменшує дію тиростимулюючих антитіл, зменшує чутливість тироцитів до ТТГ.	Нудота, сонливість, тремор, атаксія, спрага, зобогенний ефект

Протипоказання

- Вагітність, особливо І триместр
- Захворювання крові (лейкопенія)
- Ураження нервової системи (виражений невроз)
- Виразкова хвороба (для перхлорату калію, карбонату літію)

β -адреноблокатори (неселективні – пропранолол, індерал, обзидан, анаприлін; рідше кардіоселективні – атенолол, метапролол) включають у комплексну терапію ДТЗ з метою швидшого досягнення еутиреозу. β -адреноблокатори зменшують чутливість адренорецепторів до катехоламінів, а також знижують перехід (конверсію) T_4 у T_3 у периферичних тканинах. Доза підбирається індивідуально: пропранолол (індерал) 40-200 мг/добу, атенолол 50-200 мг/добу. Після нормалізації ритму дозу поступово зменшують.

Протипоказано призначати β -адреноблокатори за наявності у хворих бронхіальної астми або схильності до бронхоспазму, виразної серцевої недостатності та порушення периферичного артеріального кровообігу, атріовентрикулярної блокади.

Препарати йоду (органічного та неорганічного) у теперішній час використовують лише для передопераційної підготовки та лікування тиреотоксичної кризи.

У комплекс лікування ДТЗ включають також глюкокортикоїди (при важкому перебігу, лейкопенії, для посилення ефекту тиростатиків), препарати раувольфії, седативні препарати, серцеві глікозиди, гепатопротектори, анаболічні препарати та полівітаміни, імуномодулятори за індивідуальними показаннями і в індивідуальних дозах.

Критеріями ефективності медикаментозної терапії є:

- відсутність симптомів тиреотоксикозу при підтримуючій терапії протягом 1-1,5 року;
- нормалізація величини ЩЗ;
- нормалізація лабораторних показників (гормонів ЩЗ, антитіл до ЩЗ, показників ліпідного обміну тощо).

2. Хірургічне лікування хворих на тиреотоксикоз

Показання:

- хворі з великими розмірами зоба;
- при відсутності стійкого ефекту або з рецидивом тиреотоксикозу після тривалого консервативного лікування (незалежно від віку та величини зоба);
- вузлові та змішані форми зоба;
- при загрудинному розташуванні зоба із симптомами стиснення сусідніх органів;
- вагітність, особливо у першій половині, та в період лактації;
- при атиповому розміщенні зоба;
- хворим, яким антитиреоїдні препарати протипоказані (алергія, хвороби крові тощо);
- при неможливості забезпечити лікарський нагляд на час консервативного лікування.

Протипоказання:

- наявність некомпенсованого тиреотоксикозу;
 - тяжкі захворювання внутрішніх органів.
- Відносні протипоказання:**
- а) старечий вік;
 - б) ураження серця (вади, ІХС, гострий інфаркт) з серцевою декомпенсацією;
 - в) бронхіальна астма, інфекційні захворювання тощо.

Ускладнення тиреоїдектомії:

- післяопераційна тиреотоксична криза;
- післяопераційний гострий гіпаратиреоз;
- кровотеча;
- парез голосових зв'язок;
- гіпотиреоз.

Передопераційна підготовка:

- оперувати в умовах стійкого еутиреозу.
- За 7-14 днів до операції призначають препарати йоду – *розчин Люголя* (Jodi puri 1.0, Kalii jodidi 2.0, Aq. destill. ad 30.0. 5 крапель розчину Люголя містять 18.0 мг йодидів) по 10-30 крапель 1-3 рази на день (існують різні схеми). Йодиди сприяють швидшому досягненню еутиреозу, зменшенню розмірів та кровопостачання ЩЗ, збільшенню її щільності.
- При тяжкій формі тиреотоксикозу перед операцією призначають глюкокортикоїди (преднізолон 10-15 мг, гідрокортизон 50-75 мг), які поступово зменшують після операції.
- Для пришвидшення досягнення еутиреозу у комплекс лікування призначають β -блокатори (анаприлін) з початкової дози 40 мг/добу, яку поступово збільшують за показаннями до 160-200 мг/добу. Після операції препарати поступово відміняють.

3. Радіойодна терапія тиреотоксичного зоба

Лікування J^{131} ґрунтується на здатності β -променів викликати загибель клітин фолікулярного епітелію із заміною їх сполучною тканиною. Оскільки радіус дії β -променів близько 2 мм, то ураження оточуючих органів і тканин не буває. Ускладнення терапії радіойодом можна попередити дробним введенням препарату. Розрахунок дози 60-70 мкКи, а при тяжких формах – до 100 мкКи на 1 г маси ЩЗ. Призначають J^{131} при досягненні еутиреоїдного стану терапією тиреостатиками, яку продовжують ще 2-4 тижні після введення J^{131} . Ефект від терапії радіойодом проявляється через 2-3 тижні.

Показання:

1. тяжкі форми тиреотоксикозу з вираженими ускладненнями з боку внутрішніх органів;
2. рецидив токсичного зоба (після операції);
3. тиреотоксикоз з важкими супутніми захворюваннями;
4. тиреотоксичний психоз;
5. відмова хворого від операції;
6. ендокринна офтальмопатія (консервативна терапія без ефекту).

Протипоказання:

1. великий вузловий або загридинний зоб (відносно протипоказання);
2. вагітність та лактація;
3. захворювання нирок, печінки, виразкова хвороба, хвороби крові.

Ускладнення:

1. гіпотиреоз (10-50%);
2. тиреотоксична криза (у хворих з не компенсованим тиреотоксикозом);
3. ураження кісткового мозку;
4. токсичний гепатит.

2.5. ТИРЕОТОКСИЧНА КРИЗА: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, НЕВІДКЛАДНА ТЕРАПІЯ

Причинами розвитку тиреотоксичної кризи може бути тиреоїдектомія, лікування радіоїодом, стрес, фізичне навантаження, пологи, інфаркт міокарда, інфекція, операція на тлі некомпенсованого тиреотоксикозу.

Патогенез тиреотоксичної кризи до кінця не з'ясований. Основними факторами розвитку його на сьогодні вважають: а) викид у кров тиреоїдних гормонів; б) підвищена чутливість рецепторів тканин до T_3 і T_4 ; в) гіперреактивність ЦНС; г) стимуляція симпато-адреналової системи; д) відносна недостатність кори надниркових залоз.

Клініка: тиреотоксична криза розвивається швидко (за кілька годин), виражені симптоми тиреотоксикозу, температура тіла $38-42^0$ С. Шкіра гаряча, волога, гіперемована, деколи виникає жовтяниця (гостра атрофія печінки). Очні симптоми виражені, екзофтальм. Болі у серці, ЧСС більше 120 уд/хв, порушення ритму (миготлива аритмія), АТ спочатку підвищений (більше за рахунок систолічного), потім знижений, серцева недостатність. Надниркова недостатність, шок. Спочатку спостерігається збудження - психоз, марення, псевдобульбарні паралічі, а потім різка м'язова слабкість, адинамія, втрата свідомості. Біль в животі, блювання, понос, що спричиняє зневоднення. Функція нирок знижена до анурії.

У крові спостерігається підвищений рівень T_3 і T_4 , деколи тільки T_3 (T_3 -тиреотоксикоз), виразна гіпохолестеринемія, гіпокаліємія, гіперглікемія, яка в кінцевій стадії переходить у гіпоглікемію.

Клінічні варіанти:

1. Кардіоваскулярний:

перебіг за типом: а) інфаркту міокарда; б) гіпертонічної кризи; в) адісонічної кризи, колапсу.

2. Гастроінтестинальний:

перебіг за типом: а) харчового отруєння; б) гострого живота.

3. Бульбоцеребральний:

перебіг за типом: а) гіпоталамічного кризу; б) бульбарного паралічу; в) енцефалопатії.

Перебіг кризи: 1-й період – збудження, активація симпато-адреналової системи;

2-й період – декомпенсація, серцева недостатність, печінкова, мозкова коми, шок.

Диференціальний діагноз слід проводити з іншими невідкладними станами: гостра недостатність надниркових залоз, енцефаліт, гастроентерит, діабетична кетоацидотична кома, печінкова кома, інфаркт міокарда, феохромоцитома, гіпоталамічна криза, психози.

Лікування тиреотоксичної кризи

1 етап – 2-3 години після встановлення діагнозу:

- мерказоліл 60-80 мг через зонд (перорально) або у свічках; пропілтіоурацил 600-800 мг;
- гідрокортизон 100-200 мг або преднізолон 90-150 мг в/в краплинно;
- β-адреноблокатори: обзидан 5-10 мг в/в краплинно (40-80 мг внутрішньо); резерпін 0.25% - 1.0 мл в/в (рауседил);
- розчин Люголя 1% - 1 мл (замінити KJ на NaJ) або натрію йодид 10% 5-10 мл в/в краплинно на 1000 мл 5% розчину глюкози або 30-50 крапель внутрішньо – через 1-2 год після введення мерказолілу;
- седативні препарати або нейролептики (аміназин);
- серцеві глікозиди (строфантин 0.05% - 0.5 мл, корглікон 1.0 мл в/в краплинно), кокарбоксілаза 200 мг, вітаміни групи В, С – 5-10 мл, корекція водно-електролітного балансу;
- оксигенотерапія, хворого охолоджувати (обдування, холодні обгортання, лід). Для зменшення температури парацетамол 500 мг, анальгін 50% 1-2 мл в/м (ацетилсаліцилову кислоту не слід використовувати, оскільки вона підвищує рівень вільного T_3 і T_4 у крові), трасилол, контрикал 40000 ОД в/в;
- препарати вводити на фізрозчині, 5% розчині глюкози, неогемодезі (до 500 мл).

2-й етап:

- мерказоліл по 30-40 мг через 6 годин;
- розчин Люголя 30-50 кр./добу (можна по 8-12 крапель через 6-8 год);
- гідрокортизон 300-600 мг/д., преднізолон 120-200 мг/д. в/в краплинно, при низькому артеріальному тиску ДОКСА 1 мл (5 мг) в/м 1-2 рази на день;
- обзидан 20-40 мг через 4-8 год. Резерпін 0.25% 1-2 мл в/в через 6 годин, октадин 10-60 мг/д. під контролем АТ;
- серцеві глікозиди (за показаннями);
- седативні препарати (за потребою), фенobarбітал до 200 мг/д. (посилює виведення тиреоїдних гормонів) або корвалол 40-50 крапель 4 рази на добу (10 крапель корвалолу містять 3.75 мг фенobarбіталу);
- парацетамол 500 мг, анальгін 50% 1-2 мл в/м через 6 годин;
- оксигенотерапія, охолодження хворого, антибіотики, вітаміни;
- добова кількість рідини 2-4 л, при серцевій недостатності 1-2 л. При загрозі набряку мозку проводять дегідратацію: 40% розчин глюкози 100 150 мл, 25% розчин магнію сульфату 5-10 мл, манітол 1 г/кг в/в. Дозу препаратів знижують поступово за клінікою.

2.6. ТОКСИЧНА АДЕНОМА ЩЗ, РАК ЩЗ: КЛІНІКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

Токсична аденома ЩЗ: клініка, диференціальний діагноз

Токсична аденома ЩЗ (вузловий токсичний зоб, хвороба Плумера) – захворювання, яке супроводжується гіперпродукцією гормонів ЩЗ автономною аденомою (рідше кількома аденомами) ЩЗ. Захворювання частіше (в 3-5 разів) зустрічається у жінок (частіше в 40-60 р.), які проживають в ендемічних місцевостях.

Етіопатогенез аденоми ЩЗ, як і інших пухлин, до кінця не ясний. Токсична аденома продукує тиреоїдні гормони автономно, незалежно від рівня ТТГ гіпофізу. Переважно продукується T_3 , що і призводить до T_3 -тиреотоксикозу. Надлишкова автономна продукція тиреоїдних гормонів призводить до пригнічення продукції ТТГ. Як наслідок зменшується активність тканини ЩЗ, яка оточує аденому. Здатність окремих вузлів у ЩЗ набувати автономну функцію пов'язана як з спадковими, так і з негенетичними механізмами, у т. ч. паракринними і аутокринними процесами. Для розвитку токсичної аденоми з вузла і її автономної функції необхідно 3-6 років.

Клініка токсичної аденоми подібна до проявів дифузного токсичного зоба. Ранніми ознаками токсичної аденоми є дратівливість, схуднення на тлі доброго харчування, погана переносимість теплоти, постійне серцебиття, пітливість, стомлюваність. Шкіра тепла і волога, тонус м'язів знижений. Ураження серцево-судинної системи проявляється тахікардією та миготливою аритмією. При пальпації ЩЗ виявляють еластичний вузол з чіткими краями і гладкою поверхнею, безболісний, зміщується при ковтанні.

Особливістю клінічного перебігу токсичної аденоми є малосимптомність з помірною клінікою тиреотоксикозу, більш виражені симптоми ураження серцево-судинної системи, міопатія. Очні симптоми мало виражені або відсутні, офтальмопатія і претибіальна мікседема не розвиваються.

При лабораторному дослідженні в крові рівень T_3 значно підвищений при незначному підвищенні або нормі T_4 . Рівень ТТГ знижений. На скенограмі виявляють «гарячий вузол» на тлі зниженого поглинання препарату оточуючою тканиною ЩЗ.

Диференціальний діагноз токсичної аденоми ЩЗ слід проводити з дифузним токсичним зобом та іншими пухлинами ЩЗ. Діагностичні проби на пригнічення з тироксином та з тироліберином негативні.

Лікування токсичної аденоми хірургічне. Операцію проводять після досягнення еутиреозу шляхом передопераційної підготовки (див. дифузний токсичний зоб). Інколи в осіб старшого віку за наявності протипоказань до операції проводять лікування радіоактивним йодом.

Рак ЩЗ: клініка, диференціальний діагноз

Рак ЩЗ становить близько 1% від усіх злоякісних пухлин у людини, частота 5 випадків на 1 млн жителів. Спостерігається зростання його кількості у світі (в ендемічних зонах у 5-10 разів, особливо у осіб старшого віку). Факторами, що сприяють розвитку раку ЩЗ, є йодний дефіцит, опромінення ЩЗ (в 2.5 рази частіше, а при опроміненні радіойодом максимум захворюваності припадає на 15-25 рік після опромінення), генетичний фактор та дисгормональні (імунно-нейро-ендокринні) порушення, які ведуть до посилення продукції ТТГ. Частіше розвивається на тлі доброякісної патології ЩЗ (вузлових форм зоба), де різні чинники можуть активувати молекулярно-клітинні механізми злоякісної трансформації. Пухлини виникають з фолікулярних клітин (А-, В- клітин), парафолікулярних (С-клітин) та нетиреоїдних клітин (лімфоцитів).

КЛАСИФІКАЦІЯ РАКУ ЩЗ

Клінічні стадії раку ЩЗ за системою TNM
(Міжнародний протираковий союз, 1989 р.)

T – первинна пухлина:

- TX – недостатньо даних для оцінки первинної пухлини;
- T0 – пухлина не пальпується;
- T1 – солітарна пухлина до 1 см, рухома, не викликає деформацію залози, обмежена тканиною ЩЗ;
- T2 – пухлина до 4 см, деформує залозу, або множинні рухомі пухлини в обох долях, обмежена тканиною ЩЗ;
- T3 – пухлина понад 4 см, білатеральна, деформує залозу, рухома, обмежена тканиною ЩЗ;
- T4 – пухлина будь-якого розміру, що поширюється за межі капсули ЩЗ (інфільтрує оточуючі тканини).

N – ураження регіонарних лімфатичних вузлів:

- NX – недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів;
- N0 – лімфатичні вузли не визначаються;
- N1 – метастази у гомолатеральних шийних лімфатичних вузлах, лімфатичний вузол рухомий;
- N2 – метастази у білатеральних, серединних чи контрлатеральних шийних або медіастінальних лімфатичних вузлах, лімфатичні вузли рухомі;
- N3 – пакети спаяних лімфатичних вузлів.

M – віддалені метастази:

- MX – недостатньо даних для визначення віддалених метастазів;
- M0 – нема ознак віддалених метастазів;
- M1 – наявні ознаки віддалених метастазів.

Класифікація раку ЩЗ за стадіями

- I стадія – одинична пухлина у щитоподібній залозі без її деформації, без проростання у капсулу і обмеження рухомості.
- II А стадія – одинична або множинні пухлини ЩЗ, що викликають її деформацію, але без проростання у капсулу залози і обмеження її рухомості. Метастазів нема.
- II Б стадія – одинична або множинні пухлини ЩЗ без проростання у капсулу залози і без обмеження її рухомості, але при наявності рухомих метастазів у лімфатичних вузлах ший на ураженій стороні.
- III стадія – пухлина, що поширюється за межі капсули ЩЗ і зв'язана з оточуючими тканинами або стискаючи сусідні органи. Рухомість пухлини обмежена, є метастази у регіонарні лімфатичні вузли.
- IV стадія – пухлина проростає у оточуючі структури і органи при повній нерухомості ЩЗ. Метастази у лімфатичні вузли ший і середостіння, віддалені метастази.

Клініка: на ранніх стадіях рак ЩЗ не має патогномонічних ознак і найчастіше протікає як вузловий зоб. Виражені клінічні прояви (горбкуватість при пальпації ЩЗ, захриплість голосу, спаяність з оточуючими тканинами, задишка, збільшення лімфатичних вузлів) є більш специфічними і свідчать про злоякісність і розповсюдженість пухлинного процесу. Підозрілими на малігнізацію ЩЗ є швидкий ріст вузла, поява гіпоехогенних вузлів без чітких контурів при УЗД ЩЗ або мозаїцизм УЗД-картини, поява кальцинатів. На скенограмі 60-70% вузлів та аденом «холодні», а 5-10% «гарячі» і можуть давати клініку тиреотоксикозу. При псевдозапальних формах раку ЩЗ спостерігається болючість її при пальпації, лихоманка, слабкість, у крові лейкоцитоз, прискорена ШОЕ. Діагноз підтверджують проведенням тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії.

Окремі форми раку ЩЗ мають свої особливості перебігу:

Папілярний рак (60-70% випадків раку ЩЗ) частіше виникає у дітей і молодих (до 40 років) жінок. Йому властивий більш «сприятливий» повільний розвиток (кілька років), метастази частіше усередині ЩЗ (75-80%), у регіонарні лімфатичні вузли, рідко у легені і кістки. Первинна пухлина щільно-еластичної консистенції, деколи має невеликі розміри. При УЗД ЩЗ характерними є кальцинати у тканині ЩЗ. Вживання після радикального лікування більше 80%.

Фолікулярний рак (20-25% випадків раку ЩЗ) частіше в дорослих у 50-60 років. Більш агресивний і метастазування частіше у лімфатичні вузли ший і рідше гематогенно, у легені (43-48 %), кістки (10-14%: череп, миску, хребет, ребра – можливі патологічні переломи кісток), середостіння, мозок, печінку. Часто у виді одиночної «аденоми», яка, як і метастази, здатна поглинати ра-

діююд, що використовують для діагностики і лікування їх J^{131} . Летальність від фолікулярного раку у 2 рази вища ніж від папілярного.

Медулярний рак (10% випадків раку ЩЗ) займає проміжне місце між диференційованими та недиференційованими формами раку і розвивається із С-клітин (парафолікулярних), які є похідними APUD-системи. Може зустрічатися як самостійне (80%) захворювання або поєднуватися (20%) з феохромоцитомою та аденомами прищитоподібних залоз у складі МЕН-синдрому II типу (синдром множинної ендокринної неоплазії). Такі пухлини можуть продукувати кальцитонін, АКТГ, серотонін, простагландини і у клініці може спостерігатися почервоніння обличчя, «припливи», діарея, синдром Іценко-Кушінга. У крові хворих підвищений рівень кальцитоніну. При УЗД ЩЗ можливі кальцинати.

Апластичний (недиференційований) рак виявляють у 5-10% випадків, частіше в осіб похилого віку на тлі попереднього вузлового зобу. Йому властивий бурхливий ріст з раннім проростанням у оточуючі органи і метастазуванням. Приводить до смерті протягом року.

Лімфома – дифузна пухлина, яка розвивається переважно на тлі автоімунного тиреоїдиту, частіше у дорослих. Має злоякісний перебіг. ЩЗ швидко збільшується, часто болюча, швидке ураження лімфатичних вузлів та органів середостіння. Добрий лікувальний ефект отримують від променевої терапії.

Диференціальний діагноз раку ЩЗ проводять з одно- та багатовузловим зобом, аденомою ЩЗ, автоімунним тиреоїдитом, зобом Риделя, туберкульозним та сифілітичним ураженням ЩЗ. При його проведенні враховують клінічний перебіг (швидкий ріст зобу, збільшення його щільності, нерівномірність контурів, обмеження рухомості, збільшення лімфатичних вузлів тощо), дані додаткових методів обстеження, однак основою диференціального діагнозу є проведення біопсії ЩЗ (пункційної або видаленої при операції тканини ЩЗ).

Лікування: тиреоїдектомія, лікування радіойодом, променева терапія (телегаматерапія). Після операції проводиться супресивна терапія тироксином з метою попередження рецидиву (пригнічення синтезу ТТГ). Дозу тироксину підбирають індивідуально під контролем рівня ТТГ (менше 0.1 мкОД/л) з розрахунку 2.0-2.5 мкг/кг. Вона, зазвичай, становить 150-200 мкг на добу.

2.7. ГІПОТИРЕОЗ: ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ТА КЛАСИФІКАЦІЯ; КЛІНІКА ТА ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА; СИНДРОМ ВАН-ВІКА – ХЕНЕСА – РОССА. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ. ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ ГІПОТИРЕОЗУ. ГІПОТИРЕОЗ У ДІТЕЙ (ПРИРОДЖЕНИЙ І НАБУТИЙ): ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ТА ДІАГНОСТИКИ

2.7.1. Епідеміологія, етіопатогенез та класифікація гіпотиреозу

Гіпотиреоз – симптомокомплекс, який виникає внаслідок недостатньої продукції тиреоїдних гормонів (ТГ) щитоподібною залозою (гіпофункції ЩЗ) або зниження чутливості до ТГ периферичних органів і тканин.

Гіпотиреоз описаний в 1873 р. Gull, а Ord в 1878 році увів термін «мік-седема» (слизовий набряк). Частіше спостерігається у жінок – 14:1000 проти 1.5:1000 у чоловіків. Вроджений гіпотиреоз 1:3200 - 4000 немовлят.

Причини виникнення окремих форм гіпотиреозу наведені у табл. 2.7.

Патогенез гіпотиреозу у теперішній час розглядають як автоімунний процес. Так, гіпотиреоз після струмектомії та радіойодтерапії розглядається як наслідок автоагресії: тканинні білки, які потрапили у кров, стають автоантигенами, на які виробляються автоантитіла. Як автоімунний процес розглядається і патогенез вродженого гіпотиреозу та гіпотиреозу у жінок, старших за 40 р. на тлі інволюції статевих залоз. Дефіцит тиреоїдних гормонів призводить до порушення усіх видів обміну речовин: білкового (зниження синтезу та розпаду білка, накопичення хондроїтинсірчаної та гіалуронової кислот і розвиток муцинового набряку у внутрішніх органах, серозних порожнинах, у шкірі), вуглеводного (схильність до гіпоглікемій), ліпідного (підвищення рівня холестерину та ліпопротеїдів), водно-сольового (затримка води на хлористого натрію у тканинах), зменшення активності ферментних систем, газообміну та основного обміну.

Таблиця 2.7

Види гіпотиреозу та причини їх виникнення

Вид гіпотиреозу	Причини виникнення
первинний	1. природжені аномалії розвитку (агенезія, ектопія); 2. природжене порушення біосинтезу тиреоїдних гормонів; 3. тиреоїдектомія, лікування J^{131} та зовнішнє опромінення; 4. ятрогенний (тиреостатики, препарати йоду); 5. тиреоїдити: автоімунний, підгострий (де Кервена), фіброзний (Ріделя), радіаційний, специфічні; 6. пухлини ЩЗ; 7. нестача йоду у довікллі.

вторинний	1. гіпопітуїтаризм (хвороба Симондса-Шихана, гіпофізарна кахексія, недостатність гіпофіза); 2. пухлини гіпофіза, стан після гіпофізектомії, радіотерапії, травми, крововилив; аномалії розвитку гіпофіза; 3. селективний дефіцит ТТГ (спадковий або гіпофізарне порушення), 4. аномалії синтезу тиреотропного гормону.
третинний	1. недостатність гіпоталамуса (порушення синтезу та секреції тиреоліберину) вроджена або набута.
периферичний	1. резистентність тканин до тиреоїдних гормонів; 2. порушення транспорту тиреоїдних гормонів (антитіла, транспортні білки); 3. синдром низького рівня Т ₃ .

Дефіцит ТГ гальмує розвиток головного мозку і знижує функцію ЦНС, що особливо негативно проявляється у дітей. У дорослих внаслідок гіпотиреоїдної енцефалопатії також знижується психічна активність та інтелект. Порушується як функціональна активність ендокринних залоз, так і периферичний метаболізм та дія гормонів. При первинному гіпотиреозі за принципом зворотного зв'язку стимулюється продукція ТТГ, а деколи і пролактину. Як наслідок, ТТГ стимулює гіперплазію тканини ЩЗ, а пролактин – спричиняє галакторею та аменорею.

Патогенез окремих клінічних синдромів наведено у таблиці 2.8.

Таблиця 2.8

Патогенез синдромів гіпотиреозу

Синдром	Патогенез	Клінічні прояви
порушення метаболізму	зниження рівня Т ₃ і Т ₄ , окисних процесів, теплопродукції, чутливості тканин до адреналіну, активності ферментів	в'ялість, мерзлякуватість, гіпотермія, набряки, сухість шкіри, гіперхолестеринемія, гіперліпідемія, ожиріння, міальгія
набряки	накопичення у тканинах мукopolісахаридів, затримка рідини	щільні дифузні набряки, які не залишають слідів при надавлюванні
порушення нервово-психічної сфери	зниження рівня обмінних процесів у ЦНС, периферійній НС	зниження пам'яті, адинамія, замкненість, байдужість, депресія, іпохондрія, збільшення часу ахілового рефлексу.

порушення функції серцево-судинної системи	зниження рівня T_3 , T_4 , функції симпатичної НС, окисних процесів у тканинах та м'язах	брадикардія, кардіалгія, кардіомегалія, гідроперикард, глухість тонів, зниження вольтажу на ЕКГ
порушення функції шлунково-кишкового тракту	зниження активності НС, активності ферментів, зміни у гладеньких м'язах	зниження апетиту, секреції шлункового соку, швидкості всмоктування, запори
зміни в крові	зниження тканинного обміну, еритропоезу	нормохромна, нормоцитарна або макроцитарна анемія, анізопоїкілоцитоз

2.7.2. Клініка та лабораторна діагностика гіпотиреозу. Синдром Ван-Віка - Хенеса-Росса. Особливості перебігу гіпотиреозу в осіб похилого віку. Диференціальний діагноз гіпотиреозу.

Клінічні прояви гіпотиреозу різноманітні і неспецифічні. Захворювання розвивається поступово. Хворі скаржаться на слабкість, сонливість вдень і безсоння вночі, втомлюваність, мерзлякуватість, випадіння волосся, збільшення ваги, захриплість голосу, зниження пам'яті.

Шкіра у хворих на гіпотиреоз суха, холодна, потовщена, деколи жовтувата. Характерний муциновий набряк, який при важкій формі може збільшитись до тотального – *мікседеми*. Особливістю його є відсутність ямки при натисканні. Обличчя у хворих жовтувато-бліде, деколи з рум'янцем на щоках, гіпомімічне, набрякле. Волосся сухе, ламке, часто випадіння волосся на зовнішній частині брів (*симптом Хертога*), при автоімунному тиреоїдиті можлива локальна алопеція. Нігті ламкі, тьмяні.



Фото 2.4. Гіпотиреоз. Симптом Хертога, гіпомімічність обличчя

Одним із ранніх клінічних проявів є ураження серцево-судинної системи. Внаслідок дистрофічних змін у міокарді знижується скоротлива його здатність, виникає задишка при роботі. Границі серця розширені, тони ослаблені (глухі), деколи систолічний шум на верхівці. Часто виявляють накопичення рідини у перикарді (гідроперикард), яке може бути ізольованим або як прояв гіпотиреоїдного полісерозиту (гідроторакс, асцит). У хворих спостерігається брадикардія, однак у частини хворих (до 30%) пульс може бути нормальним або деколи (10%) тахікардія. Артеріальний тиск знижений за рахунок систолічного (малий пульсовий тиск), але деколи (до 25%) спостерігається гіпертензія (причини її остаточно не з'ясовані), яка нормалізується під впливом тиреоїдної терапії.

На ЕКГ спостерігається низький вольтаж зубців, є зниження або інверсія Т і депресія сегменту S – Т, подовження Р – Q. При ЕхоКГ у перикарді виявляють рідину, в'ялість скорочення міокарду.

Дуже частими у хворих гіпотиреозом є порушення ЦНС, які проявляються зниженням пам'яті, апатією, психомоторною загальмованістю, астеною, емоційною лабільністю, при прогресуванні захворювання - зниження інтелекту. При важких формах гіпотиреозу можливий психоз (маніакальний або депресивний стани, галюцинації). Деколи головні болі, зниження слуху. Ураження периферичної НС проявляється радикулітами, парестезіями, судомами у кінцівках.

Рухові розлади у хворих на гіпотиреоз виникають внаслідок сповільнення скорочення м'язів та сухожильних рефлексів (понад 300 мс при нормі 270 ± 30 мс). Деколи виникає гіпотиреоїдна міопатія з м'язовими гіпертрофіями. Серед них виділяють синдром Кохера-Дебре-Семелєна (у дітей: гіпертрофія м'язів з наступним розвитком їх слабкості і стомлюваності – міастенічний симптомокомплекс) та Гофмана (у дорослих: м'язи гіпертрофовані, щільні, болючі при пальпації, м'язові спазми, псевдоміотонія).

Зміни у центральній та периферичній нервовій системі і у м'язах у дорослих зворотні і при адекватному лікуванні тиреоїдними препаратами можуть проходити.

Шлунково-кишковий тракт: у хворих гіпотиреозом спостерігається зниження апетиту, нудота, деколи блювання, метеоризм, закрепи. Язик збільшений, по краях відбитки зубів. Внаслідок зниження м'язового тону частіше атонія та розтягнення шлунка й кишечника, можливий розвиток мегаколон та, рідко, паралітичної непрохідності кишечника. Секреторна діяльність шлунка знижена, виникає гіпо- та ахлоргідрія, зменшення вмісту пепсину в шлунковому соку. У печінці структурні зміни, виразність яких пропорційна важкості гіпотиреозу, деколи жировий гепатоз. При декомпенсації можлива диспротеїнемія, гіперхолестеринемія, підвищення активності АЛТ, АСТ, лужної фосфатази. Зниження м'язового тону жовчних шляхів веде до застою жовчі у міхурові (холестази), що сприяє утворенню каменів (холелітіазу).

При гіпотиреозі страждає і кровотворна система. Характерним є розвиток гіпо- або нормохромної анемії, причинами якої є недолік тиреоїдних гор-

монів, і порушення метаболізму вітаміну В₁₂, нестача фолієвої кислоти та заліза (у зв'язку з гіпоацидним станом), чим порушується еритропоез.

Характерними є зміни в ендокринній системі. При тривалому некомпенсованому перебігу гіпотиреозу можливий розвиток аденоми гіпофізу з посиленням продукції ТТГ.

Вторинний гіпотиреоз, як правило, поєднується з гіпокортицизмом та гіпогонадізмом. При первинному гіпотиреозі порушення функції надниркових залоз (спочатку відносна, а потім і абсолютна недостатність) виникає за важкого перебігу. Поєднання ідіопатичного гіпотиреозу (за автоімунного тиреоїдиту) та первинної (автоімунної) недостатності надниркових залоз носить назву синдром Шмідта.

Частим є порушення функції статевих залоз, що зумовлено розладами циклічності секреції ЛГ, ФСН та ПРЛ. У чоловіків можливе порушення потенції, сперматогенезу. У жінок – порушення менструального циклу, при важких формах – безпліддя, викидні та мертвонародження. У частини жінок при первинному гіпотиреозі можливий розвиток **синдрому галактореї - аменореї (синдром Ван-Віка – Хенеса-Росса)**. Синдром описаний в 1960 році Van-Wyk: у дівчаток включає гіпотиреоз, макромастію з галактореєю, статеву дисфункцію. Післяпологовий варіант описаний Hennesom і Rossom. За сучасним визначенням *синдром Ван-Віка – Хенеса-Росса це первинний гіпотиреоз, поєднаний з галактореєю, аменореєю чи іншими порушеннями менструального циклу з аденомою гіпофізу або без неї*. Розвиток синдрому зумовлений стимуляцією ТРГ. На рівні гіпоталамусу виникає неспецифічний «перехрест», оскільки ТРГ має здатність стимулювати і секрецію ПРЛ, що веде до розвитку галактореї. Одночасно ПРЛ пригнічує секрецію гонадотропінів – виникає аменорея.

Суттєвих порушень функції бронхо-легеневої системи, нирок у хворих гіпотиреозом не відмічається. Внаслідок набряків стінок бронхів, гіпотонії м'язів вони схильні до бронхітів та пневмоній, які часто носять затяжний характер. Температурна реакція може бути відсутньою. У нирках спостерігається зниження клубочкової фільтрації та схильність до розвитку інфекцій сечовивідних шляхів.

Особливості перебігу гіпотиреозу в осіб похилого віку: гіпотиреоз зустрічається частіше й поширеність його складає 2-7%, а частота латентного гіпотиреозу є ще частішою. Майже завжди гіпотиреоз є первинним і виникає внаслідок автоімунного тиреоїдиту, хірургічного втручання на ЩЗ, опромінення ЩЗ, застосування антитиреоїдних ліків. Особливістю гіпотиреозу в осіб старшого віку є невиразність клінічних проявів, часто спостерігається ураження серцево-судинної системи, анемія, закрепи, порушення з боку ЦНС, набряки, збільшенням маси тіла. Найчастішими симптомами є загальна слабкість, швидка стомлюваність, погіршення пам'яті, загальмованість, депресія, сонливість, мерзлякуватість та сухість шкіри, збільшення маси тіла, періокулярний муциноїдний набряк, закрепи. Рідше гіпотиреоз може проявлятися як полінейропатія, міопатія, м'язові судоми, порушення дихання та апноє під час сну. Захворювання, особливо при автоімунному генезі, може

поєднуватися з іншими: частіше з ревматоїдним артритом, перніціозною анемією, хворобою Аддісона, вітіліго тощо.

Властивим для гіпотиреозу, навіть латентного, є порушення жирового обміну (підвищення рівня холестерину та ліпопротеїнів низької густини), що розцінюється як фактор ризику розвитку атеросклерозу.

При лабораторному обстеженні у хворих гіпотиреозом виявляють підвищений рівень ТТГ при первинному гіпотиреозі, знижений при вторинному та третинному, зниження рівня вільного T_4 (fT_4); рівень вільного T_3 (fT_3) може бути в нормі чи знижений. Відмічають також нормо- або гіпохромну анемію, інколи лімфоцитоз, еозинофілію, часто підвищення ШОЕ. При аутоімунному генезі гіпотиреозу можливий розвиток перніціозної анемії. У сироватці крові спостерігається збільшення рівня ліпідів (холестерину, тригліцеридів), зменшення рівня натрію, зростає деколи рівень ЛДГ та КФК. Часто на протеїнограмі – гіпоальбумінемія та гіперглобулінемія (за рахунок α_2 - і β -глобулінів, а при аутоімунному генезі гіпотиреозу за рахунок γ -глобулінів). Рівень кортизолу у крові та секреція 17-КС і 17-ОКС з сечею знижені.

Виділяють субклінічний гіпотиреоз: підвищення рівня ТТГ при нормальних показниках T_4 та T_3 , відсутність типових клінічних симптомів.

Явний (маніфестний) гіпотиреоз – підвищення рівня ТТГ, зниження рівня вільних T_4 та T_3 , клінічні симптоми в залежності від важкості перебігу гіпотиреозу.

ТТГ 0,4-4,0 мОД/л	ТТГ 4,0-10,0 мОД/л	ТТГ більше 10,0 мОД/л
нормальний рівень	субклінічний гіпотиреоз	маніфестний гіпотиреоз

Критерії тяжкості гіпотиреозу

1. Легка форма - клініка виражена слабо: слабкість, стомлюваність, сповільнення мови, зниження пам'яті, мерзлякуватість, сухість шкіри, легка пастозність обличчя. Пульс 60-70 уд/хв, АТ – норма, основний обмін знижений до -20%; тиреоїдні гормони в крові помірно знижені, ТТГ 4-10 мОД/л; легка анемія, загальні ліпіди в крові до 10.5 г/л, холестерин - до 8.4 ммоль/л, тригліцериди - до 2 ммоль/л. Компенсується L-тироксिनном у дозі 25-50 мкг/на добу. Працездатність не порушена.

2. Середньої тяжкості - клініка виразна чітко: апатія, депресія, зниження пам'яті, пригніченість, сухість шкіри, помірні набряки, запори, м'язова слабкість, значна фізична і розумова стомлюваність. Пульс 50-60 уд/хв, АТ - знижений, межі серцевої тупості розширені, тони серця ослаблені, помірні зміни на ЕКГ. Рівень ТТГ - 10-20 мОД/л. Помірна анемія, холестерин в крові до 10 ммоль/л, загальні ліпіди до 11 г/л, тригліцериди до 2,5 ммоль/л.

Компенсується L-тироксिनном у дозі 50-100 мкг/добу.

Працездатність: спеціальне працевлаштування або інвалідність III гр. Протипоказана робота з нервовим перенапруженням (водій, робота на конвеєрі, диспетчер тощо).

3. Тяжка форма: клінічний перебіг тяжкий, мікседема, можлива кома. Апатія, байдужість, виразне зниження пам'яті (забудькуватість), різка сповільненість дії, мови, ускладнення з боку внутрішніх органів, часто виразна гіпотиреоїдна міопатія, полінейропатія. Пульс менше 50 уд/хв, слабкий, АТ знижений, границі серця зміщені, тони серця різко ослаблені («мікседематозне серце»), виражені зміни на ЕКГ. Значне зниження T_3 , T_4 , ТТГ - понад 20 мОД/л. Виразна анемія, холестерину у крові більше 10.5 ммоль/л, загальних ліпідів – 12.6 г/л, тригліцеридів – 2.5 ммоль/л.

Компенсація L-тироксином у дозі більше 100 мкг/добу, не завжди досягається. Працездатність значно зменшена – II група інвалідності.

Диференціальний діагноз гіпотиреозу слід проводити, у першу чергу, з ІХС, атеросклерозом, анеміями, хворобами нирок, ожирінням та іншими захворюваннями.

Окрім типового перебігу можливі й **атипові варіанти гіпотиреозу**: серцево-судинний (порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія, кардіалгії); набряковий (випіт у перикард, плевральну та черевну порожнину, суглоби аж до анасарки); гематологічний (анемії, геморагії); кістково-м'язовий (міопатії, сповільнення скостеніння, артралгії); ревматоїдний (артралгії, припухлість суглобів, синовіальний набряк); нервово-психотичний (галюцинації, психози, депресії, поліневропатія).

2.7.3. Гіпотиреоз у дітей (природжений і набутий): етіопатогенез, особливості перебігу та діагностики

Природжений гіпотиреоз у дітей спостерігається в 1:4000 немовлят в Європі та 1: 6000 – 7000 в Японії. Для його клініки властива затримка фізичного, статевого та розумового розвитку. Вроджений гіпотиреоз можна запідозрити, якщо у новонароджених велика маса тіла, набряк підшкірної клітковини, гіпотермія, утруднене дихання, ціаноз, жовтяниця та гіпербілірубінемія, які тривають більше тижня, пупкова кила. Такі діти «спокійні», мало плачуть (голос хриплий), погано смокчуть, у них великий язик, широко розставлені очі, здутий живіт, пупковий залишок відпадає пізно. Діти пізно починають тримати голівку, сидіти, ходити. Спостерігається затримка росту та порушення розвитку кісткової системи: тім'ячка закриваються пізно, епіфізарний дисгенез, трубчасті кістки короткі (низькорослість), порушення розвитку лицевого скелету (сідлоподібний ніс), пізніє прорізування зубів. Рентгенологічно відмічається відставання кісткового віку від паспортного. Затримка розумового розвитку проявляється у пізньому мовному розвитку, незначним словниковим запасом, зниженням інтелекту. При пізній діагностиці та неадекватному лікуванні виникає олігофренія. У таких дітей статеві органи та вторинні статеві ознаки розвиваються пізно, дисфункція яєчників, гіпоплазія матки та яєчок (фото 2.5).

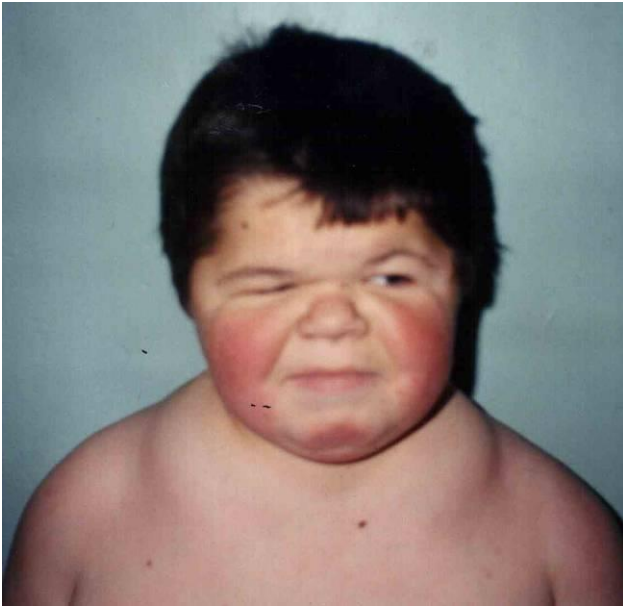


Фото 2.5. Природжений гіпотиреоз

Окрім вродженого у дітей може бути і набутий гіпотиреоз. Причини його як і у дорослих: автоімунний тиреоїдит, опромінення ЩЗ або лікування радіоактивним йодом, операції на ЩЗ (лікування тиреотоксикозу, пухлин тощо), дефіцит йоду або неконтрольований прийом великих доз йодовмісних препаратів, вроджені вади ЩЗ (аплазія, гіпоплазія, ектопічне розміщення тощо). Клінічні прояви набутого гіпотиреозу залежать від віку: чим раніше він розвивається, тим ближче клініка до вродженого гіпотиреозу. Великий ризик складає незворотне ушкодження мозку. Своєчасна діагностика і розпочате адекватне лікування дозволяють попередити неврологічні та інші наслідки гіпотиреозу у дітей.

Діагноз вродженого гіпотиреозу ставлять на основі клініки, визначення рівня ТТГ (підвищений), T_3 та T_4 (знижені) у крові. З метою своєчасної діагностики рівень ТТГ у крові новонароджених визначають на 4-5-й день.

**2.8. ЛІКУВАННЯ ГІПОТИРЕОЗУ:
ЗАМІСНА І СИМПТОМАТИЧНА ТЕРАПІЯ.
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ
ТА ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ. ПРОФІЛАКТИКА ГІПОТИРЕОЗУ.
САНАТОРНО–КУРОРТНЕ ЛІКУВАННЯ
ТА ТРУДОВА ЕКСПЕРТИЗА ХВОРИХ НА ГІПОТИРЕОЗ**

Лікування гіпотиреозу включає замісну терапію препаратами тиреоїдних гормонів, симптоматичну терапію та дієту.

1. Замісна терапія проводиться препаратами гормонів ЩЗ довічно:

- L-тироксин (лівотироксин, еутирокс та ін.): таблетки по 25-200 мкг. Біодоступність препарату натще 80%, після їжі - 10%, тому доцільно вживати його зранку натще за 30 хв. до їжі. Початок дії через 1-2 дні, максимум на 7-12 день. Тривалість дії 3-4 тижні.

Для тривалої замісної терапії доцільно використовувати левотироксин, оскільки його дія ближча до фізіологічної завдяки конверсії в T_3 . Орієнтовна добова доза L-тироксину для замісної терапії 1.6-1.8 мкг/кг ідеальної маси тіла у дорослих, 10-8 мкг/кг у немовлят, 3-2 мкг/кг у дітей. Доза препарату підбирається емпірично індивідуально у залежності від віку хворого, важкості перебігу гіпотиреозу та ураження внутрішніх органів до досягнення клінічної компенсації проявів гіпотиреозу і нормалізації рівня тиротропіну. Лікування починають з дози 25-50 мкг, ефект оцінюють через 2 тижні і при відсутності його дозу поступово (на 25 мкг) збільшують через 2-4 тижні до оптимальної (100-200 мкг). Кращий результат отримують при застосуванні комбінованої терапії $T_4 + T_3$ у співвідношенні 10:1. Обережно призначають замісну терапію в осіб, старших за 60 р., при наявності ІХС: початкова доза 12.5-25 мкг, підвищувати через 4-8 тижнів на 12.5 мкг. У дітей корекція дози залежно від віку.

Критерії ефективності замісної терапії: зниження рівня ТТГ, холестерину, нормалізація пульсу, артеріального тиску, діурезу, зменшення набряків, збільшення швидкості сухожильного рефлексу, позитивна динаміка ЕКГ, покращання пам'яті, відновлення працездатності, нормалізація нервово-психічної діяльності.

2. Симптоматична терапія проводиться у залежності від ускладнень і супутньої патології: при анемії – антианемічні препарати (препарати заліза, вітамін B_{12}); при серцевій недостатності – серцеві глікозиди; ліпотропні препарати; антиоксиданти; вітамінотерапія (вітаміни С, А, групи В); гепатопротектори (есенціале, легалон та ін.).

Дієта хворих на гіпотиреоз обмежує вживання продуктів, багатих на холестерин, натрію хлорид. Доцільно включати тонізуючі напої (чай), проводити розвантажувальні дні. Можна використовувати лікарські рослини, які стимулюють обмінні процеси, мають сечогінну, жовчогінну та послаблюючу дію (бузина чорна, полинь гірка, кропива дводомна, кукурудза звичайна, пирій повзучий, горіх грецький, елеутерокок, горобина чорноплідна, кульбаба лікарська, черемша тощо).

2.9. ГІПОТИРЕОЇДНА КОМА: **ПРИЧИНИ, КЛІНІКА, НЕВІДКЛАДНА ТЕРАПІЯ**

Гіпотиреоїдна кома є важким ускладненням гіпотиреозу. Частіше вона виникає у жінок старшого віку, взимку.

Провокуючі фактори: охолодження, інфекція, травми, інтоксикації, вживання седативних препаратів на тлі гіпотиреозу, серцево-судинна недостатність, інфаркт міокарду, психоемоційні стреси, гіпоглікемія.

Патогенез коми зумовлений різкою нестачею тиреоїдних гормонів, що призводить до різкого зниження усіх видів обміну речовин, у першу чергу в головному мозку. Внаслідок цього виникає гіпоксія мозку з подальшим ураженням життєво важливих центрів у ЦНС.

Клінічні симптоми. Розвиток коми поступовий, впродовж декількох днів. Початковими симптомами є сонливість, апатія, гіпотензія, брадикардія, наростаюча гіпотермія. Потім виникає порушення свідомості, ковтання, мікседема, гіпотермія (до 30°C і нижче), брадикардія (до 40-34 уд/хв), гіпотонія (погано реагує на пресорні препарати), гіпорексія, атонія м'язів, кишкового, олігурія-анурія. Шкіра суха, блідожовтувата, щільна, холодна на дотик. Виражений набряковий синдром з явищами полісерозиту (гідроторакс, гідро-перикард, асцит). Внаслідок значного накопичення у перикарді великої кількості рідини можлива тампонада серця. Виникає метаболічний ацидоз, гіпоксія мозку і незворотні зміни у ЦНС. Слід зауважити, що при розвитку коми на тлі супутньої інфекції температура тіла і ЧСС можуть бути нормальними

Лабораторні дані на ЕКГ зниження вольтажу зубців, зниження рівня Na, Cl, цукру у крові, гіперхолестеринемія, метаболічний ацидоз, збільшення гематокриту і в'язкості крові, різке сповільнення швидкості ахілового рефлексу. Різке зниження рівня T₃, T₄ у крові, підвищення ТТГ.

Диференціальний діагноз проводять з іншими коматозними станами: гіпопітуїтарна кома, мозкова, ниркова, печінкова коми тощо.

Лікування. Комплекс лікування включає замісну терапію ТГ, корекцію супутніх метаболічних порушень. Введення всіх препаратів проводять внутрішньовенно, оскільки всмоктування їх із шлунково-кишкового тракту, підшкірної клітковини та м'язів різко знижене через порушення периферичної гемодинаміки (мікроциркуляції).

1. Замісна терапія тиреоїдними гормонами: трийодтиронін 25-50 мкг або тироксин 150-250 мкг внутрішньовенно або через шлунковий зонд (при неможливості венепункції). Наступне введення через 6-12 год: трийодтиронін по 25-50 мкг (тироксин по 150-250 мкг) залежно від стану хворого, температури тіла, даних ЕКГ, частоти пульсу (обережно у зв'язку з ризиком розвитку серцевої недостатності, інфаркту міокарда). В осіб старшого віку та при наявності ІХС доцільно призначати тироксин.

2. Одночасно з введенням ТГ вводять глюкокортикоїди: гідрокортизон 150-200 мг або преднізолон 90-120 мг внутрішньовенно, потім кожні 6 год внутрішньом'язово гідрокортизон по 75-100 мг (преднізолон 60-90 мг).

3. Оксигенотерапія (при важкому стані штучна вентиляція), хворого зігрівати обережно (можливий судинний колапс), температуру підвищувати не більше 1⁰ С за 1 год.

4. Сечогінні (лазикс 2-4 мл або урегіт 1-2 мл на 50 мл 5% глюкози), серцеві глікозиди (строфантин 0.05% – 0.25 мл, корглікон 0.06% - 0.5 мл), унітіол 5% - 10 мл (через 4-6 год) внутрішньовенно на 5% (10%) глюкози 250-300 мл (загальна кількість рідини протягом доби не більше 1 л). Для покращання обмінних процесів призначають вітаміни групи В, С, АТФ, рибоксин, кавінтон, еритроцитарну масу (50-100 мл в/в), антибіотики.

Дозу препаратів зменшують поступово, за клінічним перебігом.

2.10. ТИРЕОЇДИТИ (ГОСТРИЙ, ПІДГОСТРИЙ, АВТОІМУННИЙ, РІДЕЛЯ): ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

Класифікація тиреоїдитів

- тиреоїдит гострий : а) гнійний, б) негнійний;
- тиреоїдит підгострий (де Кервена);
- автоімунний тиреоїдит (лімфоматозний, зоб Хашимото);
- тиреоїдит хронічний (фіброзний, зоб Риделя);
- специфічні тиреоїдити (туберкульозний, сифілітичний, актиномікоз, лімфогранулематоз тощо);
- безболісні форми тиреоїдитів (німі).

1. Гострий гнійний тиреоїдит

Гострий гнійний тиреоїдит – захворювання, що характеризується гнійним запальним процесом у ЩЗ, який виникає внаслідок заносу інфекції гематогенним або лімфогенним шляхами.

Етіопатогенез: причиною виникнення може бути гостра або хронічна інфекція (ангіна, пневмонія, сепсис тощо), збудники якої (стрептококи, стафілококи тощо) проникають в ЩЗ гематогенно, лімфогенно або контактно із сусідніх органів.

Клініка: початок гострий, сильний біль в ушкодженій частині залози, який посилюється при ковтанні, повороті голови, кашлю і віддає у шию, нижню щелепу, вуха. Температура тіла 39-40⁰ С, озноб, головний біль, слабкість. ЩЗ збільшена, при пальпації щільна, різко болюча, при сформуванні абсцесу – флюктуація. Шкіра над ЩЗ гіперемована, гаряча. Регіонарні лімфатичні вузли часто збільшені, болючі.

В крові – нейтрофільний лейкоцитоз, прискорена ШОЕ, диспротеїнемія. При УЗД виявляють анехогенні круглі порожнини.

Диференціальний діагноз:

При підгострому тиреоїдиті клініка менш виразна, порушення функції ЩЗ, лімфоцитоз, диспротеїнемія. Медіастиніту не властива локальна болю-

чість і ущільнення тканини ЩЗ. Крововилив у вузловий зоб не супроводжується симптомами запалення.

Тривалість гнійного тиреоїдиту 1-2 міс. і за своєчасної діагностики та правильного лікування настає одужання. При сформуванні абсцесу він може відкриватися назовні, у середостіння, трахею або легені.

Лікування: антибіотики широкого спектру дії у поєднанні з сульфаніламідними препаратами. При флуктуації необхідно розкрити абсцес і дрениувати рану або видалити уражену частку ЩЗ.

2. Підгострий тиреоїдит (de Кервена – de Quervain)

Етіологія: вірусна інфекція (можливо вірус Коксакі, аденовірус, вірус кору, епідемічного паротиту, грипу) на тлі генетичної схильності, вогнища хронічної інфекції у носоглотці.

Патогенез: ушкоджуюча дія на ЩЗ вірусної інфекції призводить до підвищеного поступлення в кров тиреоїдних гормонів (явища тиреотоксикозу), тиреоглобуліну (утворення антитіл до тиреоглобуліну, мікросомальної та колоїдної фракцій). Як наслідок цього, відбувається розвиток автоімунної реакції, утворення антитіл до антигенів ЩЗ, формування імунних комплексів і розвиток імунного запалення. Унаслідок деструкції тиреоцитів та за принципом зворотного зв'язку (надлишок тиреоїдних гормонів) можливий розвиток транзиторного гіпотиреозу.

Клініка: біль в області ЩЗ, яка віддає у потилицю, шию, вуха, нижню щелепу і посилюється при поворотах та нахилі голови, жуванні, ковтанні (ковтання утруднене); ЩЗ дифузно або локально збільшена, щільна, болюча (спочатку одна доля – частіше права); шкіра над залозою гаряча, гіперемована, болюча; регіонарні лімфатичні вузли не збільшені.

Загальні симптоми: температура тіла підвищена, лихоманка; головний біль, загальна слабкість, пітливість; можливі явища тиреотоксикозу у початковому періоді.

Перебіг підгострого тиреоїдиту хвилеподібний та стадійний: гостра стадія – еутиреоїдна (або гіпотиреоїдна) – одужання. При рецидивах підгострого тиреоїдиту можливий розвиток стійкого тиреотоксикозу.

Клінічні форми:

- з вираженою запальною реакцією (швидкопрогресуюча);
- повільно прогресуюча (за типом хронічного тиреоїдиту);
- з явищами тиреотоксикозу;
- псевдотуморозна (залоза щільна, деколи вузлоутворення);
- дифузний та вогнищевий підгострий тиреоїдит (Hermann)

Лабораторна діагностика:

ЗАК: лейкоцитоз, підвищена ШОЕ (30-50 мм/год);

біохімія крові: підвищення рівня сіалових кислот, фібрину, серомукоїду, гаптоглобіну, α_2 -глобулінів, позитивний CRP, підвищення рівня IgM, підвищення титру антитіл до тироглобуліну і мікросомальної фракції (тимчасово).

При УЗД ЩЗ виявляють незначне рівномірне зниження ехогенності.

Диференціальний діагноз проводять з ДТЗ, іншими тиреоїдитами, раком ЩЗ, хондроперихондритом гортані.

Лікування: преднізолон (середня важкість 30-40 мг/д., важка форма 50-80 і більше мг/д), дозу поступово зменшують за клінікою, нестероїдні протизапальні препарати (індометацин, диклофенак, вольтарен, аспірин), протигістамінні (діазолін, піпольфен); при тиреотоксикозі β -адреноблокатори (краще неселективні – пропранолол 60-120 мг/д., зменшувати за клінічними проявами). Амізон (препарат з протизапальною та противірусною дією) по 0.25 г 4 рази на день.

3. Автоімунний тиреоїдит (АІТ)

Автоімунний тиреоїдит – хронічне автоімунне захворювання з повільним поступовим руйнуванням тироцитів та розвитком гіпотиреозу.

АІТ (лімфоматозний тиреоїдит) описаний в 1912 році Хашимото (Hashimoto), який, вивчаючи гістологію ЩЗ у 4 хворих, виявив 4 характерні ознаки: дифузна інфільтрація ЩЗ лімфоцитами; специфічне утворення лімфоїдних фолікулів; деструкція епітеліальних клітин і проліферація фіброзної (сполучної) тканини. АІТ досить часте із захворювань ЩЗ (20-30%), частіше зустрічається у жінок (до 10% у жінок, старших 60 р.).

АІТ на сьогодні розглядають як генетично обумовлене захворювання, яке виникає під впливом факторів зовнішнього середовища. В основі розвитку АІТ лежить автоімунна реакція. Титр антитіл залежить від активності процесу. Автоімунний генез АІТ підтверджується і тим, що у самих хворих або їхніх родичів часто виявляють інші автоімунні захворювання: ДТЗ, ІЗЦД, недостатність надниркових залоз, гіпопаратиреоз тощо.

Етіопатогенез: вважають, що головною причиною АІТ є вроджене порушення у системі імунного контролю. На тлі спадкового дефекту Т-лімфоцитів-супресорів при дії «пускових» факторів (стрес, інфекція) у ЩЗ з'являються автоагресивні органоспецифічні Т-лімфоцити. Вказані Т-лімфоцити можуть брати участь у цитотоксичних процесах або продукувати біологічно активні речовини (лімфокіни), які реалізують клітинний імунітет. Інші Т-лімфоцити (Т-хелпери) взаємодіють з В-лімфоцитами, внаслідок чого останні продукують імуноглобуліни (антитіла) до мікросомального антигену (МА), тиреоглобуліну. Деструкція клітин-мішеней, які прореагували з імуноглобулінами, йде внаслідок взаємодії з ними Т-кілерів. Вважають, що деструкція ЩЗ залози відбувається в основному внаслідок утворення антитіл до МА.

Синдром тиреотоксикозу, який деколи можна спостерігати на початку АІТ, пов'язують з надмірним поступленням у кров уже раніше утворених тиреоїдних гормонів. Можливо, що розвиток тиреотоксикозу або гіпотиреозу зумовлений специфічними антитілами, які можуть, відповідно, стимулювати або блокувати рецептори на ЩЗ і періодична зміна фаз пов'язана зі змінами співвідношення тиреостимулюючих та тиреоблокуючих антитіл. Збільшення ЩЗ при гіпертрофічному варіанті АІТ пов'язують з підвищенням вмісту у

крові ТТГ, який сприяє проліферації тиреоїдного епітелію. Атрофія ЩЗ може бути пов'язана з втратою чутливості клітин до ТТГ або дією специфічних імуноглобулінів класу G (Ig G), здатних блокувати ці рецептори.

При гістологічному дослідженні ЩЗ виявляють інфільтрацію її плазматичними та лімфоїдними клітинами. Фолікули ЩЗ пошкоджені. Характерна наявність великої кількості епітеліальних оксифільних клітин (клітини Гюртля-Ашкеназі). Поряд із лімфоїдною інфільтрацією зустрічаються вогнища фіброзу, які з часом займають все більші об'єми.

Класифікація автоімунного тиреоїдиту (за А.П.Калініним і Т.П.Кисельовим, 1999 р.)

- | | |
|----------------------------|---|
| 1. За нозологічною ознакою | а) самостійне захворювання;
б) поєднане з іншою тиреоїдною патологією;
в) синдром більш загального автоімунного захворювання. |
| 2. За формою | а) гіпертрофічний зоб (частіше вузловий);
б) атрофічний (атрофія ЩЗ). |
| 3. За функцією ЩЗ | а) еутиреоїдний;
б) гіпотиреоїдний;
в) гіпертиреоїдний (частіше транзиторно). |
| 4. За клінікою | а) латентний;
б) маніфестний (з тиреотоксикозом, з гіпотиреозом, з офтальмопатією, у поєднанні з іншою патологією ЩЗ). |

Клініка АІТ: захворювання розвивається поступово і тривалий час хворі скаржаться на слабкість та стомлюваність, деколи дискомфорт та легкі болі у ший. При гіпертрофічному варіанті відчуття стиснення в області передньої поверхні ший та утруднене ковтання. ЩЗ збільшена, ущільнена, безболісна (рідко незначна болючість), рухома, з горбкуватою поверхнею (псевдовузли). Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені. Інколи АІТ, при дифузному збільшенні ЩЗ, має перебіг за типом підгострого тиреоїдиту або з офтальмопатією. При атрофічному варіанті ЩЗ не пальпується.

На початку хвороби можливий транзиторний тиреотоксикоз (1-2% хворих), пов'язаний з виходом у кров тиреоїдних гормонів при руйнації тиреоцитів. Частіше він носить легкий перебіг, але деколи може бути вираженого ступеню – «хашитоксикоз» (клінічно картина хвороби Базедова, а морфологічно – типовий АІТ). Однак з часом при обох варіантах розвивається гіпотиреоз – спочатку латентний (діагностується лабораторно), а згодом маніфестний з відповідною клінікою. При гострому початку АІТ виражений гіпотиреоз може розвинутиися протягом 2-3 місяців. Найчастіше АІТ діагностують уже в стані гіпотиреозу.

Лабораторна діагностика: у сироватці крові хворих на АІТ наявні антитіла до ТГ (тиреоглобуліну), тиреоїдної пероксидази – АТПО, вміст ТТГ, T_3 і T_4 залежить від функціонального стану ЩЗ. В аналізі крові лейкопенія,

лімфоцитоз, різко збільшена ШОЕ. УЗД ЩЗ виявляє при гіпертрофічному варіанті неоднорідність тканини, гіпо- та гіперехогенні ділянки неправильної або округлої форми без ободка (псевдовузли), часто лінійні ехопозитивні структури, мікрокальцинати. При атрофічному варіанті розміри ЩЗ зменшені. При скануванні ЩЗ відмічається її збільшення або зменшення, «мозаїчність» картини, як наслідок нерівномірного включення радіоiodу у ЩЗ, що свідчить про наявність у ній різних морфологічних структур.

Критерії діагнозу:

1. Первинний гіпотиреоз.
2. Автоімунні зміни: а) антитіла до мікросомальної фракції (95%); б) антитіла до тиреоглобуліну (70%); в) підвищення кількості імуноглобулінів (класу G), ЦІК; г) зменшення Т-лімфоцитів, підвищення В-лімфоцитів.
3. УЗД ЩЗ: неоднорідність картини або дифузне зниження ехогенності. Часто лінійні ехопозитивні структури (сполучна тканина), які надають їй часточковий, петлястий характер. При атрофічному варіанті – масивний фіброз. Контури залози нечіткі.
4. При пальпації зоб (воло) щільний (80%), часто асиметричний з вузлами.
5. Рівень гормонів: підвищення ТТГ вище 5.0 мОД/л при нормальному T_4 – латентний гіпотиреоз; при зменшенні T_4 – маніфестний гіпотиреоз.
6. ЗАК: лейкопенія, лімфоцитоз, прискорена ШОЕ (деколи).

Перші 3 критерії називають «великими» і при відсутності одного з них діагноз є вірогідним.

Диференціальний діагноз АІТ найчастіше проводять з ендемічним зобом, еутироїдним вузловим зобом, фіброзним тиреоїдитом Ріделя, підгострим тиреоїдитом, раком ЩЗ, ДТЗ.

Про вузловий нетоксичний зоб свідчать нормальний титр антитіл у крові, відповідна УЗД картина.

Для фіброзного тиреоїдиту Ріделя властива велика щільність (дерев'янистість) ЩЗ, вона спаяна з оточуючими тканинами, відсутні симптоми порушення функції ЩЗ, титр антитіл нормальний.

Підгострому тиреоїдиту властивий гострий початок з болями у ший, підвищення температури тіла, болючість ЩЗ при пальпації

Про рак ЩЗ говорить зниження рухливості, спаяність з оточуючими тканинами, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, при пункційній біопсії - атипові клітини.

На відміну від ДТЗ при АІТ тиреотоксикоз не прогресує при відсутності тиреостатичної терапії, відмічається самостійне відновлення еутироїдного стану.

Лікування

Препарати тиреоїдних гормонів: T_4 - 1-2 мкг/кг (початкова 25-50 мкг, збільшувати поступово до 150-175 мкг під контролем ТТГ, імунологічних показників). Використання преднізолону (40-50 мг/д.) разом з тироксином на сьогодні дискусійне через виникнення при тривалому застосуванні побічних проявів (гіпертонія, остеопороз, гіперглікемія тощо), тому доцільно

його призначати тільки при високих титрах антитіл, за поєднання АІТ з підгострим тиреоїдитом або ендокринною офтальмопатією.

Хірургічне лікування показане при підозрінні на поєднання АІТ з неоплазматичним процесом, великих розмірах зоба з ознаками стиснення оточуючих структур, при відсутності ефекту від консервативної терапії впродовж 6 міс. з прогресуванням росту вузла. Об'єм операції – тиреоїдектомія, оскільки уражена вся тканина ЩЗ.

При больовому синдромі – нестероїдні протизапальні препарати.

4. Хронічний фіброзний тиреоїдит (зоб Ріделя, Riedel)

Хронічний фіброзний тиреоїдит (ХФТ) – захворювання, для якого властиве заміщення паренхіми ЩЗ сполучною тканиною з проростанням у капсулу, м'язи, судини і нерви. Розглядається як варіант АІТ.

Етіологія, патогенез: причини розвитку захворювання не встановлено. Розростання сполучної тканини у ЩЗ, як правило, локальне з атрофією паренхіми і наступним розвитком гіпотиреозу. Вважають, що ХФТ є проявом загального багатоцентрового фіброзу в організмі і він може поєднуватися з фіброзуючим альвеолітом, медіастинальним, ретробульбарним фіброзом тощо. ЩЗ залоза збільшена, спаяна з капсулою і оточуючими тканинами. При гістологічному дослідженні виявляють сполучну тканину з атрофованими фолікулами.

Клініка: захворювання частіше в осіб, старших за 50 р., розвивається поступово з незначними суб'єктивними скаргами на відчуття стиснення у шиї, «грудки» у шиї. Із розростанням ЩЗ і проростанням сполучної тканини у супутні органи (трахею, гортань, нерви тощо) виникає утруднення ковтання, дихання, захриплість голосу аж до атлії, розлади кровообігу. ЩЗ збільшена, не болюча, дерев'янистої щільності, з гладкою поверхнею, нерухома. З шкірою ЩЗ не спаяна і шкіра вільно береться у складку. Температура тіла нормальна. Регіонарні лімфатичні вузли не збільшені.

При **лабораторному дослідженні** зміни у периферичній крові відсутні, деколи можливе збільшення ШОЕ. Деколи помірне підвищення ТТГ. На скенограмі «холодний» вузол. При УЗД ЩЗ виявляють вузол з нерівними контурами, розмитими границями, однорідної структури, гіперехогенний. На рентгенограмі часто зміщення (або звуження) стравоходу, трахеї. При пункційній біопсії (цитограма) багато сполучнотканинних структур, поодинокі клітини фолікулярного епітелію, лімфоїдні елементи.

Диференціальний діагноз проводять, у першу чергу, з АІТ і раком ЩЗ. При АІТ ЩЗ немає такої щільності, вона рухома, у крові підвищений титр антитиреоїдних антитіл, мозаїчність картини на скенограмі й УЗД. Диференціальний діагноз з раком ЩЗ проводиться за результатами гістологічного дослідження.

Лікування: метод лікування на сьогодні – тиреоїдектомія часткова або повна. Деколи після операції спостерігається зворотній розвиток процесу.

2.11. ГОРМОНАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ ОБМІНУ КАЛЬЦІЮ І ФОСФОРУ. ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

2.11.1. Гормональна регуляція обміну кальцієм і фосфору та інших електролітів

Обмін кальцієм (Ca) в організмі людини регулюється, в основному, паратиреоїдним гормоном (паратгормоном), кальцитоніном та вітаміном D₃ (холекальциферолом).

Паратгормон (ПТГ) продукується у прищитоподібних залозах, які розміщені на задній поверхні ЩЗ. Їх 2 пари (верхні та нижні) розміром 0.6х0.3х0.15 см, а сумарна маса 0.05-0.3 г. За структурою ПТГ є поліпептидом, який складається з 115 амінокислотних залишків. Найбільша секреція гормону вночі. Стимуляція секреції ПТГ спостерігається при гіпокальціємії (менше 2 ммоль/л - 8 мг%), а також секрецію симулюють СТГ, пролактин, глюкагон, глюкокортикоїди, катехоламіни та інші біологічні аміни (серотонін, дофамін, гістамін), підвищення рівня фосфору у крові. Хронічна стимуляція прищитоподібних залоз може призводити до їх гіпертрофії. Регулює секрецію ПТГ і магній, вміст якого у плазмі 0.99 ммоль/л (2.4 мг%), а іонізованої частки - 0.53 ммоль/л (1.3 мг%). Підвищення рівня магнію у крові стимулює, а зниження пригнічує секрецію ПТГ.

Біологічна дія ПТГ – підтримує постійний рівень іонізованого кальцію (Ca⁺⁺) у крові (1.2 ммоль/л - 4.8 мг%) шляхом впливу на кістки, нирки та кишківник (через вітамін D). На клітинному рівні ПТГ діє через аденілатциклазну систему, посилюючи утворення цАМФ.

- Кістки складаються з білкового каркасу – матриксу та мінеральних речовин. Структуру кісткової тканини та постійний обмін речовин у ній забезпечують остеобласти й остеокласти. Остеобласти приймають участь у новоутворенні кісткової тканини і її мінералізації, а остеокласти – у процесах резорбції кісткової тканини. У кістковій тканині рецептори до паратгормону на остеобластах. У дії ПТГ на кістки виділяють 2 фази: ранню (супроводжується посиленням активності остеокластів і мобілізацією Ca з кісток) і пізню (поряд з резорбцією кісток спостерігаються процеси утворення нових клітин). При тривалій гіперпродукції ПТГ виникає гіперкальціємія, зумовлена вимиванням Ca з кісток. Одночасно з демінералізацією у кістках під впливом паратгормону йде і деструкція матриксу з підвищенням гідроксипроліну у крові та виділенням його з сечею.

- У нирках ПТГ посилює реабсорбцію Ca у дистальних відділах канальців нирок, чим зменшує виділення Ca з сечею, однак при значній і тривалій гіперкальціємії, не дивлячись на посилену реабсорбцію, виникає і кальційурія. Одночасно ПТГ пригнічує реабсорбцію фосфору у проксимальних відділах канальців, що веде до гіпофосфатемії і посилює виділення його з сечею (фосфатурія). Слід відзначити, що паратгормон у нирках також стимулює гідроксилування вітаміну D₃ з утворенням 1,25 (ОН)₂ D₃.

- У кишківнику ПТГ посилює всмоктування Са через стимулювання вітаміну D₃. Він також посилює секрецію соляної кислоти і пепсину, що може призводити до виникнення пептичної виразки. Всмоктування Са у кишечнику посилюється при надходженні з їжею кислот, високому вмісту у їжі білка, при вагітності і, навпаки, зменшується при споживанні лужної їжі, надлишку фосфатів і оксалатів, прийомі глюкокортикоїдів.

Кальцитонін (ТКТ) має гіпокальціємічну дію і продукується парафолікулярними клітинами (С-клітинами) ЩЗ. С-клітини відносять до клітин APUD-системи, які походять з ектодерми нервового гребінця. У людини ТКТ синтезується також у тимусі та прищитоподібних залозах. За будовою він поліпептид і складається з 32 амінокислот. Специфічним стимулятором секреції ТКТ є гіперкальціємія понад 2.25 ммоль/л, а також катехоламіни, холецистокінін, глюкагон, гастрин.

Біологічна дія ТКТ проявляється у зниженні рівня кальцію і фосфору у крові шляхом пригнічення резорбції кісток. ТКТ пригнічує активність і кількість остеокластів. Біологічний ефект його здійснюється також і через нирки, де він посилює виділення Са. У чоловіків ТКТ більший, ніж у жінок (у жінок частіше віковий остеопороз), його більше у вагітних та жінок-годувальниць. ТКТ гальмує секрецію СТГ, інсуліну, глюкагону та гастрину, чим впливає на процеси травлення.

Вітамін D₃ (холекальциферол) поряд з паратгормоном та кальцитоніном бере участь у регуляції кальцій-фосфорного гомеостазу. Вітамін D₃ утворюється у шкірі з 7-дегідрохолестерину під впливом ультрафіолетового проміння. Біологічно активним він стає після гідроксилювання у печінці (25-OH D₃) і у нирках [1, 25-(OH)₂ D₃], яке відбувається у мітохондріях за участі ПТГ та ТКТ. **Ергокальциферол (вітамін D₂)**, який міститься у рослинах, проходить гідроксилювання аналогічно і біологічна активність його як і у вітаміні D₃.

Біологічна дія вітаміну D₃ проявляється у нирках, кишках і кістках:

- у нирках він посилює каналцеву реабсорбцію кальцію і фосфору
- у кишках під впливом вітаміну D₃ стимулюється всмоктування кальцію (через утворення кальбіндину)
- у кістках вітамін D₃ нормалізує утворення матриксу кісткової тканини та її мінералізацію.

Вітамін D₃ впливає також на обмін у м'язах і при нестачі його спостерігається м'язова слабкість.

Окрім паратгормону, кальцитоніну та вітаміну D у регуляції кальцієво-фосфорного обміну беруть участь і інші гормони, які мають гіпокальціємічну дію:

- *глюкокортикоїди* посилюють резорбцію кісток, знижують активність остеобластів і утворення нової кісткової тканини, підвищують екскрецію кальцію з сечею і знижують абсорбцію кальцію у кишках;

- *СТГ* підвищує екскрецію Ca через нирки, активність остеобластів і процеси мінералізації нової кісткової тканини, збільшує активність остеокластів і демінералізацію у раніше утвореній кістці;

- T_3 і T_4 при надлишку посилюють екскрецію кальцію з сечею, посилюють процеси резорбції кісток, а при їх нестачі затримується утворення та дозрівання кісткової тканини;

- *глюкагон* сприяє розвитку гіпокальціємії прямою дією на кістки (знижує процеси резорбції) та опосередковано через стимуляцію вивільнення кальцитоніну;

- *естрогени* знижують чутливість кісток до паратгормону, екскрецію кальцію з сечею і калом, стимулюють активність остеобластів і пригнічують активність остеокластів (посилюючи секрецію кальцитоніну).

Кальцій відіграє важливу роль в підтриманні гомеостазу організму. В організмі людини 1-1.5 кг Ca, який у основному (95-99%) міститься у кістках у виді гідроксиапатиту. Добова потреба дорослих у Ca 0.5-1.0 г, підлітків та вагітних – 1.5 г, матерів-годувальниць – 1.8-2.0 г. Ca необхідний для здійснення внутрішньоклітинних процесів (скорочення м'язів і серця, внутріклітинної секреції, передачі нервового збудження, транспортуванню іонів через клітинні мембрани, регулювання глікогенолізу і гліюконеогенезу тощо), є пластичним матеріалом для формування кісткової тканини, бере участь у регулюванні зсідання крові, знижує збудливість периферійної НС і проникливість клітинних мембран. Вміст Ca у сироватці крові 2.25-2.9 ммоль/л. Біологічно активним є вільний іонізований Ca, якого у сироватці 1.0-1.4 ммоль/л.

ПГ окрім регуляції обміну Ca впливає і на обмін фосфору та магнію. В організмі людини міститься близько 600 г фосфору (85% у кістках і 15% у м'яких тканинах і позаклітинній рідині) та 25 г магнію (65% у кістках і 35% у м'яких тканинах).

Фосфор, крім того, що входить до складу кісток і зубної емалі, необхідний для нормального перебігу енергетичних процесів (АТФ і креатинфосфат є універсальними переносниками енергії у живих системах), метаболізму білків, жирів та вуглеводів, входить до складу нуклеотидів, нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, фосфорних ефірів вуглеводів, вітамінів та коферментів. У сироватці здорових людей фосфору 3.2-4.8 ммоль/л, із них неорганічного фосфору 0.97 – 1.6 ммоль/л, фосфоліпідів – 2.6 ммоль/л, естерів фосфору – 0.3 ммоль/л. Добова потреба у дорослих – 1000-1400 мг фосфатів.

Магній в організмі людини бере участь у багатьох ферментативних реакціях (продукція тепла, окислення жирних кислот, гліколіз, активація амінокислот і синтез білка), бере участь у передачі нервового імпульсу, процесі розслаблення гладеньких м'язів, входить до складу кісток і зубної емалі. Концентрація магнію у сироватці крові 0.7-1.4 ммоль/л, а його іонізованої частки - 0.53 ммоль/л. Добова потреба магнію у дорослих 280-300 мг.

2.11.2. Захворювання прищитоподібних залоз

КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

(за Ніколаєвим О.В., Таркаєвим В.Н., 1974 р. з доповненнями Зарубіної Н.А., 1996 р.)

I. Первинний гіперпаратиреоз:

1. За патогенезом:

- гіперфункціонуюча аденома чи аденоми;
- гіперплазія прищитоподібних залоз;
- гіперфункціонуюча карцинома прищитоподібних залоз.
- множинна ендокринна неоплазія I типу (МЕН I) з гіперпаратиреозом

(синдром Вермера);

- множинна ендокринна неоплазія II типу (МЕН II) з гіперпаратиреозом (синдром Сіппла)

2. За клінічним варіантом:

2.1. Кісткова форма:

- остеопоротична;
- фіброзно-кістозний остеїт;
- педжетоїдна.

2.2. Вісцеропатична форма:

- з переважним ураженням нирок;
- з переважним ураженням шлунково-кишкового тракту;
- з переважним ураженням нервово-психічної сфери.

2.3. Змішана форма.

3. За перебігом:

- гострий;
- хронічний.

II. Вторинний гіперпаратиреоз (вторинна гіперфункція та гіперплазія прищитоподібних залоз при тривалій гіпокальціємії та гіперфосфатемії):

- 1) *ниркова патологія*: хронічна ниркова недостатність, нирковий рахіт, тубулопатія (типу Олбрайта-Фанконі);
- 2) *кишкова патологія*: синдром порушеного всмоктування, патологія печінки (цироз, холестази);
- 3) *кісткова патологія*: остеомалія сенильна, остеомалія пuerперальна, остеомалія ідіопатична, хвороба Педжета;
- 4) *недостатність вітаміну D*: захворювання нирок, захворювання печінки, спадкові ферментопатії;
- 5) *злякисні захворювання*: мієломна хвороба.

III. Третинний гіперпаратиреоз.

Автономно функціонуюча аденома (аденоми) прищитоподібних залоз, які розвиваються на тлі тривало існуючого вторинного гіперпаратиреозу.

IV. Псевдогіперпаратиреоз

Продукція паратгормона пухлинами не паратиреоїдного походження.

V. Гормонально неактивні кістозні та пухлинні утворення прищитоподібних залоз:

- кісти;
- гормононеактивні пухлини чи карцинома.

VI. Гіпопаратиреоз:

- природжений недорозвиток чи відсутність прищитоподібних залоз;
- ідіопатичний, автоімунний (а) ізольований; б) прояв синдрому автоімунної поліендокринопатії 1)
- післяопераційний, що розвинувся у зв'язку з видаленням прищитоподібних залоз;
- післяопераційний, що виник внаслідок порушення кровообігу та інervaції (травматичне пошкодження).
- променеві ураження, екзогенні та ендогенні (променева терапія, лікування захворювань ЩЗ радіоїодом).
- пошкодження прищитоподібних залоз при крововиливі, інфаркті, інфекційні пошкодження.
- Псевдогіпопаратиреоз, зумовлений генетичними розладами.

VII. Псевдогіпопаратиреоз

- I тип – нечутливість органів – «мішеней» до ПТГ, залежна від аденілатциклази;
- II тип - нечутливість органів-«мішеней» до ПТГ, незалежна від аденілатциклази, можливо автоімунного генезу;

VIII. Псевдопсевдогіпопаратиреоз

Наявність соматичних ознак псевдогіпопаратиреозу у здорових родичів у сім'ях хворих на псевдогіпопаратиреоз без характерних біохімічних порушень і без тетанії.

2.11.3. Гіпопаратиреоз: етіологія, патогенез, клініка, лабораторна діагностика, диференціальний діагноз та лікування

Гіпопаратиреоз (гіпоПТ) – захворювання, зумовлене недостатньою продукцією ПТГ або порушенням чутливості тканин на периферії до ПТГ, що призводить до гіпокальціємії і супроводжується нападами тонічних судом.

Причини. Вроджена недостатність прищитоподібних залоз; зниження біологічної активності паратгормону або резистентність до нього органів-мішеней; ураження прищитоподібних залоз внаслідок видалення, запалення (специфічного та неспецифічного), крововиливу, автоімунного процесу; нестача вітаміну D.

Патогенез. Внаслідок дефіциту ПТГ спостерігається:

- зменшення надходження Са у кров, реабсорбції Са у нирках, абсорбції Са у кишечнику, що призводить до гіпокальціємії і, як наслідок, підвищення нервово-м'язової збудливості;
- підвищення реабсорбції фосфору у нирках, що призводить до гіперфосфатемії. Як наслідок гіпокальціємії порушується співвідношення натрій /

калій, а також кальцій / магній, що веде до підвищення нервово- м'язової збудливості.

Клініка: основним клінічним проявом гіпоПТ є судоми, тетанія або готовність до них, зумовлені підвищеною збудливістю нервово-м'язового апарату. За перебігом розрізняють гостру, хронічну та стерту форми. У клініці гіпопаратиреозу виділяють кілька синдромів.

1. Судомний синдром: тонічні болючі судоми, вражають симетричні групи м'язів, частіше верхніх кінцівок. Деколи бувають передвісники тетанії: похолодання кінцівок, оніміння, парестезії, відчуття спазмів. Внаслідок спазму м'язів обличчя сардонічна посмішка, «риб'ячий рот», тризм жувальних м'язів. Судом м'язів рук у вигляді «руки акушера», при спазмі м'язів ніг стегна і гомілки витягнуті, стопи повернуті до середини у стані підошовного згинання з зігнутими пальцями – «кінська стопа», а спазм м'язів спини призводить до опістотонусу. Внаслідок скорочення м'язів грудної клітки, живота та діафрагми можливі розлади дихання аж до асфіксії, болі у животі. Судоми у гладких м'язах внутрішніх органів можуть симулювати «гострий живіт», ниркову коліку, стенокардію. У дітей часто ларингоспазм, який може призводити до асфіксії. Напади судом можуть бути від 1-2 разів на тиждень по кілька хвилин (легка форма) до кілька разів на день по кілька годин (важка форма). Свідомість під час нападу збережена.

2. Порушення метаболізму, функції органів кровообігу: часто серцева недостатність резистентна до серцевих глікозидів, гіпотонія, тахікардія, аритмії, на ЕКГ подовження інтервалів QT і ST без змін зубця Т.

3. Вегето-судинні порушення: при перевазі тонусу симпатичної НС виникає блідість (спазм периферичних судин), тахікардія, підвищення АТ, пітливість, а при перевазі тонусу парасимпатичної НС – блювання, брадикардія, гіпотонія, посилення моторної та секреторної функції шлунково-кишкового тракту (пілороспазм, підвищення секреції та кислотності шлункового соку), деколи можливі виразки шлунку або 12-палої кишки. Як наслідок спазму гладенької мускулатури можливі ниркова та печінкова коліки. Можливі нервово-психічні розлади: головний біль, депресія, підвищення внутрішньочерепного тиску. При КТ або МРТ черепа у головному мозкові можуть виявлятися вогнища кальцифікації з відповідною клінікою.

4. Трофічні порушення в ектодермальних утвореннях: при хронічному перебігу спостерігається сухість шкіри, екзема, дерматози, ламкість нігтів, карієс, посивіння волосся, облісіння, розвиток катаракти та інших уражень очей, підшкірні кальцифікати, деколи осифікуючий міозит.

Діагностичні проби:

- **Симптом Труссо** – судомне скорочення кисті у вигляді «руки акушера» через 2-3 хв після стискання – накладання джгута або манжети тонометра на плече.

- **Симптом Хвостека** – скорочення м'язів обличчя при постукуванні молоточком або пальцем у місці виходу лицевого нерву (спереду від козелка). Розрізняють 3 ступені відповіді:

- Хвостек I – скорочуються тільки м'язи кута рота;
- Хвостек II – скорочуються м'язи кута рота та крила носа;
- Хвостек III – скорочують всі м'язи половини обличчя.
- **Симптом Вейса** – скорочення кругового м'язу орбіти і лобового м'язу при постукуванні по зовнішньому краю очної западини.

- **Симптом Шлезінгера** – скорочення м'язів стегна і супінація стопи після пасивного згинання кінцівки у кульшовому суглобі при випрямленому колінному суглобі.

Лабораторні дані: зниження ПТГ у крові (при резистентності організмів мішеней рівень ПТГ може бути нормальним або підвищеним), гіпокальціємія, гіперфосфатемія, гіпокальційурія.

Диференціальний діагноз. Диференціальний діагноз гіпоПТ слід проводити з хворобами, які супроводжуються судомним синдромом: гіпокальціємічні синдроми, гіповітаміноз D, ураження ЦНС, епілепсія, гіпоглікемія, правець, отруєння стрихніном, істерія, ятрогенна гіпокальціємія (діуретики, проносні, фенobarбітал, актиноміцин, неоміцин, фосфати з їжею).

При гіпокальціємії внаслідок **гіповітамінозу D** у дітей спостерігаються симптоми рахіту, спазмофілія.

Гіпокальціємія може бути наслідком **недостатнього всмоктування** при ентеритах, панкреатиті, хронічній нирковій недостатності.

Судоми можуть виникати при алкалозі у результаті тривалого блювання, втрати соляної кислоти, прийому великої кількості бікарбонату натрію, що найчастіше буває при виразковій хворобі, стенозі ворота рота.

Судоми з гіпокальціємією при **псевдогіпопаратиреозі (хвороба Олбрайта, спадкова остеодистрофія)** є наслідком резистентності організмів мішеней до ПТГ. У хворих низькорослість, затримка розумового розвитку, округле обличчя, брахідактилія (укорочення трубчатих кісток кінцівок), підшкірні кальцифікати, остеодистрофія, дефекти зубно-щелепної системи і порушення психіки.

Судомний синдром при деяких захворюваннях розвивається на тлі нормокальціємії і має особливості: **при епілепсії** судоми супроводжуються неприємністю, прикусом язика, розвиток їх швидкий; **гіпоглікемія** має відповідну клініку і виникає у хворих на цукровий діабет після введення інсуліну або виконання важкої фізичної роботи; **правець** виникає після поранення і судоми розвиваються послідовно – спочатку мимічні, а потім розгинальні м'язи; при отруєнні стрихніном судоми жувальних м'язів, а симптоми Хвостека, Труссо відсутні.

Лікування:

а. зняття нападу:

- Кальцій хлористий 10% - 10-40 мл в/в (1мл = 9 мг Ca^{2+}) або кальцію глюконат 10% 20-40 мл (містить на 50% менше Ca^{2+});
- Седативні препарати (люмінал, хлоралгідрат).

б. У міжнападний період:

- Дієта багата на кальцій (добова потреба у кальцієві 1-2 г), вітамін D – печінка (риба, яловичина, свинина), жовток яйця. Слід зауважити, що шоколад, шпинат, надмірна кількість жирів, недостаток білків, магнію, фосфору гальмують засвоєння кальцію.

- Препарати кальцію: 1 таблетка глюконату кальцію містить 90 мг елементарного кальцію, карбонату кальцію – 500 мг, лактату кальцію – 50 мг. Препарати вітаміну D: вітамін D₃ – холекальциферол та його синтетичний аналог - альфакальцидол (Альфа D₃ – Тева), кальцидіол, у гострий період по 2-4 мг 2 рази на день, підтримуюча терапія 0.5-1 мг/д; вітамін D₂ – ергокальциферол в гострому періоді 200000-400000 МО/д, підтримуюча доза 25000-50000 МО/д, – дигідротакістерол (тахистін, АТ-10) по 1-2 мг (1-2 мл) через 6 год, підтримуюча терапія – 0,5-2,0 мг/д (20-80 кр.); кальцитріол (рокалтрол) 0,25-2,0 мг/д.

- Широко застосовують комбіновані препарати кальцію з вітаміном D – Кальцій D₃ Нікомед, який містять до 500 мг Ca²⁺, кальцимін.

- Хірургічне лікування (трансплантація прищитоподібних залоз, консервованої кістки).

2.11.4. Гіперпаратиреоз: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз та лікування

Первинний гіперпаратиреоз (хвороба Реклінгаузена, генералізована фіброзно-кістозна остеодистрофія) – хвороба, зумовлена надлишковою продукцією паратгормону, внаслідок якої виникає хронічна гіперкальціємія, і характеризується патологічними процесами у кістках і нирках. Трапляється вдвічі частіше в жінок віком 20-50 р. Вперше описана у 1891 р. Реклінгаузенем.

Причиною первинного гіперпаратиреозу є аденома (частіше поодинокі), гіперплазія або рак прищитовидних залоз. Вторинний гіперпаратиреоз виникає при хронічній нирковій недостатності (найчастіше) або дефіциті вітаміну D. Третинний гіперпаратиреоз розвивається на тлі тривалого вторинного гіперпаратиреозу і призводить до гіперплазії прищитоподібних залоз з розвитком аденом. Розвиток аденоми є генетично детермінованим. Аденома або гіперплазія прищитоподібних залоз може зустрічатися і як частина множинного ендокринного аденоматозу або неоплазії (МЕА або МЕН I і II).

Патогенез: надлишок паратгормону посилює реабсорбцію кальцію і фосфору з кісток, що призводить до остеопорозу і гіперкальціємії. У кістках спостерігається заміна кісткової тканини на фіброзну, розм'якшення, викривлення та переломи кісток. Внаслідок пригнічення реабсорбції фосфору у нирках спостерігається посилене виділення його нирками і гіпофосфатемія.

Під впливом паратгормону зменшується виділення кальцію нирками, що сприяє гіперкальціємії, яка пошкоджує епітелій ниркових каналців і посилює виділення води, чому сприяє і зменшення чутливості каналців нирок до антидіуретичного гормону. Гіперкальціємія і гіперкальційурія сприяють нефрокалькульозу і нефрокальцинозу. Виразкова хвороба може бути наслідком гіперкальціємії з атеросклерозом і кальцифікацією судин шлунку та 12-палої

кишки, а також безпосередньої дії паратгормону на слизову шлунково-кишкового тракту.

Клініка: хворі скаржаться на м'язову слабкість (внаслідок атрофії м'язів), нудоту, анорексію, схуднення, біль у кістках (особливо у стопах), випадіння зубів. Часто у хворих полідипсія і поліурія, погіршення пам'яті, можлива депресія.

Клінічні форми: 1. кісткова; 2. ниркова; 3. шлунково-кишкова; 4. серцево-судинна; 5. змішана.

Внаслідок ураження кісток (фіброзно-кістозний остит) у хворих деформація кісток миски, хребта (частіше грудного і поперекового відділів). Відзначається «качача» хода. Грудна клітка бочкоподібної форми, ребра потовщені. Часто спостерігаються симптоми псевдоподагри у вигляді хондрокальцинозу та артрозоартриту. При наявності кіст у кістках черепа характерний тимпанічний звук. Ураження нирок при гіперпаратиреозі більше як у 60% хворих, частіше як сечокам'яна хвороба (нефролітіаз) з множинними каменями в обох нирках (у 25% хворих), які складаються з оксалату або фосфату кальцію. При приєднанні інфекції – пієлонефрит, уросепсис. Рідше при гіперпаратиреозі зустрічається нефрокальциноз з кальцинацією каналців нирок, який супроводжується дегенеративними змінами паренхіми з наступною гіперазотемією та уремією. При некрозі каналців – клініка гострої ниркової недостатності. На початкових стадіях виявляють зниження клубочкової фільтрації, глюкозурію, зниження концентраційної здатності нирок

Ураження шлунково-кишкового тракту проявляється болями у животі, диспептичними розладами. Пептичні виразки різної локалізації (у 12-палій кишці, шлунку, стравоході, інших відділах кишок) зустрічаються у 15-18% хворих і є наслідком посилення секреції гастрину і соляної кислоти. Мають виразний клінічний перебіг. Слід пам'ятати, що використання молочної дієти і лужних солей, яка при виразці шлунку дає добрий ефект, у хворих на гіпертироз може призвести до погіршення стану і розвитку гіперкальціємічної кризи. Пептична виразка шлунку може бути проявом синдрому МЕН I або II, а також поєднуватися з синдромом Золлінгера-Еллісона. У 7-12% хворих розвивається панкреатит, перебіг якого супроводжується больовим синдромом, нудотою, блюванням, стеатореєю. Можливий розвиток також панкреонекрозу, панкреокалькульозу, панкреокальцинозу, калькульозного холециститу.

Ураження серцево-судинної системи супроводжується тахікардією, порушенням ритму серця, підвищенням АТ. На ЕКГ – скорочення інтервалу Q-T, подовження P-R, розширення комплексу QRS, скорочення S-T, сплюснення або інверсія T. Можливий розвиток інфаркту міокарду, зумовлений некрозом міокарду внаслідок відкладання солей кальцію.

Зміни нервової системи – болі, парези, порушення функції органів миски внаслідок стиснення корінців або спинного мозку. Деколи порушення психіки: депресії, страхи, порушення пам'яті, рідко – збудження.

Лабораторні дані: в крові підвищення рівня кальцію (норма 2.2-2.7 ммоль/л), найбільш інформативним є визначення рівня іонізованого кальцію

(норма 1.1-1.3 ммоль/л), лужної фосфатази (особливо її кісткової фракції), зниження рівня фосфору (норма 0.65-1.3 ммоль/л); *сеча* має лужну реакцію, гіперфосфатурія, гіперкальційурія, глюкозурія, зниження концентраційної здатності нирок (інколи ізогіпостенурія з питомою густиною 1.000), часто підвищення екскреції з сечею гідроксипроліну (амінокислота, яка входить тільки до складу колагену); *Rtg - графія кісток*: відмічають кортикальну ерозію, генералізовану демінералізацію, фіброзно – кістозний остит (частіше у трубчатих кістках), субпериостальна резорбція кісток (властива для фаланг пальців кисті). У хребті зміни від демінералізації до характерного «риб'ячого хребця», інколи з переломами тіл хребців.

Для візуалізації прищитоподібних залоз КТ, УЗД і термографія малоінформативні. Вони добре візуалізуються методом МРТ.

Діагностичні проби.

Проба з навантаженням преднізолоном (проба Дента): преднізолон по 30 мг/д. призначають протягом 5 днів. Зниження рівня кальцію у сироватці крові вказує на відсутність первинного гіперпаратиреозу.

Проба з гіпотіазидом (використовують для діагностики субклінічних форм гіперпаратиреозу): гіпотіазид призначають по 50 мг ранком протягом 3 днів. Контроль рівня кальцію у крові щоденно. У здорових рівень кальцію залишається без змін або дещо підвищується, а у хворих на гіперпаратиреоз на 2-3 день проби спостерігається його виразне підвищення.

Диференціальний діагноз.

Фіброзна дисплазія спостерігається у дитячому віці і затихає до періоду статевої зрілості. Перебіг її, як правило, без біохімічних зрушень з нормальною екскрецією 17-КС і 17-ОКС, без системного остеопорозу, нефролітіазу. Діагностику полегшує поєднання фіброзної дисплазії з пігментними плямами на шкірі кольору кави з молоком і раннім статевим і фізичним розвитком (синдром Олбрайта).

Хвороба Педжета частіше у чоловіків похилого віку (понад 60 р.). Їй властивий нормальний вміст фосфору в крові і сечі, висока активність лужної фосфатази, деформація кісток миски, кінцівок, хребта, грудної клітки, викривлення трубчастих кісток. При рентгенологічному обстеженні наявне поєднання кіст з гіперостозом і остеосклерозом, перебудова структури трубчастих кісток, яка набуває плямистого виду – «грудки вати», хребці декальцинуються, зміни кісток черепа – чергування потовщених ділянок з ділянками, «з'їденими міллю». Концентраційна здатність нирок збережена, системний остеопороз, патологія у кістках стоп і кистей відсутні.

Для кишкової остеодистрофії (недостатність всмоктування кальцію) характерний анамнез (коліт, гастроентероколіт, спру, хронічний панкреатит, закупорка жовчних шляхів), відсутність каменів у нирках, нормальний або знижений вміст кальцію у крові і сечі.

На відміну від гіперпаратиреозу ниркова остеодистрофія розвивається у дитинстві внаслідок пієлонефриту, хронічного гломерулонефриту, полікістозу нирок або їх гіпоплазії. При ній спостерігається статевий та фізичний

недорозвиток, вміст калію у сироватці крові нормальний або знижений, аміноацидурия.

Діагноз «*мієломна хвороба*» ставлять на основі гіперпротеїнемії (деколи до 140-160 г/л), зумовленої в основному гіпергаммаглобулінемією, наявності у пунктаті кісткового мозку, а деколи і в периферичній крові, мієломних клітин, нормальної активності лужної фосфатази, наявності у сечі білкових тіл Бенс-Джонса, характерних рентгенологічних даних (дефекти кісток, отвори у кістках черепа – «дірявий череп», остеопороз).

Недосконалий остеосинтез (хвороба Ван-дер-Хуве) виникає у дитячому віці. У хворих часто голубі склери у поєднанні з прогресуючою глухотою, дефектами розвитку (синдиктилія, полідактилія, кінська стопа), швидке заживання переломів з утворенням надлишкової кісткової мозолі, нормальні показники фосфорно – кальцієвого обміну, нормальна екскреція 17-КС і 17-ОКС.

Для саркоми Юінга властиве ураження кісткового мозку однієї трубчастої кістки, метастази в інші кровотворні органи. Захворювання частіше у молодих чоловіків (до 20 р.). супроводжується лихоманкою, лейкоцитозом, тупий біль у місці ушкодження.

Лікування: єдиним ефективним методом лікування є видалення аденоми.

Симптоматичне лікування (кальцитонін 1-4 ОД/кг/д, фосфати, діуретики, преднізолон 40-60 мг/д) проводять у підготовчий до операції період. Із дієти хворих виключають продукти багаті на кальцій (молочні продукти, вітамін D). Проводиться гідратація та форсований діурез (до 6 л фізрозчину та 100 мг фуросеміду).

У післяопераційному періоді лікування гіпопаратиреозу залежно від важкості перебігу. У харчуванні хворих повинні бути продукти багаті на кальцій та фосфор (молочні продукти тощо). Для прискорення відновлення кісткової структури призначають анаболічні стероїди, вітамін D, препарати кальцію. Для запобігання передозування вітаміну D та гіперкальціємії слід остерігатися інсоляції.

Гіперпаратиреїдна (гіперкальціємічна) криза. *Провокуючим фактором* кризи є зловживання молочною (лужною) дієтою, надмірне вживання антацидних препаратів, травма прищитоподібних залоз, вагітність, спонтанний перелом кісток, інфекції, інтоксикації, тривала іммобілізація, масивна втрата рідини, операції на нирках та сечовивідних шляхах, а також інтоксикації вітамінами А і D, злоякісні пухлини.

У патогенезі гіперкальціємії відіграє роль надлишкова продукція паратгормону, що приводить до швидкого і різкого підвищення кальцію у крові до 3.5-4.25 ммоль/л (14-17 мг%). При рівні кальцію 5 ммоль/л виникає глибока кома з летальним кінцем.

Клініка кризи частіше розвивається швидко. У хворих підвищується температура тіла до 40°C, з'являються спрага, нудота, блювання, анорексія, суглобові та м'язові болі, м'язова слабкість, сонливість, втрата пам'яті. Спочатку полідипсія, поліурія, які згодом переходять в олігурію і анурію, сухість

шкіри, що є проявом дегідратації. При кризі – часто спастичні болі у животі, деколи шлункові кровотечі, гострий панкреатит, перфорація пептичної виразки. Деколи розвивається масивна легенева кальцифікація, кальцифікація і некрози мозку, міокарду й інших органів. Для ниркової форми кризи властивий розвиток гострої ниркової недостатності та уремичної коми. Нервово-психічні розлади проявляються загальмованістю або підвищеною збудливістю, зоровими галюцинаціями, можливі психози, епілепсія. З боку серцево-судинної системи спостерігається порушення ритму (екстрасистолія), АТ спочатку підвищений. При розгорнутій стадії розвивається серцево-судинна недостатність – колапс, деколи набряк легень. На ЕКГ зміни, властиві для гіперкальціємії (див. вище).

Діагноз гіперкальціємічної кризи встановлюють при вмісту кальцію понад 3,5 ммоль/л. Рівень магнію понад 5 ммоль/л несумісний з життям. У крові також спостерігається гіпокаліємія, гіпофосфатемія і гіпомагнезіємія, однак при порушенні функції нирок можлива гіперфосфатемія.

Лікування: радикальне лікування – видалення аденоми прищитоподібних залоз. При неможливості екстренної операції призначають медикаментозну терапію: форсований діурез: до 6 л /д фізрозчину внутрішньовенно краплинно та 80-100 мг фуросеміду струминно кожної години. Для профілактики гіпокаліємії на кожний літр фізрозчину додають 20 ммоль (1,5 г) калію хлориду.

Кальцитонін внутрішньовенно 5-10 МО/кг за день в 500 мл ізотонічного розчину. Для посилення кальційзнижуючого ефекту комбінують кальцитонін з глюкокортикоїдами (преднізолон 15-20 мг/день внутрішньо).

Показано введення магнію сульфату (антагоніст кальцію) 25% розчин 10-20 мл внутрішньом'язово.

При відсутності ниркової недостатності застосовують для зв'язування кальцію натрію цитрат (2.5% розчин 250 мл внутрішньовенно) або натрію сульфат (до 3000 мл впродовж 8-10 год внутрішньовенно). Застосовують також фосфати – 0.1 М (рН 7.4) натрій- і калійфосфатний буфер 500 мл внутрішньовенно краплинно за 6-8 год (1.5 г фосфатів). Швидке введення фосфатів небезпечно, оскільки внаслідок значного утворення фосфату кальцію можливі масивні кальцинати в легенях, серці і нирках які можуть призвести до гострої серцевої або ниркової недостатності.

При гіперкальціємії внаслідок кісткових метастазів злоякісних пухлин показано призначення мітраміцину (цитотоксичний антибіотик, який гальмує активність остеокластів) 25 мкг/кг внутрішньовенно. Максимальний ефект на 2-5-й день. Як ускладнення нудота, блювання, порушення функції нирок, тромбоцитопенія. При кризі на тлі ниркової недостатності показаний гемодіаліз з безкальцієвим буфером.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Анатомо-функціональні особливості ЩЗ.
2. Визначення поняття «зоб», «ендемичний зоб», «спорадичний зоб», «гіпертиреоз», «гіпотиреоз», «тиреотоксикоз».
3. Поняття «територія ендемічна на зоб», критерії ступеня тяжкості зобної ендемії.
4. Гормони ЩЗ, їх синтез, біологічна дія. Регуляція функції ЩЗ.
5. Класифікація захворювань ЩЗ.
6. Критерії ступеня збільшення ЩЗ (зоба) – пальпація ЩЗ та за даними УЗД.
7. Методи лабораторної та ультразвукової діагностики захворювань ЩЗ.
8. Йододефіцитні стани (нетоксичний зоб). Ендемічний і спорадичний зоб: етіопатогенез, клініка, діагностика, лікування і профілактика.
9. Дифузний та вузловий токсичний зоб. Етіопатогенез дифузного токсичного зоба.
10. Клініка та діагностика дифузного токсичного зоба, диференціальний діагноз синдрому тиреотоксикозу, ураження внутрішніх органів у хворих на тиреотоксикоз.
11. Очні симптоми у хворих на дифузний токсичний зоб. Тиреотоксична офтальмопатія: етіопатогенез, діагностика, лікування
12. Клініко - лабораторні критерії ступеня важкості дифузного токсичного зоба.
13. Особливості перебігу дифузного токсичного зоба в дітей і осіб похилого віку.
14. Токсична аденома, рак ЩЗ: клініка, диференційний діагноз.
15. Основні принципи і методи лікування дифузного токсичного зоба.
16. Препарати йоду: механізм дії, показання до застосування, ускладнення.
17. Антитиреоїдні препарати (тиреостатики): механізм дії, дозування, побічна дія.
18. Лікування радіоактивним йодом: показання, протипоказання, ускладнення.
19. Хірургічне лікування дифузного токсичного зоба: показання, протипоказання, передопераційна підготовка. Ускладнення при операціях на щитоподібній залозі.
20. Тиреотоксична криза: етіопатогенез, клініка. Невідкладна терапія та профілактика тиреотоксичної кризи.
21. Гіпотиреоз: класифікація гіпотиреозу. Первинний і вторинний гіпотиреоз, їхній етіопатогенез. Синдром Ван-Віка - Хенеса-Росса.
22. Клініка гіпотиреозу. Особливості перебігу в осіб похилого віку, вагітних.
23. Вроджений гіпотиреоз: особливості перебігу, діагностика і профілактика гіпотиреозу у дітей.
24. Диференціальний діагноз гіпотиреозу. Латентний гіпотиреоз.

25. Лікування гіпотиреозу: замісна і симптоматична терапія, особливості лікування дітей та осіб похилого віку.
26. Гіпотиреоїдна (мікседематозна) кома: причини, клініка, невідкладна терапія.
27. Тиреоїдити: класифікація. Гострий та підгострий тиреоїдити: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз та лікування.
28. Автоімунний тиреоїдит: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування. Тиреоїдит Риделя: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування.
29. Рак ЩЗ: класифікація, клініка та діагностика. Лікування раку ЩЗ, супресивна терапія у післяопераційному періоді.
30. Гормональна регуляція обміну кальцію і фосфору.
31. Етіологія і патогенез гіперпаратиреозу та гіпопаратиреозу.
32. Клініка і лабораторна діагностика гіперпаратиреозу та гіпопаратиреозу.
33. Диференціальний діагноз судомного синдрому.
34. Лікування гіпопаратиреозу. Зняття нападу тетанії.
35. Диференціальний діагноз та лікування гіперпаратиреозу.
36. Профілактика, диспансеризація, санаторно-курортне лікування, трудова експертиза хворих на захворювання щитоподібної та прищитоподібних залоз.

РОЗДІЛ 3

ЗАХВОРЮВАННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

3.1. ГІПОТАЛАМУС, ГІПОФІЗ: АНАТОМІЯ, ФІЗІОЛОГІЯ. ПОНЯТТЯ ПРО ГІПОТАЛАМІЧНІ ГОРМОНИ (РИЛІЗІНГ-ГОРМОНИ), ТРОПНІ ГОРМОНИ ГІПОФІЗА. РЕГУЛЯЦІЯ ФУНКЦІЙ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Гіпоталамус – вищий регулятор нейроендокринної системи, вегетативний центр, який здійснює інтеграцію та пристосування різних систем у діяльності цілісного організму. Анатомічно це ділянка головного мозку, розміщена у його базальному відділі в межах середньої черепної ямки. З латерального боку гіпоталамус обмежений зоровими трактами, спереду – епітеліальною пластинкою, ззаду – ніжкою мозку, переднім полюсом червоного ядра і чорної субстанції, зверху – медулярною борозенкою, що проходить нижче від зорового горбка, від міжшлуночкового отвору до водопроводу мозку. У ньому розміщено 32 пари ядер, які здійснюють регуляцію найважливіших вегетативних функцій організму. У гіпоталамусі розміщуються вищі центри вегетативної (симпатичної та парасимпатичної) нервової системи, які регулюють функції ендокринної, серцево-судинної, дихальної, сечостатевої системи, шлунково-кишкового тракту, теплопродукцію і тепловіддачу, апетит, обмінні процеси, психічну діяльність, сон і стан бадьорості. Гіпоталамус регулює діяльність залоз внутрішньої секреції як через гіпофіз (трансгіпофізарно), так і безпосередньо (парагіпофізарно). У свою чергу, діяльність гіпоталамічних центрів контролюється іншими відділами ЦНС, насамперед корою головного мозку.

У гіпоталамусі утворюються гіпофізотропні гормони, які поділяють на «ліберини» і «статини». **Ліберини** – гормони, які посилюють (вивільнюють, рилізінг-гормони) відповідні тропні гормони гіпофіза, а **статини** – гормони які пригнічують (інгібують) виділення відповідних гормонів гіпофіза. На сьогодні відомі такі гормони гіпоталамуса:

- **ліберини:** кортиколіберин, тиреоліберин, люліберин, фоліберин, соматоліберин, пролактоліберин, меланоліберин;

- **статини:** соматостатин, пролактостатин, меланостатин.

Гормони гіпоталамуса та їх біологічна дія наведені у таблиці 3.1.

Гормони гіпоталамуса та їх біологічна дія

<i>Назва гормону</i>	<i>Біологічна дія</i>
Кортикотропін-релізінг – гормон (кортиколіберин); КРФ, CRH	Стимулює синтез та вивільнення кортикотропіну (АКТГ)
Гонадотропін-релізінг – гормон (гонадоліберин) ЛГ/ФСГ-РГ, GRH	Стимулює вивільнення лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів
Соматотропін-релізінг – гормон (соматоліберин); СРГ, GH-RH	Стимулює вивільнення соматотропіну (СТГ)
Тиреотропін-релізінг – гормон (тиреоліберин); ТРГ, TRH	Стимулює вивільнення тиреотропіну (ТТГ), збільшує рівень пролактину в крові
Пролактин-релізінг – гормон (пролактоліберин); ПРГ, PRH	Стимулює вивільнення пролактину (ПРЛ)
Меланотропін-релізінг – гормон (меланоліберин); МСГ-РГМРГ), MSH-RH	Стимулює вивільнення меланоцитстимулюючого гормону (МСГ)
Соматотропін-релізінг – інгібуючий гормон (соматостатин); СІГ, GHI	Пригнічує вивільнення СТГ
Пролактин-релізінг – інгібуючий гормон (пролактостатин); ПІГ, PIH	Пригнічує вивільнення ПРЛ
Меланотропін-релізінг – інгібуючий гормон (меланостатин); МІГ, MIH	Пригнічує вивільнення МСГ

Гіпофіз – ендокринна залоза, розміщена у турецькому сідлі основної кістки черепа. Рентгенологічні розміри турецького сідла: передньозадній - 10 мм, сагітальний - 12-15 мм, вертикальний – 8-12 мм. Величина гіпофіза майже співпадає з розмірами турецького сідла, маса гіпофіза близько 0,7 г. Гіпофіз складається з передньої частки (*аденогіпофіз*, 75% маси гіпофіза), проміжної частини і задньої частки, яка разом з серединним підвищенням сірого горба і гіпофізарною ніжкою утворює *нейрогіпофіз*.

Гістологічно в *аденогіпофізі* розрізняють базофільні, еозинофільні та хромофобні клітини. *Хромофобні клітини* (50-60%) за нормальних умов гормонів не секретують. Можливо, вони є джерелом утворення базофільних та еозинофільних клітин. *Базофільні клітини* (4-10%) продукують адренокортикотропний гормон (кортикотропоцити, кортикотрофи), гонадотропіни – фолікулостимулюючий і лютеїнізуючий гормони (гонадотропоцити, гонадотрофори), тиреотропний гормон (тиреотропоцити, тиреотрофи). *Еозинофільні клітини* (30-35%) продукують соматотропний гормон (соматотропоцити, соматотрофи) і пролактин (лактотропоцити, лактотрофи).

Проміжна частка гіпофіза у людини недорозвинута, у ній синтезується меланоцитстимулюючий гормон (меланокортин).

Задня частка складається з пітуїцитів (нейроглії), сполучної стромы і нагромаджувальних нейросекреторних тілець (тілець Герінга). Пітуїцити розміщуються вздовж нервових волокон, які закінчуються на капілярах. Нейросекрет із супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса, рухаю-

чись вздовж аксонів гіпоталамо-гіпофізарного тракту, нагромаджується у вигляді гранул у тільцях Герінга і нервових закінченнях. Гормони, які продукуються у гіпофізі, та їхня біологічна дія наведені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2

Гормони гіпофіза та їхня фізіологічна дія

Гормон	Фізіологічна дія
АДЕНОГІПОФІЗ	
Соматотропний гормон , (соматотропін, СТГ, STH, GH) <i>місце продукції</i> : еозинофільні клітини. <i>Структура</i> : пептид	<u>Білковий обмін</u> : посилює синтез РНК, ДНК, амінокислот, синтез білка в м'язах, кістках, внутрішніх органах, ріст тканин, органів, синтез епіфізарного хряща (збільшує товщину і довжину) кісток, синтез соматомединів (А,В,С). Пригнічує катаболізм білка. <u>Жировий обмін</u> : посилює ліпогенез (короткочасно - 30-40 хв), потім посилює ліполіз і кетогенез. <u>Вуглеводний обмін</u> : короткочасна (30-40 хв) інсуліноподібна дія. Тривало: посилює глюконеогенез, стимулює α -клітини, інсуліназу, зменшує поглинання глюкози на периферії $\rightarrow$ гіперглікемія, ЦД. Виділення гормону імпульсами (5-9) за добу, частіше вночі.
Фолікулостимулюючий гормон (фолітропін, ФСГ, FSH) <i>Місце продукції</i> : базофільні клітини. <i>Структура</i> : глікопротеїд	<u>Жінки</u> : стимулює ріст і дозрівання фолікулів, посилює чутливість гонад до ЛГ, забезпечує секрецію естрогенів. <u>Чоловіки</u> : стимулює ріст і розвиток клітин Сертолі (сперматогенез); посилює ріст і розвиток клітин Лейдіга, посилює чутливість їх до ЛГ.
Лютеїнізуючий гормон (лютропін, ЛГ, LH). <i>Місце продукції та структура</i> – як ФСГ	<u>Жінки</u> : забезпечує овогенез і овуляцію, вихід яйцеклітини та її імплантацію; стимулює синтез естрогенів, прогестинів. <u>Чоловіки</u> : стимулює синтез тестостерону у клітинах Лейдіга (стероїдогенез).
Пролактин (лактотропний гормон, ПРЛ, LTH) <i>Місце продукції</i> : еозинофільні клітини <i>Структура</i> : пептид	<u>Жінки</u> : збереження і розвиток жовтого тіла, ріст молочної залози, лактація; ПРЛ є фізіологічним інгібітором ГТ: підвищення ПРЛ у дітей веде до гіпогонадізму, у дорослих – до аменореї. <u>Чоловіки</u> : впливає на кількість рецепторів до ЛГ, стимулює анаболічні процеси в організмі
Тиреотропний гормон (тиреотропін, ТТГ, TSH). <i>Місце продукції</i> : базофільні клітини. <i>Структура</i> : глікопротеїд	Розвиток і функція ЩЗ, розвиток ЦНС, органів та тканин; основний обмін, адаптаційні процеси.
Адренокортикотропний гормон (кортикотропін, АКТГ, АСТН) <i>Місце продукції</i> : аденогіпофіз, базофільні клітини. <i>Структура</i> : пептид	Розвиток і функція кори надниркових залоз (синтез глюкокортикоїдів, андрогенів); адаптаційні процеси, обмін речовин (засвоєння амінокислот і глюкози у м'язах), поведінка; посилює ліполіз, стимулює секрецію інсуліну, впливає на пігментацію.

Меланоцитстимулюючий гормон (меланокортин, меланотропін, інтермедин, меланоцитстимулюючі гормони - α -МСГ і β -МСГ, α - і β -MSH), γ - і β -ліпотропіни (γ - і β -LRH) Структура: пептид	Посилює синтез меланіну у меланоцитах, що призводить до гіперпигментації (тирозин $\rightarrow$ ДОФА $\rightarrow$ меланін); стероїдогенна дія
НЕЙРОГІПОФІЗ	
Антидіуретичний гормон (вазопресин, АДГ, ADH). Місце утворення: супраоптичні ядра гіпоталамуса Окситоцин . Місце утворення: паравентрикулярні ядра гіпоталамуса Структура: пептиди	Антидіуретична дія – регулює осмолярність рідин організму (посилює резорбцію води у дистальних канальцях нирок); стимулює синтез простагландину E, впливає на секрецію ПРЛ, АКТГ; пресорна дія Призводить до скорочення м'язів матки; виділення молока; впливає на запліднення; здійснює вазопресорну дію

Примітка: гонадотропну дію (подібну ФСГ і ЛГ) має також **хоріогонічний гонадотропін людини** (ХГЛ), який утворюється в плаценті у вагітних

Гіпоталамус і гіпофіз представляють єдину функціональну систему організму. Зв'язок гіпоталамуса з гіпофізом здійснюється через нейросекреторні шляхи: секрети нейронів гіпоталамічних ядер рухаються окремо по аксонах у передню (аденогіпофіз) і задню (нейрогіпофіз) частки гіпофіза. Гіпоталамо-гіпофізарна система здійснює контроль діяльності периферичних ендокринних залоз (залоз-«мішеней») за принципом зворотного зв'язку («плюс-мінус взаємодія»), яка забезпечує нормальну продукцію гормонів, чим підтримується постійність гомеостазу та різних функцій організму. Регуляція секреції тропних гормонів гіпофіза здійснюється релізінг-факторами (релізінг-гормонами) гіпоталамуса, які встановлено для всіх тропних гормонів аденогіпофіза. Регуляторами секреції релізінг-гормонів у гіпоталамусі й надходження їх у кров є нейротрансмітери – моноаміни (дофамін, норадреналін, серотонін, ацетилхолін, гама-аміномасляна кислота), які продукуються нервовими клітинами, розміщеними у медіобазальній частині гіпоталамуса.

У супраоптичних ядрах гіпоталамуса виробляється здебільшого вазопресин (АДГ), а у паравентрикулярних ядрах – переважно окситоцин, які нагромаджуються в нейрогіпофізі. Виділення АДГ регулюється об'ємом та осмотичним тиском плазми, а також станом центральної та вегетативної нервової системи – секреція АДГ зменшується при підвищенні об'єму плазми та її осмотичного тиску і навпаки.

3.2. ГІПЕРФУНКЦІЯ ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА: ГІПЕРПРОДУКЦІЯ СТГ (ГІГАНТИЗМ, АКРОМЕГАЛІЯ), ПРОЛАКТИНЕМІЯ

3.2.1. Гіперпродукція СТГ (гігантизм, акромегалія)

У передній частці гіпофіза міститься 8-10 мг соматотропного гормону (СТГ), який продукується еозинофільними клітинами. СТГ складається з 191 амінокислоти. Нормальна концентрація СТГ у плазмі крові становить від 1 до 4 мкг/л. При гіперпродукції СТГ спостерігається гігантизм або акромегалія, які розглядаються як варіанти одного процесу.

***Гігантизм** – захворювання, що розвивається внаслідок гіперпродукції СТГ у дитячому та підлітковому віці і для якого властивий підвищений (не властивий вікові) ріст з нормальною пропорцією скелету, інших органів і тканин.*

***Акромегалія** – захворювання, спричинене гіперпродукцією СТГ у дорослих, якому властивий диспропорційний ріст скелету, внутрішніх органів та м'яких тканин. У перекладі з грецької акромегалія означає «великі кінцівки» (від «*acron*» – кінцівка і «*megas*» – великий). Описана у 1886 р. П.Марі. Хворіють частіше у віці 20-40 років.*

Етіологія і патогенез: причиною хвороби може бути ураження гіпофіза (частіше еозинофільна аденома, яка може бути і наслідком гіперпродукції соматоліберину) та гіпоталамуса внаслідок травми черепа, гострих та хронічних інфекцій, психотравми, ураження сірого горба, генетичний чинник, підвищення рівня соматомедину або його активності, чутливості периферичних тканин до соматомедину та соматотропіну, пухлини, що секретують СТГ або СТГ, які ектоповані в інші органи. Внаслідок гіперпродукції СТГ при відкритих зонах росту спостерігається пропорційний ріст скелету, внутрішніх органів та м'яких тканин, а при закритих епіфізарних зонах (у дорослих осіб) – диспропорційне збільшення кінцівок, кісток черепа, внутрішніх органів і м'яких тканин.

Основні дії СТГ – глюконеогенез, ліполіз і, найголовніша, – стимуляція синтезу ІФР-1, який виробляється в основному в печінці, у периферійних тканинах серця, м'язів та нирок. Таким чином, усі подальші анаболічні дії гормону зумовлені ІФР-1, який діє як паракринним, так і аутокринним методом. Усі анаболічні впливи на всю супутню патологію є ефектом ІФР-1. При лікуванні акромегалії головним біохімічним маркером контролю та маркером ефективності лікування є ІФР-1. І саме підвищений рівень ІФР-1 – основна причина клінічної маніфестації цього захворювання, розвитку супутніх патологій та суттєвого погіршення якості життя пацієнтів.

Клініка: хворі на акромегалію скаржаться на головну біль, погіршення пам'яті, зміни зовнішності, статеві розлади, зниження гостроти зору, двоїння у очах, м'язову слабкість. Для них властиве збільшення лицевого черепа – надбрівних дуг, виличних кісток, вушних раковин, носа, губ, язика, кистей, стоп. Нижня щелепа виступає (прогнатизм), а проміжки між зубами збіль-

шуються (діастема). Грудна клітка бочкоподібна, міжреберні проміжки розширені, ребра потовщені. Інколи відзначаються кіфоз та сколіоз хребта. Кістки кінцівок, особливо кистей і стоп, потовщені, суглоби деформовані, рухи в них обмежені.

Голос хриплий і грубий. Шкіра товста, з грубими складками, сальна, часто гіперпігментована. Ріст волосся посилений, у жінок спостерігається гіпертрихоз, однак з прогресуванням хвороби волосся на голові випадає. Внутрішні органи збільшені (спланхномегалія).

Серце збільшене в розмірах, переважно лівий шлуночок (за рахунок розростання сполучної тканини і гіпертрофії м'язових волокон), кардіодистрофія, а згодом дилатація та розвиток серцевої недостатності. АТ підвищений. На ЕКГ відзначається порушення провідності, деформація комплексу QRS. При ЕхоКГ спостерігається потовщення стінок серця, розширення камер серця.

У хворих посилюється схильність до бронхопневмонії та туберкульозу, часто виникає емфізема легень. Печінка збільшена з порушенням її білковоутворюючої функції, відзначається схильність до дискінезії жовчовивідних шляхів, холелітазу. Нервово-м'язові розлади проявляються у вигляді нейропатичного та міопатичного синдромів. Проявом міопатичного синдрому є стомлюваність у проксимальних відділах м'язів рук, болючі судоми, які виникають не зважаючи на ріст маси м'язів. За тривалого перебігу може виникнути міопатія з ущільненням і болючістю м'язів при пальпації. Для нейропатичного синдрому властиві акропарестезії, біль та оніміння кистей і пальців вночі, слабкість, інколи атрофія м'язів кистей. Порушення ЦНС є наслідком підвищення внутрішньочерепного тиску: головний біль, головокружіння, епілептиформні напади, застійні соски зорових нервів тощо. Часто відзначаються порушення вегетативної нервової системи: гіпергідроз, приливи жару, нестійкість АТ тощо. Можлива апатія, сонливість, зниження пам'яті.

У більшості хворих на акромегалію спостерігається порушення толерантності до глюкози аж до розвитку клінічного ЦД (у 15-20% випадків). Причиною порушення вуглеводного обміну є контрінсулярна дія СТГ. Інші ендокринні залози спочатку активуються (гіперплазія ЩЗ, прищитоподібних залоз) з підвищенням функції, однак за тривалого перебігу настає їхня гіпофункція. Внаслідок гіперпродукції пролактину у жінок виникає аменорея і галакторея, а у чоловіків – гіпогонадізм.

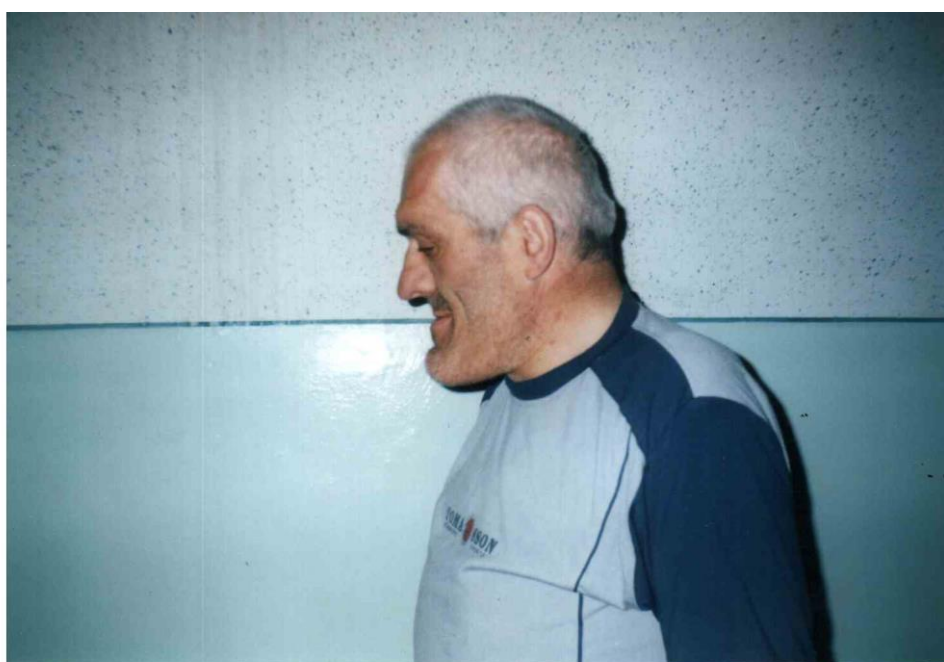
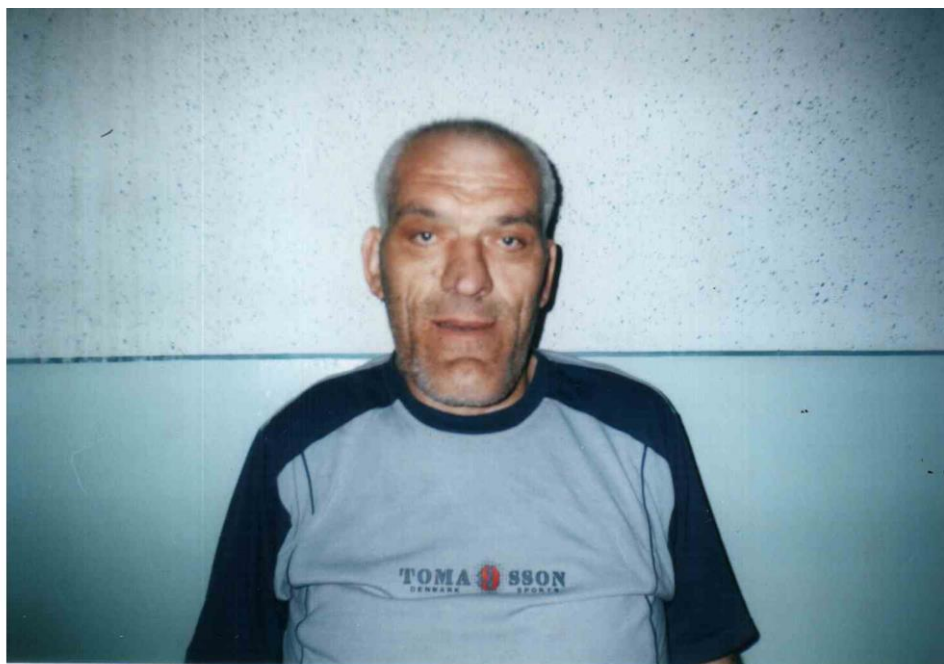


Фото 3.1. Акромегалія

Лабораторна діагностика. Оцінка динаміки секреції соматотропного гормону і рівня ІФР-1, МРТ або комп'ютерна томографія.

Рівень СТГ в крові підвищений, при активності процесу також підвищений рівень тиреокальцитоніну і паратгормону.

Для діагностики та моніторингу лікування акромегалії визначають інсуліноподібний фактор росту-1(ІФР-1). ІФР-1 є найважливішим ендокринним посередником дії соматотропного гормону, тому називається ще соматомедином С. В периферичних тканинах саме ІФР-1 забезпечує практично всі фі-

зіологічні ефекти соматотропного гормону – надає ендокринну, аутокринну і паракринну регуляцію процесів росту, розвитку і диференціювання клітин і тканин організму.

Таким чином, ІФР-1 як основний діагностичний маркер акромегалії є:

- відповідальний за більшість клінічних проявів акромегалії;
- вміст ІФР-1 відображає середній рівень СТГ за попередній день;
- рівень ІФР-1, на відміну від СТГ, не піддається коливанням протягом короткого періоду часу внаслідок тривалого періоду «напівжиття»;
- навіть «нормальний» рівень СТГ супроводжується підвищенням концентрації ІФР-1 при акромегалії.

Рентгенологічне дослідження виявляє збільшення і розширення турецького сидла, поглиблення його дна, остеопороз клиноподібних відростків та задньої стінки, при великій пухлині можливе руйнування пазухи клиноподібної кістки. При синдромі «порожнього» турецького сидла гіпофіз заповнює його лише частково, а інший простір займає цереброспінальна рідина. Синдром «порожнього» турецького сидла можливий також після променевої терапії аденом гіпофіза, їх оперативного лікування, а також при тривалому лікуванні дофаміновими агоністами (бромкриптин тощо). Кістки черепа потовщені, посиленої пневматизації. По краях хребта, фаланг пальців спостерігаються кісткові шипи. При відсутності чітких рентгенологічних ознак слід провести КТ ділянки турецького сидла або МРТ.

За тяжкого перебігу можливі анемія, лейкопенія, еозинофілія, зниження толерантності до вуглеводів. При біохімічному аналізі крові спостерігається гіперпротеїнемія з гіпоальбумінемією і гіперглобулінемією (за рахунок α_1 - і α_2 -глобулінів), підвищення рівня НЕЖК, холестерину. Відзначається підвищена екскреція з сечею фосфору, кальцію, креатиніну, сечовини, 17-КС і 17-ОКС. Функціональні проби печінки і нирок порушені.

Діагноз та диференціальний діагноз

Причини високого зросту:

I. Конституційні, сімейні, расові, генетичні.

II. Ендокринні порушення.

1. Надлишок соматотропіну (гіпофізарний гігантизм).
2. Гіпогонадізм (нормальний зріст у дітей, високі дорослі).
3. Справжнє передчасне статеве дозрівання (високі діти, низькорослість у дорослих).
4. Гіпертиреоз.

III. Хромосомні та спадкові захворювання

1. Синдром Клайнфельтера (47XXY).
2. Синдром ХҮҮ(Y) і ХХХ(X).
3. Синдром Марфана.
4. Церебральний гігантизм Сотоса.
5. Гомоцистинурія.

Діагноз акромегалії ставлять, ґрунтуючись на клінічних даних, характерному зовнішньому вигляді пацієнта. При діагностиці стертих форм важли-

вими є дані рентгенографії черепа (збільшення його розмірів, стоншення та деструкція стінок), рентгенологічні зміни хребта, звуження полів зору, вміст СТГ у крові.

Важливим є проведення диференціального діагнозу між доброякісною та злоякісною аденомами. Про злоякісність свідчить її швидкий ріст, ранній розвиток компресійного синдрому у черепі з атрофією зорових нервів аж до сліпоты.

При хворобі Педжета (деформуючий остеоартроз) зменшення лицевого черепа та збільшення лобних і тім'яних кісток, збільшення окремих кісток, частіше проксимальних частин трубчастих кісток, з грубою трабекулярною перебудовою, викривлення ніг. Турецьке сідло без змін.

При хворобі Реклінгаузена (гіперпаратиреоз) спостерігається деформація хребта і трубчастих кісток, потовщення кісток черепа, остеопороз та кістотозні ділянки у кістках, спонтанні переломи кісток.

Гіпотиреоз призводить до укрупнення рис обличчя, потовщення кінцівок за рахунок слизового набряку (мікседеми) м'яких тканин, зміни голосу (як наслідок набряку голосових зв'язок). Властивими є гіпомімія, брадикардія.

Пахідермопериостоз характеризується масивним потовщенням та складками шкіри на чолі, потовщенням пальців рук, що зумовлене збільшенням кортикального шару метаепіфізів кісток (дермопериостоз). Має спадковий характер.

Гігантизм гіпофізарний слід диференціювати від конституційного та парціального гігантизму, первинного гіпогонадизму, синдрому Марфана. Про конституційний гігантизм свідчить анамнез (високий ріст у родичів), нормальний статевий і фізичний розвиток, відсутність змін при додаткових обстеженнях. Парціальний гігантизм супроводжується збільшенням лише окремих частин тіла. Для синдрому Марфана властива наявність інших вад розвитку (деформація вушних раковин, вроджені вади серця, доліхоцефалічний череп тощо). За первинного гіпогонадизму спостерігається євнухоїдна будова тіла, виражений недорозвиток статевих органів, відсутність вторинних статевих ознак.

Для синдрому Біквіча-Відемана характерне поєднання гігантизму з екзофтальмом, макрогловією та вісцеромегалією.

Діагностичні проби.

Із метою диференціального діагнозу можна провести діагностичну пробу з інсуліном або аргініном: інсулін вводять з розрахунку 0,1 ОД/кг, а аргінін 0,5 г/кг внутрішньовенно і забирають кров перед введенням препаратів на 30, 60, 90 і 120 хв після їхнього введення. У здорових людей максимальне підвищення СТГ у крові відзначається через 30 хв з поступовим зниженням через 90 хв. У хворих на акромегалію після введення інсуліну або аргініну підвищення СТГ не спостерігається або навіть можливе його парадоксальне зниження.

Лікування: основними методами лікування є променева терапія, оперативне втручання і консервативне лікування.

Мета лікування акромегалії (ААСЕ 2011/ ААСЕ 2014/АСЕ 2018):

- видалення пухлини гіпофіза (резекція або стабілізація розмірів);
- нормалізація рівнів СТГ та ІФР-1;
- збереження функціональної активності гіпофіза;
- зменшення вираженості клінічних симптомів захворювання (стабілізація або зворотний розвиток);
- запобігання розвитку рецидивів.

Променева терапія (радіотерапія або радіохірургія стереотаксична радіохірургія (гамма-ніж)). Дані методи лікування мають низку переваг: є не інвазивними, безкровними, безболісними та забезпечують високу точність дії та ефективність. Променева терапія показана при неефективності хірургічного лікування, неможливості виконання радикальної операції або за відсутності показань до проведення хірургічного лікування, наявності протипоказань до проведення медикаментозної терапії або її неефективності.

Хірургічне лікування. Методом вибору є видалення пухлини трансфеноїдальним доступом (після підготовки хворого за допомогою аналогів соматостатину пролонгованої дії); може призвести до повного одужання.

Консервативне лікування.

У настановах із клінічної практики Європейського та Американського товариств ендокринологів засобами медикаментозної терапії акромегалії є

- аналоги соматостатину (ліганди соматостатинових рецепторів (ЛСР)) – ланреотид, октреотид (соматостатин), пасиреотид;
- агоністи допамінових рецепторів – каберголін (достінекс), бромокриптин;
- антагоністи рецепторів гормону росту – пегвісомант (сомаверт).

Необхідно зауважити, що кожен клас препаратів має переваги в певних клінічних ситуаціях, і в разі агресивного перебігу захворювання доволі часто призначають комбіноване лікування (ЛСР + пегвісомант, ЛСР + каберголін, пегвісомант + каберголін).

Октреотид вводять по 0,05-0,1 мг підшкірно кожні 8 або 12 годин. Далі дозу встановлюють на підставі щомісячних визначень концентрації гормону росту та інсуліноподібного фактору росту -1(ІФР-1) в крові, аналізу клінічних симптомів і переносимості препарату. Оптимальна добова доза становить 0,3 мг; максимальна доза - не більше 1,5 мг на добу, яку не слід перевищувати. У пацієнтів, які отримують стабільну дозу октреотиду, визначати концентрацію гормону росту та ІФР-1 потрібно кожні 6 місяців. Якщо після 3-х місяців лікування не відбувається поліпшення, терапію припиняють.

Ланреотид діє довше, ніж соматостатин. Його застосовують у вигляді депо-форми, яку вводять переважно внутрішньом'язово. Дози підбирають індивідуально. На початку лікування вводять по 30 мг один раз на 14 днів, при недостатній ефективності інтервал між ін'єкціями скорочують до 10 днів.

Пасиреотид (сигніфор) призначений для лікування пацієнтів, у яких була неадекватна відповідь на хірургічне втручання та / або воно неможливе. Разова доза становить 40 мг кожні 4 тижні в/м. Якщо за три місяці не відбувається зниження рівня гормону росту, то збільшують дозу до 60 мг на прийом.

Бромокриптин має дофаміноміметичну дію та знижує секрецію гормону росту. Початкова добова доза – 2,5 мг 2-3 рази на добу, залежно від досягнутого клінічного ефекту дозу препарату можна підвищити до 10-20 мг на добу. Препарат приймають внутрішньо під час їди.

Достинекс (каберголін) виявляє центральний допамінергічний ефект в результаті стимуляції D2-рецепторів. Рекомендована початкова доза достинексу становить 0,5 мг 1 або 2 (1/2 таблетки 0,5 мг) рази на тиждень (наприклад, понеділок та четвер). Підвищення тижневої дози повинно проводитися поступово – на 0,5 мг з місячним інтервалом до досягнення оптимальної терапевтичної відповіді. Як правило, терапевтична доза становить 1 мг на тиждень і може коливатися від 0,25 мг до 2 мг на тиждень.

Блокатор рецепторів гормону росту (пегвісомант) показаний для лікування акромегалії в пацієнтів із недостатньою відповіддю на хірургічне втручання чи радіотерапію або для яких ці види терапії не є прийнятними. Метою лікування є нормалізація рівня інсуліноподібного фактора росту I (ІФР-I) в сироватці крові.

Основна перевага пегвісоманту є доволі швидка нормалізація рівнів сироваткового ІФР-1 у більшості пацієнтів з акромегалією. Зв'язуючися з рецепторами ГР, він нівелює клінічну симптоматику, спровоковану його підвищенням, зокрема збільшення розмірів носа, кінцівок, губ, язика і набряк тканин, останнє може стати на заваді хірургічному лікуванню пацієнтів. Крім того, перевагою пегвісоманту перед іншими препаратами для лікування цієї патології є достовірний позитивний вплив на толерантність до глюкози і чутливість до інсуліну.

Початкова доза пегвісоманту – 40 мг підшкірно (або перша доза 80 мг); далі по 10 мг один раз на день; дози можуть регулюватися з кроком 5 мг із 4-6-тижневими інтервалами на основі ІФР-1 концентрації.

3.2.2. Гіперпролактинемія (ГП) – стан, при якому спостерігається надмірна продукція пролактину. ГП може бути фізіологічною (вагітність, період лактації, у немовлят) та патологічною; первинною (як самостійне гіпоталамо-гіпофізарне захворювання або у поєднанні з іншою гіпоталамо-гіпофізарною патологією) і вторинною (внаслідок ураження периферичних ендокринних залоз, при позагіпофізарних пухлинах, що продукують пролактин, апудомах, нейрогенних порушеннях та ятрогенного генезу. Синдромо-комплекс персистуючої галактореї – аменореї у жінок після пологів описав в 1855 році Чіарі (Chiari), а через кілька років – Фроммель (Frommel) (*синдром Чіарі-Фроммеля*), а в жінок, які не народжували і не вагітніли, – Форбс (1951), Аргонц і дель Кастилло (1953).

Класифікація гіперпролактинемій

I. Первинний (есенціальний) гіперпролактинемічний гіпогонадизм:

- мікропролактиноми;
- макропролактиноми.

II. Гіперпролактинемія на тлі анатомічних дефектів, пухлин та системних уражень гіпофіза:

- синдром «порожнього» турецького сідла;
- «псевдопухлини» мозку (хронічна внутрішньочерепна гіпертензія);
- гормонально неактивні аденоми;
- об'ємні утворення над ділянкою турецького сідла (краніофарингіоми, гліоми, хондроми, ектопічні пінеаломи, менінгіоми тощо);
- гістіоцитоз Х, саркоїдоз;
- лімфоцитарний гіпофізит;
- перерізка ніжки гіпофіза.

III. Вторинний (симптоматичний) на тлі різних захворювань та вживання ліків.

Етіологія і патогенез: найчастіше причиною ГП є гормонально активні пухлини гіпофіза – *пролактиноми* (інколи розміром 1-2 см). Часто вони змішаного характеру і продукують й інші гормони аденогіпофіза (СТГ, АКТГ, ТТГ). ГП може бути і функціонального (непухлинного) генезу при зменшенні пригнічуючого впливу гіпоталамуса на секрецію пролактину. Вважають, що внаслідок тривалої стимуляції гіпоталамусом виникає гіпертрофія пролакто-трофів з подальшим утворенням пролактиноми. Деколи ГП виникає на тлі «порожнього» турецького сідла. Причиною ГП може бути будь-який процес, що порушує синтез або транспорт по нейронах дофаміну (краніофарингіома, менінгіома, саркоїдоз, ксантоматоз, гістіоцитоз Х тощо).

Вторинна (симптоматична) ГП може бути наслідком гіпотиреозу (синдром Ван-Віка–Генеса–Росса), естрогенсекретуючих пухлин, синдрому Штейна–Левенталя, вродженої дисфункції кори надниркових залоз, позагіпофізарних апудом, що секретують пролактин, хронічної ниркової і печінкової недостатності тощо. Вона може виникати при тривалому прийомі лікарських препаратів: естрогенів, препаратів, що порушують дофамінергічну інервацію – препаратів раувольфії (резерпін тощо), метилдофи (альдомет, допегіт), антидепресантів (амітриптилін), нейролептиків (галоперидол), протиблювотних – метоклопрамід (церукал, реглан), седативних, наркотиків (морфін). ГП також може спостерігатися при використанні внутрішньоматкових контрацептивів, частій самопальпації грудних залоз, *herpes zoster* на грудній клітці.

У патогенезі первинної ГП має значення порушення секреції пролактоліберину і пролактостатину (дофаміну) з посиленням останнього, що призводить до утворення пролактином гіпофіза. Внаслідок ГП порушується циклічність виділення ФСГ і ЛГ, пригнічується їхня дія на статеві залози. Порушення стероїдогенезу (зниження утворення естрогенів і підвищення андрогенів), у свою чергу, посилює гіпоталамо–гіпофізарно–гонадну дисфункцію. Внаслідок ГП виникає галакторея, порушення менструального циклу аж до аменореї. У чоловіків знижується лібідо і потенція, порушується сперматогенез, інколи виникає гінекомастія і галакторея.

Клініка. У жінок найчастішою скаргою є порушення менструального циклу аж до безпліддя, виділення молока з молочних залоз (галакторея), не

пов'язані з вагітністю та годуванням дитини, головний біль, часто порушення зору. Галакторея може бути від кількох крапель періодично до постійної і значної. Хворі схильні до ожиріння, з пастозністю обличчя, кінцівок (як наслідок гіпотиреозу), гірсутизмом.

З боку внутрішніх органів специфічних змін немає. Часто відзначається брадикардія і схильність до гіпотензії, у грудних залозах – часто фіброзно-кістозна мастопатія, інволютивні зміни, які не відповідають вікові. За тривалого перебігу можлива атрофія матки і яєчників, інколи – полікістоз яєчників. При екстраселярному розміщенні макроаденоми внаслідок стиснення перехресту зорових нервів виникає бітемпоральна геміанопсія. Стиснення пухлиною гіпоталамуса може призводити до порушення функції його вегетативних центрів (вазомоторні і трофічні порушення, нецукровий діабет тощо). При змішаних пухлинах у клініці приєднуються прояви дії інших гормонів: СТГ – акромегалія, АКТГ – хвороба Іценка-Кушинга.

У чоловіків ГП супроводжується зниженням лібідо, імпотенцією (50-85%). Часто турбує біль голови, порушення зору, інколи гінекомастія та галакторея, гіпогонадізм, симптоми випадіння тропних гормонів або прояви надлишку їхньої дії.

Лабораторна діагностика: специфічних змін у загальному аналізі крові та сечі немає. В крові відзначається гіперпролактинемія, особливо виразна при макроаденомах, рівень гонадотропінів та СТГ знижений (при непухлинних формах первинного синдрому гіперпролактинемії може бути нормальним), інколи спостерігається гіперінсулінемія.

ЕЕГ – при пухлинах переважає θ -ритм, а при непухлинних формах – α -ритм.

Рентгенодіагностика: залежно від локалізації пухлини спостерігається збільшення турецького сідла, зміни його структури, форми, ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску тощо. Для виявлення та диференціального діагнозу аденом гіпофіза інформативним є проведення КТ і МРТ.

Діагностичні проби

Проба з метоклопрамідом (церукалом): у здорових людей через 2 год після внутрішньовенного введення 10 мг церукалу вміст пролактину в крові збільшується в 10 разів. Якщо наявна пролактинома, то підвищення незначне або відсутнє.

Діагноз і диференціальний діагноз

Діагноз синдрому гіпергалактореї встановлюється на підставі клініки (порушення менструального циклу, неплідність, галакторея, не пов'язані з вагітністю та годуванням дитини) і даних додаткових методів дослідження, у першу чергу, визначення рівня пролактину в крові.

Диференціальний діагноз проводять між первинним синдромом галактореї і вторинним при гіпотиреозі, синдромі Штейна-Левенталя, естрогенпродукуючих пухлинах, вродженій дисфункції кори надниркових залоз (АГС-синдром), печінковій та нирковій недостатності, нейрогенних порушеннях, позагіпофізарних пухлинах (апудомах), що продукують пролактин, прийомі ліків та введенні внутрішньоматкових контрацептивів.

При *синдромі гіперпролактинемії на тлі гіпотиреозу* у дівчаток допубертатного періоду спостерігається передчасне статеве дозрівання, галакторея, ациклічні маткові кровотечі. Діагноз підтверджується низьким рівнем в крові T_3 і T_4 , високим рівнем ТТГ (вторинна тиреотропінома при синдромі Ван-Віка-Грамбаха). У жінок у післяпологовому періоді або при прийомі контрацептивів, гіпотиреоз поєднується з галактореєю та аменореєю.

При *синдромі Штейна-Левенталя* гіперпролактинемія спостерігається на тлі нормального вмісту в крові естрадіолу й підвищеного естрону. Галакторея виявляється тільки при лікарському огляді. При УЗД та рентгендослідженні яєчники збільшені, відзначається склерокістоз.

Гіперпролактинемія *при патології печінки і нирок* є наслідком порушення їх функцій. Спостерігається пряма кореляція між рівнем креатиніну та пролактину при ХНН. Гіперпролактинемія при патології печінки пов'язана з порушенням метаболізму естрогенів та біогенних амінів у печінці.

При нейрогенних порушеннях (астено-невротичний синдром, канцерофобія) ГП виникає на тлі нормального овуляторного та менструального циклу і зумовлена постійною пальпацією молочної залози і рефлекторно підтримується внаслідок подразнення соска молочної залози.

Розвиток галактореї на тлі *кістозно-фіброзної мастопатії* супроводжується болем у молочних залозах, особливо перед менструацією.

Лікування: залежно від причин розвитку синдрому ГП може бути консервативним, променевим та хірургічним. Консервативне лікування найчастіше розпочинають із застосування *парлоделу (бромокriptину)* – синтетичного аналогу алкалоїдів спорині (ефективність 70-90%). Парлодел стимулює дофамінергічні рецептори, внаслідок чого пригнічується секреція пролактину. Він пригнічує ріст аденоми, відновлює менструальний цикл, зменшує галакторею. Призначається самостійно або у комбінації з променевою терапією чи хірургічним методом. Найкращий ефект одержують при лікуванні первинної ГП внаслідок гіпоталамічних розладів без аденоми гіпофіза. Розпочинають лікування з дози 1,25 мг ($\frac{1}{2}$ табл.) увечері і поступово дозу збільшують (через 1-2 тижні) до 5-10 мг/добу (2-4 таблетки).

Для лікування ГП застосовують також *достинекс (каберголін)*, який ефективний при ГП будь-якої етіології, у тому числі і пухлин гіпофіза (мікрота макропролактином), а також для пригнічення післяпологової лактації. Лікування розпочинають з $\frac{1}{2}$ таблетки двічі на тиждень, підвищуючи поступово дозу з інтервалом 1 таблетка (0,5 мг) за 4 тижні. Терапевтична доза каберголіну 2 таблетки на тиждень. Для пригнічення лактації доза становить $\frac{1}{2}$ таблетки двічі на день протягом 2 днів. З метою попередження лактації вживають 2 таблетки одноразово.

При неефективності медикаментозного лікування проводиться хірургічне лікування, у першу чергу при макропролактиномах – трансфеноїдальну аденомектомію або кріодеструкцію гіпофіза. При відмові хворих від операції здійснюють променеву терапію – γ -терапію, протонотерапію, сумарна доза якої не повинна перевищувати 120 Гр.

Для кращого відновлення фертильності доцільно лікування парлоделом комбінувати з кломіфеном (50 мг/добу з 5 дня менструації впродовж 5 днів) та хоріогонічним гонадотропіном (1500 ОД внутрішньом'язово 3-5 днів з 14-16-го дня менструації). За наявності гіпотиреозу проводиться терапія тиреоїдними препаратами, а у пацієнтів хворих на синдром Штейна-Левенталя призначають кломіфен.

3.3. НЕДОСТАТНІСТЬ ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА (ГІПОПІТУІТАРИЗМ): ГІПОФІЗАРНИЙ НАНІЗМ, СИНДРОМ ШИХАНА- СИМОНДСА, ВТОРИННИЙ ГІПОТИРЕОЗ, ГІПОКОРТИЦИЗМ, ГІПОГОНАДИЗМ

3.3.1. Гіпофізарний нанізм

Класифікація порушень росту у дітей

1. Ендокриннозалежні варіанти:

1.1. Дефіцит гормону росту

1.1.1. Церебрально-гіпофізарний нанізм

- ідіопатичний;
- органічний.

1.1.2. Ізольований дефіцит СТГ:

- значний;
- частковий;
- селективний (нейросекреторна дисфункція);
- психологічна карликовість.

1.1.3. Синдром Ларона (нечутливість до СТГ).

1.2. Дефіцит тиреоїдних гормонів – гіпотиреоз, моносимптомний варіант вродженого первинного гіпотиреозу.

1.3. Дефіцит інсуліну – синдром Моріака, Нобекура.

1.4. Дефіцит статевих гормонів – гіпогонадизм первинний і вторинний.

1.5. Надлишок статевих гормонів – передчасне статеве дозрівання (після закінчення статевого дозрівання).

1.6. Надлишок глюкокортикоїдів – хвороба Іценка-Кушинга

2. Ендокринно незалежні варіанти

2.1. Соматогенно зумовлені – вроджені та набуті хвороби, які супроводжуються:

- хронічною гіпоксією – вроджені вади серця, хвороби легень;
- хронічною анемією;
- порушенням процесів всмоктування – целиакія, муковісцидоз;
- порушенням функції нирок;
- порушенням функції печінки.

2.2. Патологія кісткової системи – хондродистрофія, гаргоїлізм.

2.3. Генетичні та хромосомні синдроми:

- премордіальний нанізм (генетичні порушення, внутрішньоматкові інфекції, «плід алкоголіка» тощо);
- синдром Шерешевського-Тернера, хвороба Дауна.

3. Конституційні особливості фізичного розвитку

3.1. Синдром пізнього пубертату.

3.2. Сімейна низькорослість.

Нанізм (від грецького *nanos* - карлик) – низькорослість, порушення росту та фізичного розвитку, зумовлене зниженням секреції соматотропіну (СТГ) первинного або вторинного генезу, дефектами біосинтезу СТГ, порушеннями чутливості до СТГ. **Гіпофізарний нанізм** – захворювання, зумовлене зниженням секреції СТГ внаслідок патології гіпофіза або гіпоталамуса. Діагноз «нанізм» виставляють при зрості у чоловіків менше 130 см, у жінок – 120 см. Може бути як самостійне захворювання, так і симптом інших ендокринних та неендокринних захворювань.

Етіологія і патогенез: найчастішою причиною низькорослості є генетично зумовлена нестача СТГ внаслідок патології гіпофіза або гіпоталамуса, яка призводить до порушення росту та диференціювання скелету, внутрішніх органів і тканин (мікросомія). При сімейному гіпопітуїтаризмі, поряд з недостатністю СТГ, спостерігається зниження продукції інших тропних гормонів – ТТГ, АКТГ, ГТГ. Генетично зумовлений і *синдром Ларона*, при якому відсутні або нечутливі рецептори у печінці до СТГ та недостатність рецепторів до соматомедінів (синтезуються у печінці) у периферичних тканинах. Карликовість можлива і при біологічній неповноцінності СТГ внаслідок порушення його синтезу або зменшення чутливості рецепторів периферичних тканин до СТГ.

Набутий нанізм виникає при недостатності СТГ внаслідок травми, інфекції, пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, дії токсинів. Затримка росту та фізичного розвитку може спостерігатися і внаслідок інших захворювань: хронічних інфекцій (туберкульоз, сифіліс, гельмінтози), хронічних неінфекційних захворювань (гломерулонефрит, цироз печінки, алкоголізм), недостатнього та неповноцінного харчування (дефіцит білка, вітамінів, мікроелементів - цинку), несприятливих умов зовнішнього середовища.

Клініка: затримка росту спостерігається з раннього дитячого віку (після 2-3 років) і становить не менше 25% від середньої норми для відповідного віку і статі. Статура пропорційна, інтелект збережений, однак діти швидко стомлюються. Психіка не порушена, але часто спостерігаються неврози. Шкіра бліда, деколи жовтувата, суха, зі зморшками. Підшкірна жирова клітковина розвинута погано, деколи у чоловіків за жіночим типом. М'язова система слабо розвинута, м'язова сила знижена, що є наслідком недостатності СТГ та андрогенів. При поєднанні з недостатністю гонадотропінів спостерігається статевий недорозвиток, інфантилізм: статеві органи залишаються за розмірами як у дитячому віці, у чоловіків деколи крипторхізм, у жінок – аме-

норея, вторинні статеві ознаки та лібідо відсутні. За нанізму із селективною нестачею СТГ порушення функції статевих та інших ендокринних залоз не спостерігається. При нанізмі, зумовленому органічними ураженнями головного мозку (пухлини, гідроцефалія тощо), спостерігається загальномозова симптоматика, часто нецукровий діабет. При всіх видах генетичного нанізму інтелект збережений. При церебрально-гіпофізарному нанізмі спостерігається випадіння всіх тропних гормонів з домінуванням симптомів недостатності СТГ. Затримка росту стає помітною з 2-3 років. Характерна схильність до гіпоглікемічних станів.

Лабораторна діагностика: в крові - зменшення кількості СТГ, 17-КС, естрогенів. На рентгенограмах виявляють відставання «кісткового» віку від паспортного. Пропорції скелету дитячі. Зміни у турецькому сідлі залежать від причини хвороби. При вродженому недорозвитку гіпофіза турецьке сідло зменшене або нормальне, при пухлинах – збільшене, деструкція стінок.

Діагностичні проби

1. Проба з інсуліном.

Показання: оцінка функціональних резервів секреції СТГ гіпофізом.

Методика проведення проби: пробу проводять натще. Вона ґрунтується на здатності гіпоглікемії (менше 2,2 ммоль/л) стимулювати секрецію СТГ через активацію гіпоталамічних нейронів. Інсулін короткої дії вводять внутрішньовенно з розрахунку 0,1- 0,15 ОД/кг. Вміст СТГ, глюкози визначають до введення інсуліну і через 30, 45, 60 і 90 хв.

Оцінка проби: у хворих на гіпофізарний або церебральний нанізм на тлі гіпоглікемії (менше 2,2 ммоль/л) вміст гормону росту не змінюється або змінюється незначно.

Примітка: проводити пробу обережно і тільки у стаціонарі. Проба **противопоказана** при глікемії менше 3,0 ммоль/л (небезпека тяжкої гіпоглікемії). При загрозі гіпоглікемічного стану вводять глюкагон, 40% розчин глюкози.

2. Проба з L-ДОПА.

Показання: оцінка секреції СТГ.

Методика проведення: пробу проводять зранку натще. L-ДОПА приймають всередину у дозі 125 мг при масі обстежуваного до 15 кг, 250 мг – при масі 15-30 кг та 500 мг – при масі понад 30 кг. Рівень СТГ визначають до і через 30, 60, 90 і 120 хв після прийому препарату.

Оцінка проби: у здорових людей через 60 хв рівень СТГ підвищується не менше як втричі, а через 3 год знижується до початкового. У хворих на гіпофізарний нанізм рівень СТГ у сироватці крові не змінюється.

Примітка. Секреторна реакція може бути зниженою при гіпотиреозі, ожирінні, синдромі Іценка-Кушинга, гіперглікемії, а також пригнічується піридоксином, хлорпромазином і нейролептиками. Як побічна дія, трапляються диспепсія, головокружіння та головний біль.

Діагноз і диференціальний діагноз.

Діагноз гіпофізарного нанізму, як самостійного захворювання, виставляють на підставі характерної клініки та даних анамнезу (затримка росту з 2-3 річного віку). Діагностика затримки росту проводиться методом сигмаль-

них відхилень та за центильними таблицями. За даними перцентильних таблиць, нормальний ріст перебуває в інтервалі 25-75 перцентиль, низькорослість – 25-3 перцентилі, нанізм – менше 3. При визначенні антропометричних даних ріст у межах $M \pm 1\delta$ – норма, $M - 1\delta$ - $M - 2\delta$ – низькорослість, $M - 2\delta$ – $M - 3\delta$ – субнанізм, а якщо менше $M - 3\delta$ – нанізм для цієї віко-статевої групи.

Диференціальний діагноз слід проводити з такими захворюваннями:

- *хондродистрофія* – властива непропорційна затримка росту з характерним зовнішнім виглядом (велика голова з виступаючими лобними горбами, нормальний тулуб з укороченими (за рахунок плечових та стегнових кісток) кінцівками, поперековий лордоз, нормальний розумовий та статевий розвиток;

- *гіпотиреоз* – непропорційна затримка росту із зниженням інтелекту, статевого розвитку та наявними симптомами гіпотиреозу;

- *синдром Шерешевського-Тернера* (у 20-30% дівчат із синдромом низькорослості) – характерні шкірні складки шії, низька межа росту волосся на шії, низьке розміщення вушних раковин. Часто вроджені вади внутрішніх органів та скелету, негативний статевий хроматин, каріотип 45X0. Розвиток скелету відстає незначно;

- *синдром Ларона* – діти народжуються маленькими, затримка росту пропорційна. Рівень СТГ підвищений;

- *синдром Секкеля* – при народження діти маленькі, мікроцефалія, гіпоплазія лицевого черепа, великий ніс, низько розташовані вуха, клинодактилія п'ятого пальця (птахоголові карлики), затримка психічного розвитку;

- *синдром Рассела-Сільвера* – низькорослість, нависання чола, обличчя маленьке, трикутної форми, деколи з асиметрією, жирова клітковина майже відсутня, укорочення та викривлення п'ятого пальця, затримка психічного розвитку;

- *хвороба Дауна* – властивий характерний зовнішній вигляд (розкосі очі, безглуздий вигляд обличчя, висунутий потовщений язик), у поєднанні з розумовою відсталістю. Відсутня різниця між паспортним та «кістковим» віком, статевий розвиток своєчасний;

- *соматогенна дистрофія* – дані анамнезу: голодування, хронічне порушення обміну речовин; клініки – анемія, виснаження, захворювання внутрішніх органів (вроджені вади серця, легень, печінки, нирок), порушення всмоктування (целіакія, муковісцидоз);

- *примордіальний нанізм* – особливістю цього варіанту затримки росту є порушення процесів росту з періоду внутрішньоутробного періоду. Новонароджені мають недостатній зріст та масу тіла і в подальші періоди життя відстають від ровесників. Пубертат у них настає у звичайні терміни, «кістковий вік» відповідає паспортному. Причиною цього синдрому можуть бути внутрішньоматкові інфекції (краснуха, сифіліс, токсоплазмоз, цитомегалія), «плід алкоголіка», генетичні синдроми (Секкеля, Рассела-Сільвера тощо).

- *Конституційні особливості фізичного розвитку*. При синдромі пізнього пубертату у батьків та родичів ті ж особливості розвитку. Пубертат настає

на 2-3 роки пізніше, «кістковий вік» також відстає на 2-3 роки. При сімейній низькорослості діти народжуються нормальної маси і росту, але темпи росту після 3-4 років сповільнюються. Серед родичів завжди є низькорослі.

Лікування: лікування нанізму залежить від причини захворювання.

Харчування хворих повинно бути повноцінним з підвищеним вмістом білка, овочів, фруктів, багатим на вітаміни (А, Е, С, Д, групи В), мікро- та макроелементи (кальцій, фосфор). Достатня фізична активність, ЛФК. Лікування супутньої патології.

При гіпофізарному нанізмі призначають **соматотропін** (синтетичні аналоги: **нордитропін, хуматрон, гемотропін, сайзен**) до закриття зон росту. Найбільш ефективно його призначення при «кістковому віці» відповідно 13-14 років, оскільки за такого диференціювання скелету спостерігається найбільший ріст. Соматотропін вводять 2-4 ОД внутрішньом'язово (0,1 ОД/кг, краще ввечері) тричі на тиждень. Курс становить 2-3 міс. з перервою на 2-3 міс. упродовж 3-4 років (максимальна тривалість лікування 5-6 років).

Ефективним є призначення **анаболічних стероїдів**, які рекомендуються з віку 5-7 років переривчастими курсами по 2-3 міс.: метандростенолон по 0,05-0,15 мг/кг; нероболіл (дураболіл) внутрішньом'язово по 1 мг/кг за 1 міс. (дозу ділять на 2-3 введення); ретаболіл 1 мг/кг 1 раз на місяць.

За наявності гіпотиреозу призначають препарати тиреоїдних гормонів, при гіпогонадізмі – хоріогонічний гонадотропін (500-1500 ОД 1-3 рази на тиждень, курс 2 міс., 2-3 рази на рік), статеві гормони (у віці понад 16 років).

3.3.2. Гіпопітуїтаризм. Синдром Шихана-Симондса (Sheehan-Simmonds)

Гіпопітуїтаризм – захворювання, в основі якого лежить ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи з випадінням секреції тропних гормонів аденогіпофіза, що призводить до недостатності периферичних ендокринних залоз. Захворювання описано в 1914 р. Симондсом (як наслідок септико-емболічного некрозу передньої частки гіпофіза) та Шиханом у 1939 р. (післяпологовий гіпопітуїтаризм внаслідок ішемічного некрозу аденогіпофізу, що зумовлений масивною післяпологовою крововтратою).

Етіологія і патогенез: причиною розвитку гіпопітуїтаризму можуть бути ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки пухлинним або інфекційним процесом (вірусні інфекції, туберкульоз, сепсис, сифіліс тощо), травми черепа з крововиливом у гіпофіз, гіпофізектомія, променева терапія. Причинами післяпологового гіпопітуїтаризму є тривалий спазм артерій при масивній крововтраті під час пологів, сепсис, що виникнув після пологів або аборту. Можливі автоімунні ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, інколи синдром може розвинутися після масивної шлункової або іншого генезу крововтрати.

В основі патогенезу випадіння секреції тропних гормонів передньої частки гіпофіза внаслідок деструктивних змін у гіпоталамусі та гіпофізі, що призводить до зниження функції периферичних ендокринних залоз (вторинний

гіпокортицизм, гіпогонадизм, гіпотиреоз). При ураженні нейрогіпофіза виникає і нецукровий діабет.

Клініка: як наслідок недостатності гонадотропінів, на початку захворювання хворі скаржаться на слабкість, апатію, схуднення, випадіння волосся під пахвами і на лобку, порушення менструального циклу, зниження лібідо і потенції, інволюцію статевих ознак (атрофія молочних і статевих залоз). У дітей «кістковий» вік відстає від паспортного. Проявляються клінічні ознаки зниження функції ендокринних залоз (гіпокортицизм, гіпогонадизм, гіпотиреоз). Виразність їх проявів залежить від переважного випадіння окремих тропних гормонів та віку на час розвитку захворювання. Недостатня секреція СТГ призводить до атрофії м'язів та внутрішніх органів (спланхномікрії). Хворі зниженого відживлення, шкіра бліда, виразна м'язова слабкість, часто диспептичні розлади. Ураження серцево-судинної системи проявляється глухістю тонів, брадикардією, схильністю до гіпотонії. На ЕКГ відзначається низький вольтаж зубців, дистрофічні зміни у міокарді.

Ураження гіпоталамуса супроводжується розвитком нецукрового діабету, порушенням терморегуляції, сну, апетиту. При гіпопітуїтаризмі, зумовленому пухлиною гіпофіза або гіпоталамуса, виникають зміни на очному дні, бітемпоральна геміанопсія, зниження гостроти зору, головний біль.

За певних умов у хворих з гіпоталамо-гіпофізарною недостатністю може розвинути кома (гіпопітуїтарна кома), яку провокують психічна або фізична травми, операція, наркоз, переохолодження, вживання наркотиків, інсуліну, барбітуратів. Внаслідок дефіциту гормонів, у першу чергу тиреоїдних та кортикостероїдів, у цих хворих не виникають адаптаційні реакції у відповідь на стресову ситуацію. Розвиток коми поступовий і проявляється клінікою виразної недостатності ендокринних залоз.

Лабораторна діагностика: в крові хворих низький рівень всіх гормонів: АКТГ, ТТГ, СТГ, МСГ, ФСГ, ЛГ і, як наслідок цього, кортизолу, Т₃, Т₄, статевих гормонів. Часто – нормохромна або гіпохромна анемія, деколи лейкопенія з нейтропенією, помірна еозинофілія. Вміст натрію і хлору знижений, гіперкаліємія, гіперхолестеринемія, гіпопротеїнемія, низький рівень глюкози в крові. При нецукровому діабеті зниження питомої густини сечі до 1,005-1,000.

При *рентгенологічному* дослідженні можливе виявлення остеопорозу кісток, при пухлинах гіпофіза – збільшення турецького сідла.

Діагноз і диференціальний діагноз

Діагноз гіпопітуїтаризму ґрунтується на анамнезі хвороби (масивна крововтрата, травми, опромінення, запальні процеси тощо), характері перебігу захворювання, клінічних його проявах (поєднання симптомів ураження кількох ендокринних залоз). Важливими є дані допоміжних методів: лабораторні дані, рентгенографія та КТ турецького сідла, дослідження очного дна та полів зору. Гіпопітуїтаризм диференціюють від первинного ураження периферичних ендокринних залоз: первинного гіпотиреозу, гіпокортицизму, гіпогонадизму. Низький рівень гормонів периферичних ендокринних залоз не має діагностичного значення. Для встановлення причини низького рівня гормонів

(диференціальний діагноз між первинним і вторинним ураженням ендокринних залоз) необхідно провести **діагностичні проби** (стимуляційні тести).

1. Проба Лабхарта (тест з введенням пролонгованого АКТГ).

Показання: виявлення потенційних резервів кори надниркових залоз (диференціальний діагноз первинного і вторинного гіпокортицизму).

Методика проведення: визначають екскрецію 17-ОКС з сечею до і на 1, 3 і 5 дні після введення внутрішньом'язово 40 ОД АКТГ продовженої дії або 1 мл синактену-депо.

Оцінка проби: у здорових осіб виділення 17-ОКС збільшується у 2,5-3 рази за 1 добу (наявні резерви) та у 3-3,5 рази за 3 доби (потенційні резерви); відсутність підвищення екскреції 17-ОКС вказує на надниркову недостатність. Якщо виділення 17-ОКС у першу добу зростає, але на 3 і 5 дні зростання не спостерігається, що вказує на наявність латентної стадії первинної недостатності надниркових залоз; при вторинній (чи третинній) недостатності надниркових залоз екскреція у перший день не зростає, але на 3–5 дні відзначається її значне зростання (у 2-3 рази).

2. Оцінка секреції АКТГ: для диференціальної діагностики первинного та вторинного гіпокортицизму доцільно визначити рівень АКТГ і кортизолу ранком о 8 год.: при первинній недостатності надниркових залоз рівень АКТГ підвищений, а рівень кортизолу знижений; при вторинній (ураження гіпофіза) – рівень АКТГ знижений.

3. Проба з тиреоліберином.

Показання: диференціальний діагноз первинного і вторинного гіпотиреозу, субклінічного тиреотоксикозу.

Методика проведення: внутрішньовенно вводять 200-500 мкг ТРГ. Рівень ТТГ, T_4 і T_3 визначають у крові до і після проби: через 30 хв визначають рівень ТТГ, а через 4 год - рівень T_4 і T_3 .

Оцінка проби: у здорових людей рівень ТТГ на 30 хв збільшується в 3-5 разів (на 10-30 мкОД/мл); при первинному гіпотиреозі рівень ТТГ підвищується більше норми (у 20–25 разів); при вторинному гіпотиреозі рівень ТТГ не змінюється; у хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) рівень ТТГ не змінюється або стає субнормальним, а рівень T_4 і T_3 через 4 год підвищується (T_3 на 70%).

4. Проба з хоріогонічним гонадотропіном

Показання: диференціальний діагноз первинного і вторинного гіпогонадизму.

Методика проведення: визначають перед пробою добову екскрецію 17-КС та їх фракцій із сечею. Потім вводять гонадотропін хоріогонічний по 1000 ОД/добу впродовж 14 днів і повторно визначають екскрецію 17-КС та їх фракцій.

Оцінка проби: при первинному гіпогонадизмі після введення гонадотропіну хоріогонічного збільшення екскреції 17-КС та їх фракцій не спостерігається, а при вторинному – підвищується більше як на 60% (у здорових осіб підвищення становить 30-40%).

5. Проба з кломіфеном.

Показання: виявлення резервів гонадотропних гормонів гіпофіза.

Методика проведення: кломіфен призначають у добовій дозі по 3 мг/кг (не більше 200 мг) протягом 5 днів. ФСГ і ЛГ визначають до прийому, а також на 7-й і 10-й дні.

Оцінка проби: у здорових людей прийом кломіфену стимулює секрецію ФСГ і ЛГ. При вторинному гіпогонадізмі підвищення секреції ФСГ і ЛГ не спостерігається.

Гіпоталамо-гіпофізарну кому слід диференціювати від гіпоглікемічної, уремичної, хлорпенічної та екламптичної коми, гострої недостатності надниркових залоз, харчової токсикоінфекції, інсульту, інфаркту міокарда. Основою для диференціального діагнозу є поєднання у клініці симптомів кількох захворювань.

Диференціальний діагноз гіпопітуїтаризму проводять також з **неврогенною анорексією (anorexia nervosa)**. Неврогенна анорексія частіше виникає у дівчаток 13-15 років, однак може спостерігатися і в молодих жінок (частіше до 30 років). У хворих спостерігається страх перед ожирінням, вони часто споживають низькокалорійну, в основному рослинну, їжу. Часто переїдання супроводжується подальшим прийомом проносних або штучно викликаним блюванням. При проведенні диференціального діагнозу слід враховувати психологічні особливості хворої, дані анамнезу (психотравма, конфліктні ситуації, результат режиму та дієти для схуднення) та клінічні прояви: невідповідність між різким виснаженням і загальним задовільним станом, фізичною активністю хворих, збереження вторинних статевих ознак на тлі розладів менструального циклу. При встановленні діагнозу «неврогенна анорексія» проводять диференціальний діагноз із психічними (депресія, психози, шизофренія) та соматичними хворобами (синдром порушення всмоктування тощо).

Гіпопітуїтаризм слід також диференціювати від інших захворювань, що супроводжуються схудненням: злоякісних новоутворень, хронічних інфекцій (туберкульоз тощо). При вказаних станах відсутнє випадіння волосся на тілі, а лабораторні показники не властиві для гіпопітуїтаризму.

Лікування гіпопітуїтаризму скеровується на причини, які до нього призводять: видалення або променева терапія пухлини, лікування інфекції (туберкульоз, сифіліс), протизапальна терапія. Незалежно від причини, яка спричинила гіпопітуїтаризм, проводиться замісна гормонотерапія препаратами периферичних ендокринних залоз, яку підбирають індивідуально за клінікою та рівнем гормонів у крові. Замісну гормонотерапію починають з препаратів надниркових та статевих гормонів, а потім – тиреоїдних гормонів.

Для корекції вторинного гіпокортицизму використовують пероральні препарати, у важких випадках лікування починають з парентеральних засобів. Призначаються глюкокортикоїди: гідрокортизон (50-200 мг на добу), преднізолон в дозі 5-15 мг на добу або кортизон 25-75 мг на добу.

Недостатність статевих залоз у жінок компенсується за допомогою естрогену і прогестинів, а у чоловіків – за допомогою препаратів андрогенної дії. Лікування статевими гормонами поєднують із введенням гонадотропінів.

Замісною терапією у жінок штучно відтворюється менструальний цикл; 15-20 днів вводиться естроген, а в наступні 6 днів – гестагени. При відсутності ефекту від вказаної терапії призначають замісну терапію комбінованими прогестино-естрогенними препаратами: бісекуріном, нон-оволоном, тризистомом, ригевідоном.

Гонадотропну недостатність у чоловіків компенсують призначенням андрогенів: тестостерону пропіонат по 25 мг 1% або 5% олійний розчин через день або через 2 дні, метилтестостерон 5 мг тричі на день під язик, тестенат внутрішньом'язово по 1 мл 10% розчину 1 раз на 15 днів, сустанон - 250 1 мл 1 раз на 3-4 тижні внутрішньом'язово. У дітей та підлітків терапію андрогенними препаратами чергують (поєднують) з введенням хоріогонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) по 500-1500 ОД 2-3 рази на тиждень курсами по 3-4 тижні. При олігоспермії призначають клостельбегіт 50-100 мг курсами по 30 днів.

Для корекції вторинного гіпотиреозу використовують L-тироксин. Початкова доза становить 25 мкг на добу з поступовим титруванням до 75-100 мкг на добу.

При *гіпоталамо-гіпофізній прекомі або комі* терапію розпочинають із введення внутрішньовенно гідрокортизону гемісукцинату 100 мг, а потім по 50-100 мг через 4-6 годин. Тиреоїдні препарати вводять через 12-24 години, розпочинаючи з малих доз: початкова доза трийодтироніну 10-20 мкг/добу, з подальшою корекцією. Для боротьби зі зневодненням та колапсом вводять фізіологічний розчин, 5% розчин глюкози до 1000-1500 мл/добу, вітамінні препарати, кокарбоксілазу, оксигенотерапію, серцево-судинні та інші препарати інтенсивної терапії.

3.4. ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІ ЗАДНЬОЇ ЧАСТКИ ГІПОФІЗА: НЕЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ, СИНДРОМ НЕАДЕКВАТНОЇ ПРОДУКЦІЇ АДГ

3.4.1. Нецукровий діабет

Нецукровий діабет – захворювання, що проявляється посиленням сечовиділення та спрагою і зумовлене нестачею **антидіуретичного гормону (АДГ)** або нечутливістю до нього рецепторів у ниркових канальцях. У першому випадку розвивається гіпоталамічний варіант, а в другому – нирковий. АДГ (вазопресин) продукується в супраоптичному, а окситоцин (утеринокінетичний гормон) – у паравентрикулярному ядрах гіпоталамуса. Гормони, що виробляються у ядрах переднього гіпоталамуса, за природою є пептидами, зв'язуються з білками – нейрофізінами і надходять по аксонах нервових клітин у задню частку гіпофіза, а потім виділяються у кров.

Біологічна дія вазопресину: антидіуретична дія вазопресину зумовлена його впливом на дистальні канальці нефронів, де він посилює реабсорбцію води (забезпечує зворотне всмоктування близько 20% первинної сечі (80% її всмоктується у проксимальних канальцях), чим регулює утворення вторинної

сечі. Виділення АДГ регулюється осмотичним тиском плазми та її об'ємом: при зменшенні об'єму плазми та підвищенні її осмотичного тиску секреція його посилюється, а при зворотних змінах – зменшується.

Є дані про вплив АДГ на секрецію АКТГ, ПРЛ, стан серцево-судинної системи (пресорна дія).

Біологічна дія окситоцину проявляється у стимуляції скорочення матки у процесі пологів. У цей період спостерігається сенсibiliзація матки естрогенами, а дія окситоцину найбільш виразна у післяпологовому періоді. Окситоцин володіє і галактопоетичною дією – сприяє виділенню молока з грудей (посилює скорочення молочних протоків).

Етіологія і патогенез

Причинами окремих форм нецукрового діабету можуть бути:

Нейрогенний діабет:

1. Ідіопатична недостатність нейрогіпофіза, сімейний (вроджений) дефект синтезу вазопресину (15-30%).
2. Черепно-мозкові травми (17%), пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки або їх видалення (краніофарингіома, хромофобні аденоми) або метастази сюди інших пухлин (30-50%).
3. Гістоцитоз, грануломатоз, саркоїдоз.
4. Інфекція (грип, скарлатина, тиф, туберкульоз, сифіліс тощо).
5. Автоімунний процес (антитіла до вазопресину).
6. Ішемічні порушення (тромбоз артерій, аневризми, легенево-серцева недостатність, шок тощо).
7. Синдром «порожнього» турецького сидла.

Нефрогенний діабет:

1. Вроджений дефект каналців – нечутливість до вазопресину (трапляється в чоловіків).
2. Хвороби нирок, ХНН (пієлонефрит, полікістоз, обструкція сечоводів, амілоїдоз, саркоїдоз).
3. Гіпокаліємія, гіперкальціємія.
4. Білкове голодування, різке обмеження споживання солі (натрію хлориду).
5. Синдром Сегрена.
6. Серповидноклітинна анемія.
7. Медикаменти (літій, фтористі сполуки, метоксифлуранова анестезія, колхіцин, димеклоциклін, гентаміцин, талазамід, фурасемід, етакринова кислота, осмодіуретики, алкоголь).

В основі патогенезу ураження супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса або гіпоталамо-гіпофізарного тракту, що призводить до дефіциту вазопресину. Інколи нестача АДГ може бути відносною внаслідок посиленого розпаду його на периферії (у печінці та нирках). При вродженій патології каналців спостерігається нечутливість рецепторів до АДГ. Як наслідок вказаних змін, зменшується реабсорбція води у дистальних відділах каналців нирок, що призводить до поліурії. Зневоднення організму подразнює «центр спраги» у гіпоталамусі, що спричиняє спрагу (полідипсію).

Класифікація нецукрового діабету:

1. Нецукровий діабет, зумовлений абсолютним дефіцитом АДГ:
 - 1.1. Внаслідок органічного ураження гіпоталамо-гіпофізарного комплексу.
 - 1.2. Ідіопатичний (спонтанний).
2. Нецукровий діабет, зумовлений відносним дефіцитом АДГ:
 - 2.1. Внаслідок посиленої інактивації АДГ на периферії¹
 - 2.2. «Нирковий нецукровий діабет» (повна або часткова нечутливість дистальних відділів каналців до АДГ).

Клініка: розвиток захворювання частіше раптовий. Виникає спрага (полідипсія), посилене (поліурія) і часте сечовиділення. Кількість випитої за добу рідини досягає 15 л, а іноді й більше. Хворих турбує слабкість, головний біль, безсоння, зниження апетиту, мерзлякуватість, запори. Шкіра суха, потовиділення зменшене. З боку внутрішніх органів суттєвих змін не спостерігається, деколи гастрити, коліти. У чоловіків трапляється зниження лібідо, потенції, а у жінок – порушення менструального циклу, безплідність. У дітей відзначається затримка фізичного та статевого розвитку, нічне нетримання сечі. При значних втратах рідини – симптоми дегідратації.

Вторинний нецукровий діабет супроводжується клінікою основного захворювання – гіпоталамічного ожиріння, акромегалії, адіпозогенітальної дистрофії. Описані симпто-адреналові кризи.

Лабораторна діагностика: загальний та біохімічний аналіз крові без змін. У сечі властивою є низька питома густина (1,001-1,005), сеча прозора, не забарвлена, осмолярність плазми підвищена (>290 мосмоль/л), а осмолярність сечі знижена (<200 мосмоль/л). Незважаючи на те, що нецукровий діабет є наслідком недостатності АДГ, в діагностиці нецукрового діабету його вимірювання використовується рідко через низьку інформативність.

З інструментальних методів обстеження застосовують оглядову бічну рентгенографію черепа, МРТ або КТ головного мозку (гіпоталамо-гіпофізарної ділянки).

Рекомендовано також проводити дегідратаційний тест при осмолярності плазми крові 270-300 мосм/л та консультацію офтальмолога (огляд очного дна і оцінка полів зору), нейрохірурга (при необхідності).

Дегідратаційний тест (проба із сухоїдінням). Проба провокаційна, проводиться тільки в умовах стаціонару, тривалість не повинна перевищувати 6-8 годин, у виняткових випадках – 15 годин. Щогодини збирається вся сеча, що виділяється, визначається її об'єм і питома вага, хворий зважується, визначається ЧСС і АТ. Повністю забороняється вживання рідини. 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 до 800 мосм/л. У хворих на нецукровий діабет погіршується загальний стан, з'являються симптоми зневоднення, але кількість сечі, що виділяється, та її осмолярність і відносна щільність суттєво не змінюються. Осмолярність сечі залишається низькою (50-200 мосм/л), а осмолярність крові збільшується до небезпечних величин (більше 290 мосм/л). При втраті ваги на 2% від початкового рівня або появі

ознак важкої дегідратації (гіпотонія, тахікардія, блювання, головний біль) проба повинна бути негайно припинена.

Проба з препаратами вазопресина (десмопресином) При введенні підшкірно 5 ОД 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.

Діагноз та диференціальний діагноз. Діагноз нецукрового діабету ґрунтується на полідипсії і поліурії з низькою питомою густиною сечі.

Диференціальний діагноз проводять із хворобами, яким властива поліурія: цукровий діабет, психогенна полідипсія, хронічна ниркова недостатність, кістковий ксантоматоз, синдром Хенда-Шюллера-Крисчена тощо.

Цукровий діабет характеризується гіперглікемією, глюкозурією з високою питомою густиною сечі.

Для психогенної полідипсії полідипсія та поліурія властиві більше вдень, питома густина сечі нормальна. Диференціальний діагноз нецукрового діабету та психогенної полідипсії приведено у таблиці 3.3. При проведенні проби з сухоїдінням у хворих на психогенну полідипсію спостерігається зменшення діурезу, підвищення питомої густини сечі без погіршення стану та ознак дегідратації. У хворих на нецукровий діабет спостерігається швидкий розвиток ознак дегідратації з погіршенням стану (нудота, блювання, поноси, головний біль, збудження, колапс), питома густина сечі підвищується незначно (до 1,010).

Таблиця 3.3

Диференціальний діагноз нецукрового діабету та психогенної полідипсії

Показник	Психогенна полідипсія	Нецукровий діабет	
		Нефрогенний	Нейрогенний
Анамнез	Початок поступовий після стресу	Спадковість; хронічний гломерулонефрит, гіпокаліємія, гіперкальціємія, прийом карбонату літію, демеклоцикліну	Початок гострий. Операція на мозку, пухлина або інша патологія гіпоталамуса чи гіпофіза, черепно-мозкова травма
Ознаки дегідратації	Відсутні	Можуть бути	Можуть бути
Осмолярність плазми крові і сечі	Підвищена осмолярність плазми і сечі	Осмолярність сечі нижча як плазми	
Тест на дегідратацію (сухоїдіння)	Об'єм сечі зменшується, осмолярність сечі вища, ніж плазми; питома густина сечі більша від 1,005	Осмолярність сечі низька (менше 200 мосм/л) Питома густина сечі менша від 1,005	

При введенні 5 ОД вазопресину (АДГ) осмолярність: - плазми - сечі	Самопочуття погане Без динаміки Підвищується	 Без динаміки Без динаміки	Самопочуття покращується Зменшується Підвищується
Рівень вазопресину у плазмі	Норма або підвищений	Норма або підвищений	Низький або відсутній

При нирковій недостатності має значення наявність в анамнезі захворювань нирок, дані лабораторного дослідження. Діурез у хворих на ХНН рідко перевищує 3-4 л, у сечі гіпоізостенурія, протеїнурія, циліндрурія, гіперазотемія, підвищення АТ.

Для кісткового ксантоматозу характерними є патологічні зміни в кістках.

У хворих на синдром Хенда-Шюллера-Крисчена спостерігається екзофтальм, неболюче випадіння зубів, затримка росту, інфантилізм, рентгенологічно – дефекти у кістках: вогнища просвітлення у кістках черепа, стегнових кістках, хребцях.

Лікування: при виявленні причини захворювання здійснюють її лікування: при запаленні призначають антибіотики, протизапальні та гіпосенсибілізуючі препарати; при пухлинах гіпоталамо-гіпофізарної ділянки показана променева терапія або операція тощо.

Основним методом лікування гіпоталамічного нецукрового діабету є замісна терапія препаратами десмопресину – синтетичним аналогом вазопресину, що має виражену антидіуретичну дію, але без вазопресорного ефекту. Десмопресин випускається у формі таблеток (0,1-0,2 мг), інтраназального спрею (10-20 мкг) та ін'єкційних форм (1-2 мкг). Призначають у вигляді таблеток (мінірин) по 1-2 таблетки 3 рази на добу або інтраназально (спрей) по 10-20 мкг 2-3 рази на добу.

Адіуретин – синтетичний аналог вазопресина. Вводять інтраназально по 1-4 краплі 2-3 рази на день.

Для лікування нефрогенного нецукрового діабету застосовують тіазидові діуретики: гіпотіазид (гідрохлортіазид) по 100 мг на добу. Препарат при нецукровому діабеті проявляє парадоксальну дію на діурез і спрагу шляхом підвищення концентраційної здатності нирок та пригнічення активності центру спраги.

Додатково призначають ібупрофен по 200-400 мг, індометацин по 25-50 мг 2-3 рази на день.

Механізм дії: пригнічення синтезу простагландинів, зменшення об'єму та осмолярності сечі. Використовуються як допоміжні засоби лікування нефрогенного нецукрового діабету.

3.4.2. Синдром неадекватної продукції АДГ (гідропексичний синдром, синдром Пархона)

Гіпергідропексичний синдром (синдром Пархона) – захворювання, в основі якого лежить неадекватна продукція АДГ і проявляється олігурією, затримкою рідини в організмі за відсутності спраги. Синдром вперше описаний в 1933 році Пархоном.

Етіологія і патогенез. Надмірна секреція АДГ може спостерігатися:

- при ураженні ЦНС (черепно-мозкових травмах, пухлинах мозку, порушенні мозкового кровообігу, розсіяному склерозі, психозах, алкогольному абстинентному синдромі, епілепсії), гіпотиреозі, туберкульозі, пневмонії, абсцесі легень, бронхіальній астмі, серцево-судинних захворюваннях; після інфекції (грип, менінгіт, енцефаліт, поліомієліт), психотравми, вагітності, пологів, абортів;
- як ускладнення терапії карбамазепіном (фінлепсином), вінкристіном, вінбластином, барбітуратами, галоперидолом, трициклічними антидепресантами, інгібіторами МАО, солями літію, хлорпропамідом, анальгетиками, клофібратом, діуретиками, при отруєнні дихлофосом, ніотином;
- при наявності пухлин, що секретують АДГ (бронхогенний рак, тимомма, рак підшлункової залози, простати, сечоводу, лімфоми, мезотеліоми, лейкози, саркома Юїнга тощо).

Основною ланкою патогенезу є неадекватне підвищення секреції АДГ. У здорових зниження осмолярності крові призводить до пригнічення секреції АДГ і утворення менш концентрованої сечі. При синдромі Пархона, незважаючи на зниження осмолярності крові і гіпонатріємію, компенсаторного зниження АДГ не спостерігається. Це призводить до затримки рідини в організмі, знижується осмолярність крові, зростає гіпонатріємія і натрійурія. Гіперволемія пригнічує секрецію альдостерону, що, у свою чергу, призводить до втрати натрію через нирки. Вказані зміни призводять до виникнення водної інтоксикації (головокружіння, головний біль, втрата апетиту, нудота, блювання).

Клініка: хворі скаржаться на слабкість, біль голови, набряки, збільшення маси тіла, зменшення діурезу, адинамію, зниження температури тіла, парестезії, біль у животі. Олігурія може бути постійною або періодичною. При періодичній олігурії хворі впродовж 5-10 днів виділяють тільки по 100–300 мл сечі, а при подальшій спонтанній поліурії – до 10 л сечі за день. У період поліурії можуть виникнути симптоми дегідратації (слабкість, нудота, судоми, гіпотонія).

Синдром водної інтоксикації проявляється при зниженні концентрації натрію у плазмі крові менше 120 ммоль/л. При гіпонатріємії менше 110 ммоль/л і осмолярності плазми менше 250 мосм/л виникає апатія, нудота, блювання, зниження температури тіла, спазми м'язів, судоми (внаслідок набряку мозку), а при подальшому зниженні рівня натрію – кома.

Шкіра у хворих суха, бліда. Часто набряки різної локалізації. У жінок можлива аменорея, а в чоловіків – зниження потенції.

Лабораторні дані: гіпонатріємія, гіпоосмолярність плазми, гіпернатріїурія, зниження рівня креатиніну, сечовини. Осмолярність сечі перевищує осмолярність плазми. Вміст АДГ у плазмі підвищений, а альдостерону – знижений.

Диференціальний діагноз слід проводити з іншими станами, що супроводжуються *синдромом гіпонатріємії*: цироз печінки, нефротичний синдром, серцево-судинна недостатність, гіпотиреоз, гіпокортицизм, цукровий діабет, поноси), а також синдром ідіопатичних набряків. При станах із синдромом гіпонатріємії одночасно з ознаками дегідратації спостерігається і зниження концентрації натрію в сечі. У хворих на синдром Пархона концентрація натрію у сечі зростає. Обмеження рідини до 600-800 мл/добу протягом 2-3 днів у цих хворих призводить до зниження маси на 1,8-2,7 кг, зникненню гіпонатріємії і зменшенню втрати натрію з сечею. При інших станах обмеження споживання рідини не ліквідує ці явища.

Синдром ідіопатичних набряків трапляється переважно у жінок 30-50 років і часто супроводжується спрагою. Тут відсутня гіпонатріємія і гіперволемія.

При розвитку *синдрому неадекватної продукції АДГ внаслідок вживання ліків* зменшення дози цих препаратів або їх відміна призводять до нормалізації водно-електролітного балансу в організмі.

Лікування: незалежно від причини розвитку синдрому проводять лікування основного захворювання, прийом рідини обмежується до 800–1000 мл/добу. Для пришвидшення нормалізації балансу електролітів короткочасно призначають препарати калію.

Димеклоциклін 0,6-1,2 г/добу розділяють на декілька прийомів. Препарат блокує дію АДГ на ниркові каналіці. Препарат має нефротоксичну дію. Протипоказаний при патології печінки. Рекомендується також парлодел 2,5-5 мг/добу.

При розвитку гострої гіпонатріємії і загрози коми або при розвитку коми призначають внутрішньовенно 500 мл 3% або 5% розчину хлориду натрію або гіпертонічного розчину манітолу одночасно з сечогінними (фуросемід). Потребу в натрії визначають за формулою: потреба в натрії (ммоль) = (125 – наявна концентрація натрію в сироватці) x 0.6 x маса (кг). Одночасне введення фуросеміду і гіпертонічного розчину натрію необхідне для попередження різкого збільшення об'єму позаклітинної рідини (фуросемід викликає втрату солей із сечею, після його введення осмолярність сечі стає нижчою від осмолярності крові). Швидке підвищення концентрації натрію небезпечне, оскільки може призвести до ураження ЦНС. Рекомендується підвищувати концентрацію натрію із швидкістю 0,5-1,0 ммоль/л/год до досягнення концентрації 125 ммоль/л.

3.5. ГІПОТАЛАМІЧНІ СИНДРОМИ.

ГІПОТАЛАМІЧНИЙ СИНДРОМ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

3.5.1. Гіпоталамічний синдром

Гіпоталамічний синдром (дієнцефальний синдром) – симптомокомплекс, що виникає при ураженні гіпоталамічної ділянки і характеризується вегетативними, ендокринними, обмінними та трофічними розладами. Вперше описаний при пухлинах головного мозку в 1910 р. Weisenburg.

Етіологія і патогенез. За сучасними поглядами, гіпоталамус входить до складу лімбіко-ретикулярного комплексу і є складовою єдиної церебральної інтегративної системи, яка забезпечує процеси безперервної адаптації організму. Гіпоталамус продукує гормони (ліберини, статини, вазопресин, окситоцин), секреція яких контролюється нейротрансмітерами – дофаміном, норадреналіном, серотоніном, ацетилхоліном, нейропептидами тощо. Вважають, що гіпоталамічний синдром (ГС) є конституційно зумовленим нейрохімічним дефектом гіпоталамуса і поєднаних з ним структур, декомпенсація якого відбувається під впливом факторів довкілля. Найчастіше це відбувається в період гормональної перебудови (пубертат, вагітність, клімакс тощо) або внаслідок інфекції (вірусна, нейроінфекція, малярія тощо), травми голови, судинних захворювань, інтоксикації, автоімунного процесу тощо. У результаті дії етіологічного чинника порушується функція гіпоталамуса, в якому відбувається інтеграція нервової та гуморальної регуляції, які забезпечують стабільність гомеостазу.

Класифікація:

Первинне ураження гіпоталамуса – внаслідок ураження головного мозку.

Вторинне ураження гіпоталамуса – пов'язане з патологією внутрішніх органів, ендокринних залоз, периферичної нервової системи тощо.

За клінічним перебігом виділяють такі клінічні форми ГС:

- ГС з епілепсією;
- ГС з вегето-вісцеро-судинними розладами;
- ГС з порушенням терморегуляції;
- ГС з нервово-м'язовими розладами;
- ГС з нейротрофічними порушеннями;
- ГС з нейроендокринними розладами;
- ГС з нервово-психічними розладами.

Клініка: ГС частіше спостерігається у жінок віком 30-40 років. Критерієм діагнозу ГС є наявність нейроендокринно-обмінних розладів у поєднанні з вегетативними та емоційно-мотиваційними порушеннями.

Проявом *вегетативних розладів* є дистонія з перманентними або пароксизмальними розладами, порушенням терморегуляції.

Емоційні розлади проявляються іпохондрією, сенестопатіями, тривожно-депресивними станами. При виражених тривожно-депресивних станах спостерігається десинхронізація симпато-адреналових і вегетативних реак-

цій, у результаті чого виникає гіперінсулінізм, гіпоглікемія при недостатньому рівні СТГ, ПРЛ. Часто відзначається гіперфагія.

Про *мотиваційні розлади* свідчить порушення харчового (гіперфагія), питного (полідипсія), статевого (зниження лібідо) потягів, зміни циклу «сон – без сну» (сонливість). Найбільш виражені мотиваційні зміни при церебральному ожирінні. При обстеженні хворих із порушенням статевої функції спостерігається підвищення ПРЛ, зниження ФСГ і ЛГ, виражений тривожно-депресивний синдром.

Нейроендокринно-обмінні розлади ГС можуть проявлятися як синдром Кушинга, синдром Морганьї-Мореля-Стюарта, синдром Барракера-Симондса, адіпозогенітальна дистрофія (синдром Пехкранца-Бабінського-Фреліха). Можливі синдроми виснаження типу кахексії Шихана-Симондса, часто прояви плюрігландулярної недостатності.

Найчастіше ГС має кризовий (пароксизмальний) перебіг. За Г.Н. Касіль (1963 р.), виділяють два варіанти гіпоталамічної кризи – симпато-адреналовий і ваго-інсулярний.

Симпато-адреналова криза супроводжується підвищенням артеріального тиску, звуженням судин, зблідненням шкіри. У хворих тахікардія, тремтіння всього тіла, відчуття страху, гіпотермія. В крові при кризі – гіперглікемія, у сечі збільшується виділення 17-ОКС. Закінчується криза виділенням значної кількості світлої сечі і загальною слабкістю.

Ваго-інсулярна криза проявляється зниженням артеріального тиску, брадикардією, болем у ділянці серця, спазмами кишок, посиленням потовиділенням, гіпотермією, частим сечовиділенням, спрагою, голодом. При проведенні тесту на толерантність до глюкози відзначається торпідна глікемічна крива, проба Торна негативна, кількість 17-ОКС у сечі зменшена.

Часто спостерігається змішаний варіант гіпоталамічної кризи.

Діагноз: ГС ґрунтується на даних анамнезу, клінічному перебігу, об'єктивних даних неврологічного, терапевтичного обстеження, дослідження вегетативних функцій та лабораторної діагностики. У першу чергу необхідно виключити органічні зміни з боку внутрішніх органів та ЦНС.

При проведенні **диференціального діагнозу** слід базуватися на динаміці перебігу окремих клінічних форм, а також клінічної картини загалом. Нейроендокринні порушення при ГС виражені слабше, ніж при первинному ураженні ендокринної системи, часто спостерігається комбінація декількох синдромів.

Лікування: при наявності причини захворювання насамперед лікують основне захворювання: антибіотики, протизапальні препарати тощо. При посттравматичному ГС ефект дає дегідратація, при вегетативно-вісцерально-судинній формі – інсуліно-глюкозна терапія з доведенням до гіпоглікемічних станів, при порушенні терморегуляції і нейротрофічних розладах доцільно призначати АКТГ по 20 ОД, 20 ін'єкцій або глюкокортикоїди. Ефективним може бути рентгенівське опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки.

Застосовують трансорбітальний та трансназальний електрофорез з хлоридом кальцію та димедролом (іони кальцію зменшують тонус симпатичної та підвищують тонус парасимпатичної нервової системи).

Антигістамінні препарати поєднують із симптоматичною терапією. Перитол, піроксан, резерпін, парлодел, ерготамін впливають на продукцію нейрогормонів і їх застосовують для тривалого лікування. При психічних розладах доцільно призначати психотропні препарати, транквілізатори.

Загальнозміцнююча терапія, вітаміни групи В, санаторно-курортне лікування.

3.5.2. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (підлітковий базофілізм, підлітково-пубертатний диспитуїтаризм)

Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (ГСПП) – захворювання, зумовлене дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-ендокринної системи і проявляється гормонально-обмінними порушеннями та вегетативно-судинними розладами. Захворювання трапляється у віці 12-18 років. Поширеність його серед підлітків сягає 1%.

Етіологія і патогенез: розвиток захворювання може спричинити нейроінфекція, черепно-мозкова травма, інтоксикації, часті ангіни та інша ЛОР-патологія, пре- та інтранатальна патологія, аліментарно-конституційне ожиріння. Фактором ризику є патологічний перебіг вагітності у матері хворого. Часто виявити безпосередню причину хвороби неможливо.

Головною патогенетичною ланкою ГСПП є ураження проміжного мозку. Ураження гіпоталамуса часто спричиняється функціональним напруженням у пубертатному періоді системи «гіпоталамус-гіпофіз-периферичні ендокринні залози», що може стати основою формування патологічного синдрому. При органічному ураженні гіпоталамуса, яке часто має автоімунну природу, ГСПП може проявлятися поліморфними ендокринними, обмінними, вегетативними та трофічними порушеннями, в основі яких лежить розвиток процесу в ядрах гіпоталамуса. Важлива роль у розвитку ГСПП належить лептину (гормону жирової тканини), рівень якого збільшується у декілька разів, особливо при абдомінальному ожирінні.

Клініка: скарги у хворих різноманітні: біль голови, головокружіння, слабкість, стомлюваність, зниження пам'яті, дратівливість, пітливість, нудота і блювання, порушення апетиту (інколи булімія або анорексія), розвиток ожиріння, порушення сну (можлива патологічна сонливість), порушення менструального циклу, тривала субфебрильна температура тощо. Особливістю скарг є їх яскраве емоційне забарвлення суб'єктивними відчуттями, сенестопатії. Найчастішою скаргою є біль голови, який може бути постійним або періодичним (ранком або вночі), у різних ділянках голови, різного характеру і тривалості і провокується незначними фізичними, емоційними або інтелектуальними навантаженнями.

Властивим є ожиріння з нерівномірним розподілом, здебільшого на плечах, грудях, животі (типу «фартуха»), в ділянці стегон і сідниць (часто у під-

літків ожиріння за типом псевдофреліховського синдрому). Рідше трапляється диспластичне ожиріння кушингоїдного типу, але обличчя при цьому не стає місяцеподібним. На шкірі множинні вузькі смужки (стрії) рожевого кольору з локалізацією на плечах, грудях, животі, стегнах. Часто відзначається свербіж, гіперпигментація та гіперкератоз (на ліктьовому суглобі, місці тертя одягу), ламкість нігтів, випадіння волосся, гіпергідроз стоп і долоней, підвищена сальність шкіри тощо. Обличчя у хворих повне, округле, з рум'янцем, червоними «лаковими» губами і контрастно блідим носо-губним трикутником.

З боку внутрішніх органів суттєвих змін не спостерігається. Часто наявна транзиторна гіпертензія асиметричного характеру, яка деколи стає стійкою (до 180/100 мм рт.ст.). Можливі кардіалгії, вегето-судинні кризи, порушення терморегуляції, потовиділення. Часто у хворих на ГСПП відзначається порушення психіки: дратівливість, плаксивість, депресивні стани, емоційна лабільність, конфліктність, розлади сну. При обстеженні нервової системи виявляють вогнищеву неврологічну симптоматику ураження переважно стовбурово-діенцефальних структур. Вказані симптоми виникають на тлі порушення симпатико-адреналової системи, підвищення рівня серотоніну та зменшення рівня мелатоніну. Часто спостерігається дифузний зоб, переважно 1 ступеню.

Характерні зміни з боку статевих системи. У хлопчиків може спостерігатися сповільнення (рідше) статевих розвитку або його пришвидшення (частіше), однак на цьому тлі обличчя у них залишається округлим, ріст волосся на обличчі відсутній, виражені ознаки **матронізму**: справжня гінекомастія (до 10%), високий тембр голосу, ожиріння за жіночим типом. У дівчаток формування вторинних статевих ознак відбувається швидко і закінчується передчасно. Інколи спостерігається помірний гірсутизм та гіпертрихоз. Через кілька років після *менархе* (14-16 років) у них часто спостерігається порушення менструального циклу, дисфункціональні маткові кровотечі, розвиток мастопатії, полікістозна дегенерація яєчників.

На основі клінічного перебігу виділяють 4 клінічні варіанти ГСПП:

1. типовий варіант з розгорнутою клінікою і типовими проявами;
2. варіант, провідним симптомом якого є ожиріння;
3. варіант, провідним симптомом якого є артеріальна гіпертензія;
4. стерта форма.

Лабораторні дані: провідними гормональними зрушеннями є активація тропних функцій гіпофіза, що спричиняє підвищення рівня АКТГ, ТТГ, СТГ, ФСГ, ЛГ, ПРЛ, кортизолу, тестостерону, однак спостерігається дисфункція і порушення біоритмів їх секреції. Характерним є порушення ліпідного обміну: найчастіше дисліпопротеїдемія IV типу, рідше II-A типу.

В крові часто виявляють гіпернатріємію, гіперглікемію, гіперінсулінемію. У половини хворих порушення толерантності до глюкози – «плоска» (гіперінсулінемічна) крива.

При рентгенологічному обстеженні часто відзначаються прояви внутрішньочерепної гіпертензії, при УЗД та КТ надниркові залози частіше нормальні, яєчники збільшені, склерокістозні.

Диференціальний діагноз проводять за провідним синдромом. При ожирінні найчастіше диференціюють від *хвороби Іценка-Кушинга*. У хворих на ГСПП позитивна мала дексазонова проба (мала проба Лідля), відсутні зміни у кістках, надниркові залози нормального розміру. Артеріальний тиск частіше лабільний. Обличчя ніколи не стає місяцеподібним.

Диференційний діагноз із спадковими хворобами, що супроводжуються ожирінням (Прадера-Віллі, Лоуренса-Муна-Бідля), потребує генетичного дослідження.

На відміну від *звичайного ожиріння*, при ГСПП воно характерного типу, двобічна гінекомастія, на шкірі – стрії рожевого кольору.

При наявності *стійкої гіпертензії* слід проводити диференційний діагноз з гіпертонічною хворобою, гормональноактивними пухлинами надниркових залоз, хворобами нирок.

При *синдромі Штейна-Левенталя* гірсутизм більше виражений, часто відзначається безпліддя, яєчники при цьому значно збільшені. Дексазонова проба негативна (гіперандрогенія оваріального генезу). Стрії на шкірі відсутні.

Для *синдрому Клайнфельтера*, на відміну від ГСПП, властиве на тлі гінекомастії відставання розвитку вторинних чоловічих статевих ознак, азооспермія, наявний статевий хроматин, при дослідженні хромосомного комплексу каріотип 47 XXУ.

Лікування: при ожирінні застосовують гіпокалорійну дієту з обмеженням кухонної солі, розвантажувальні дні, анорексичні препарати. При наявності інфекції проводять протизапальну терапію, при порушенні ліквородинаміки – дегідратційну. З метою дегідратації призначають сульфат магнію, який має і седативну дію (25% розчин по 10 мл внутрішньом'язово, курс 10-15 ін'єкцій), тіосульфат натрію-донатор сульфгідрильних груп, що має гіпосенсибілізуючу та протизапальну дію (30% розчин по 10 мл внутрішньовенно, курс 10-15 ін'єкцій). Для покращання функції гіпоталамуса доцільно призначати глутамінову кислоту (0,5 тричі на день), пірацетам (ноотропіл) по 0,4-0,8 тричі на день, курс 2-3 міс. Нормалізації мозкового кровообігу сприяє цинаризин (стугерон) по 0,025 тричі на день, курсами 1-3 міс.

При гіперпролактинемії, порушенні менструального циклу й гінекомастії використовують парлодел (бромокриптин) по 2,5-5 мг на день 3-6 міс. під контролем вмісту пролактину.

При порушенні менструального циклу циклічна гормонотерапія неефективна. Доцільно застосовувати кетоконазол – по 200 мг тричі на добу протягом 3 тижнів (блокує стероїдогенез в яєчниках і надниркових залозах). Для корекції АТ використовують верошпірон.

Застосовують також седативні препарати (валеріана тощо), вітаміни, у першу чергу токоферол (вітамін Е). Певний ефект дають фізіотерапевтичні методи: трансорбітально електрофорез ацетилсаліцилової кислоти, йодиду

калію, лідази, інтраназальний електрофорез хлориду кальцію тощо; водні процедури (контрастний душ, душ-масаж тощо).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Анатомія та фізіологія гіпоталамуса та гіпофіза.
2. Гормони гіпофіза і гіпоталамуса, їхня біологічна дія.
3. Регуляція функцій ендокринної системи.
4. Порушення росту: етіопатогенез, класифікація, методика визначення.
5. Акромегалія і гігантизм: клініка, діагностика, лікування.
6. Класифікація синдрому низькорослості
7. Гіпофізарний нанізм: клініка, діагностика, лікування.
8. Диференціальний діагноз синдрому низькорослості.
9. Синдром гіперпролактинемії: класифікація, причини виникнення
10. Клініка, діагностика, диференціальний діагноз та лікування синдрому гіперпролактинемії.
11. Гіпопітуїтаризм. Етіопатогенез синдрому Симондса (гіпоталамо-гіпофізарна кахексія) і Шихана (післяпологовий гіпопітуїтаризм).
12. Клініка, діагностика та диференціальний діагноз синдрому гіпопітуїтаризму.
13. Лікування (замісна терапія) синдрому Симондса-Шихана.
14. Нецукровий діабет: причини та механізми розвитку, класифікація.
15. Клініка, диференціальний діагноз та лікування нецукрового діабету.
16. Поняття про гіпоталамічні синдроми. Клініка і терапія гіпоталамічної кризи.
17. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду (підлітково-пубертатний диспітуїтаризм): патогенез, клініка, диференціальний діагноз, лікування.

РОЗДІЛ 4

ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

4.1. АНАТОМІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Надниркові залози (glandulae suprarenales) – парні ендокринні залози, розміщені над верхніми полюсами нирок на рівні L_1 і Тхп хребців, ліва надниркова залоза розміщена дещо вище правої. Розміри надниркових залоз: довжина – 40-60 мм, ширина – 20-35 мм, товщина – 6-10 мм, маса 6-12 г. За формою права надниркова залоза нагадує піраміду, а ліва, дещо більша, – півмісяць. Надниркові залози мають 2 шари: зовнішній – кірковий та внутрішній – мозковий. Кора надниркових залоз формується на 5-6 тижні внутрішньоутробного періоду з мезодермальних клітин, а мозкова речовина – з ектодермальних клітин нервового гребінця.

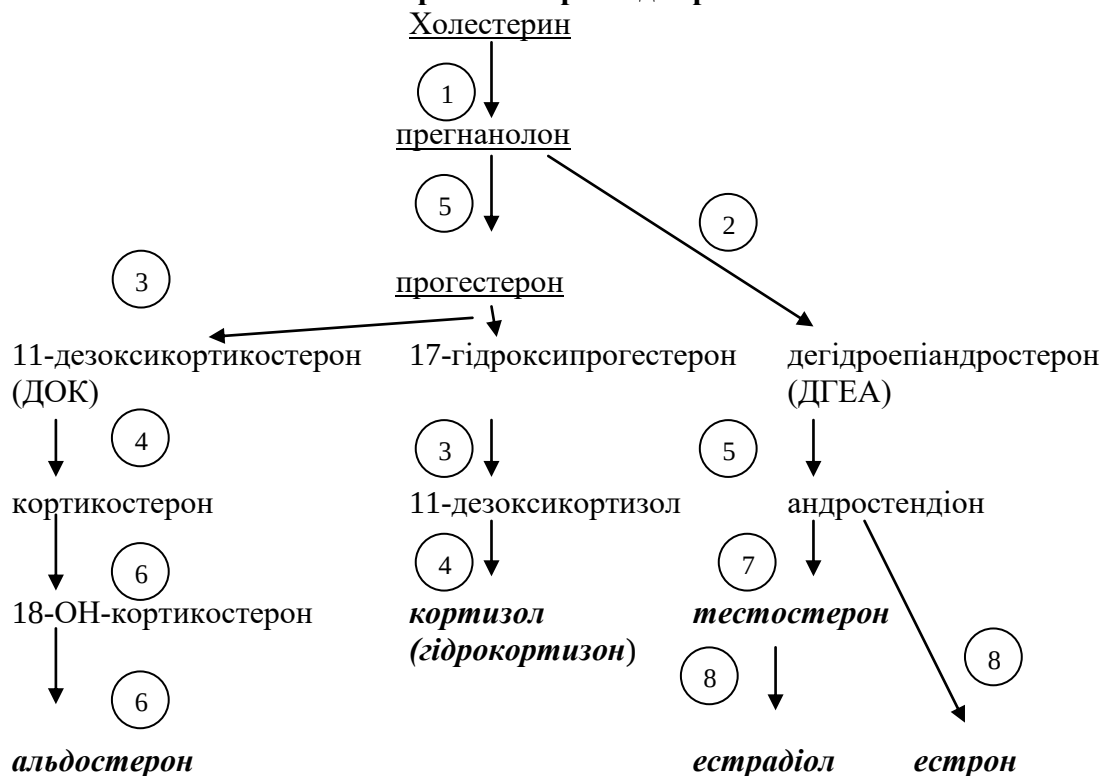
У дорослих **кора надниркових залоз** має 3 зони:

- **зовнішня, клубочкова зона (zona glomerulosa)**, займає близько 15% об'єму кори і складається з мілких епітеліюїдних клітин, які, можливо, є стовбуровими як для пучкової так і для сітчастої зони;
- **пучкова зона (zona fasciculata)** – серединна і найширша (75% маси кори). Її утворюють крупні базофільні клітини кубічної та призматичної форми, важчі з яких ідуть від клубочкової зони до сітчастої. Клітини пучкової зони багаті на холестерин, аскорбінову кислоту та ліпіди;
- **сітчаста зона (zona reticularis)** складається з мілких залозистих клітин, розміщених у вигляді неправильної пухкої сітки.

Із кіркової речовини виділено близько 50 стероїдних сполук, в основі яких лежить стероїдне кільце з 17 атомів вуглецю. Біологічно активними є 8 кортикостероїдів, із яких 80% складають кортизол (гідрокортизон), кортикостерон, альдостерон. Утворення альдостерону (мінералокортикоїд) відбувається у клубочковій зоні кори надниркових залоз, кортизолу та кортикостерону (глюкокортикоїди) – переважно у пучковій, а статевих гормонів (тестостерону, естрадіолу, прогестерону) – у сітчастій зоні.

Секреція кортизолу найбільша о 4-6 год, найнижчий рівень – о 18-20 год, що слід враховувати при призначенні замісної терапії препаратами глюкокортикоїдів. Протягом доби секретується близько 20 мг кортизолу. Синтез кортизолу регулюється АКТГ за принципом зворотного зв'язку. В організмі 80-90% кортизолу зв'язано з білком транскортином (α -глікопротеїд). Період напіврозпаду вільного кортизолу 80-100 хв. зв'язаного – 6 діб. Метаболізм кортикостероїдів відбувається, в основному, в печінці: більша частина кортизолу перетворюється у 17-оксикетостероїди (17-ОКС), а невелика частина – у прегнандіон і прегнантріол. Надниркові андрогени перетворюються у 17-кетостероїди (17-КС). У жінок 17-КС складаються тільки з надниркових андрогенів, а в чоловіків на 2/3 із надниркових і на 1/3 із андрогенів сім'яників. Послідовність синтезу кортикостероїдів приведена на схемі 4.1.

Синтез гормонів кори надниркових залоз



Примітка. У кружечках цифрами відмічено ферменти, які регулюють синтез гормонів: 1 – 20, 22-десмолаза; 2 – 17 α -гідроксилаза; 3 – 21-гідроксилаза; 4 – 11 β -гідроксилаза; 5 – 3 β -дегідрогеназа; 6 – 18-гідроксилаза; 7 – 17 β -дегідрогеназа; 8 – ароматаза.

Мозкова речовина надниркових залоз складає близько 1/10 кіркової речовини. Вона складається з хромафінних (феохромних) клітин різної форми та симпатичних гангліозних клітин. У хромафінних клітинах мозкової речовини і гангліях симпатичної нервової системи (які є нейроектодермального походження) утворюються катехоламіни (КХА) – дофамін, норадреналін (НА) і адреналін (А). Біосинтез КХА здійснюється за схемою: тирозин – диоксифенілаланін (ДОФА) – дофамін – норадреналін – адреналін (норадреналін, утворений у симпатичних гангліях, в адреналін не переходить). У мозковій речовині надниркових залоз міститься 80% А і 20% НА. КХА містяться також у головному та спинному мозкові, гіпоталамусі, де близько 50% із них становить дофамін.

Секреція КХА регулюється симпатичною нервовою системою, вищими центрами, розміщеними у корі головного мозку, ретикулярній формації та гіпоталамусі. В крові більша частина КХА знаходиться у зв'язаному вигляді. Період напіврозпаду вільного А і НА близько 3 хв. Кінцевим продуктом метаболізму А і НА є ванілілмигдалева кислота (ВМК), а дофаміну – гомованілінова кислота (ГВК).

4.2. БІОЛОГІЧНА ДІЯ ГОРМОНІВ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

4.2.1. Біологічна дія глюкокортикоїдів (ГК)

- *Серцево-судинна система* – ГК посилює серцевий викид, разом з альдостероном, КХА та іншими вазоактивними пептидами підтримує нормальний АТ потенціуючи вплив катехоламінів на судинну стінку. При надлишку ГК – гіпертензія, а при недостатку – гіпотензія.
- *Кровотворення* - стимулює утворення еритроцитів, нейтрофілів, тромбоцитів, зменшує кількість лімфоцитів і еозинофілів.
- *Шлунок* - сприяє збільшенню продукції соляної кислоти і пепсину, зменшує вміст у слизовій шлунку мукополісахаридів.
- *Нирки* – зменшують чутливість канальців нирок до вазопресину, гальмують виділення його у кров, збільшують клубочкову фільтрацію і діурез.
- *Імунна система* – у фізіологічних кількостях ГК здійснюють нормалізуючий вплив на захисні реакції організму, підвищують рівень антитіл. У великих дозах проявляють катаболічну дію на тимус, лімфатичні вузли (атрофія), селезінку, зменшують утворення антитіл, зменшують чутливість та сенсibiliзацію організму до дії різних факторів.
- *Протизапальна дія* – ГК пригнічують запальну реакцію: зменшує утворення тучних клітин (місце утворення гіалуронової кислоти) та активність гіалуронідази, зменшують проникливість капілярів, гальмують ексудацію і міграцію лейкоцитів, знижують фагоцитоз, зменшують утворення сполучної тканини, синтез колагену.
- *Вуглеводний обмін* – фізіологічна дія – посилює включення глюкози в енергетичний обмін, стимулюють глікогенез; при надлишку виникає гіперглікемія, як наслідок посилення глюконеогенезу у печінці і зниження засвоєння глюкози у м'язовій та жировій тканинах (периферичний антагонізм дії інсуліну), посилюють глікогеноліз через пермісивний вплив на адреналін і глюкагон. При нестачі ГК виникає гіпоглікемія як наслідок зниження запасу глікогену в тканинах та глюконеогенезу, підвищується чутливість до інсуліну.
- *Жировий обмін* – дія двояка: а) посилюючи глюконеогенез і гліколіз, підвищують рівень глюкози у крові і, як наслідок, секрецію інсуліну чим сприяють ліпогенезу; б) одночасно з цим, вони посилюють ліполіз, підвищують вміст у крові жирних кислот (пермісивна дія на катехоламіни і гормон росту). При надмірній кількості ГК посилюється ліпогенез і диспластичне ожиріння (переважно на шії, обличчі, тулубі, животі).
- *Білковий обмін* – стимулюють синтез білка у печінці; надлишок ГК призводить до катаболічного ефекту, який найбільше проявляється у м'язах (зменшується надходження амінокислот у клітину). При нестачі ГК затримка росту, м'язова слабкість, стомлюваність.
- *Мінеральний обмін* - мають незначну мінералокортикоїдну дію: сприяють реабсорбції натрію і води у ниркових канальцях, зменшують реаб-

сорбцію кальцію з шлунково-кишкового тракту, посилюють виведення калію з сечею.

- *Кісткова тканина* – ГК сприяють нормальному росту, але при надлишку порушують утворення хряща і кісткової тканини, сприяють остеопорозу (кальцій з кісток вимивається у кров і підвищують екскрецію кальцію з сечею).

Механізм дії – кортизол проникає у клітину, зв'язується з рецепторами на цитоплазмі і діє на рівні ферментних систем мікросом, мітохондрій (синтез ферментів білка). Дія проявляється через 15-30 хв.

4.2.2. Біологічна дія мінералокортикоїдів (МК)

Біологічно активними МК є (у порядку зменшення активності) альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон і 18-оксидезоксикортикостерон.

- *Вплив на мінеральний обмін* – альдостерон стимулює реабсорбцію натрію у канальцях нирок, сприяє затримці натрію в організмі, підвищує рівень натрію у крові. Одночасно зменшує реабсорбцію калію у ниркових канальцях, сприяє виділенню калію з організму і зменшує його вміст у крові.

- *Вплив на водний обмін* - альдостерон затримує воду в організмі, збільшує її реабсорбцію у ниркових канальцях.

- *Вплив на артеріальний тиск* - альдостерон сприяє підвищенню АТ, оскільки затримка натрію і води веде до збільшення об'єму плазми, а також стінки артерій стають більш чутливими до пресорної дії КХА.

- *Вплив на запальний процес* - альдостерон стимулює запалення та імунні реакції організму.

Механізм дії: альдостерон у дистальних канальцях нирок зв'язується зі специфічними рецепторами. Цей комплекс проникає у ядро, де і викликає синтез відповідного білка (ферменту). На секрецію альдостерону впливають наступні фактори:

- активність ренін-ангіотензинової системи;
- концентрація іонів натрію і калію у сироватці крові;
- рівень АКТГ у крові;
- рівень передсердного натрійуретичного гормону в крові;
- простагландини і кінін-калікρείнова система.

Посилення секреції реніну – необхідна умова посилення секреції альдостерону. Ренін є пусковим механізмом у системі компонентів, які взаємодіють у строгій послідовності. Утворюється він у юкстагломерулярному апараті нефронів і стимулює перетворення ангіотензиногену у печінці в ангіотензин І. Під впливом «конвертуючих факторів» (кінази II) з ангіотензину І у легенях утворюється ангіотензин II, який стимулює секрецію альдостерону. Іони калію стимулюють секрецію альдостерону безпосередньо у клубочковій зоні кори надниркових залоз.

4.2.3. Біологічна дія андрогенів подібна до дії статевих чоловічих гормонів.

4.2.4. Біологічна дія катехоламінів (КХА)

Біологічна дія адреналіну (А) та норадреналіну (НА) здійснюється через α -, β -адренергічні та дофамінергічні рецептори. А має більшу спорідненість до β -рецепторів, а НА – до α -рецепторів. β -рецептори поділяють на β_1 -рецептори (стимуляція посилює ЧСС та ліполіз) і β_2 -рецептори (при стимуляції вазодилатація, розширення бронхів, розслаблення гладеньких м'язів шлунково-кишкового тракту та жовчного міхура, посилюється глікогеноліз у печінці, збільшується теплопродукція). Активація α -рецепторів призводить до скорочення судин шкіри та слизових, органів черевної порожнини, розширення зіниць, підвищення потовиділення, скорочення сфінктерів шлунково-кишкового тракту.

Вплив А та НА на окремі органи й системи дещо відрізняється:

- *серцево-судинна система* – А посилює частоту серцевих скорочень, збільшує ударний об'єм, підвищує артеріальний тиск (сistolічний), звужує судини шкіри, нирок, кишок, легень, але розширює артерії у м'язах, у серці, мозку, НА викликає звуження всіх судин, підвищує як систолічний так і діастолічний артеріальний тиск, посилює коронарний кровообіг. Ізольоване введення НА може викликати брадикардію через рефлекторне збудження блукаючого нерва;
- *бронхо-легенева система* – А і НА розслаблюють м'язи бронхів, збільшують глибину дихання;
- *шлунково-кишковий тракт* – А розслаблює тонус мускулатури кишок;
- *ендокринна система* – А знижує функцію панкреатичних ostrivkiv, статевих залоз, посилює секрецію АКТГ і глюкокортикоїдів;
- *обмін речовин* – А посилює глікогеноліз, підвищує рівень глюкози у крові (НА на обмін вуглеводів не впливає), А і НА посилюють ліполіз і збільшують рівень жирних кислот у крові; А і НА стимулюють енергетичний обмін (основний обмін підвищується приблизно на 30%), А підвищує потребу міокарду у кисневi;
- *ЦНС* – А стимулює ретикулярну формацію і підвищує збудливість нервової системи.

Окрім α - і β -адренергічних рецепторів останніми роками виявлено і третій тип рецепторів – дофамінергічні: рецептори, які відповідають на дофамін (D_1 , D_2 , D_4 , D_5 підтипи), але не на інші КХА. Вони виявлені у ЦНС (гіпоталамусі та інших областях), судинах нирок. Через ці рецептори реалізується дія бромокriptину та інших агоністів дофаміну.

4.3. ДІАГНОСТИКА ТА КЛАСИФІКАЦІЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Діагностика захворювань надниркових залоз ґрунтується на даних клініки та допоміжних (лабораторних, інструментальних) методів: комп'ютерної томографії, ультразвукової діагностики (УЗД), скенування надниркових залоз, визначення рівня гормонів у крові та виділення їх (або їх похідних) із сечею. З метою діагнозу та диференціального діагнозу окремих патологічних станів проводять діагностичні проби (див. окремі розділи). Динаміка 17 - КС при окремих захворюваннях приведена у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

Динаміка 17-КС при окремих захворюваннях та патологічних станах

<i>Підвищення 17-КС</i>	<i>Зниження 17-КС</i>
гіперфункція кори надниркових залоз гіперфункція аденогіпофізу (хвороба Кушінга тощо) гіперфункція тестикул (пухлина, передчасне статеве дозрівання тощо) вірилізуюча пухлина надниркових залоз	недостатність кори надниркових залоз тривале лікування глюкокортикоїдами гіпофункція аденогіпофізу (хвороба Сімондса-Шихана), гіпогонадізм хронічні захворювання з порушенням обміну речовин

Класифікація захворювань надниркових залоз

А. КОРА НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

1. Гіперкортицизм:

1.1. первинний (гормоно-активні пухлини кори надниркових залоз);
1.2. вторинний (гіперплазія кори надниркових залоз внаслідок гіперсекреції АКТГ).

1.3. тотальний (хвороба Іценка-Кушинга);

1.4. парціальний (синдром Кушинга, синдром Конна, андростерома);

1.5. ектопічна АКТГ - продукуюча пухлина.

2. Гіпокортицизм:

2.1. гостра недостатність кори надниркових залоз;

2.2. хронічна недостатність кори надниркових залоз;

2.2.1. первинна (хвороба Аддісона);

2.2.2. вторинна (зменшення секреції АКТГ - гіпопітуїтаризм).

3. Дисфункція кори надниркових залоз:

3.1. адрено-генітальний синдром (АГС).

4. Природжені хвороби (вади розвитку):

4.1. аплазія – несумісна з життям;

4.2. гіпоплазія;

4.3. гіперплазія (АГС);

4.4. дисплазія.

5. Набуті хвороби:

- 5.1. травми;
- 5.2. запальні процеси;
 - 5.2.1. специфічні (туберкульоз, сифіліс);
 - 5.2.2. неспецифічні (сепсис, вірусна інфекція ...);
- 5.3. пухлини;
 - 5.3.1. доброякісні;
 - 5.3.2. злоякісні;
 - 5.3.3. гормонально-активні;
 - 5.3.4. гормонально-неактивні.

Б. МОЗКОВИЙ ШАР НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

- 1. феохромоцитома;
- 2. феохромобластома.

4.4. ГІПОКОРТИЦИЗМ

4.4.1. Гостра недостатність надниркових залоз: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, невідкладна допомога

Гостра недостатність кори надниркових залоз вперше описана Уотергау-сом (Waterhouse) в 1911 р. та Фрідеріксенем (Friderichsen) у 1918 р. при двос-торонньому крововиливі в кору надниркових залоз у дітей.

Етіологія. Інфекція (септичний стан) та інтоксикації, стрес, травма, опе-рація (на надниркових залозах або інших органах), ішемія або крововилив у надниркові залози, відміна глюкокортикоїдів (при замісній терапії), гіпопіту-їтаризм, у немовлят внаслідок асфіксії або родової травми (накладання щип-ців тощо).

Патогенез. Різке зниження або припинення продукції кортикостероїд-них гормонів (ГК і МК) веде до декомпенсації обміну речовин і процесів адаптації.

Клініка. Захворювання розвивається швидко, деколи блискавично: зни-ження АТ (колапс або шок), пульс слабкий, тони серця глухі, акроціаноз; ну-дота, блювання, понос, болі у животі («гострий живіт») і у попереку, зневод-нення; загальмування, судоми, менінгіальні симптоми, галюцинації, кома. При менінгококовій інфекції – клініка сепсису (гіпертермія, озноб, ціаноз, геморагічний висип).

Клінічні варіанти.

1. *Серцево-судинний:* у клініці переважає колапс, швидко розвивається гостра недостатність кровообігу, ціаноз, холодний піт, тахікардія, пульс нит-коподібний. Шок не чутливий до КХА.

2. *Шлунково-кишковий (абдомінальний):* переважають диспептичні яви-ща, болі у животі, які можуть симулювати гострий живіт, поноси, швидко розвивається дегідратація, АТ знижується (колапс).

3. *Нервово-психічний (менінгоенцефалічний)*: раптовий розвиток коматозного стану, якому часто передують головний біль, марення (делірій), психоз, судоми, ознаки менінгіту. При сепсисі висока температура, геморагічний висип на шкірі та слизових, озноб, ціаноз, різке зниження АТ.

4. *Змішаний варіант*.

5. *Блискавичний варіант*.

Лабораторна діагностика

В крові: зниження рівня кортизолу, альдостерону, цукру, холестерину, натрію, хлору, підвищення калію, підвищення ШОЕ, лейкоцитоз, лімфоцитоз, еозинофілія, еритремія.

В сечі: ацетон, білок, циліндри, олігурія, зниження виділення 17-КС, 17-ОКС.

Проба з АКТГ (синактеном) - негативна.

Диференціальний діагноз.

Аддісонічна криза: розвивається у хворих на хронічну недостатність надниркових залоз (хворобу Аддісона) при стресі, інфекції, операціях тощо внаслідок неадекватної реакції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Властивий більш повільний розвиток (деколи протягом кількох днів) з прогресуванням клініки хвороби Аддісона;

Синдром відміни – спостерігається в осіб, які тривалий час вживали глюкокортикоїди для лікування іншої патології (бронхіальна астма, ревматоїдний артрит тощо). В основі лежить пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (за принципом зворотного зв'язку). У клініці відмічається депресія, болі у животі, диспептичні явища, гіпотензія (ортостатична гіпотензія), погіршення перебігу основного захворювання, головні болі, артралгії, міалгії.

Інфаркт міокарда, судинний колапс, шок: частіше спостерігаються на тлі атеросклерозу коронарних артерій, в анамнезі ІХС, різні прояви серцево-судинної недостатності, фізичне і психічне перенапруження; початок частіше гострий, частіше в осіб, старших за 40 р.. Властивий різкий наростаючий біль за грудиною, що посилюється при фізичній роботі і віддає у ліву лопатку, руку, шию; задуха, відчуття страху, неспокій, загальна слабкість, свідомість збережена, але може бути втрачена. Шкіра та слизові бліді з переходом у ціаноз, холодний піт. Пульс ниткоподібний, часто аритмічний, тони серця ослаблені, часто порушення ритму (екстрасистолія, миготлива аритмія), ритм галопу, шум тертя перикарду. На ЕКГ зміни властиві тій чи іншій локалізації інфаркту міокарда, динаміка ЕКГ при повторному дослідженні. Рівень глюкози у крові в нормі або підвищений, натрій, калій у нормі; КФК підвищена, АлАТ норма або підвищена, АсАТ різко підвищена. Фібриноген збільшений, фібринолітична активність знижена. Кортизол у крові, 11-ОКС, 17-ОКС в нормі або підвищені.

Харчова токсикоінфекція: початок зв'язаний з прийомом їжі, помірна загальна слабкість, блювання різко виразне спочатку, одноразово або повторно, у послідуєчому зменшується і припиняється, полегшує стан хворого, біль у животі нападоподібний, частіше в епігастрії; шкіра та слизові норма-

льного кольору; АТ нормальний або помірно знижений, пульс нормальний, при зневодненні малий, частий, ортостатична гіпотензія відсутня; зміни у крові (еозинофілія, лімфоцитоз, гіпонатріємія, гіперкаліємія) та у сечі (гіпернатрійурія, гіпокалійурія) відсутні, екскреція 17-ОКС з сечею нормальна, проба з АКТГ позитивна.

Шлунково-кишковий варіант слід диференціювати від гострої хірургічної патології органів черевної порожнини: гострий апендицит, виразка шлунку, гострий панкреатит тощо. При гострій недостатності кори надниркових залоз, на відміну від вказаної патології, відсутні симптоми подразнення очеревини, швидко розвивається серцево-судинна недостатність із важким колапсом, виразна гіпоглікемія, еозинофілія без лейкоцитозу.

Гіпоглікемічна кома: розвивається у хворих на ЦД після введення інсуліну, при порушенні режиму харчування або виконанні важкої фізичної роботи. В прекоматозному стані часто психомоторне збудження, відчуття голоду. У хворих профузна пітливість, підвищення сухожильних рефлексів. Зниження АТ, як правило, не спостерігається. Аналіз крові загальний без суттєвих змін. Позитивний ефект на введення глюкози.

Лікування

- Глюкокортикоїди: преднізолон 150-210 мг або гідрокортизон 150-200 мг в/в струминно, потім в/в краплинно або в/м'язово по 75-100 мг гідрокортизону через 4-6 год (до 1000 мг/д.). Після нормалізації стану дозу поступово зменшують і переходять на прийом препаратів усередину.
- Мінералокортикоїди: ДОКСА 5-10 мг (1-2 мл) в/м'язово 2-3 рази на день.
- Регідrataція: фізіологічний розчин, 5% глюкоза – 2-3 л, поліглюкін 400 мл.
- Вітамін С 5% до 50 мл на день, кокарбоксілази 200-300 мг.
- При важкому колапсі: норадреналін 0.2% – 1.0 (на 0.5 л фізіологічного розчину), дофамін 4% – 5 мл або мезатон 1% – 1 мл.
- Симптоматична терапія: антибіотики, сульфоафакаїн, серцеві глікозиди, при сильному блюванні – натрію хлорид 10% 10-20 мл в/в.

Ускладнення терапії

- набряки, парестезії, паралічі – при передозуванні ДОКСА (гіпокаліємія) - зменшити дозу ДОКСА, в/в + 1-2 г калію хлориду на 5% розчині глюкози.
- набряк мозку, легень – сечогінні, манітол.
- порушення психіки (передозування глюкокортикоїдів) – зменшити дозу глюкокортикоїдів.

Критерії ефективності

- Нормалізація АТ, електролітного балансу, клінічних проявів.

Для профілактики аддисонічної кризи необхідна своєчасна корекція дози замісної терапії глюкокортикоїдами (при стресових ситуаціях, інфекційних захворюваннях, операціях тощо) – збільшення дози глюкокортикоїдів у 2 рази, порівняно з підтримуючою дозою. Для профілактики синдрому відміни

дозу препаратів зменшувати поступово. З метою стимуляції надниркових залоз призначають АКТГ (кортикотропін, синактен), гліцерам, фізпроцедури на надниркові залози.

Слід пам'ятати:

- функція надниркових залоз при застосуванні глюкокортикоїдних препаратів відновлюється через 1-2 міс. після припинення їх прийому;
- якщо протягом 6 міс. у хворих виникає стресова ситуація, показано застосування глюкокортикоїдів;
- при застосуванні глюкокортикоїдів у великих дозах при стресах та інтеркурентній інфекції необхідно вводити глюкокортикоїди (у малих дозах) протягом 2 років.

4.4.2. Первинна хронічна недостатність кори надниркових залоз (хвороба Аддісона)

Хвороба Аддісона – хронічне захворювання зумовлене повним або частковим випадінням гормональної функції кори надниркових залоз унаслідок їх первинного ураження.

Етіологія та патогенез. Хвороба вперше описана Т.Аддісоном (Т. Addison) в 1855 р. Найчастішою причиною недостатності надниркових залоз є автоімунне ураження (ідіопатична атрофія кори надниркових залоз). Автоімунний гіпокортицизм часто є компонентом автоімунного полігландулярного синдрому (АПГС). Має значення у генезі хвороби Аддісона генетична схильність. Ураження кори надниркових залоз двостороннє і всіх зон: клубочкової, пучкової, сітчастої. Туберкульозне ураження, яке поширюється гематогенно з інших вогнищ (легені, кістки, сечостатеві органи тощо), призводить до повного руйнування надниркових залоз (кори і мозкового шару). Деколи первинний гіпокортицизм може бути наслідком гемохроматозу, амілоїдозу, хронічних інфекційних захворювань (гістоплазмоз, сифіліс тощо), сепсису, тромбозу судин при інфекційних захворюваннях (грип, бруцельоз тощо).

В основі розвитку захворювання лежить дефіцит глюкокортикоїдів (адинамія, серцево-судинні, шлунково-кишкові розлади, зниження опірності організму), мінералокортикоїдів (порушення водно-сольового обміну, гіпотензія) та статевих залоз (порушення статевої функції). Розвиток гіперпигментації пов'язаний з гіперпродукцією АКТГ і МСГ, що призводить до посиленого відкладання меланіну у шкірі та слизових.

Класифікація хронічної недостатності надниркових залоз

2.1. За локалізацією процесу: первинна (хвороба Аддісона); вторинна (гіпопітуїтаризм)

2.2. За ступенем важкості перебігу:

- *легкого ступеня* – клініка слабо виразна, АТ до 80/60 мм рт.ст., компенсація досягається дієтою, збільшенням споживання кухонної солі (до 10 г/добу) та аскорбінової кислоти (0.5-1.0 г/добу);

- *середньої важкості* – клініка виразна помірно, АТ до 60/40 мм рт.ст., для компенсації необхідно призначати преднізолон до 5 мг/добу (гідрокортизон 12.5 мг/добу);

- *важкого ступеня* – виразна клініка, аддісонічна криза, АТ менше 60/40 мм рт.ст., доза преднізолону 10-20 мг/добу (гідрокортизону 25-50 мг/добу), при відсутності клінічного ефекту – ДОКСА 0.5% в/м'язово 5 мг (1 мл) 1-2 рази на тиждень.

2.3. За компенсацією: компенсована; субкомпенсована; декомпенсована

2.4. За ускладненнями: ускладнена; неускладнена;

Клініка: захворювання розвивається поступово. Хворі скаржаться на прогресуючу слабкість, стомлюваність, потемніння шкіри, зниження апетиту, диспептичні прояви, схуднення, головокружіння, болі в м'язах.

У клініці хронічної надниркової недостатності відмічають наступні синдроми:

- *астенічно-динамічний синдром* – прогресуюча слабкість, стомлюваність, болі у м'язах кінцівок, у попереку;

- *психо-неврологічний синдром* – можлива підвищена нервова збудливість або депресія, безсоння, деколи психоз, парестезії, судоми;

- *шкірно-пігментний синдром* – шкіра золотисто-коричневого кольору, гіперпігментація найбільше виразна на відкритих ділянках, у місцях тертя, складках шкіри (долоні, тильна сторона кистей, лікті, коліна тощо), на рубцях, гіперпігментація сосків молочних залоз, статевих органів, слизових (губи, ясна, щоки сіро-чорного кольору), деколи ділянки депігментації шкіри (вітیلیго), що вказує на автоімунний генез хвороби;

- *серцево-судинний синдром* – артеріальна гіпотензія (в основному за рахунок систолічного АТ), часто ортостатична гіпотензія. Однак, якщо хронічна надниркова недостатність розвивається на тлі гіпертонічної хвороби, то АТ може бути нормальний або навіть підвищений. Пульс частий, малий і м'який. Серце зменшене в об'ємі, тони приглушені. На ЕКГ зниження вольтажу зубців, депресія S – Т, подовження Р – Q та комплексу QRS, сплюснений, деколи двофазний Т;

- *шлунково-кишковий синдром* – хворих турбує втрата апетиту, нудота, блювання, деколи поноси, втрата ваги, напади болів у шлунку (аддісонічні шлунково-кишкові кризи), зниження кислотності шлункового соку, часто гіпоацидний гастрит, зниження екскреторної функції підшлункової залози, деколи поверхневі виразки слизової шлунково-кишкового тракту. З боку печінки – зниження детоксикаційної, білково- та глікогеноутворюючої здатності;

- *синдром статевих розладів* – у чоловіків зниження лібідо, потенції, а у жінок – порушення менструального циклу;

- *синдром порушення інших ендокринних залоз* – при автоімунному генезі часто поєднання з автоімунним гіпопаратиреозом, гіпотиреозом, тиреоїдитом, цукровим діабетом, гіпофункцією яєчників тощо.

Лабораторні дані

В крові підвищений рівень АКТГ, знижений рівень кортизолу, альдостерону, статевих гормонів; спостерігається лімфоцитоз, еозинофілія, деколи нормоцитарна анемія. ШОЕ при наявності туберкульозного або інфекційного процесу підвищена. При біохімічному дослідженні: гіпонатріємія, гіперкаліємія, гіпохлоремія, гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія, схильність до гіпохолестеринемії, гіпоглікемії. У сечі: екскреція калію знижена, натрію і хлоридів – підвищена, вміст альдостерону, 17-КС і 17-ОКС знижений.

Диференціальний діагноз

Діагноз хвороби Аддісона встановлюють на основі характерних клінічних ознак та лабораторних даних.

У хворих на вторинний гіпокортицизм астенія, адинамія, артеріальна гіпотензія виражені помірно, гіперпигментація шкіри та слизових відсутня («білий аддісон»), спостерігаються симптоми вторинного гіпотиреозу і гіпогонадізму, вміст АКТГ, ТТГ, тиреоїдних гормонів у крові знижений при нормальному рівні електролітів (калію та натрію) у крові. З метою диференціального діагнозу проводять діагностичні проби (проба з кортикотропіном позитивна). Найважливіша патогенетична відмінність вторинного гіпокортицизму від первинного (первинна надниркова недостатність – ПНН) – це відсутність дефіциту альдостерону, секреція якого регулюється системою ренін-ангіотензин- Na-K .

При пелагрі, на відміну від хвороби Аддісона, спостерігається триада: дерматит (попередник пігментації), деменція і діарея. Пелагрі також властиве відчуття печії язика, пігментація тільки на відкритих ділянках тіла – обличчі, шиї, кистях, передпліччі (симетричні плями яскраво-червоного, а потім брудно-бурого кольору), часто неврити, парестезії у кистях, стопах, АТ нормальний.

Для гемохроматозу (спадкова хвороба з підвищеним всмоктуванням заліза у кишках, накопичення залізовмісних пігментів в органах і тканинах) властивий грифельно-сірий або бурий колір шкіри, її сухість, слабо виражені вторинні статеві ознаки (або відсутні зовсім), гінекомастія, печінка збільшена (цироз), її функція порушена, можливі шлунково-кишкові та носові кровотечі, АТ може бути зниженим, часто порушення вуглеводного обміну. Діагноз підтверджується біопсією шкіри, де відкладається гемосидерин та гемофусцин, вміст заліза у крові підвищений.

При системній склеродермії спостерігається розповсюджений щільний набряк шкіри або її ущільнення та атрофія, часто ділянки депігментації. Характерними є трофічні розлади шкіри.

При тиреотоксичному зобі пігментація навколо очей, характерні очні симптоми, підвищення АТ, підвищення рівня T_3 і T_4 . При поєднанні тиреотоксикозу з хронічною наднирковою недостатністю спостерігається гіпотонія на тлі клініки тиреотоксикозу, проба Торна негативна, екскреція 17-КС і 17-ОКС з сечею зменшується.

Для неврастенії не властива пігментація шкіри, АТ нормальний. Стомлюваність, неврологічні симптоми виражені вранці і зменшуються (або проходять) вдень.

Діагностичні проби

1. Проба Торна

Показання: визначити функціональні резерви кори надниркових залоз.

Методика проведення: після 12-годинного голодування ранком натще у хворого у венозній крові рахують еозинофіли до і через 4 год після введення 25 од АКТГ в/м'язово. *Оцінка проби:* проба позитивна – у здорових зменшення кількості еозинофілів на 50% і більше; проба негативна (надниркова недостатність) – зниження еозинофілів менше 50%.

2. Проба Лабхарта (тест з введенням пролонгованого АКТГ).

Показання: виявлення потенційних резервів кори надниркових залоз.

Методика проведення: визначають екскрецію 17-ОКС з сечею до і на 1, 3 і 5 дні після введення в/м'язово 40 од АКТГ продовженої дії або 1 мл сінактену-депо. *Оцінка проби:* у здорових людей виділення 17-ОКС збільшується у 2.5-3 рази за 1-шу добу (наявні резерви), у 3-3.5 рази на 3-тю добу (потенційні резерви); відсутність підвищення екскреції 17-ОКС вказує на надниркову недостатність. Якщо виділення 17-ОКС у першу добу зростає, але на третій і п'ятий дні зростання не спостерігається, це вказує на наявність латентної стадії первинної недостатності надниркових залоз; при вторинній (чи третинній) недостатності надниркових залоз екскреція у 1-й день не зростає, але на 3-5 дні відмічається її значне зростання (у 2-3 рази).

Лікування

Дієта з достатнім вмістом жирів, білків (1,5 г/кг) та вуглеводів, обмежити споживання продуктів, багатих на солі калію (м'ясо, бобові, шоколад, какао, банани, печена картопля тощо), збільшити споживання кухонної солі (до 10 г/добу) і аскорбінової кислоти (0,5-1,0 г/добу). Призначають анаболічні препарати, полівітаміни.

Хворим із середньою та важкою формами проводиться *замісна терапія* глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами. У терапії первинної надниркової недостатності еквівалентними є такі дози препаратів: гідрокортизон – 20 мг, кортизон – 25 мг, преднізолон – 5 мг. На сьогоднішній день замісну терапію при первинній наднирковій недостатності рекомендовано проводити гідрокортизоном.

Рекомендовано застосовувати такі схеми замісної терапії:

Із використанням препаратів короткої дії:

- дворазовий режим: гідрокортизон – уранці 15-20 мг, після обіду 5-10 мг (чи кортизону ацетат 25; 12,5 мг відповідно).

Із використанням препаратів середньої дії:

- преднізолон – 5 мг зранку та 2,5 мг після обіду (значно рідше метилпреднізолон – 4 та 2 мг відповідно).

При призначенні терапії необхідно враховувати циркадний ритм – максимальний викид ГК відбувається з 6-ї до 8-ї год ранку.

При відсутності клінічного ефекту (нормалізація АТ, збільшення ваги тощо) призначають додатково замісну терапію мінералокортикоїдами: 9 α -фторкортизолу (флудрокортизон, кортинеф) 1 раз на добу в дозі 0,05-0,1 мг (щоденно, зранку); якщо спостерігається передозування, препарат приймають через день.

Критеріями адекватності терапії флудрокортизоном є: нормальні рівні калія та натрія плазми, нормальний чи помірно підвищений рівень активності реніну плазми, нормальний (комфортний) АТ, відсутність набряків, затримки рідин (ознаки передозування препарату).

При призначенні замісної терапії флудрокортизоном (кортинеф) вагітним необхідно враховувати, що під час вагітності відбувається поступове та значне підвищення рівня прогестерону, який є антагоністом мінералокортикоїдів. Підвищення рівня прогестерону під час вагітності може потребувати збільшення дози флудрокортизону. Підбір дози флудрокортизону повинен здійснюватися з урахуванням рівня калію плазми та АТ.

Лікування хвороби Аддісона проводять під контролем клініки, рівня гормонів та електролітів у крові, глюкози крові натще та виділення 17-КС і 17-ОКС із сечею. При ПНН об'єктивним критерієм компенсації мінералокортикоїдної недостатності є нормалізація рівня реніну плазми, а глюкокортикоїдної недостатності – нормалізація концентрації АКТГ у плазмі крові. Визначення кортизолу в крові та сечі на фоні прийому препаратів з метою визначення адекватної дози не дуже інформативно й недоцільно.

При передозуванні глюкокортикоїдів можливі ускладнення: ЦД (внаслідок посилення глюконеогенезу, гліколізу та зменшення утилізації глюкози на периферії), диспластичне ожиріння, остеопороз кісток, м'язова слабкість та стрії на шкірі (внаслідок катаболізму білків), гастрити та виразки у шлунку та 12-палій кишці, порушення психіки аж до психозів, глаукома та катаракта, артеріальна гіпертензія та стероїдна кардіоміопатія, порушення статевої функції (аменорея, вірилізація), імунні ускладнення (лімфопенія, зниження титру гуморальних антитіл), тератогенна дія (вроджені вади у дітей тощо). Різка відміна препаратів призводить до «синдрому відміни».

При проведенні хірургічного втручання гідрокортизон вводять у дозі 50-100 мг внутрішньом'язово напередодні ввечері та в день операції зранку. Під час операції та кожні 6-8 год на добу після операції вводять 50-100 мг гідрокортизону. Внутрішньовенне введення гормонів скасовують, якщо пацієнт здатен приймати таблетовані препарати. Вагітним дозу препаратів збільшують після 3-го міс. вагітності, під час пологів гормональні препарати застосовують в тому ж режимі, що й при планових операціях – описано вище.

Профілактика ускладнень лікування кортикостероїдами:

- враховувати добовий біоритм секреції кортикостероїдів – 2/3 добової дози препаратів призначають ранком і 1/3 дози – в обід або після обіду;

- альтеруюче призначення препаратів – при невеликій дозі (5-10 мг преднізолону) дозу об'єднують і дають через день або з перервою через 2 або 3 дні прийому;
- доза препаратів повинна бути адекватною важкості захворювання, враховувати супутні захворювання;
- не доцільно поєднувати глюкокортикоїди з β -адренергічними препаратами, теофіліном – посилюється їхня кардіотоксична дія.
- необхідно враховувати вік хворих (молоді легше переносять терапію, ніж особи похилого віку), стать (чоловіки легше переносять, ніж жінки), вагу (худорляві краще, ніж повні), супутні захворювання;
- необхідно враховувати особливості дії окремих препаратів.

4.4.3. Аденогенітальний синдром

Аденогенітальний синдром (АГС, природжена дисфункція кори надниркових залоз, вроджена вірилізуюча гіперплазія кори надниркових залоз – ВГКН) – захворювання, зумовлене природженим порушенням біосинтезу гормонів у корі надниркових залоз внаслідок генетичного дефекту ферментів, які забезпечують цей синтез. Захворювання вперше описано у 1865 р De Crechio.

Етіопатогенез: в основі захворювання лежить генетично зумовлений дефект ферментних систем, які забезпечують нормальний процес стероїдогенезу у корі надниркових залоз (див. схему 4.1). Недостатність ферментів (20, 22 десмолази, 3β -дегідрогенази, 17α -гідроксилази, 21 -гідроксилази, 11β -гідроксилази) призводить до зменшення продукції кортизолу внаслідок чого, за принципом зворотного зв'язку, посилюється секреція АКТГ, що призводить до гіперплазії кори надниркових залоз.

Ефекти недостатності ферментів:

- 20, 22-десмолаза – найбільш важке порушення біосинтезу кортикостероїдів. Внаслідок порушення конверсії холестерину у прегненолон порушується весь синтез стероїдів: ліпоїдна гіперплазія надниркових залоз, виразна надниркова недостатність (шок, дегідратація, гіпонатріємія і гіперкаліємія), новонароджені нежиттєздатні;
- 3β -дегідрогеназа – порушується утворення кортизолу, альдостерону і андрогенів: гіпокортицизм, втрата солі, підвищення ДГЕА (вірилізація у жінок, гіпоспадія у чоловіків);
- 11β -гідроксилаза – відсутні кортизол, кортикостерон, підвищення андрогенів (за принципом зворотного зв'язку стимулюючи АКТГ) та ДОК (затримка солі, гіпертензія, вірилізація, пігментація шкіри);
- 21 -гідроксилаза – найбільш часто зустрічається. *При вірильній формі* – гіпертензія, гіпернатріємія (відсутні кортикостерон, кортизол, підвищення ДОК), вірилізація (надлишок андрогенів); *при сільвтрачаючій формі* – зменшення кортизолу, підвищення андрогенів (за принципом зворотного зв'язку через стимуляцію АКТГ) – вірилізація, передчасне статеве дозрівання, втрата

солей (у крові зменшення натрію і підвищення калію, посилене виведення натрію з сечею) – гіпотензія;

- 17 α -гидроксилаза – часткова або повна блокада утворення кортизолу, надлишок ДОК (гіпернатріємія, гіпокаліємія, гіпертензія), недостатність андрогенів – гіпогонадизм (у жінок аменорея, недорозвиток вторинних статевих ознак, у чоловіків – гінекомастія, псевдогермафродитизм);

- 18-гидроксилаза – порушення синтезу альдостерону при нормальному або підвищеному синтезі кортикостерону і ДОК (легкий гіпоальдостеронізм, гіпотонія).

Клініка: найчастіше зустрічаються вірильна, сільвтрачаюча та гіпертонічна форми АГС.

Вірильна форма АГС виникає при помірному **дефіциті 21-гидроксилази**, що супроводжується не вираженою глюкокортикоїдною та мінералокортикоїдною недостатністю та гіперпродукцією андрогенів. Вказаний дисбаланс призводить у жінок до виразної гіпертрофії клітора, гіпертрофії великих і недорозвитку малих статевих губ, вагіни, матки, утворення урогенітального синуса (жіночий псевдогермафродитизм). При гіперпродукції андрогенів після диференціювання статевих залоз може спостерігатися лише помірна гіпертрофія клітора. Клінічний розвиток вірильної форми можливий після народження (класична форма), у пубертатному віці і у дорослому (некласичні форми). При природженій вірильній формі у дівчаток спостерігається псевдогермафродитизм, молочні залози не розвинуті, аменорея. Такі хворі низькорослі внаслідок раннього закриття зон росту, гірсутизм (ранній), маскулінізація, зміни характеру. При розвитку вірильної форми у пубертатному періоді до пубертату спостерігається жіночий фенотип. У пубертатному періоді виникає гіпертрофія клітора, вторинна аменорея, безпліддя. Помірний гірсутизм, вугрі, шкіра сальна. Вірильна форма у дорослих виникає після провокуючого фактору. На тлі жіночого фенотипу розвивається гірсутизм, латентна недостатність надниркових залоз. У постановці діагнозу допомагає наявність підвищеної екскреції 17-КС із сечею. Проба з дексазоном позитивна (екскреція 17-КС зменшується).

У хлопчиків після народження спостерігається прискорення росту, статевого дозрівання, яєчка недорозвинені з відсутнім сперматогенезом, внаслідок раннього закриття зон росту низькорослість (довгий тулуб і короткі ноги). При розвитку під час пубертату часто спостерігається гіпертензія, надмірний розвиток мускулатури.

Сільвтрачаюча форма може бути наслідком виразної недостатності **21-гидроксилази або дефіциту 3 β -дигідрогенази чи 18-гидроксилази**. У дівчаток при народженні явища виразної вірилізації (псевдогермафродитизм), пігментація шкіри. Згодом виникають блювання, понос, дегідратація, гіпотонія, втрата ваги, судоми, різке порушення електролітного складу крові (гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія), які призводять до коми і смерті у ранньому віці.

Гіпертонічна форма зустрічається рідко і виникає при дефіциті *11 β -гідроксилази або 17 α -гідроксилази*. У хворих поряд із вірилізацією у дівчаток і макросомією у хлопчиків виразна стійка гіпертензія, можливий чоловічий та жіночий псевдогермафродитизм. При розвитку у підлітковому віці – вірилізація, передчасне статеве дозрівання, безпліддя, вугрі. У дорослих з'являються симптоми вірилізації: гіпертрофія клітора, гірсутизм, розлади менструального циклу, безпліддя.

Лабораторна діагностика: у хворих на вірильну форму АГС у крові підвищений вміст АКТГ, тестостерону, підвищена екскреція 17-КС з сечею; при сільвтрачаючому варіанті у крові підвищений рівень АКТГ, знижений рівень кортизолу і альдостерону, гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіперкаліємія, екскреція 17-КС з сечею підвищена, мала дексаметазонова проба позитивна. При псевдогермафродитизмі слід проводити генетичне визначення статі.

Лікування: основним методом лікування є довічна замісна терапія глюкокортикоїдами (кортизон, гідрокортизон, преднізолон тощо) яка, з одного боку, заміщає недостатність глюкокортикоїдів в організмі, а з іншого, зменшуючи продукцію АКТГ (за принципом зворотного зв'язку), зменшує продукцію андрогенів у корі надниркових залоз. При сільвтрачаючій формі показано призначення і мінералокортикоїдів (ДОКСА, кортинеф). Дози препаратів підбираються індивідуально під контролем клініки та лабораторних показників. При наявності порушення розвитку статевих органів проводять хірургічну корекцію статі.

4.5. ЗАХВОРЮВАННЯ З СИНДРОМОМ ГІПЕРКОРТИЦИЗМУ

Гіперкортицизм – синдром, причиною якого є *гіперпродукція гормонів кори надниркових залоз різної етіології*.

Класифікація гіперкортицизму (за Є.І.Маровою, 2000 р.) наведено нижче:

1. Ендогенний гіперкортицизм:

1.1. Хвороба Іценка-Кушинга гіпоталамо-гіпофізарного генезу.

1.2. Пухлина кори надниркових залоз: кортикостером (синдром Іценка-Кушинга), кортикобластома.

1.3. Юнацька дисплазія кори надниркових залоз – захворювання первинно-надниркового генезу.

1.4. АКТГ-ектопований синдром: пухлини бронхів, підшлункової залози, загроудинної залози, кишок, яєчників, які секретують кортиколиберин, кортикотропін та подібні сполуки.

2. *Екзогенний гіперкортицизм* – унаслідок тривалого вживання синтетичних кортикостероїдів (ятрогенний синдром Іценка-Кушинга).

3. *Функціональний гіперкортицизм:* ожиріння, гіпоталамічний синдром, пубертатно-юнацький диспітуїтаризм, цукровий діабет, алкоголізм, захворювання печінки, вагітність.

4.5.1. Хвороба та синдром Іценка-Кушинга: етіопатогенез, клініка, діагностика, диференціальний діагноз, лікування

Хвороба Іценка-Кушинга – нейроендокринне захворювання, зумовлене порушенням механізмів, які регулюють функцію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, внаслідок чого виникає гіперкортицизм.

Описана в 1925 р. М.М.Іценком при ураженні гіпоталамуса, а в 1932 р. Кушинг (Cushing) описав під назвою «гіпофізарний базofilізм» і пов'язав виникнення хвороби з базофільною аденомою передньої долі гіпофізу. У хворих розвивається однаковий симптомокомплекс, як при гіперкортицизмі внаслідок гіперстимуляції надниркових залоз кортикотропіном, так і при пухлині кори надниркових залоз – **кортикостеромі (синдром Іценка-Кушинга)**. Хвороба Іценка-Кушинга частіше зустрічається у жінок 20-50 р.

Етіологія: конкретна причина розвитку захворювання не вияснена. Причиною можуть бути ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи, аденома гіпофізу (кортикотропінома), вірусна інфекція, арахноїдити, арахноенцефаліти, травми черепа та інші захворювання ЦНС, гормональна перебудова регуляції організму (пубертатний період, вагітність, клімакс) тощо. Однак, в одних випадках, ці стани можуть бути причиною, а в інших – провокуючим фактором чи навіть супутнім захворюванням.

Патогенез: при хворобі Іценко-Кушинга виникає порушення системи гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози. Патологічні зміни у ЦНС та гіпоталамусі ведуть до гіперпродукції КРГ з наступним підвищенням утворення АКТГ, який стимулює надниркові залози (в основному пучкову та сітчасту зони). При аденомі гіпофізу гіперпродукція АКТГ є наслідком гіперфункції базофільних клітин. Чутливість кори надниркових залоз до АКТГ та рецепторів у периферичних тканинах до кортикостероїдів зростає, а у гіпоталамо-гіпофізарній зоні зменшується (порушення регуляції за принципом зворотного зв'язку). Порушується і добовий ритм секреції АКТГ.

Гіперпродукція кортикостероїдів зумовлює основні симптоми хвороби: диспластичне ожиріння, характерні зміни шкіри, ураження серцево-судинної системи, порушення функції інших ендокринних залоз (статевих, вуглеводного обміну тощо), остеопорозу т.ін. Підвищується катаболізм білка і сповільнюється його синтез, що призводить до м'язової слабкості, атрофічних змін у шкірі, порушення білкового матриксу з розвитком остеопорозу (патологічні переломи), підвищення рівня амінокислот у крові.

Інший ефект надлишку кортизолу – посилений ліполіз - призводить до підвищення рівня вільних жирних кислот (ВЖК). Кортизол і ВЖК сприяють розвитку інсулінорезистентності, а гіперінсулінізм посилює ліпогенез. Кортизол також посилює гліюконеогенез із утворенням підвищеної кількості глюкози, з якої утворюється жир. Як наслідок спостерігається специфічне відкладання жиру – диспластичний тип.

Посилений гліюконеогенез та гліколіз у печінці і зменшення утилізації глюкози у тканинах спричиняє гіперглікемію, яка виникає на тлі гіперінсулінемії. Однак, на певному етапі, вона призводить до виснаження β -клітин в острівках Лангерганса та розвитку цукрового діабету.

Надлишок кортизолу спричиняє і порушення мінерального обміну: стимулює резорбцію кальцію з кісток, зменшує всмоктування його у кишках та посилює виділення з сечею. Вказані фактори сприяють розвитку остеопорозу у кістках. Затримка натрію в організмі (а разом з ним і води у стінках артерій, що призводить до звуження просвіту) і виведення калію (супроводжується підвищенням судинного тону) сприяє розвитку артеріальної гіпертензії. Окрім порушення електролітного балансу виникненню гіпертензії сприяє і порушення у системі ренін – ангіотензин – альдостерон з розвитком вторинного альдостеронізму.

Порушення статеві функції у хворих на гіперкортицизм зумовлені зниженням секреції гонадотропінів (ФСГ, ЛГ), як наслідок гіперпродукції тестостерону у надниркових залозах. Аменорея у жінок також є наслідком впливу андрогенів на стінку матки. Надлишок андрогенів призводить до розвитку акне, а деколи – і гіпертрихозу. Зниження лібідо та розвиток імпотенції у чоловіків зумовлені зниженням рівня тестостерону, що може бути наслідком безпосереднього впливу кортизолу на клітини Лейдіга.

Патанатомія: при гіпоталамічному генезі хвороби у супраоптичних та паравентрикулярних ядрах гіпоталамусу виявляють ознаки виснаження, дегенеративні зміни зі зникненням нейросекреторної субстанції. Якщо причиною хвороби Іценка-Кушинга є ураження гіпофізу, то найчастіше у передній долі виявляють базофільну аденому (росте повільно і рідко дає малігнізацію), гіперплазію базофільних клітин, рідше ацидофільних або хромофобних. У надниркових залозах виявляють двобічну гіпертрофію та гіперплазію кори (в основному за рахунок пучкової зони). Якщо одностороннє ураження однієї надниркової залози, то в іншій спостерігається атрофія.

Клініка: захворювання розвивається поступово. Хворі скаржаться на загальну слабкість, сонливість, апатію, головний біль, болі у спині, кінцівках, статеві розлади, гірсутизм (у жінок), наявність багряних смуг на шкірі, прогресуюче ожиріння.

У хворих характерний *зовнішній вид* – обличчя багряне, місяцеподібне, диспластичне ожиріння з переважним відкладанням жиру на обличчі, шиї (над VII шийним хребцем – «жировий горб»), тулубі при відносно тонких кінцівках. Подібний диспластичний тип ожиріння, властивий для синдрому гіперкортицизму, носить назву *«кушингоїдного»*. Шкіра суха, атрофічна, деколи лущиться, з синюшно-мармуровим малюнком. На плечах, животі, молочних залозах, на стегнах (частіше на внутрішній поверхні) виражені (шириною 2-3 см і довжиною 8-10 см) смуги розтягнення (*striae cutis distense*), багряно-ціанотичного кольору, який може змінюватися залежно від фази хвороби і при зворотному розвитку можуть ставати блідими. Деколи гіперпигментація на шиї, ліктях, животі (відкладання меланіну внаслідок гіперсекреції АКТГ, β-ліпотропіну та МСГ). Часто виникають мілкі крововиливи, петехії (як наслідок підвищеної ламкості капілярів). У жінок виникає гірсутизм, шкірні висипи типу вугрів (*acne vulgaris*), випадіння волосся на голові, а в чоловіків може бути деяка фемінізація.



Фото 4.1. Хвороба Іценко-Кушинга

З боку *кісткової системи* у більшості хворих (до 80%) остеопороз, в основному грудного та поперекового відділів хребта («риб'ячі хребці»), ребер, кісток черепа, миски, що може приводити до деформацій та переломів кісток. Унаслідок компресійних переломів можуть бути болі різної інтенсивності, однак деколи вони відсутні навіть при значних множинних переломах, що можна пояснити анагезуючою дією надлишку β -ендорфінів. У дітей відставання у рості та затримка диференціації кісток скелету – внаслідок катаболізму білка порушуються утворення білкового матриксу та процеси його мінералізації (порушується розвиток епіфізарних хрящів).

Ураження *серцево-судинної системи* проявляється гіпертрофією серця (переважно лівого шлуночка), тони його приглушені, вислуховується систолічний шум на верхівці і акцент II тону над аортою. Артеріальна гіпертензія стійка, з високим рівнем систолічного та діастолічного тиску і сприяє розвитку порушення мозкового кровообігу, ретинопатії, нефросклерозу тощо. В основі ураження серця лежить активація ренін - ангіотензин - альдостеронової системи, підвищення активності катехоламінів та електролітні зрушення (як наслідок гіперпродукції глюкокортикоїдів), які ведуть до розвитку електролітно-стероїдної кардіоміопатії. Вказані порушення метаболізму можуть приводити до вогнищевих змін у міокарді та розвитку хронічної недостатності кровообігу. На ЕКГ виявляють зниження зубця Т і сегмента ST, подовження інтервалу Q-T, відхилення електричної осі серця вліво (ознаки властиві для гіпертрофії лівого шлуночка та гіпокаліємії).

Проявом ураження *органів травлення* є печія, хронічний гіперацидний гастрит, деколи шлункова кровотеча. Часто виникають гастродуоденальні виразки («стероїдна виразка»), які мають малосимптомний перебіг («німа виразка»). Спостерігаються також порушення функції печінки.

У більшості хворих спостерігається *ураження нирок*. Часто виявляють камені у нирках – нефолітіаз (як наслідок декальцинації кісток і посиленої екскреції кальцію із сечею), знижується клубочкова фільтрація та швидкість ниркового кровотоку. На початкових стадіях зміни у нирках за типом гломерулонефриту, однак з часом розвивається нефросклероз з недостатністю нирок: ніктурія, поліурія, гіпоізостенурія, азотемія. Часто виникає пієлонефрит, якому властивий латентний перебіг.

Порушення функції *нервової системи* наявні у більшості хворих і зумовлені розладами метаболізму, електролітними розладами, артеріальною гіпертензією, порушенням кірково-підкіркових зв'язків, надлишком АКТГ, глюкокортикоїдів та серотоніну. Серед психічних порушень виділяють кілька синдромів: неврастенічний (властивий для продромального періоду), депресивний, епілептиформний та іпохондрично-сенестопатичний, які можуть виникати у будь-якому періоді захворювання. У хворих з'являється дратівливість, агресивність, знижується пам'ять, інтелект, розвивається в'ялість, іпохондричні розлади, деколи психоз. За несприятливого перебігу можливий розвиток інтелектуально-мнестичного синдрому, поява суїцидальних думок. Порушення периферичної НС при гіперкортицизмі проявляються у вигляді аміотрофічного та больового синдромів. Вони виникають внаслідок токсичної дії надлишку кортикостероїдів і при адекватній терапії можуть зменшуватися аж до повного зникнення. Для аміотрофічного синдрому (стероїдної міопатії) властиві схуднення та атрофія м'язів, парестезії та парези у проксимальних відділах кінцівок з вираженим зниженням їх сили. Головною причиною больового синдрому є стиснення спинномозкових корінців внаслідок остеопорозу з деформацією хребців. При пірамідному синдромі спостерігається сухожильна гіперрефлексія, поєднана з центральним парезом VII і XII пар черепно-мозкових нервів.

З боку *ендокринної системи* спостерігається збільшення секреції АКТГ гіпофізом, тоді як секреція СТГ, ЛГ, ФСГ, а деколи і ТТГ, знижені. У більшості хворих виявляють порушення функції острівків Лангерганса: у 60-80% – порушення толерантності до глюкози, а у 15-25% виникає стероїдний цукровий діабет. В його основі лежить контрінсулярний ефект кортизолу. На початку хвороби виникає гіперфункція β -клітин (гіперінсулінемія), але згодом вони виснажуються і розвивається цукровий діабет.

Найчастіше при хворобі Іценко-Кушинга порушується функція статевих залоз. У жінок порушення менструального циклу за типом олігоменореї-аменореї, часто безпліддя. У 75% хворих вірильний синдром (гіпертрихоз, атрофія молочних залоз, збільшення клітору), який більш властивий і більш виражений, при гормональноактивній пухлині кори надниркових залоз, атрофія матки та яєчників. У чоловіків спостерігається демаскулінізація: зниження лібідо і потенції, інволюція статевих органів та статевих ознак.

Лабораторні дані: в крові спостерігається еритроцитоз, гіпергемоглобінемія, нейтрофільний лейкоцитоз, еозінопенія і лімфоцитопенія. Часто гіперхолестеринемія, гіпоальбумінемія, гіперглобулінемія, гіпернатріємія, гіперхлоремія, гіпокаліємія, гіпофосфатемія, зниження активності лужної фосфатази. Толерантність до глюкози знижена, гіперглікемія, глюкозурія при роз-

витку діабету. В сечі – з'являється білок, еритроцити, гіалінові та зернисті циліндри. Секреція 17-КС і 17-ОКС із сечею збільшена (екскреція 17-ОКС перевищує 8 мг/д.; 20 мкмоль/д). Рівень АКТГ, кортизолу, андростерону підвищений. Порушуються циркадні ритми секреції АКТГ і кортикостероїдів.

При рентгенологічному обстеженні виявляють остеопороз кісток черепа, тіл хребців («риб'ячі хребці»). Спинка турецького сідла остеопорозна, при аденомах гіпофізу турецьке сідло збільшене. При проведенні комп'ютерної томографії (КТ) та магніто-резонансної томографії (МРТ) можна виявити мікроаденоми гіпофізу, пухлини надниркових залоз та їхню структуру. Високоінформативним є проведення ангіографії надниркових залоз із визначенням рівня гормонів у крові з надниркових вен. Для виявлення збільшення надниркових залоз використовують також ультразвукову діагностику та радіоізотопну візуалізацію.

Діагноз та диференціальний діагноз. Діагноз гіперкортицизму ставлять за даними клініки, лабораторних та рентгенологічних досліджень. Для гіперкортицизму властиві наступні клінічні синдроми:

- диспластичне ожиріння, великі стрії багряно-ціанотичного кольору;
- порушення функції статевих залоз, гірсутизм;
- м'язова слабкість, стомлюваність;
- ураження кісткової системи, остеопороз;
- синдром гормональних порушень (вуглеводного обміну, метаболічні зміни тощо);
- психо-неврологічні розлади;
- порушення функції внутрішніх органів: серцево-судинної системи (артеріальна гіпертензія), шлунково-кишкового тракту, нирок та інших);
- синдром пухлини (не завжди).

Диференціальний діагноз слід проводити у першу чергу між хворобою та синдромом Іценка-Кушинга (кортикостеромою). При кортикостеромі спостерігається при УЗД та рентгенографії одностороння пухлина в одній наднирковій залозі при одночасній гіпоплазії іншої. Клінічний розвиток синдрому Іценка-Кушинга швидший, різко виражений синдром вірилізації (гірсутизм, аменорея, гіпоплазія матки та яєчників, гіпертрофія клітора), диспластичне ожиріння та остеопороз виражені дещо менше. Більш високим є вміст 17-ОКС у крові та екскреція 17-КС і 17-ОКС із сечею. Добовий ритм виділення 17-ОКС при синдромі Іценка-Кушинга монотонний (при хворобі спотворений – максимум спостерігається вночі; у здорових максимум екскреції 17-ОКС у 1-й половині дня). Проби з дексаметазоном, метапіроном та АКТГ (сінакеном) негативні.

Ектопований АКТГ-синдром розвивається частіше у чоловіків і характеризується злоякісним перебігом із дуже високим вмістом АКТГ, кортизолу. Він виникає у хворих зі злоякісними новоутвореннями (бронхогенний рак, рак легень, вилочкової залози, шлунку, стравоходу, середостіння, ЩЗ, матки, яєчників тощо), клітини яких продукують біологічно активний АКТГ або АКТГ-подібні речовини. Проба з дексаметазоном негативна.

Труднощі виникають і при проведенні диференціального діагнозу з гіпоталамічним синдромом. При гіпоталамічному синдромі клініка гіперкортицизму менш виразна, смуги розтягнення менші, і рожевого кольору. Ожиріння більш загального типу, рідше і менше виражені артеріальна гіпертензія та порушення вуглеводного обміну. У хворих наявні інші гіпоталамічні порушення, у першу чергу неврологічні.

Для гіпоталамічного синдрому пубертатного періоду (підлітковий базофілізм, диспітуїтаризм) властивий доброякісний перебіг. У хлопчиків 16-18 років та дівчаток 13-15 років прискорений фізичний та статевий розвиток, ожиріння, мілкі рожеві стрії на шкірі, вегето-судинна дистонія з лабільним артеріальним тиском. Можливі порушення вуглеводного обміну, у хлопчиків – двобічна гінекомастія. Рентгенологічно структура кісток не порушена. Надниркові залози не збільшені, деколи збільшення яєчників. Мала проба Ліддля (мала дексаметазонова проба) позитивна. Підлітковий диспітуїтаризм вимагає ретельного спостереження та лікування вогнищевої інфекції (тонзиліти, синусити тощо), що попередить перехід у гіпоталамічний синдром. Деякі вчені вважають прояви гіпоталамічного синдрому як першу стадію хвороби Іценка-Кушинга.

Хворобу Іценка-Кушинга необхідно диференціювати також від ожиріння з артеріальною гіпертензією та порушенням менструального циклу. У цих хворих розподіл жиру рівномірний, шкіра нормального кольору, стрії відсутні, ураження кісток відсутні. Рівень стероїдних гормонів у них нормальний, мала дексаметазонова проба позитивна.

Деколи симптоми гіперкортицизму виникають при хронічному алкоголізмі. «Псевдогіперкортицизм» тут зумовлений порушенням функції печінки і метаболізму у ній гормонів. Можливо, що метаболіти алкоголю змінюють концентрацію біогенних амінів у мозкові, чим порушується секреція АКТГ гіпофізом.

Діагностичні проби:

1. Проба Ліддля (проба з дексаметазоном, стандартний дексазоновий тест).

Розрізняють два варіанти проби – мала і велика проби.

1.1. Мала дексаметазонова проба:

Показання: диференціальна діагностика наявності синдрому Кушинга. **Методика проведення:** 1-го дня визначають рівень 17-КС у добовій сечі або кортизолу в крові і хворому призначають дексаметазон по 0.5 мг через 6 год. протягом 48 год (4 мг за 2 доби). На 3-й день визначають екскрецію 17-КС і 17-ОКС у добовій сечі або рівень кортизолу в крові. **Оцінка проби:** у здорових проба позитивна – на 3 добу зменшення екскреції 17-КС і 17-ОКС (кортизолу в крові) не менше як на 50%). При гіперплазії або пухлині кори надниркових залоз їх екскреція не змінюється (проба негативна).

1.2. Велика дексаметазонова проба:

Показання: диференціальний діагноз синдрому та хвороби Кушинга (пробу проводять при негативній малій пробі). **Методика проведення:** обстежуваному призначають дексаметазон по 2 мг через 6 год. протягом 48 год (16 мг за 3 доби). Екскрецію 17-КС і 17-ОКС у добовій сечі визначають до і після проби. **Оцінка проби:** при синдромі Кушинга екскреція 17-КС і 17-ОКС практично не змінюється, а при хворобі – зменшується більше як на 50%.

2. Проба з метапіроном (метирапон). Метапірон – інгібітор 11 β -гідроксилази – блокує перетворення 11-дезоксикортизолу у кортизол. Внаслідок дефіциту кортизолу посилюється секреція АКТГ, що призводить до підвищення концентрації 11-дезоксикортизолу. Така реакція можлива тільки при нормальному функціонуванні гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи.

Показання: диференціальний діагноз первинної і вторинної недостатності надниркових залоз, установлення причини синдрому Кушинга. *Методика проведення:* хворий приймає метапірон 750 мг 4 рази на день, після їди протягом двох діб. Кров та сечу досліджують на вміст 17-ОКС до і після проби. *Оцінка проби:* у здорових вміст 17-ОКС в крові і сечі збільшується у 2- 4 рази. При первинній та вторинній недостатності надниркових залоз ця динаміка відсутня. При хворобі Кушинга (гіперплазія кори надниркових залоз) рівень 17-ОКС значно вищий ніж у здорових, при пухлині надниркових залоз (синдром Кушинга) екскреція 17-ОКС із сечею не збільшується.

Примітка: пробу необхідно проводити у стаціонарі, оскільки внаслідок виснаження резерву кори надниркових залоз, можливий розвиток аддисонічної кризи.

Лікування. Основними методами лікування гіперкортицизму є променева терапія, хірургічне лікування та фармакотерапія.

Хірургічне лікування – єдиний ефективний метод при синдромі Іценка-Кушинга – гормонально-активній пухлині надниркових залоз. При хворобі Іценка-Кушинга застосовують односторонню, а при важкому перебігу – двосторонню адреналектомію. При аденомах гіпофізу, що пошкоджують зорові нерви та супроводжуються мозковою симптоматикою, показана гіпофізектомія (трансфеноїдальна аденомектомія). Деколи використовують кріодеструкцію гіпофізу рідким азотом. Ефективність хірургічного лікування до 90%. У післяопераційному періоді симптоми хвороби проходять зворотній розвиток аж до повного зникнення.

Променеву терапію (рентгено-, гама- та протонотерапія) використовують як самостійний метод (при початковій стадії, легкій та середній важкості хвороби, відсутності симптомів стиснення зорових нервів), так і в комбінації з хірургічним методом та медикаментозною терапією. Доза гаматерапії індивідуальна, у середньому 40-50 Гр. Протонотерапію (стереотаксичне опромінення гіпофізу) проводять у дозі 80-100 Гр. Іноді застосовують імплантацію в область аденогіпофізу радіоактивного ітрію (Y^{90}) та золота (Au^{198}). Для профілактики ускладнень радіотерапії (лейкопенії, облісіння, токсичного впливу на ЦНС тощо) призначають анаболічні стероїди, вітаміни С та групи В, стимулятори лейкопоезу (спленін). Повторні курси через 3-6 місяців.

Фармакотерапія спрямована на зниження функції гіпофізу та надниркових залоз. З цією метою застосовують:

- 1) препарати центральної дії:
 - аналоги соматостатину (ліганди соматостатинових рецепторів (ЛСР)) – пасиреотид;
 - агоністи допамінових рецепторів – каберголін (достінекс), бромокриптин;

2) препарати, що блокують синтез кортизолу у наднирникових залозах – кетоконазол, мітотан, метирапон;

3) препарати, що конкурентно блокують рецептори до глюкокортикоїдів – міфепристон.

Найбільш перспективним є комбіноване лікування: пасиоретид + каберголін + кетоконазол, що за ефективністю можна порівняти з нейрохірургічним втручанням. Пасиоретид і каберголін блокують продукцію АКТГ аденомою, а кетоконазол інгібує стероїдогенез.

Крім того, комбінація препаратів дає можливість зменшити дозу кожного, а це означає менше побічних ефектів, описаних в інструкціях до цих препаратів.

Симптоматична терапія: застосовують препарати для нормалізації вуглеводного, білкового, електролітного обміну, лікування патології серцево-судинної системи, остеопорозу, нервово-психічних проявів, гнійних ускладнень: стероїдні анаболіки, препарати вітаміну Д (оксидевіт, кальцитрин), препарати кальцію, статеві гормони, гіпотензивні препарати, полівітаміни, стимулятори імунітету (тималін, Т- активін тощо).

Як ускладнення хірургічного лікування хвороби Іценка-Кушинга може виникнути **синдром Нельсона**. Вперше описаний в 1958 році. Після видалення надниркових залоз внаслідок порушення у системі гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози (порушення добового ритму секреції, зворотного зв'язку) виникає хромофобна аденома гіпофізу. Деякі вчені вважають, що це друга стадія патології ГГНС. Спостерігаються зміни в ендокринній системі - гіперпігментація, гіпоглікемія, порушення статевої функції тощо). Клінічно синдром Нельсона об'єднує явища хронічної недостатності надниркових залоз, гіперпігментацію, офтальмологічні та неврологічні порушення. Розвивається через 6 міс. – 20 р. після операції. Хронічна надниркова недостатність має лабільний перебіг, часто виникають кризи. АТ при кризах часто не знижується, а підвищується. Можливі абдомінальні симптоми за типом «гострого живота». Часто спостерігається астенофобний або астенодепресивний синдром, симптоми порушення III-VI пар черепно-мозкових нервів.

Диференціальний діагноз слід проводити з ектопованим АКТГ – синдромом.

Лікування спрямовано на пригнічення активності пухлини гіпофізу та компенсацію хронічної недостатності надниркових залоз:

- *пригнічення секреції АКТГ* – бромокриптин, ципрогептадин, вольпроат натрію;
- *променева терапія* – гамма-промені, протонний пучок, радіоактивне золото або ітрій;
- *оперативне лікування*;
- *при кризах* для компенсації застосовують великі дози глюкокортикоїдів.

Прогноз при хворобі та синдромі Іценка-Кушинга залежить від виразності процесу і причини, що його викликала. Якщо пухлини злоякісні, то він завжди поганий. При доброякісних аденомах, своєчасному та адекватному лікуванні тривалість життя можлива десятки років. Працездатність хворих

знижена. При легкій формі встановлюється інвалідність III гр., при виразному перебігу з прогресуванням – II гр., важка форма з вираженими ускладненнями призводить до I гр. інвалідності.

4.5.2. Гормонально-активні пухлини надниркових залоз

Патогенез та клінічний перебіг гормонально-активних пухлин надниркових залоз зумовлені гормонами, які продукують пухлини. Вони можуть походити з будь-якого шару надниркових залоз. У теперішній час загальноприйнятою є класифікація пухлин надниркових залоз (за О.В. Ніколаєвим 1961-1963 рр.)

1. *Кортикостерома* – пухлина, яка продукує в основному, кортико-стероїди. Клінічно проявляється (синдромом Іценка-Кушинга).

2. *Андростерома* – пухлина, яка продукує андрогени. Клінічно проявляється синдромом вірилізації.

3. *Кортикострома* – пухлина, яка продукує жіночі статеві гормони. Клінічно проявляється синдромом фемінізації.

4. *Альдостерома* – пухлина, яка продукує альдостерон. Клінічно проявляється первинним альдостеронізмом (хвороба Конна).

5. *Змішані пухлини* – кортико-андростерома, кортико-естрома, кортико-альдостерома. Клініка поліморфна.

6. *Пухлини мозкового шару надниркових залоз* – феохромоцитома (хромафінома), феохромобластома.

7. *Комбіновані пухлини* – походять з коркового та мозкового шару надниркових залоз.

8. *Гормонально неактивні («німі»)* пухлини, які не мають певної клінічної симптоматики.

Кортикостерома. Величина пухлини до 20-30 см в діаметрі, а вага 2-3 кг і більше. Клініка діагностика та лікування описані вище.

Андростерома. Пухлина з клітин сітчастої зони кори надниркових залоз, яка продукує надміру андрогени (у 10-100 разів більше норми). **Клінічні прояви** залежать від віку, в якому виникає пухлина. У дитячому віці властивий ранній статевий та соматичний розвиток. На початку ріст дитини прискорюється, посилено розвивається мускулатура, однак швидко зупиняється внаслідок раннього закриття зон росту. Часто низькорослість зі зміненими пропорціями скелету (довгий тулуб, короткі кінцівки). У хлопчиків спостерігаються симптоми гіпергеніталізму, у дівчаток – вірилізації. У жінок гіперпродукція андрогенів призводить до перебудови тулубу за чоловічим типом, виникає вірильний синдром, аменорея, неплідність. У чоловіків спостерігається гіпергеніталізм.

Андростерома значно частіше діагностується у жінок. **Критеріями діагнозу** є клінічні прояви, значне зростання екскреції 17-КС із сечею, збільшення надниркових залоз при УЗД та рентгенологічному обстеженні.

Диференціальний діагноз слід проводити з вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, склерокістозом яєчників (синдром Штейна-Левенталю).

Лікування андростероми хірургічне.

Кортикострома. Зустрічається рідко, частіше у чоловіків, має злоякісний перебіг. **Клініка** зумовлена надлишковою продукцією естрогенів і проявляється у чоловіків фемінізацією: будова тіла змінюється за жіночим типом, розвивається ожиріння, гінекомастія (98%), змінюється голос, зменшуються яєчка, олігоспермія, настає імпотенція. У хлопчиків часто єдиною ознакою є гінекомастія та передчасне дозрівання кісткової тканини. Розмір статевого члена та яєчок відповідає вікові. У дівчаток спостерігається передчасне статеве дозрівання, передчасний розвиток організму та дозрівання кісток скелету.

Діагноз ґрунтується при наявності клініки, визначенні рівня 17-КС, сумарних естрогенів та їхніх фракцій у добовій сечі та естрадіолу в крові (підвищені), визначення рівня ФСГ та ЛГ в крові (знижений), даних УЗД, КТ, МРТ.

Диференціальний діагноз проводять із захворюваннями для яких властива гінекомастія:

- синдром Клайнфельтера – каріотип 47 ХХУ, наявний статевий хроматин, високий вміст в крові ФСГ, ЛГ;
- тиреотоксикоз, хвороби печінки, побічна дія деяких лікарських препаратів (резерпін, наперстянка, мепробамат) – відповідна клініка;
- гінекомастія у пубертатному періоді. Лікування хірургічне.

Первинний гіперальдостеронізм синдром Конна (Сонпа)

Первинний гіперальдостеронізм (синдром Конна) – захворювання, зумовлене гіперпродукцією альдостерону пухлиною клубочкової зони кори надниркових залоз (альдостерома, аденокарцинома). Вперше описано Конном (Сонп) в 1955 році. Пухлина, як правило, одностороння, частіше у жінок (в 3 рази) у віці 30-50 років. Деколи первинний (ідіопатичний) гіперальдостеронізм пов'язаний з двобічною гіперплазією клубочкової зони кори надниркових залоз. Гіперпродукція альдостерону (у 40-100 разів більша за норму) призводить до порушення мінерального обміну: посилюється реабсорбція натрію, втрата калію і водневих іонів з сечею, що формує комплекс метаболічних змін.

Клініка синдрому Конна зумовлена 3 синдромами:

- **Артеріальна гіпертензія** – затримка натрію викликає гіперволемію, підвищує чутливість судинної стінки до пресорних факторів. АТ стійко підвищений, як систолічний так і діастолічний, зменшений пульсовий тиск. Межі серця розширені, тони серця приглушені, акцент II т. над аортою, систолічний шум над верхівкою. На ЕКГ ознаки гіпокаліємії: наявний зубець U, зубець T сплющений або негативний, інтервал Q-T подовжений, сегмент S-T нижче ізолінії. Різке підвищення АТ (особливо діастолічного) та виразна гіпокаліємія можуть бути причиною кризи аж до гіпокаліємічного паралічу серця. Криза характеризується головним болем, нудотою, блювотою, зниженням або втратою зору (внаслідок ретинопатії з крововиливами, дегенеративними змінами та набряком сітківки, набряку сосочка зорового нерва). Мож-

ливий розвиток в'ялого паралічу або нападу тетанії, порушення мозкового кровообігу, гострої лівошлуночкової та коронарної недостатності.

• **Гіпокаліємія** – дисметаболічні розлади у гладкій і поперечно позмускулованій мускулатурі, у ЦНС і периферичній НС, порушується нервово – м'язова збудливість, знижується толерантність до глюкози. Хворі скаржаться на загальну та м'язову слабкість (часто у вигляді нападів – минуці в'ялі паралічі, переважно нижніх кінцівок), судоми м'язів (частіше верхніх кінцівок), парестезії обличчя, рук, стоп, підвищення сухожильних рефлексів, головний біль, швидко втомлюваність, спрагу.

• **Нирковий синдром** – гіпокаліємія спричиняє функціональні та структурні порушення у дистальних відділах ниркових каналців і вони втрачають здатність адекватно реагувати на АДГ (гіпокаліємічна нефропатія). У хворих поліурія з перевагою ніктурії, полідипсія, помірна протеїнурія, лужна реакція сечі (гіпокаліємічний алкалоз).

Діагностика: характерне підвищення рівня альдостерону у плазмі та сечі у 3- 4 рази зниження активності реніну плазми. Виразна гіпокаліємія (менше 3,5 ммоль/л), гіпокаліємічний алкалоз, гіпернатріємія. Активність реніну плазми знижена (внаслідок гіперволемії, поєднаної з високою осмолярністю плазми), деколи зниження толерантності до вуглеводів. Сеча низької питомої густини, лужної реакції (деколи нейтральної), гіперкалійурія. У загальному аналізі крові – підвищена ШОЕ, деколи анемія, нейтрофільний лейкоцитоз. Для топічної діагностики використовують УЗД, КТ. КТ виявляє пухлини розміром 0,5-1,0 см і більше у 90% випадків. Більш точним є обстеження на МРТ.

Діагностичні проби

1. Проба з верошпіроном (спіронолактоном).

Показання: діагностика первинного гіперальдостеронізму (синдрому Конна). **Методика проведення:** обстежуваному призначають верошпірон по 100-200 мг 4 рази на добу протягом 3 днів. До, після проби і через 5 днів визначають рівень калію у плазмі крові. **Оцінка проби:** у хворих на синдром Конна після 3-денного прийому верошпірону спостерігається підвищення на 1 ммоль/л і більше рівня калію у плазмі, а на 5 день після відміни препарату виникає знову гіпокаліємія.

2. Проба з фурасемідом (лазиксом) **Методика проведення:** хворий протягом 3 тижнів не приймає діуретики і один тиждень - гіпотензивні препарати. У день проби приймає 0.08 г фуросеміду через 3 год визначають вміст альдостерону і реніну в крові (за час проби хворий у вертикальному положенні і ходить – «маршова проба»). **Оцінка тесту:** підвищення рівня альдостерону і зниження реніну свідчать про первинний гіперальдостеронізм.

3. Проба з хлоридом натрію

Методика проведення: обстежуваний приймає натрію хлориду по 10 г/д (200 ммоль) протягом 5 днів. **Оцінка тесту:** зменшення калію у крові до 3-3.5 ммоль/л спостерігається при первинному гіперальдостеронізмі.

4. Проба з ДОКСА методика проведення: ДОКСА вводять в/м'язово по 10 мг 2 рази на день протягом 3 днів. Рівень альдостерону визначають ранком до введення ДОКСА і на 4-й день. Оцінка тесту: зниження рівня альдостерону на 30-50% і більше у хворих з гіперальдостеронізмом, окрім хворих на альдостерому. При проведенні проби контроль АТ і ЕКГ, при АТ більше 230/130 мм рт.ст. пробу не проводять.

5. Проба з каптоприлом (капотеном) показання: діагностика первинного гіперальдостеронізму. Методика проведення: до і через 2 години після прийому 25 мг каптоприлу визначають у крові рівень альдостерону і активність реніну плазми. Оцінка тесту: при есенціальній гіпертензії спостерігається зниження рівня альдостерону (зумовлене блокадою перетворення ангіотензину I в ангіотензин II), а при первинному гіперальдостеронізмі рівень альдостерону й активність реніну плазми не змінюються.

Лікування

Хірургічне: одностороння лапароскопічна адреналектомія.

Медикаментозне лікування застосовується: у випадку протипоказів до хірургічного лікування; при двосторонній гіперплазії наднирників (ідіопатичній або сімейній). З цією метою застосовують спіринолактон (верошпірон) під час їди, початкова доза 12,5-50 мг 2 рази на добу, з поступовим підвищенням дози до 100 мг 2 рази на добу (під контролем рівня калію в крові). Еплеренон 25 мг 2 рази на добу з титруванням дози до 100 мг/добу), відмічається менше побічних ефектів, ніж при застосуванні верошпірону.

4.6. ФЕОХРОМОЦИТОМА: ЕТІОПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОЗ І ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

Феохромоцитома – гормональноактивна пухлина, яка розвивається з хромафінової тканини мозкового шару надниркових залоз, симпатичних гангліїв та парагангліїв. Описана в 1886 році Френкелем, а назву «феохромоцитома» запропонував в 1912 році. Пік за клітинами, з яких вона складається (фарбуються солями хромової кислоти у коричневий колір). Зустрічаються 1-3 випадки на 10000 населення, у віці 20 - 50 років однаково часто у чоловіків і жінок, складає до 1% всіх гіпертоній.

Етіологія та патогенез Хромафінові клітини пухлини продукують катехоламіни (адреналін - А, норадреналін - НА, дофамін), однак в умовах пухлинного переродження можуть продукувати й інші аміни та пептиди (серотонін, АКТГ тощо). У патогенезі гіпертензії головна роль належить надлишку катехоламінів (КХА), який призводить до раннього розвитку атеросклерозу, порушення вуглеводного обміну аж до цукрового діабету. Внаслідок метаболічних зрушень у міокарді можуть спостерігатися некрози навіть при незмінених коронарних судинах. Локалізація пухлини у 85- 90% - мозкова речовина однієї з надниркових залоз (8-10% двостороння), у 10-15% пухлина має позанадниркову локалізацію (у симпатичних гангліях за ходом аорти, у середостінні, деколи у черепі, стінці сечового міхура). Одностороння пухли-

на частіше має доброякісну будову, а двостороння або позанадниркової локалізації – злоякісну (феохромобластома). Тканина феохромоцитоми містить адреналіну в 20 разів, а норадреналіну – у 200 разів більше ніж у здорових надниркових залозах. Позанадниркові феохромоцитоми містять, як правило, адреналін. За структурою хромафінові клітини відносять до APUD-системи і пухлини ще називають апудомами. У теперішній час феохромоцитому вважають окремим випадком парагангліом – пухлин, які виявляють у будь-якому місці скопичення тіл інших нейронів вегетативної нервової системи.

За даними дослідження великих виборок, до 25-30% хворих на феохромоцитому мають генетичні дефекти, які передаються по спадковості і відповідають за фенотипічну реалізацію феохромоцитоми.

Класифікація за перебігом виділяють наступні форми феохромоцитоми:

- безсимптомна - пухлину виявляють при випадковому обстеженні або на секції; у деяких хворих при стресовій ситуації може розвинутися шок або гостра надниркова недостатність;

- пароксизмальна (класична) – на тлі нормального АТ виникає гіпертонічна криза;

- постійна – стійка артеріальна гіпертензія без кризи;

- змішана – на тлі підвищеного АТ періодично гіпертонічна криза.

Клініка: вважають, що для пухлин, які продукують адреналін більш властивим є **пароксизмальний варіант** із підвищенням АТ до 200-250 мм рт.ст. Тут характерним є підвищення АТ, напади серцебиття та порушення ритму, може спостерігатися падіння АТ за типом ортостатичної гіпотензії. Напади часто вночі.

Переважає секреція пухлиною норадреналіна (**постійна або змішана форми**) зумовлює стабільну систолічну або ізольовану діастолічну гіпертензію, резистентну до лікування звичайними гіпотензивними засобами. Спостерігається підвищення периферичного опору, зменшується хвилинний об'єм та ЧСС.

При *класичному варіанті* перебігу у хворих на тлі нормального АТ виникає гіпертонічна криза, яку можуть провокувати фізичне або емоційне навантаження, голод або надмірне переїдання, охолодження, пальпування пухлини тощо. Частота нападів може коливатися від 1 за кілька місяців до 10-15 протягом одного дня. Тривалість нападу - від кількох хвилин до 1-2 днів.

Напад починається раптово і має 2 фази. Деколи перед нападом у хворих аура у вигляді парестезій на кінцівках, м'язовий тремор, болі в животі.

В 1-й фазі спостерігаються підвищення АТ (до 200-300 мм рт.ст.), серцебиття та болі в серці, тахіаритмії, ціаноз, блідість шкіри та поява «мармурового» шкірного малюнка, ціаноз, блідість шкіри, немотивована тривога, страх смерті, збудження, головний біль, головокружіння, деколи диплопія, біль у грудях, животі, попереку, тремор рук, парестезії, озноб, підвищення температури тіла, зниження зору, нудота.

В 2-й фазі спостерігаються кризи зниження АТ, брадикардія, слабкість, сонливість, пітливість, почервоніння шкіри, відчуття тепла, поліурія (до 5 л світлої сечі з низькою питомою густиною).

Між кризами у хворих пітливість, холодні кисті та стопи, схуднення, запори або діарея, зміни на очному дні, лабораторні дані, рентген-дослідження, інші ендокринні зрушення (ЦД).

При феохромоцитомі з постійною гіпертензією перебіг нагадує злоскісну гіпертонію з ускладненнями: нефросклерозом, склерозом коронарних судин та судин головного мозку, інфаркту міокарду тощо. У 10% хворих на таку форму феохромоцитоми виникає цукровий діабет.

У клініці феохромоцитоми виділяють кілька синдромів:

- серцево-судинних уражень – біль у серці, тони серця глухі, акцент II т. над аортою, аритмія, дифузні зміни на ЕКГ, гіпертрофія, гіпоксія міокарду; у патогенезі змін у серцево-судинній системі важлива роль належить токсичній катехоламіновій міокардіодистрофії причиною якої є внутрішньоклітинні порушення дії ферментів, відповідальних за процес фосфорилування. При тривалому існуванні феохромоцитом на тлі гіпертрофії міокарду виникає концентрична, а згодом дилатаційна кардіоміопатія, яка призводить до серцевої недостатності;

- психо-нейро-вегетативний: головний біль, відчуття страху, парестезії, тремор рук, пітливість, відчуття жару, блідість, судом;

- шлунково-кишковий: нудота, блювання, болі в епігастрії (деколи симуляція «гострого живота»);

- ендокринно-обмінний: гіперглікемія, глюкозурія, зниження толерантності до вуглеводів (можливий розвиток цукрового діабету), зміни функціонального стану кори надниркових залоз, зниження функції статевих залоз, тиреотоксикоз;

- синдром пухлини: біль в попереку, парестезії на боці пухлини.

Лабораторні дані: при нападі: в крові підвищення адреналіну, норадреналіну, глюкози крові, ШОЕ, лейкоцитоз з еозинофілією, лімфоцитозом, гіперкаліємія, підвищення рівня НЕЖК; в сечі: підвищення ВМК, глюкозурія, альбумінурія. КХА у хромафінових клітинах метаболізуються в неактивні похідні: адреналін в метанефрин, норадреналін в норметанефрин, дофамін в метокситирамін. Внутріньопухлинний процес відбувається постійно і не залежить від викиду активних КХА в кров. Тому стандартом діагностики феохромоцитоми є визначення **метанефрину та норметанефрину** в плазмі або добовій сечі.

Підтвердження діагнозу: рентгенологічне дослідження, КТ, ангіографія, сканування надниркових залоз, дослідження крові та сечі при нападі, проба з тропafenом, гістаміном, глюкагоном, тираміном, холодова.

Диференціальний діагноз необхідно проводити з гіпертонічною хворобою, синдромом Конна, синдромом Кушинга, тиреотоксикозом, мозковою, нирковою гіпертензією, клімактеричним синдромом, вегето-судинною дистонією, гіпоталамічними синдромами. Враховувати анамнез – гіпертонічні кризи, які не корегуються гіпотензивними препаратами.

Діагностичні проби

1. Проба з церукалом.

Показання: диференціальна діагностика феохромоцитом. **Методика проведення:** внутрішньовенно вводять 10 мг (2 мл) церукалу (метоклопраміду). АТ вимірюють до введення препарату, на 2-й та 3-й хвилини. **Оцінка проби:** у здорових підвищення АТ не спостерігається; у хворих на феохромоцитому після введення препарату систолічний АТ підвищується більше, ніж як на 50 мм рт. ст., а діастолічний – на 40 мм рт. ст.

Примітка: проба проводиться при АТ до 150/100 мм рт. ст.; гіпертонічна криза після введення препарату купірується введенням фентоламіну.

2. Проба з гістаміном.

Показання: діагностика феохромоцитом. **Методика проведення:** за 2 дні до проби хворим відміняють седативні, наркотичні та гангліоблокуючі препарати. Обстежуваному, який лежить, внутрішньовенно повільно вводять 0.05 мг гістаміну (0.02 мл 0.1% розчину) в 5 мл фізрозчину. АТ вимірюють 2 рази до ін'єкції, відразу після введення препарату, а потім кожну хвилину до повернення його до початкової величини. **Оцінка проби:** у хворих на гіпертонічну хворобу АТ змінюється незначно (до 40 мм рт. ст.), а у хворих на феохромоцитому розвивається гіпертонічна криза (АТ підвищується більше як на 50 мм рт. ст.).

Примітка: проба не проводиться при АТ понад 150/100 мм рт.ст. та в осіб старших 60 р. Гіпертонічна криза купірується введенням фентоламіну. **Проба протипоказана при наявності захворювань серця** (ІХС, аритмії, ХНК II А стадії і вище тощо), колагенозів, алергії, бронхіальної астми та обструктивного бронхіту, гіперацидного гастриту, виразкової хвороби шлунка та 12-палої кишки тощо.

3. Проба з фентоламіном (тропафеном, регітіном).

Показання: диференціальний діагноз феохромоцитом. **Методика проведення:** обстежуваному, який лежить, вводять повільно 1 мл 2% розчину тропafenу (1 мл 0.5% розчину регітіну) в 5 мл фізрозчину або дають 0.1 г фентоламіну. АТ вимірюють до і кожні 30 секунд після введення препарату протягом 10 хв. **Оцінка проби:** у хворих на феохромоцитому через 2 хв. після введення препарату АТ знижується (систолічний тиск більше 35 мм рт. ст., а діастолічний – на 25 мм рт. ст.), а при гіпертензії іншого генезу АТ не змінюється або зниження його незначне.

Примітка: проба протипоказана при стенокардії III-IV функціонального класу, нестабільній стенокардії, також **не слід проводити пробу** при нормальному АТ.

Топічна діагностика феохромоцитом проводиться методом КТ, МРТ, селективної ангіографії, рентгенографії органів грудної клітки (внутрішньогрудна локалізація), ЕхоКГ серця, УЗД надниркових залоз.

Диференціальний діагноз: при проведенні диференціального діагнозу феохромоцитом з гіпертонічною хворобою враховують наступні діагностичні критерії:

- при феохромоцитомі спостерігається підвищення основного обміну при нормальній функції ЩЗ;

- у хворих схуднення на 6-10 кг, а деколи до 15% і більше від вихідної маси тіла;
- у хворих молодого віку, тривалість гіпертонії не більше 2 років, при застосуванні гангліоблокаторів спостерігається парадоксальна реакція АТ;
- порушення толерантності до глюкози.

Невідкладна терапія феохромоцитарної кризи

Після встановлення діагнозу «феохромоцитарна криза» необхідно:

1. Розпочати в/в струминно введення α - адреноблокаторів: *фентоламін (регітин)* 5 мг (1 мл 0.5% розчину) або *тропафен* 20-40 мг (1-2 мл 1-2% розчину) кожні 5 хв. до нормалізації АТ, а потім в/м'язово кожні 2-3 год. При стійкій нормалізації АТ переходять на пероральний прийом фентоламіну 0.025-0.05 кожні 4-6 год. Можна вводити в/в струминно також *лабетолол* (α - і β -адреноблокатор) по 20-80 мг на 5% розчині глюкози кожні 10 хв. до нормалізації АТ. Для купірування кризи застосовують *доксазозин-селективний* α_1 - адреноблокатор тривалої дії для перорального застосування: початкова доза 2-4 мг/день на 1 прийом з наступним збільшенням дози до 4 - 20 мг/день.

2. При відсутності α - адреноблокаторів можна застосувати *натрію ніт-ропрусид* по 0.05 в 250 мл 5% розчину глюкози в/в краплинно спочатку 5 крапель за хвилину, а потім поступово збільшувати до 7-15 крапель за хвилину (під контролем АТ !!)

Одним з основних етапів передопераційної підготовки при наявності тахікардії або порушення ритму є досягнення β - блокуючого ефекту. Для цього призначають кардіоселективні β -адреноблокатори. Їх призначають після досягнення α -блокуючого ефекту.

3. При наявності тахікардії вводять β - адреноблокатори: *пропранолол (анаприлін, обзидан)* в/в повільно 0.1% розчину до 10 мл на фізіологічному розчині. При відсутності ефекту інфузію можна повторити (бажано під кардіомоніторним контролем).

Лікування: оперативне видалення пухлини. Обсяг операції в разі одностороннього ураження – одностороння адреналектомія, двостороннього – тотальна адреналектомія. При розмірах пухлини до 6-8 см проводять ендоскопічні методи. Для великих (>8 см) та інвазивних пухлин кращим вважається відкритий доступ, щоб уникнути пошкодження капсули пухлини та її дисемінування. Після тотальної (двосторонньої) адреналектомії організм позбавляється ендогенних кортикостероїдів, і вже через 5-10 год після оперативного втручання розвивається недостатність надниркових залоз. Такі хворі будуть потребувати довічної замісної терапії кортикостероїдними засобами. У випадку якщо пухлина невелика (до 8-10 см) доцільно проводити ендоскопічне видалення пухлини. В передопераційний період за 7-14 днів до оперативного втручання призначають α -адреноблокатор доксазозин в початковій дозі 2 мг на добу, з метою зниження АТ. Максимально дозу можна збільшити до 32 мг на добу. Якщо АТ не вдалося знизити, додати препарати другої лінії – блокатори кальцієвих каналів: ніфедипін, амлодипін.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Гормони надниркових залоз: схема біосинтезу, біологічна дія.
2. Етіологія і патогенез гострої та хронічної недостатності кори надниркових залоз.
3. Клініка гострої недостатності кори надниркових залоз.
4. Диференціальний діагноз гострої недостатності надниркових залоз (Аддісонічна криза, синдром відміни глюкокортикоїдів, інші захворювання).
5. Невідкладна терапія гострої недостатності надниркових залоз.
6. Клініка та лабораторна діагностика хронічної недостатності надниркових залоз.
7. Клініко- лабораторні критерії ступеня важкості гіпокортицизму.
8. Диференціальний діагноз хронічного гіпокортицизму (первинний, вторинний, інші захворювання).
9. Лікування гіпокортицизму. Ускладнення кортикостероїдної терапії, їх профілактика.
10. Синдром гіперкортицизму (хвороба і синдром Іценка-Кушинга): визначення, етіопатогенез, класифікація.
11. Клінічні прояви синдрому гіперкортицизму.
12. Ураження внутрішніх органів, кісткової та нервової системи у хворих на гіперкортицизм.
13. Функції інших ендокринних залоз при гіперкортицизмі.
14. Диференціальний діагноз синдрому гіперкортицизму.
15. Лабораторна та інструментальна діагностика, функціональні проби при гіперкортицизмі.
16. Лікування гіперкортицизму (медикаментозне, променева терапія, хірургічне).
17. Адрено-генітальний синдром: етіопатогенез, клініка, диференціальний діагноз, лікування.
18. Катехоламіни: їх синтез, біологічна дія.
19. Феохромоцитома: визначення, форми перебігу, лабораторна та інструментальна діагностика, діагностичні проби.
20. Феохромоцитарна криза: етіопатогенез, клініка, діагностика, невідкладна терапія.
21. Диференціальний діагноз феохромоцитом та інших судинних кризів.
22. Мінералокортикоїди: їх синтез, біологічна дія.
23. Синдром Кона (первинний гіперальдостеронізм): етіопатогенез, клініка і лабораторна діагностика, діагностичні проби.
24. Диференціальний діагноз синдрому Кона та ендокринних гіпертензій.

РОЗДІЛ 5

ЗАХВОРЮВАННЯ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ. ПОРУШЕННЯ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ. ПАТОЛОГІЧНИЙ КЛІМАКС, КЛІМАКТЕРИЧНИЙ СИНДРОМ

5.1. АНАТОМІЯ ТА ФІЗІОЛОГІЯ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

Чоловічі статеві залози

Чоловічі статеві залози – яєчка мають розміри 3-5 x 2-3 x 1-2 см. Вага їх 10-45 г. Від білкової оболонки яєчка віялоподібно відходять сполучнотканинні перегородки, які ділять паренхіму яєчка на дольки (250-300). В кожній дольці є звиті та прямі сім'яні канальці, які переходять у більші виносні канальці і утворюють сім'яносний проток. Виносні канальця (12- 15) які виходять з яєчка і сім'яносний проток, утворюють придаток яєчка. **Сперматогенез (гермінативна функція)** відбувається у стінці звитого сім'яного канальця, що складається з сполучнотканинної мембрани, базальний шар якої вкритий сперматогенним епітелієм – суспендоцитами (*клітини Сертолі*). Сперматогенез проходить за наступною схемою: сперматогонії – сперматоцити 1-го порядку – сперматоцити 2-го порядку – сперматиди – сперматозоїди. За добу утворюється близько 100 млн. сперматозоїдів. В сполучній тканині, між сім'яносними канальцями знаходяться інтерстиціальні ендокриноцити (*клітини Лейдіга*), які продукують чоловічий статевий гормон (**гормональна функція – тестостерон**) (95% всього тестостерону), а також *естрогени* (1/3 естрогенів в крові, інші утворюються у надниркових залозах та печінці в результаті перетворення тестостерону). Інші *андрогени* (андростендіон, дегідроепіандростерон, андростерон, етіохоланолон) є продуктами метаболізму тестостерону. Тестостерон в крові (частково) й периферичних тканинах (основна частина) перетворюється у дегідротестостерон, який є більш біологічно активним. 60% тестостерону і дегідротестостерону в крові зв'язані з *сексгормонозв'язуючим глобуліном* (СГЗГ), менша частина (38%) – з альбуміном і тільки 2% знаходяться у вільному стані. У чоловіків концентрація СГЗГ в 2 рази нижча ніж у жінок, а вільного тестостерону у 40 разів більше. В органах – «мішенях» вільний тестостерон проникає в цитоплазму клітин де перетворюється у дегідротестостерон. Інактивація тестостерону проходить в печінці. Метаболіти його зв'язуються з глюкуроною і сірчаною кислотами і виділяються з сечею у вигляді 17-КС. Секреція тестостерону імпульсна, через 60-90 хв. і за добу утворюється близько 7 мг. Максимальна концентрація тестостерону о 7 год., а мінімальна – о 13.

Біологічна дія тестостерону – в ембріональному періоді впливає на диференціацію та розвиток статевих органів; після народження забезпечує формування і розвиток вторинних статевих органів, ріст і розвиток простати, сім'яних пухирців, забезпечує статевий потяг, лібідо, має анаболічну дію

(формування скелету і м'язів, закриття зон росту у кістках, посилює анаболізм білка), стимулює гемопоєз.

Функція яєчка контролюється гіпоталамо-гіпофізарною системою: тестостерон запускає процес сперматогенезу, дозрівання сперматозоїдів йде під контролем ФСГ, а секреція андрогенів – під впливом *гормону, що стимулює інтерстиціальні клітини* (ГСІК), який у жінок називається ЛГ. Синтез цих гормонів регулюється гонадоліберином (гонадотропін-рилізінг-гормон або люліберин), нейрогормонами. Регуляція функції статевих залоз йде за принципом зворотного зв'язку.

Жіночі статеві залози

Яєчники, жіночі статеві органи – парний орган, розміщений у порожнині малого тазу. Величина яєчника 3-4 см х 2-2.5 см, а маса 6-7 г. Яєчник поділяється на два шари – корковий (зовнішній) і мозковий (внутрішній). В мозковому шарі у воротах яєчника серед сполучної тканини знаходяться клітини, подібні до клітин Лейдіга, які здатні продукувати андрогени. В корковому шарі розміщені яйцеклітини, оточені рядами клітин гранульози і внутрішньої теки (фолікули), на різних стадіях розвитку – примордіальні фолікули (40 000-60 000), близько 1% яких із настанням статевої зрілості почергово розвивається до зрілого фолікула (граафового пухирця). Поступово розвиваючись протягом 12-14 днів (фолікулярна фаза оваріального циклу) фолікул переміщується до поверхні яєчника, де він лопається (овуляція). Овоцит виділяється у черевну порожнину і потрапляє у маткові труби, де перетворюється у дозрілу яйцеклітину, здатну до запліднення. При відсутності запліднення жовте тіло, що утворилося на місці фолікула, функціонує 10-12 днів (лютеїнова фаза оваріального циклу), а згодом регресує і настає менструація, яка триває 3-5 днів. У випадку запліднення яйцеклітини жовте тіло функціонує 3-4 місяці і в кінці вагітності регресує.

Окрім утворення яйцеклітин (**гермінативна функція**) у корковому шарі йде синтез жіночих статевих гормонів (**гормональна функція**), які за будовою та біологічною дією поділяються на 2 групи: **естрогени і гестагени (прогестини)**. До **естрогенів** належать 17- β -естрадіол та його метаболіти естрон і естріол. Естрадіол виробляється у яєчникових фолікулах (95%) й незначна кількість – у жовтому тілі та надниркових залозах. **Гестагени** (прогестерон) продукує жовте тіло, трохи – дозріваючий фолікул. При вагітності прогестерон утворюється і у плаценті.

Біологічна дія: **Естрогени** сприяють збільшенню величини матки, вагіни, проліферації і ороговінню епітелію слизової вагіни, проліферації ендометрію, морфофункціональним змінам міометрію, росту фолікулів, розвитку вторинних жіночих ознак (розвиток молочних залоз, формування скелету і жіночої фігури), прискорюють диференціювання і окостеніння скелету, мають білково-анаболічну дію, протективну дію на серцево-судинну систему.

Під впливом **прогестерону** фаза проліферації змінюється на секреторну, йде підготовка ендометрію до імплантації заплідненої яйцеклітини і виношування плоду. Прогестерон блокує овуляцію при вагітності, зменшує збудли-

вість матки, стимулює ріст альвеол у молочних залозах. Перед менструацією його рівень різко зменшується (одночасно з естрадіолом), що веде до стимуляції ФСГ і ЛГ та початку нового циклу.

Інактивація естрогенів відбувається в печінці (звідси з жовчю надходять в кишечник), частково – у легені, матку, нирки. 65% естрогенів виділяється з сечею, більше у вигляді естріолу. Прогестерон в печінці перетворюється в прегнандіол, який з'єднується з глюкуроновою кислотою та виділяється з сечею у вигляді 17-КС.

Функція яєчників регулюється гіпоталамо-гіпофізарною системою. За принципом зворотного зв'язку естрогени діють на гіпоталамус, який продукує гонадоліберин, та пригнічують секрецію гіпофізом ФСГ і ЛГ. Виділяють такі типи секреції гіпофізом гонадотропінів: *тонічний* (базальний) – здійснюється шляхом негативного зворотного зв'язку, *циклічний* – шляхом позитивного зворотного зв'язку за участі естрогенів, *епізодичний* (пульсуючий) – виникає у результаті підвищеної активності гіпоталамусу, який продукує гонадоліберин. Дозрівання фолікула і перетворення його в жовте тіло відбувається під впливом ФСГ і ЛГ при наявності певної секреції катехоламінів і простагландинів F і E. У передовуляційний період концентрація естрадіолу досягає максимуму, що веде до посилення секреції гонадоліберину з наступним піком секреції ЛГ і ФСГ. Циклічній секреції гонадотропінів сприяє і зростання, одночасно з естрадіолом, секреції прогестерону. В результаті настає розрив фолікула і овуляція. Мала кількість естрогенів стимулює ФСГ, а велика (фізіологічна) – пригнічує. Секреція ЛГ посилюється малими кількостями прогестерону, а гальмується – великими.

До групи гонадотропних гормонів належить і **лактотропний гормон (пролактин - ПРЛ)**.

Біологічна дія його проявляється у здатності стимулювати ріст молочних залоз та лактацію, функцію жовтого тіла, утворення соматомединів. ПРЛ є природнім інгібітором гонадотропінів. Регуляція секреції ПРЛ здійснюється за принципом зворотного зв'язку: під впливом ПРЛ зростає рівень естрогенів, знижується секреція ФСГ і ЛГ, підвищується кількість ЛГ. У вагітних ПРЛ утворюється також плацентою. ПРЛ стимулює анаболічні процеси, впливає на імунорегуляцію і поведінкові реакції.

В регуляції функції статевих залоз бере участь також окситоцин, серотонін, простагландини та інші гормони:

Релаксин: за хімічною структурою подібний до інсуліну і складається з 2 ланцюжків – А і В, які з'єднані 2 дисульфідними містками. Біологічна дія релаксину полягає у розслабленні лобкового з'єднання, зв'язок миски та шийки матки при пологах. Він також впливає на розвиток і функцію молочних залоз, насичення міометрію глікогеном і водою.

Інгібін: за структурою крупномолекулярні білки групи трансформуючого росткового фактору (ТРФ-β). Його біологічна дія полягає у пригніченні синтезу і секреції ФСГ. На ЛГ не впливає.

Активін: за будовою подібний до інгібіну. Стимулює секрецію ФСГ і не впливає на ЛГ.

Антимюллерівський гормон: викликає деградацію мюллерового протоку у плода чоловічої статі. Впливає на репродуктивні процеси.

Андрогени у жінок синтезуються в надниркових залозах (75%) і менше (25%) в фолікулах яєчників. Сприяють росту клітора, великих соромітних губ, оволошінню за жіночим типом, імплантації заплідненої яйцеклітини.

5.2. ГІПОГОНАДИЗМ У ЧОЛОВІКІВ: **ПРИЧИНИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА,** **ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ**

Гіпогонадізм – патологічний стан, зумовлений недостатньою гормональною та репродуктивною (сперматогенез) функцією яєчок і характеризується недорозвитком статевих органів, вторинних статевих ознак та безпліддям.

Гіпогонадізм може бути первинним і вторинним. *Первинний гіпогонадізм* – синдром, зумовлений безпосереднім ураженням статевих залоз і характеризується *гіпергонадотропізмом*. *Вторинний гіпогонадізм* - синдром, що виникає внаслідок ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи з порушенням продукції гонадотропних гормонів і супроводжується *гіпогонадотропізмом*. Рідко спостерігається *нормогонадотропний гіпогонадізм*, в основі якого не тільки первинне ураження тестикул, але й прихована недостатність гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Класифікація гіпогонадізму (за Г.І.Козловим, 1986 р.)

1. Первинний гіпогонадізм.

1.1. вроджений:

1.1.1. анорхізм;

1.1.2. крипторхізм;

1.1.3. синдром Клайнфельтера;

1.1.4. ХХ-синдром у чоловіків;

1.1.5. синдром Нунан;

1.1.6. синдром дель Кастильо (сертолі-клітинний синдром);

1.1.7. синдром неповної маскулінізації.

1.2. Набутий:

1.2.1. інфекційно-запальне ураження яєчок;

1.2.2. гіпогонадізм, викликаний дією несприятливих зовнішніх факторів;

1.2.3. пухлини яєчок;

1.2.4. травми;

2. Вторинний гіпогонадізм.

2.1. Вроджений:

2.1.1. синдром Калмана;

2.1.2. ізольований дефіцит ЛГ;

2.1.3. гіпофізарний нанізм;

2.1.4. краніофарингіома;

2.1.5. синдром Меддока;

2.2. набутий:

2.2.1. інфекційно-запальне ураження гіпоталамо-гіпофізарної області;

2.2.2. адипозогенітальна дистрофія;

2.2.3. пухлини гіпоталамо-гіпофізарної області;

2.2.4. випадіння тропних функцій внаслідок пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної області;

2.2.5. гіперпролактинемічний синдром.

5.2.1. Первинний гіпогонадизм

Первинний вроджений гіпогонадизм

Етіологія, патогенез: причинами виникнення первинного вродженого гіпогонадизму можуть бути вроджені вади розвитку яєчок – дисгенезія сім'яних каналців (синдром Клайнфельтера), дисгенезія або аплазія яєчок, аплазія зародкової тканини. В основі патогенезу первинного гіпогонадизму лежить зниження продукції андрогенів, внаслідок чого виникає недорозвиток статевих органів, вторинних статевих ознак, порушення формування скелету.

Клініка: клінічні прояви гіпогонадизму залежать від віку, коли виникло пошкодження яєчок.

- ***Анорхізм*** – відсутність яєчок при чоловічому фенотипі і генотипі. Калитка недорозвинута або відсутня. Внаслідок недорозвитку яєчок або їх пошкодження до статевої зрілості виникає *євнухїдизм* – хворі високого росту при непропорційно довгих кінцівках, часто ожиріння за жіночим типом, справжня гінекомастія, м'язи розвинуті слабо, статевий член недорозвинутий, голос високий. Вторинні статеві ознаки виражені слабо, лібідо ослаблене або відсутнє, азооспермія, безпліддя.

Лабораторні дані: рівень тестостерону в крові та виділення його і 17-КС з сечею знижені, а гонадотропінів – підвищені. В еякуляті – азооспермія. Рентгенологічно виявляють відставання кісткового віку від паспортного, часто турецьке сідло малого розміру.

Діагноз і диференціальний діагноз: встановлюють на основі анамнезу, даних клініки – євнухїдизм, недорозвиток статевих органів, вторинних статевих ознак.

Диференціальний діагноз первинного гіпогонадизму проводять з вторинним: симптоми гіпогонадизму розвиваються внаслідок ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи, цукрового діабету тощо. Наявна патологія турецького сидла на рентгенограмах, зниження секреції гонадотропінів.

Лікування: проводиться довічна замісна терапія препаратами чоловічих статевих гормонів: тестостерон 5 мг в таблетках під язик 2-3 рази на день, тестостерон пропіонат 5% по 1 мл в/м'язово 1 раз на тиждень, тестенат 10% 1 мл в/м'язово 1 раз на 10 дн., сустенон 250-1 мл в/м'язово 1 раз на місяць, андріол 40 мг 1 капсула щоденно.

- ***Крипторхізм*** – вроджена дистопія яєчок, розміщених поза калиткою. Зустрічається у 2 - 4% немовлят і 15-30% недоношених дітей при народженні. При справжньому крипторхізмі яєчко у паховому каналі або черевній

порожнині; при несправжньому – яєчко з пахового каналу можна перемістити рукою у калитку. Крипторхізм може бути як самостійна хвороба, та і проявом іншого захворювання: несправжній гермафродитизм, адипозогенітальна дистрофія, хвороба Дауна, синдром Клайнфельтера, тощо. Розрізняють крипторхізм однобічний і двобічний.

Етіологія, патогенез: В розвитку крипторхізму відіграє роль хромосомна патологія, дефіцит гормональних факторів (андрогенів, ХГЛ матері, ЛГ плоду тощо), вплив хімічних, фізичних та інфекційних тератогенних факторів, вузький паховий канал. Як наслідок, порушується процес опускання яєчка у калитку. Якщо яєчко не опустилось до 1-2 років, у ньому розвиваються дегенеративні зміни: склероз, атрофія і запусіння звитих каналців.

Клініка: у хворих спостерігається гіпоплазія калитки, відсутні кремастерні рефлекси, при однобічному – на стороні, де відсутнє яєчко. Внаслідок дегенеративних змін виникає недостатність репродуктивної (сперматогенної) і андрогенної функції яєчок. Ці зміни після 2-річного віку часто стають незворотними. Причинами їх є підвищена температура у паховому каналі або черевній порожнині, порівняно з калиткою, що призводить до порушення ферментативних процесів у тестикулах, а також постійна травматизація яєчок оточуючими тканинами. При однобічному крипторхізмі через 2-3 роки відбуваються аналогічні процеси і в яєчку, яке у калитці.

У хворих на крипторхізм часто спостерігаються й інші вади розвитку: гіпоспадія, вузьке небо, диспластичні вушні раковини, патологія грудної клітки, вроджений екзофтальм, вади серця, пахова і пупкова кила, вроджена глухонімота тощо. У більшості хворих відхилення у розвитку ЦНС: порушення моторики, мовні утруднення, ожиріння тощо. При двобічному крипторхізмі виникає гіпогонадізм, який супроводжується гіпогеніталізмом, безпліддям, защемленням і заворотом неопущеного яєчка, його водянкою, злоякісним переродженням.

Крипторхізм також може бути симптомом інших генетичних захворювань: гермафродитизму, синдромів Клайнфельтера, Нуна, Прадера-Віллі, Муне-Барде-Бідля тощо.

Діагноз крипторхізму ґрунтується на даних анамнезу (передчасні пологи, відсутність яєчка в перші місяці життя) та клініки (гіпоплазія калитки, відсутність кремастерних рефлексів). Для діагностики застосовують УЗД, а деколи лапаротомію.

Диференціальний діагноз необхідно проводити з несправжнім криптохізмом, ектопією яєчка (незвичним місцезнаходженням), а також з монорхізмом і анорхізмом.

При *несправжньому крипторхізмі* яєчка у перші місяці життя знаходяться у калитці, а у старшому віці вони періодично опускаються у калитку при купанні у теплій воді, легко зміщуються теплою рукою у калитку.

У випадку *ектопії* яєчко розміщується під шкірою у пахвинній ділянці, рідше на стегні, промежині.

При *монорхізмі* або *анорхізмі* спостерігається аплазія (відсутність в організмі) одного або обох яєчок.

Лікування: використовують медикаментозне (гормональне) і хірургічне лікування.

Медикаментозне лікування проводять до 2-3-річного віку поки не настали дегенеративні зміни. *Хоріогонічний гонадотропін (ХГЛ)* дітям на 1-му році життя вводять по 250 од. 2 рази на тиждень, а на 2-му році - по 500 од. 2 рази на тиждень протягом 1 місяця. Курс повторюють через 1-2 міс. Місцево ХГЛ вводять в область пахового каналу по 600 - 700 од. щоденно 3 дні. При двобічному крипторхізмі повторне введення ХГЛ в інший паховий канал. Проведення ХГЛ у старшому віці проводиться більшими дозами, однак ефект часто відсутній.

Для медикаментозного лікування крипторхізму застосовують також *криптокур*, активною основою якого є *гонадорелін (синтетичний гонадотропін-рилізінг гормон)*, що стимулює секрецію ФСГ і ЛГ. Препарат використовують інтраназально, впорскуючи в кожную ніздрю 3 рази на день 1 міс. Курс повторюють через 3 місяці. 1 флакон криптокуру містить 20 мг гонадореліну в 10 мл розчину, що відповідає 100 дозам аерозолі (1 доза містить 0.2 мг гонадореліну). Препарат не слід комбінувати з гонадотропінами (ХГЛ) та андрогенами.

Хірургічне лікування проводять якщо медикаментозне неефективне. Найдоцільніше проводити на 18-24 місяці життя дитини. Після операції проводять лікування токоферолом або аевітом у відповідних дозах 1 міс. Курс повторюють через 6 місяців.

Ектопія яєчка, супутня кила, заворот або защемлення яєчка, підозра на злоякісне переродження яєчка є показанням до оперативного лікування.

- **Синдром дель Кастільо (сертолі-клітинний синдром).** Хворі не відрізняються від здорових чоловіків ні за статевим, ні за фізичним розвитком. Каріотип 46, ХУ.

Етіопатогенез: дія пошкоджуючого фактору на гермінативні елементи викликає атрофію епітелію сім'яних каналців. Самі клітини Сертолі не пошкоджені. У хворих азооспермія і, як наслідок, безпліддя.

Клініка: статевий розвиток хворих в нормі, вторинні статеві ознаки розвинуті нормально. До лікаря звертаються з приводу безпліддя.

Лабораторна діагностика: в крові підвищений рівень ФСГ, рівень ЛГ нормальний. Гістологічно виявляють атрофію сім'яного епітелію, клітини Лейдіга без змін.

Діагноз встановлюється на основі гістологічного дослідження тестикул.

Лікування: хворі гормональної терапії не потребують. Прогноз відносно фертильності несприятливий.

- **Синдром Нунан** зустрічається 1 : 16000 новонароджених хлопчиків. Каріотип 46 ХУ. Основними клінічними проявами є криловидні складки на ший, вальгусна девормація ліктьових суглобів, низькорослість, лімфатичні набряки кистей та стоп, птоз, впала грудна клітка, вади серця, трикутне обличчя, інтелект знижений, крипторхізм і мікропенія.

Набутий первинний гіпогонадизм

Етіологія: причини набутого первинного гіпогонадизму можуть бути різні. Часто це запальні процеси в яєчках (орхіти, орхоепідіміти) та сім'явиносних каналцях (епідіміт, везикулит). Орхіт, як ускладнення епідемічного паротиту (15-25%), до періоду статевого дозрівання має більш сприятливий перебіг, ніж у дорослих, де у 50% випадків закінчується гіпоплазією яєчок. Яєчка можуть уражатися також при туберкульозі, сифілісі та інших інфекціях, дії несприятливих факторів зовнішнього середовища (температура, іонізуюче випромінювання, інтоксикація промисловими отрутами тощо). Гіпогонадизм може бути наслідком травми яєчок, водянки яєчка, операції з приводу пахової киля.

Клініка гіпогонадизму залежить від віку, в якому він виникає. При ураженні яєчок *до пубертату* виникає клініка євнухїдизму (описана вище). Розвиток гіпогонадизму у *постпубертатному періоді* у здорових чоловіків, веде до демаскулізації (зменшення оволосіння, зменшення фізичної сили, ожиріння за жіночим типом), порушується статева функція (зникає лібідо, ерекція, виникає оліго- або азооспермія, безпліддя). Деколи вегето-судинні розлади, підвищена стомлюваність.

Лікування: незалежно від причини проводиться замісна терапія андрогенами: сустанон-250 (омнадрен-250) по 1 мл раз на 1 міс., тестенат 10% по 1 мл через 10 днів, андріол по 1 капсулі (40 мг) 1 раз за день. Деколи проводять трансплантацію яєчка. Лікування проводиться довічно. Прогноз сприятливий відносно копулятивної функції (часто відновлюється), однак несприятливий відносно фертильної функції.

5.2.2. Вторинний гіпогонадизм

Вторинний гіпогонадизм (гіпогонадотропний) є наслідком ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи з наступним зниженням секреції андрогенів.

Етіологія – інфекційно-запальні, травматичні або хірургічні пошкодження гіпоталамо-гіпофізарної області, пухлини, опромінення тощо. Вторинний гіпогонадизм може бути наслідком хвороби Іценко-Кушінга, гіпотиреозу, цукрового діабету, пухлин надниркових залоз, соматичних захворювань (цироз печінки тощо).

В основі **патогенезу** лежить недостатня продукція гонадотропних гормонів (ФСГ, ЛГ) що призводить до зниження синтезу андрогенів. Може спостерігатися ізольоване вроджене випадіння секреції ЛГ (синдром Паскуаліні), недостаток секреції гонадоліберину (синдром Калмана), одночасна недостатність гонадотропної функції та продукції АКТГ гіпофізом (синдром Меддока) тощо. Як наслідок недостатності гонадотропінів у яєчках атрофічні та гіпопластичні зміни. Сперматогенез йде тільки до сперматоцитів I порядку. В інтерстиціальній тканині тільки попередники клітин Лейдіга.

Клініка вторинного гіпогонадизму подібна до клініки первинного гіпогонадизму. Виразність її залежить від віку, коли виникло ускладнення та ступеню вираженості недостатності гіпофізу.

Вроджений вторинний гіпогонадізм

- **Синдром Калмана:** спадковий синдром недостатності ФСГ і ЛГ внаслідок недостатності рилізінг-гонадотропін гормону. Спостерігається євнухійдизм, деколи крипторхізм, які поєднані з зниженням або відсутністю нюху (дефект формування нюхових нервів), вродженими вадами розвитку: «заяча губа», «вовча паща», дальтонізм, глухота, синдактилія (шестипалість). У хворих проявляється безпліддя внаслідок азооспермії.

- **Синдром Паскуаліні (синдром плодовитих євнухів).** Внаслідок ізольованої недостатності ЛГ знижена секреція тестостерону. У хворих євнухійдна будова скелету, статевий член недорозвинутий, вторинні статеві ознаки розвинуті слабо. Сперматогенез задовільний.

- **Синдром Меддока:** проявляється у постпубертатному періоді. Для захворювання властивий гіпогонадізм (недостатність гонадотропінів) поєднаний з симптомами вторинної недостатності надниркових залоз (пігментація шкіри і слизових відсутня) внаслідок недостатності секреції АКТГ. Фізична та психічна слабкість, безсоння, передчасне старіння. Лікування проводять загальноукріплюючими препаратами, ХГЛ по 1500 од. 2 рази на тиждень місячними курсами з перервою 1 міс., аевіт по 1 капсулі 1-2 рази на день 2 міс. 2-3 рази на рік.

Набутий вторинний гіпогонадізм

Набутий вторинний гіпогонадізм виникає після ураження гіпоталамо-гіпофізарної області патогенним фактором: інфекції, травми, пухлини тощо. Клінічні прояви набутого гіпогонадізму подібні до інших форм гіпогонадізму. Деколи він може супроводжуватися випадінням інших тропних функцій гіпофізу: тиротропної, соматотропної, АКТГ тощо. При рентгенологічному дослідженні виявляють пухлини, петрифікати (при туберкульозному процесі або токсоплазмозі). Замісна терапія проводиться за звичайною схемою. Однак таким хворим необхідна також замісна терапія гормонами, нестача яких виникає.

- **Адипозо-генітальна дистрофія (АГД)** як самостійне захворювання вважається у випадку, коли симптоми її проявилися у дитячому віці, а причину захворювання не встановили. Порушення функції гіпоталамуса (внаслідок запалення, пухлини, травми) призводить до зниження гонадотропної функції гіпофізу, що, у свою чергу, призводить до гіпогонадізму, який розвивається одночасно з ожирінням.

Клініка: АГД частіше виявляється в препубертатному віці (10-12 р.). Їй властиво ожиріння за «жіночим типом»: в області живота, миски, тулуба, деколи несправжня гінекомастія. Статура євнухійдного типу, вторинні статеві ознаки виражені слабо, статевий член і яєчка зменшені, у частини хворих крипторхізм. Деколи виявляють нецукровий діабет.

Лікування: застосовують ХГЛ по 1500-3000 од. 2 рази на тиждень 1 місяць. Курс повторюють з перервою 1 міс. Одночасно призначають андрогени (тестенат, сустенон-250). Одночасно проводять лікування ожиріння.

- **Гіперпролактинемічний гіпогонадізм:** внаслідок тривалої гіперпролактинемії пригнічується синтез гонадотропінів, що призводить до порушення продукції тестостерону яєчками – чим вищий рівень пролактину тим нижчий рівень тестостерону. Гіперпролактинемія, яка виникла у препубертатному або пубертатному віці може призвести до затримки статевого розвитку і гіпогонадізму. Важливу роль відіграє порушення конверсії *тестостерону* у *дигідротестостерон*, який біологічно більш активний, у периферичних тканинах. У яєчках внаслідок гіперпролактинемії виникає атрофія клітин Лейдіга при збережених сім'яних канальцях.

У хворих клініка пролактиноми поєднується з гіпогонадізмом: зниження лібідо, гінекомастія. В еякуляті виявляють порушення сперматогенезу. Для діагностики проводять дослідження полів зору, рентгенографію турецького сідла (краще комп'ютерну томографію). В крові значно підвищений рівень пролактину. Деколи гіперпролактинемія зустрічається при СТГ-продукуючій аденомі гіпофізу (40%), хворобі Іценко-Кушінга, об'ємних процесах у гіпоталамусі, первинному гіпотиреозі, однак рівень пролактину тут значно менший.

Лікування: застосовують консервативне та хірургічне лікування. При непухлинних формах пролактинемії застосовують бромокриптин (парлодель) по 5-7.5 мг на день (2-3 таблетки), метерголін, лисиніл. Одночасно проводиться лікування гіпогонадізму (комбінація парлоделу з ХГЛ). При гіперпролактинемії внаслідок гіпотиреозу проводять лікування гіпотиреозу, якщо причиною гіперпролактинемії є ліки (аміназин, галоперидол, амітриптилін, резерпін тощо), то їх відмінюють. Після хірургічного видалення аденоми гіпофізу часто виникає пангіпопітуїтаризм, який вимагає замісної терапії гормонами, відсутніми в організмі.

5.2.3. Синдром мікропеніса (синдром недорозвитку кавернозних тіл статевого члена)

Мікропеніс (мікропенія) – зменшення величини статевого члена більше як на $M-2\sigma$ (або менше 3-ї перцентилі) від вікової норми. Синдром мікропенії може бути самостійним або поєднуватися з іншими порушеннями статевого розвитку.

Причина мікропенісу – недостатня продукція андрогенів яєчками і/або нечутливість до них кавернозних тіл. Оскільки продукція андрогенів регулюється гонадотропінами, мікропеніс часто виявляють у дітей з ізольованим дефіцитом гонадотропінів. Синдром мікропеніса може бути зумовленим первинним та вторинним гіпогонадізмом при багатьох синдромах (Клайнфельтера, Нунана, Дауна тощо). Деколи спостерігається ідіопатична мікропенія.

Недорозвиток статевого члена спостерігається з перших місяців життя. Калитка частіше також недорозвинута. При встановленні діагнозу слід пам'ятати, що затримка розвитку статевого члена може спостерігатися при

затримці статевого дозрівання. В цьому випадку розміри геніталій слід порівнювати нормою за кістковим віком, який, як правило, відстає на 2-4 роки.

Лікування: при опущених у калитку яєчках лікування починають з ХГЛ у відповідних віку дозах 1-2 курси за рік. При неефективності лікування продовжують тестостероном (краще пролонговані препарати – сустенон, тестенат, енантат) у віковій дозі, 3-5 ін'єкцій. Однак навіть при позитивному ефекті у дитячому віці, розміри статевого члену не досягають норми у дорослих.

5.3. ГІПОГОНАДИЗМ У ЖІНОК: ПРИЧИНИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

Гіпогонадізм у жінок (гіпофункція яєчників) може бути *первинним* (ураження на рівні яєчника) і *вторинним* (ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи або інші ендокринні і неендокринні хвороби). Основним проявом гіпогонадізму є *аменорея*, яка розділяється на первинну і вторинну. *При первинній аменореї* у жінок репродуктивного віку самостійні менструації не настають ніколи. *Вторинна аменорея* – це відсутність менструації у жінок репродуктивного віку більше 6 міс. при відсутності вагітності та лактації.

Виділяють наступні форми аменореї: *гіпоталамо-гіпофізарну, яєчничкову, маткову і аменорею зумовлену патологією надниркових залоз, ЩЗ*. За класифікацією ВООЗ (1973 р.) аменорею розділяють на 4 групи: гіпергонадотропну, гіпогонадотропну, нормогонадотропну і первинно-маткову. Аменорея, як первинна так і вторинна, може бути як при первинному, так і при вторинному гіпогонадізмі.

Етіологія: причиною *первинної гіпофункції яєчників (первинного гіпогонадізму)* можуть бути вроджені вади – порушення статевого диференціювання (дисгенезія гонад), хромосомні захворювання (синдром Шерешевського-Тернера), ураження яєчників (пухлини, запалення, автоімунний оофорит, опромінення, хіміотерапія, кастрація).

Вторинна гіпофункція яєчників (вторинний гіпогонадізм) може виникнути при захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарної системи (гіпопітуїтаризм, акромегалія, пролактинома, краніофарингіома тощо), інших ендокринних захворюваннях (гіпотиреоз, цукровий діабет, захворювання надниркових залоз тощо), захворюваннях інших органів і систем (ниркова недостатність, травми черепа, психотравми, інфекція, ожиріння або аліментарна дистрофія).

Первинна аменорея може бути наслідком вродженої хромосомної патології (дисгенезія яєчників, синдром Шерешевського-Тернера, чиста дисгенезія гонад, повна тестикулярна фемінізація), гіпопітуїтаризму, гіпоталамо-гіпофізарної дисфункції, недостатності харчування, системних захворювань.

Вторинна аменорея може бути фізіологічною (вагітність, лактація, менопауза), при передчасній недостатності яєчників (вродженій, набутій, автоімунній, внаслідок опромінення чи хіміотерапії, операції, інфекції), гіперпролактинемії, синдромі полікістозних яєчників, порушенні харчування і неаде-

кватних фізичних навантаженнях, ендокринних захворюваннях (синдром Іценка-Кушинга, акромегалія тощо), пухлинах яєчників та надниркових залоз.

Клініка: клінічні прояви гіпогонадизму у жінок залежать від віку в якому він виник. При ушкодженні яєчників у дитячому віці вторинні статеві ознаки не розвиваються або слабо виражені (молочні залози недорозвинуті, оволосіння на лоні та під пахвами незначне). Матка, піхва, яєчники залишаються недорозвинутими, виникає первинна аменорея. Статура у хворих євнухоїдного типу (вузька миска, плоскі сідниці). При розвитку гіпогонадизму у дорослих диспропорції скелету не має, можлива інволюція статевих органів і вторинних статевих ознак. Виникає вторинна аменорея.

5.3.1. Синдром виснажених яєчників (СВЯ) – первинно-оваріальна гіпофункція яєчників, має кілька синонімів: «передчасний клімакс», «передчасна менопауза» тощо. **СВЯ** – це синдромокомплекс, що включає аменорею, безпліддя, «припливи» жару до голови, підвищену пітливість тощо. Виникає у жінок молодших 37-38 р., які мали раніше нормальну менструальну і генеративну функцію. В розвитку відіграє роль багато факторів: токсикози вагітності та екстрагенітальна патологія у матері, спадковий фактор, автоімунні порушення тощо. Хворі мають правильну статуру, жіночий фенотип. Захворювання починається з аменореї або олігоопсоменореї яка продовжується від 6 міс до 3 років. Через 1-2 місяці після припинення менструацій виникають «припливи» жару, слабкість, стомлюваність, зниження працездатності. Порушення жирового обміну спостерігається дуже рідко.

При гінекологічному огляді виявляють гіпоплазію матки, зниження естрогенної реакції слизових. При рентгенологічному та УЗ обстеженні зменшення матки та яєчників. Рівень естрогенів у крові низький, а рівень ФСГ високий, ЛГ підвищений незначно, ПРЛ знижений відносно рівня у здорових жінок. Проба з кломіфеном (по 100 мкг протягом 5 днів) негативна. Введення МГ або ХГЛ не призводить до підвищення функції яєчників.

5.3.2. Вторинний гіпогонадизм у жінок виникає внаслідок недостатньої стимуляції яєчників гонадотропінами. Зниження гонадотропної функції гіпоталамо-гіпофізарної системи (ГГС) може бути самостійним (первинним) або виникати на тлі основного захворювання, яке і зумовлює клініку. У хворих спостерігається інволюція вторинних статевих ознак, виникає гіпоплазія матки й зовнішніх статевих органів. При розвитку вторинної гіпофункції яєчників у допубертатному віці вторинні статеві ознаки не розвиваються або виражені слабо.

Лабораторна діагностика: при первинній недостатності яєчників спостерігається підвищений вміст ФСГ і ЛГ (гіпергонадотропізм), рівень естрогенів в крові низький. Екскреція гонадотропінів з сечею збільшена, а естрогенів – зменшена. Вторинний гіпогонадизм супроводжується гіпогонадотропізмом – рівень ФСГ та ЛГ і естрогенів в крові і екскреція їх із сечею знижені. При проведенні рентгенодіагностики відмічається відставання «кістково-

го» віку від паспортного. При патології гіпоталамо-гіпофізарної області відповідні зміни на рентгенограмах, при офтальмологічному та неврологічному обстеженні.

Діагноз: гіпогонадізму ґрунтується на клінічних проявах та даних лабораторних досліджень.

Диференціальний діагноз слід проводити між окремими формами гіпогонадізму.

5.3.3. Ізольована гіпогонадотропна гіпофункція яєчників (ІГГЯ)

Частіше виникає у молодих жінок, хоча зустрічається нечасто. ІГГЯ може бути вродженою і набутою. У розвитку грає роль фактор спадковості, а також порушення регуляції синтезу гонадотропінів на рівні ЦНС. Певну роль грають інгібіни (гормони, які гальмують на рівні гіпофізу синтез ФСГ, а на рівні гіпоталамусу-люліберину). Основним клінічним проявом є первинна або вторинна аменорея і, як наслідок, безпліддя.

Синдром ІГГЯ слід диференціювати від вторинної гіпофункції яєчників на тлі інших ендокринних захворювань (гіпотиреоз, аденома гіпофізу, синдром Симондса-Шихана тощо). Дуже подібна клініка при **гіперпролактинемічному гіпогонадізмі**, якому властивий високий рівень пролактину і відповідні рентгенологічні зміни.

Лікування: при первинній гіпофункції яєчників лікування проводять естрогенами (синестрол, диетилстільбестрол, естрадіол дипропіонат) починаючи з 15-16 років. Естрогени спочатку приводять до прискорення росту, але потім зони росту закриваються. Після досягнення проліферативного типу піхвального мазка, проводять циклічну терапію комбінованими естроген-прогестероновими препаратами (15-16 днів призначають естрогени, а потім прогестерон по 1 мл 0.5% розчину в/м'язово), норетистероном (норколут) по 1 табл. щоденно. Після закриття зон росту проводять терапію жіночими статевими гормонами у звичайних дозах (інфекундин, бісекурин).

При вторинній гіпофункції яєчників проводять терапію основного захворювання, яке привело до аменореї – при гіперпролактинемії призначають парлодель, при аденомі гіпофізу – променеву терапію або хірургічне лікування. При дефіциті гонадотропінів вводять *менопаузальний гонадотропін* (МГ) у поєднанні з *хоріогонічним гонадотропіном людини* (ХГЛ). МГ стимулює дозрівання фолікулів, ХГЛ – викликає овуляцію. Для стимулювання овуляції використовують також похідне диетилстільбестролу – *кломіфена цитрат* (*кlostельбегід*), який стимулює синтез та секрецію гонадотропінів. Кломіфена цитрат призначають по 50-75 мг (1 табл. містить 50 мг) щоденно з 5-го дня менструації протягом 5-7 днів. При відсутності ефекту проводять повторні 3-5 курсів і дозу збільшують до 200-250 мг/день. Можна поєднувати прийом кломіфену з одноразовим введенням ХГЛ по 5 000-10 000 од на 12-14 день від початку прийому кломіфену.

Кломіфен (кlostельбегід) протипоказано призначати при злоякісних або доброякісних пухлинах, захворюванні печінки, ЦНС, вагітності, схильності до тромбоутворення.

Для підбору терапії при ІГГЯ проводять прогестеронову пробу: 1% розчин прогестерону по 1 мл в/м'язово на протязі 6 днів або нарколут 5 мг 2 рази на день упродовж 10 днів. Позитивна (менструальноподібна) реакція свідчить про достатній рівень естрогенів і можливість проведення терапії клостельбегітом (кломіфеном). Проведення терапії естроген-гестагенними препаратами (бісекурин, синфазик, тризистон тощо) показано при негативній пробі. При значному зниженні рівня гонадотропінів показано проведення терапії МГ (*пергонал-500*) у поєднанні з ХГЛ (*профазі*). Проведення її вимагає щоденного гінекологічного контролю, ефективність 70-90%. Ефективним для лікування ІГГЯ є застосування люліберину по 50-100 мкг в/м'язово протягом 10-14 днів до настання овуляції (контроль УЗД, гормональними дослідженнями).

5.3.4. Синдром склерокістозних яєчників (СКЯ, синдром Штейна-Левенталя)

СКЯ спостерігається у 1.45-2.8% гінекологічних захворювань у жінок 20-30-річного віку. Описаний Штейном і Левенталем в 1935 році.

Причини розвитку СКЯ не встановлені. Вважають, що це може бути ураження ГГС, вроджена дисфункція кори надниркових залоз, ожиріння, гіпотиреоз тощо, які призводять до порушення стероїдогенезу (синтез в яєчниках естрогенів) і розвитку оваріальної гіперандрогенії. В яєчниках спостерігається надлишкова кількість андрогенпродукуючих клітин внаслідок їх персистенції при кістозній та фіброзній атрезії фолікулів. Склеротичні зміни носять вторинний характер і зумовлені гіперандрогенією. У патогенезі грає роль і гіперпродукція надниркових андрогенів. Причиною ановуляції може бути порушення імпульсної секреції гонадоліберину, що веде до переважання секреції ЛГ над ФСГ у гіпофізі.

В яєчниках виникають множинні кісти як наслідок недозрівання яйцеклітин. Йде потовщення оболонки та стінки яєчника, посилюється синтез андрогенів, що призводить до вірилізації. Часто спостерігається інсулінорезистентність та гіперінсулінемія, які супроводжуються ожирінням. Внаслідок підвищення рівня тестостерону виникає андрогенізація: гірсутизм, вірилізація. Яєчники збільшуються в об'ємі.

Клінічні прояви СКЯ різноманітні. Часто зустрічається порушення менструального циклу від аменореї до менометрорагій, типовою є ановуляція (відсутні зміни базальної температури). Найчастішим клінічним проявом СКЯ є гірсутизм, який може супроводжуватися вугревим висипом, андрогенною алопецією. Часто у хворих ожиріння. Виділяють СКЯ центрального генезу, коли у хворих наявне поєднання гіпоталамічного синдрому (нейроендокринно-обмінна форма) з вторинним полікістозом яєчників.

Патогномонічним для синдрому СКЯ є двостороннє збільшення яєчників. При УЗД виявляють збільшення об'єму яєчників, потовщення та склерозування їхньої оболонки, кістозні утвори. Провідним методом діагностики є визначення рівня андрогенів (гіперандрогенія) та ЛГ і ФСГ (порушується циклічність їх секреції).

Диференціальний діагноз СКЯ проводять з усіма захворюваннями, у клініці яких є прояви, зумовлені гіперандрогенією.

Лікування СКЯ проводять консервативним та хірургічним методами. Мета лікування – зниження ступеня гіперандрогенії і відновлення овуляції (репродуктивної здатності).

Консервативне лікування СКЯ проводиться естроген-гестагенними препаратами (бісекурин, нон-оволон, овідон, регевідон тощо). Вказані препарати зменшують рівень ЛГ, що призводить до зменшення синтезу андрогенів і, як наслідок, відновлення активності циклічних центрів гіпоталамусу, зменшення гірсутизму. Проводять 5-6 курсів лікування по 1 табл. на день з 5-го до 25-го дня менструального циклу. Можна проводити лікування «чистими» гестагенами – нарколут по 5-10 мг, дуфастон по 20 мг за день з 16-го до 25 дня циклу, тривалість лікування 2-6 міс., а потім призначити естроген-гестагенні препарати. Особливо показано застосування «чистих» гестагенів при гіперплазії ендометрію. Деколи починають лікувати СКЯ з призначення *мікрофоліну* по 0.05 мг курсами по 21 день. Після 2-3 курсів переходять до комбінованих естроген-гестагенних препаратів – бісекурін, ноноволон, ригевідон, овідон у дозі ¼ таблетки на протязі кількох років.

Ефективним є застосування *кломіфена цитрату*, який має антиестрогенну дію. Лікування починають з 50 мг/д протягом 5-10 днів, починаючи з 5-го дня циклу. При відсутності ефекту дозу підвищують до 200-250 мг/д, 3-6 курсів. При недостатній ефективності кломіфену його можна комбінувати з введенням ХГЛ 3000-6000 од в/м'язово одноразово у період можливої овуляції. Ефективність відновлення овуляцій 70 – 86%, відновлення фертильності 40-60%.

Використовують для лікування також *андрокур* (ципротерона ацетат, похідне гідрооксипрогестерону), який має виражену антиандрогенну, гестагенну та антигонадотропну дію. Андрокур застосовують в дозі 50-100 мг/д з 5-го до 14 дня циклу в комбінації з естрогенами (мікрофоліном по 0.05 мг/д) з 5-го до 25-го дня циклу. Після отримання позитивного результату (відновлення овуляції, зменшення шкірних проявів (гірсутизму, вугрів, алопеції) переходять на підтримуючу терапію. З цією метою застосовують препарат *діане - 35*, який містить 0.05 мг естрадіолу і 2 мг андрокуру, по 1 табл. з 5-го до 25-го дня циклу протягом 6 місяців.

Антиандрогенну дію має *верошпірон*, який призначають в дозі 50-300 мг/д з 5-го до 25-го дня циклу. Тривалість лікування не менше 5 міс. При наявності гіперпролактинемії можна застосовувати *парлодел* в комбінації з кломіфеном.

Хірургічне лікування показане при неефективності консервативного протягом 6-12 міс. Проводять клиноподібну резекцію яєчника або видалення гіперплазованої центральної частини мозкового шару з збереженням коркового, пункцією або надсіканням фолікулярних кіст за типом демедуляції. Відновлення овуляції у 96%, а фертильності понад 70%. Ефект лікування, кращий у молодих пацієнтів, при нетривалому консервативному лікуванні.

5.4. КЛІМАКТЕРИЧНИЙ СИНДРОМ: ПРИЧИНИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

Клімакс (клімактеричний період) – фізіологічний стан організму в якому спостерігається перехід від репродуктивного періоду до менопаузи. Зумовлений віковою перебудовою центрів ЦНС і гіпоталамусу, яка призводить до порушення циклічності і інтенсивності секреції гонадотропних гормонів гіпофізу і, як наслідок, до згасання функції статевих залоз.

Клімактеричний синдром (КС) – патологічний симптомокомплекс, який ускладнює природний перебіг клімаксу і проявляється нейропсихічними, обмінно-ендокринними і вегетативними порушеннями. КС спостерігається у 40% жінок і 10% чоловіків.

5.4.1. Клімакс у жінок

Жіночий клімакс проявляється порушенням менструального циклу й припиненням менструацій. Розвивається у віці 45-55 років. Клімакс, який виникає до 40 років називають передчасним, а після 55 років – пізнім.

Виділяють такі фази клімаксу:

- *пременопауза* – порушення менструального циклу, ановуляторні цикли, можливі мено- метрорагії, тривалість 1-5 років;
- *менопауза* – період повного припинення менструацій. Гормональна активність гонад зберігається, тривалість 3-5 років;
- *постменопауза* – припинення гормональної активності яєчників і вікова інволюція статевих органів.

Етіопатогенез: клімакс є наслідком вікової інволюційної перебудови гіпоталамічних центрів, яка веде до порушення циклічної і кількісної продукції гонадотропних гормонів, гормонів яєчників, дозрівання фолікулів, припинення овуляції і репродуктивної здатності жінки. У менопаузі спостерігається постійно висока секреція гонадотропінів і низька секреція естрогенів (гіпергонадотропний гіпогонадизм).

Причинами настання передчасного клімаксу і КС можуть бути тривалі негативні емоції, тривала лактація, пухлини гіпофізу, часті пологи та аборти, недостатнє харчування, хронічні інфекції, тривале розумове перенапруження, а також фізичні і психічні травми. Клімактеричний синдром, як вважають, розвивається внаслідок зниження адаптаційних можливостей гіпоталамусу до змінених умов функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи. Функціональна неповноцінність вищих регуляторних центрів призводить до збудження симпатико-адреналової системи і проявляється «припливами», пітливістю, дратівливістю та іншими симптомами. Одним із факторів виникнення вегето-судинних реакцій є зниження вмісту дофаміну у гіпоталамусі.

У пременопаузі спостерігаються ановуляторні цикли. Секреція естрогенів знижується і зменшується гальмівний вплив естрогенів на гіпоталамус і гіпофіз, внаслідок чого підвищується секреція гонадотропінів. В період ме-

нопаузи менструації припиняються, однак зберігається гіперестрогенія, яка поступово переходить в гіпоестрогенію. Дефіцит естрогенів у період постменопаузи призводить до інволюційних змін у матці, піхві, яєчниках. Недостатність естрогенів є також однією з причин виникнення остеопорозу у жінок. Внаслідок дисбалансу естрогенів і андрогенів (які продовжують продукуватися у яєчниках) можуть виникнути симптоми гіперандрогенії (огрубіння голосу, облісіння, ріст волосся на обличчі, підвищення лібідо тощо).

Класифікація КС (за Вихляєвим Є.М., 1966 р.)

КС розрізняють за формою та важкістю перебігу:

- легкий перебіг – загальний стан не порушений, працездатність збережена, кількість «припливів» незначна (до 10 на добу);
- середньої важкості – багато різноманітних симптомів, зниження працездатності, погіршення самопочуття, кількість припливів 10-20 на добу;
- важкий перебіг – кількість «припливів» більше 20 на добу, різко знижена працездатність, глибокі нейровегетативні зрушення, клімактерична кардіопатія, артеріальна гіпертензія тощо.

За формою виділяють:

- типова (неускладнена) форма – симптоми КС з'являються в період пременопаузи або на початку менопаузи;
- ускладнена форма – клінічний перебіг КС поєднується з гіпертонічною хворобою та гіпоталамічними порушеннями;
- атипова форма – спостерігаються симпато-адреналові кризи, бронхіальна астма, клімактерична міокардіодистрофія.

Клінка: скарги у хворих на КС зумовлені вегетативно-нервовими та психо-невротичними розладами. Вони мають різноманітний характер. Властивими для КС є «припливи» відчуття жару до верхньої половини тулуба, обличчя, почервоніння, пітливість. Вони супроводжуються серцебиттям, головокружінням, болями в області серця, тощо. Тривалість «припливів» від кількох секунд до 2-3 хвилин, частота до 20 і більше за добу. Часто вестибулярні розлади: шум у вухах, порушення рівноваги, нудота. Деколи виникають парестезії, оніміння кінцівок, невизначені болі, зниження чутливості, які бувають частіше вночі. Часто проявом КС можуть бути *гіпоталамічні кризи*, які проявляються слабкістю, адинамією, серцебиттям з відчуттям завмирання серця, підвищенням АТ, ознобом, тремором рук і закінчуються виділенням великої кількості світлої сечі.

Нервово-психічні розлади – підвищена дратівливість або пригнічення настрою (депресія), плаксивість, безсоння, відчуття страху, зниження пам'яті. Деколи *урогенітальні розлади* (нетримання сечі, ніктурія, цисталгія). При КС хворі схильні до розвитку *ендокринної патології* (цукровий діабет, порушення функції ЩЗ – тиротоксикоз або гіпотиреоз), ожиріння. Можуть спостерігатися ациклічні тривалі маткові кровотечі, дисфункція кори надниркових залоз (гірсутний синдром), порушення електролітного обміну.

Характерним для КС є ураження серцево-судинної системи: часто виникає артеріальна гіпертензія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця. Специ-

фічним для КС є розвиток клімактеричної кардіопатії в основі якої дисгормональна міокардіодистрофія, порушення метаболізму у міокарді. Для клімактеричної кардіопатії властива кардіалгія, яка частіше з'являється у спокої, переважно вночі, супроводжується характерними «припливами», нервово-психічними розладами і резистентністю до коронарних препаратів. Вона часто супроводжується задишкою зі скаргами на відчуття «грудки» (стиснення) у горлі, необхідністю глибоких вдихів. Особливістю задишки є її демонстративність, у диханні не бере участі допоміжна мускулатура, вона знімається при переключенні уваги хворої.

Внаслідок порушення гормонального й електролітного балансу у клімактеричному періоді часто виникає *остеопороз, порушення опорно-рухового апарату: артрози, артралгії*. Внаслідок низького рівня естрогенів підвищується чутливість остеокластів до паратгормону, що призводить до деструкції кісткової речовини. Мають значення в розвитку остеопорозу малорухомість, вживання їжі, багатой на фосфор і бідної на кальцій, куріння, зловживання алкоголем, кавою. Клінічно остеопороз проявляється болями в кістках, частими переломами (які погано заживають), при звичайних фізичних навантаженнях та незначних травмах, зменшенням зросту, викривленнями хребта й болями у відповідному відділі, артрозами. На рентгенограмах – розрідження кісткової структури.

Діагноз і диференціальний діагноз: ґрунтується на типових клінічних проявах («припливи» тощо), порушенні менструального циклу з настанням менопаузи.

Диференціальний діагноз слід проводити із захворюваннями ЩЗ (гіпотиреоз, тиротоксикоз), неврастенією, захворюваннями серцево-судинної системи (ІХС, гіпертонічна хвороба тощо). При діагностиці ІХС важливим компонентом є проведення велоергометричної проби.

Лікування: основою лікування КС є раціональний режим праці, відпочинку, харчування. Призначають білково-рослинну дієту, багату на вітаміни, мінеральні речовини (кальцій), і виключають продукти, які збуджують нервову систему (чай, кава, алкоголь тощо), продукти, багаті на жири. Застосовують фізіотерапевтичні засоби: гальванічний комірць з новокаїном, водні процедури, ЛФК.

Широко використовують препарати седативної дії: настоянку валеріани, пустирника, хмелю, глоду, піона тощо, мікстуру Кватера, краплі Зеленіна, корвалол, корвалдин; транквілізатори: сібазон, нозепам, тазепам; препарати, що містять алколоїди беладонни: белоїд, белатамінал, беласпон; алкалоїди раувольфії: резерпін, рауседил. При виражених проявах неврозу застосовують нейрорептики (аміназин), антидепресанти (амітриптілін). Для зменшення АТ, серцебиття призначають β-адреноблокатори (анаприлін), антагоністи кальцієвих каналів (нефедипін, корінфар). Позитивний ефект дає застосування препаратів, які покращують обмінні процеси та кровообіг в головному мозку: ноотропи (пірацетам, аміналон), кавінтон, танакан, серміон, цинаризин. Призначають також гомеопатичні препарати: клімадинон, клімактоплан, ременс тощо.

При виражених проявах КС застосовують гормонотерапію естрогенами і гестагенами, деколи - комбінацію жіночих і чоловічих статевих гормонів. При збережених менструаціях (пременопауза) призначають препарати прогестерону: прогестерон 1% по 1 мл в/м'язово щоденно протягом 6 днів, починаючи з 8 дня очікуваної менструації, оксипрогестерона капронат 12.5% 1-2 мл в/м'язово 1 раз на місяць за 11 днів до менструації. Норетистерон (норколут) призначають по 5 мг (1 таблетка) на добу. Лікування проводять кілька місяців.

При дефіциті естрогенів застосовують препарати естрогенів: естрадіола дипропіонат 1мл 0.1% розчину 1 раз на 3-5 днів в/м'язово, етинілестрадіол (мікрофоллін) по 1 табл. (0.05 мг) 1-2 рази на день 2-3 тижні. Доцільно використовувати «дивигель» – гель, який містить естрадіол, що всмоктується через шкіру, пластрин «Клімара» (вивільнює 0.05-0.2 мг естрадіолу на день).

Комбіновані естроген-гестагенні препарати (бісекурин, овідон, ригевідон, які використовують у дозі $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{6}$ контрацептивної дози, нон-оволон, дивина, дивитрен, клімонорм, клімен) по 1 табл. протягом 21 дня починаючи з 5 дня менструації. Тривалість лікування 4-6 місяців.

Застосування комбінованих естроген-прогестинових препаратів протипоказано при розладах печінки, мастопатіях, злоякісних пухлинах статевих органів і молочної залози, ендометриозі, гіпертонічній хворобі, тромбозах тощо. У жінок, які палять, застосування цих препаратів може викликати нагрубання молочних залоз, диспептичні явища, мігреноподібні болі тощо.

Комбінацію естрогенів і андрогенів застосовують у співвідношенні 1: 100 або 1: 50. В/м'язово вводять 0.5 мг естриолу дипропіонату і 25 мг тестостерону пропіонату 1 раз на тиждень. Амбосекс (0.004 мг етинілестрадіолу і 4 мг метилтестостерону) застосовують по 1-2 таблетки на день сублінгвально або 1 мл в/м'язово 1 раз за місяць. Лікування комбінованими препаратами позитивно впливає на кальцієвий обмін й попереджує розвиток остеопорозу.

5.4.2. Клімакс у чоловіків

Клімакс у чоловіків настає у віці 45-60 років. Поняття «чоловічий клімакс» нині дискутується й визнається не всіма вченими, які пропонують застосовувати терміни «синдром часткового дефіциту андрогенів», «андропенічний синдром», «андропенічні розлади». У 10% чоловіків виникає клімактеричний невроз – стан організму, зумовлений патологічними віковими змінами в центрах гіпоталамусу, що проявляється серцево-судинними, нервово-психічними, сечостатевими і ендокринними порушеннями.

Етіопатогенез клімаксу пов'язаний з віковою перебудовою в системі гіпоталамус-гіпофіз-гонади з зниженням функції статевих залоз: рівень тестостерону та дегідроепіандростерону зменшується і порушується ритмічність секреції, рівень гонадотропінів зростає. Вказані зміни призводять до порушення функціонального стану серцево-судинної системи, аденоми та раку простати, порушення психіки тощо. Клімакс у чоловіків настає пізніше і повільніше. Для нього властиво зменшення статевої потенції, лібідо частіше послаблюється (деколи зростає), сперматогенез можливий до глибокої старості.

Клініка: клімактеричний невроз у чоловіків є менш виразним і проявляється змінами серцево-судинної системи («припливи» жару до голови, болі у серці на тлі «припливів», пароксизми тахікардії, артеріальна гіпертензія, частіше транзиторна), нервово-психічними розладами (лабільність психіки, зниження пам'яті, страхи та депресії, парестезії в кінцівках), змінами сечосистемної системи (зниження потенції, порушення сечовиділення, зменшення ерекції, аденома простати – частота її до 70% у чоловіків 70-річного віку). Спостерігається зменшення працездатності, фізичної сили, м'язової маси, що зумовлене як зменшенням рівня статевих гормонів, у першу чергу дегідроепіандростерону, якого в крові 60-річних чоловіків у 3 рази менше ніж у 25-річних, а також зниженням рівня СТГ, інсуліноподібного фактору росту. Психоемоційні зрушення, мабуть, є наслідком зменшення кількості циркадних ритмів секреції мелатоніну. В цьому періоді часто починають клінічно проявлятися інші захворювання ендокринної системи: цукровий діабет, гіпотиреоз тощо.

Діагноз і диференціальний діагноз встановлюють, ґрунтуючись на даних анамнезу, клініки та лабораторних даних (зниження в крові рівня тестостерону, зменшення екскреції з сечею 17-КС). При проведенні диференціального діагнозу з ураженням серцево-судинної системи слід враховувати дані велоергометрії. Якщо кардіалгії не пов'язані з фізичною роботою, не купіруються нітратами, часто позитивний ефект отримують після сублінгвального прийому метилтестостерону. Аденома простати діагностується на основі клініки та УЗ-обстеження.

Лікування: важливим є раціональний режим праці, відпочинку, харчування, психотерапія. Призначають фізіотерапевтичні процедури (водолікування, ЛФК), вітаміни (А, групи В, С, Е), біостимулятори і адаптогени (женьшень, алое, елеутерококк, родіола рожева, апілак, маточне молочко, квітковий пилок тощо). Для корекції нейропсихічних зрушень використовують валеріану, аміназин, еленіум, препарати беладонни, настоянку глоду тощо. Позитивний результат отримують від застосування препарату мебікар (0.4 тричі на день, 14 дн.), фенібут (по 250-500 мг/день 4-6 тиж.), кртал (1-2 табл. тричі на день 3-4 тиж.), АТФ-лонг (20 мг тричі на день 2-4 тижні) тощо.

Гормональний дисбаланс нормалізується призначенням (при строгому контролі стану простати) чоловічих статевих гормонів: тестостерон пропіонат 10-25 мг в/м'язово 2-3 рази на тиждень – 1 міс., метилтестостерон сублінгвально по 5-10 мг 3 рази на день 1 міс. (для обох препаратів зменшення дози на половину наступного місяця), тестобромлецит по 1 табл. (1 табл. містить 5 мг метилтестостерону, 100 мг бромуралу і 50 мг лецитину) 2-3 рази за день. Позитивний ефект отримують призначаючи провірон (местеролон) по 25, 50 мг на день, який має добру андрогенну дію, при метаболізмі не утворює естрогени і не пригнічує гонадотропну функцію гіпофізу, стимулює сперматогенез та андрогензалежні органи-мішені. Провірон протипоказаний при раку простати, пухлинах печінки. При обмінних порушеннях (остеопороз, гіпотрофія м'язів тощо) показані анаболічні стероїди (феноболіл, ретаболіл тощо), протисклеротичні препарати (клофібрат, місклерон, ліпантил тощо).

5.5. ПОРУШЕННЯ СТАТЕВОЇ ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ: ПРИЧИНИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

Формування статі залежить від набору у заплідненій яйцеклітині статевих хромосом. У кожній гаметі (яйцеклітині і сперматозоїді) є 22 соматичні хромосоми і 1 статеві – X-хромосома у яйцеклітині та Y-хромосома у сперматозоїді. У заплідненій яйцеклітині (зиготі) міститься 46 хромосом – 22 пари соматичних і 2 пари статевих. При наявності у зиготі XX-хромосом розвивається жіночий організм, а при наявності XY-хромосом – чоловічий. При поділі клітин з XX-хромосомами одна з них інактивується і розміщується на периферії ядра клітини і називається *статевим хроматином (тільца Барра)*. Статевий хроматин позитивний (наявний), якщо у каріотипі не менше 2 X хромосом, і виявляється у жінок у 20-80% клітин, а у чоловіків – 0-5% клітин. Статевий хроматин дозволяє виявити невідповідність між генетичною статтю (*генотипом*) і зовнішнім виглядом (*фенотипом*).

Аномалії статевих клітин (мейозу), так і на ранніх стадіях мітотичного поділу зиготи. Деколи порушення статевих диференціювання може бути наслідком пошкодження генного складу статевих хромосом. Причиною виникнення статевих аномалій може бути мозаїцизм, який виникає внаслідок нерівномірного поділу статевих хромосом при 1-му та наступних поділах зиготи і одна частина клітин має один набір статевих хромосом, а друга – інший (у жінок 45X/47XXX, 45X/46XX, у чоловіків 45X/47XXY, 45/46XY).

Основними клінічними ознаками вродженої патології статевих розвитку (за Н.Т.Старковою, 1996 р.):

- *патологія формування гонад* – повна або однобічна їх відсутність, порушення їх диференціювання, наявність у однієї особи гонадних структур обох статей, дегенеративні зміни у гонадах, неопущення яєчок;
- *патологія формування внутрішніх геніталій* – одночасна наявність залишків мюллерової та вольфової проток, відсутність внутрішніх статевих органів, невідповідність статі гонад структурі внутрішніх органів;
- *патологія формування зовнішніх геніталій* – невідповідність їх будови генетичній та гонадній статі, статеві невизначена будова або недорозвиток зовнішніх геніталій;
- *порушення розвитку вторинних статевих ознак* – розвиток вторинних статевих ознак, що не відповідають генетичній, гонадній або паспортній (громадянській) статі, відсутність, недостатність або передчасний розвиток статевих ознак, відсутність або затримка menarche.

5.5.1. Агенезія гонад (відсутність гонад)

Причиною є відсутність однієї статевих хромосом або її пошкодження в ембріональному періоді. Внаслідок переважання жіночої хромосоми із мюл-

лерових ходів розвивається матка, труби, піхва та формуються зовнішні геніталії за жіночим типом.

При «чистій» агенезії гонад без соматичних вад каріотип 45X0, однак можливі й варіанти з каріотипом 46ХУ. 46ХХ. Гонади відсутні (на їхньому місці сполучнотканинні тяжі), матка, труби, піхва, зовнішні геніталії недорозвинуті. Вторинні статеві ознаки відсутні. Первинне безпліддя. Зріст високий, євнухоїдного типу, диференціювання скелету відстає незначно. Можливе як ожиріння, так і виснаження.

Лікування проводиться естроген-прогестиновими препаратами з косметичною метою (попередження євнуїдності, фемінізація) та попередження гіпоталамічних порушень.

При агенезії (дисгенезії гонад) з соматичними вадами та низькорослістю (синдром Шерешевського-Тернера) каріотип 45X0, деколи спостерігається мозаїцизм – 45X/46ХХ, 45X/46ХУ, структурні дефекти Х- хромосоми. Зустрічається 1:3000 народжених дівчаток. Зумовлений аномалією статевих хромосом – нерозходженням їх у процесі мейозу у батьків: замість власних жіночому організму ХХ-хромосом наявна тільки одна Х- хромосома. Аномалія статевих хромосом призводить до порушення статевого диференціювання. Відсутність однієї Х- хромосоми веде до порушення внутрішньоутробного розвитку статевих залоз: гонади часто відсутні, при мозаїчних варіантах – недорозвинуті (дисгенетичні).

Клініка: хворі низького зросту (нижче 150 см), пропорційної будови тіла (98%). Відставання у зрості найбільш вираженим стає у період пубертату. Ознак фемінізації в пубертаті не настає. Характерний зовнішній вид хворих: вушні раковини розміщені низько, деформовані (46%), шия коротка (гіпоплазія С₁ і С₂ хребців), низький ріст волосся на шиї (57%), часто шкірна складка від голови до плечей (48%), що надає хворому вид сфінкса. На шкірі пігментні плями, вітіліго (35%). Часто інші аномалії скелету: широка грудна клітка (75%) з вдавленням частини грудини, широка відстань між сосками (74%), високе тверде небо (56%), укорочення ІV і V п'ястих кісток, синдактилія (46%), помірний остеопороз. При обстеженні виявляють вади серця (незарощення міжшлуночкової перегородки і боталової протоки, коарктація аорти), вади розвитку нирок (гіпоплазія або підковоподібна нирка, подвоєння лоханок), вади очей (птоз, дальтонізм, косоокість). Вторинні статеві ознаки розвинуті слабо, молочні залози відсутні, зовнішні статеві органи недорозвинуті. Внутрішні статеві органи недорозвинуті – рудиментарні матка і труби, вузька піхва, яєчники не визначаються. При наявності каріотипу 45X/46ХУ виникають явища вірилізації (гіпертрофія клітора, гірсутизм тощо). Деколи зниження інтелекту, зниження толерантності до глюкози.

Лабораторне дослідження: в крові підвищений рівень гонадотропінів, низький – естрогенів. Рівень СТГ у таких хворих нормальний або навіть підвищений, що вказує на резистентність до нього периферичних тканин. Для визначення генетичної статі визначають статевий хроматин і каріотип. При каріотипові 45X або 45X /46ХУ статевий хроматин негативний. При рентгенологічному дослідженні виявляють гіпертрофічний остеопороз з кістоподі-

бними дефектами у кістках. Аномалії розвитку кісток кистей, колінних суглобів, хребта (деформація променевоzap'ясного суглобу за типом Маделунга тощо). Кістковий вік відстає від паспортного на 3-3.5 роки. При рентгенологічному або ультразвуковому дослідженні виявляють атрофію матки, яєчників.

Діагноз і диференціальний діагноз: критеріями діагнозу є низький зріст, виражений інфантилізм, характерний зовнішній вигляд, дані додаткових досліджень, у першу чергу визначення каріотипу. Диференціальний діагноз слід проводити з іншими станами, які супроводжуються низькорослістю та порушенням статевих розвитку.

Лікування направлене на збільшення зросту й фемінізацію хворих і проводиться як при первинному гіпогонадізмі.

5.5.2. Синдром Клайнфельтера (дисгенезія сім'яних каналців)

Діагностується у пубертатному періоді. Частота захворювання 1:500 - 1:700, а серед чоловіків, що страждають безпліддям - 1:9. Захворювання зумовлене аномалією статевих хромосом, яка призводить до порушення сперматогенезу. Описана Клайнфельтером в 1942 році.

Патогенез: хромосомна вроджена патологія статевих розвитку – каріотип 47XXY; 48XXXXY; 49XXXXXY; 46XY/47XXY. В ембріональному періоді йде формування чоловічих статевих органів, але в пубертаті виникають дегенеративні зміни у яєчках – гіаліноз сім'яних каналців, дегенерація гермінативних елементів яєчок. Внаслідок недостатньої секреції тестостерону розвивається евнухоїдна статура, слабкий розвиток вторинних статевих ознак.

Клініка: хворі частіше високого зросту, евнухоїдної статури. Більш ніж у 50% справжня гінекомастія. Помірний гіпогонадізм. Статеві залози чоловічі, статевий член, калитка розвинуті нормально. Яєчка у калитці, деколи у паховому каналі. Вторинні статеві ознаки слабо розвинуті, оволосіння за жіночим типом. Інтелект часто знижений, ступінь зниження пропорційна кількості X- хромосом у каріотипі – при 48 XXXXY часто виразна розумова відсталість.

Діагноз: встановлюється у пубертатному періоді на основі клініки. При лабораторному дослідженні рівень ФСГ, ЛГ, СТГ в крові підвищений, рівень тестостерону – знижений. Екскреція тестостерону з сечею знижена, а естрогенів – часто підвищена. В еякуляті азооспермія. Статевий хроматин позитивний. Каріотип 47XXY. При мозаїцизмі хроматин може бути негативним або позитивним. На рентгенографії виявляють затримку диференціювання скелету.

Диференціальний діагноз проводять з іншими формами гіпогонадізму. При гінекомастії проводять диференціальний діагноз із пубертатною гінекомастією, несправжньою гінекомастією – в обстежуваних фізичний та статевий розвиток нормальний, статевий хроматин відсутній, каріотип 46XY.

Лікування: замісна терапія андрогенами (тестенат, сустенон-250) проводиться тільки у випадку виникнення імпотенції. Оскільки чутливість до андрогенів знижена, то їх застосовують в більших дозах або комбінують з ХГЛ.

5.5.3. Синдром 47XYY – хворі добре фізично розвинуті, підвищено агресивні. Гіпоплазія яєчок при нормальному статевому члені, недостатнє оволошіння, на лоні за жіночим типом, євнухоїдизм, неплідність.

5.5.4. Синдром тестикулярної фемінізації (синдром Морріса, несправжній чоловічий гермафродитизм у осіб з жіночими зовнішніми геніталіями). Захворювання зумовлене спадковою нечутливістю периферичних тканин до андрогенів в осіб з генетичною чоловічою статтю, що призводить до розвитку жіночого фенотипу. Описаний Моррісом у 1953 році.

Етіологія, патогенез: причина захворювання – генетична мутація, яка передається спадково за рецесивно-автосомним типом від жінок. В основі патології нечутливість периферичних тканин до дії андрогенів при збереженій чутливості до естрогенів. В ембріональному періоді не проявляється маскулінізуюча дія андрогенів (розвиток вольфової протоки, з якого утворюються придатки яєчка та сім'яні канальці, атрофія мюллерової протоки, з якої утворюються маткові труби і купол вагіни) і зовнішні статеві органи формуються за жіночим типом. Внаслідок підвищеної секреції естрогенів у пубертаті чіткі ознаки фемінізації при відсутності вторинного оволошіння (нечутливість до андрогенів).

Клініка: будова і пропорції тіла жіночі. Молочні залози розвинуті добре. Оволошіння на лоні і під пахвами відсутнє. Зовнішні статеві органи розвинуті за жіночим типом, гіпоплазія малих статевих губ, піхва коротка, сліпа, яєчники відсутні. Аменорея. Психосексуальна орієнтація жіноча. Деколи спостерігається неповна форма синдрому тестикулярної фемінізації – фенотип жіночий, аменорея (матка і яєчники відсутні), незначне оволошіння на лоні і під пахвами, гіпертрофія клітора.

Лабораторна діагностика: екскреція естрогенів і 17-КС з сечею в нормі. Вміст тестостерону в крові по чоловічому типу. Каріотип 46XY. Статевий хроматин відсутній. При рентгенологічній і ультразвуковій діагностиці матка і яєчники відсутні. При обстеженні можна виявити яєчка, які розміщені у товщині статевих губ, паховому каналі або черевній порожнині.

Діагноз: встановлюють на основі жіночого фенотипу при відсутності матки і яєчників, каріотипі 46XY, відсутності статевого хроматину.

Диференціальний діагноз:

- *Синдром Маєра-Рокитанського-Кюстнера (вроджена аплазія піхви і матки)* – фенотип жіночий, первинна аменорея, матка і яєчники відсутні, піхва укорочена, однак наявне статеве оволошіння, каріотип 46XX. Діагностується в пубертатному періоді в зв'язку з аменореєю при нормальному розвитку зовнішніх статевих органів. Часто поєднується з іншими вадами розвитку.

- *адреногенітальний синдром (вроджена гіперплазія кори надниркових залоз)* – розвиток зовнішніх статевих органів інтерсексуальний, фенотип жіночий, позитивний статевий хроматин, каріотип 46XX. Екскреція 17-КС із сечею різко підвищена, дексаметазоновий тест (проба Ліддля) позитивна.

Лікування: за показаннями пластика вагіни, резекція клітора. В допубертатному і пубертатному періоді проводять вентрофіксацію яєчок, однак, враховуючи можливість малігнізації, яєчка після 20-річного віку видаляють з наступною довічною замісною терапією естрогенами.

5.5.5. Синдром трисомії - X. Зустрічається з частотою 1:700-1:800 новонароджених дівчаток. Описаний Джекобсом в 1959 році. Захворювання зумовлене наявністю у жінок трьох X-хромосом.

Клініка: у більшості хворих нормальний менструальний цикл, здатність до дітонародження, однак у частини можливий розвиток вторинної аменореї, передчасного клімаксу. Властиво деяке зниження інтелекту. Часто трисомія-X поєднується з шизофренією, схильністю до епілепсії. Деколи можуть бути ураження очей: атрофія зорового нерву, хоріоретиніт, однобічне помутніння рогівки.

При наявності мозаїцизму 45X/47XXX клініка захворювання як при синдромі Шерешевського-Тернера.

Діагноз встановлюють на основі наявності 2-х і більше хроматинових тілець при дослідженні статевих хроматинів. Каріотип 47XXX, можливий мозаїцизм – 46XX/47XXX, 46XX/47XXX/48XXXX.

Лікування: при недостатності яєчників проводять циклічну терапію естроген-гестагенними препаратами (бісекурин, норетистерон).

5.5.6. Гермафродитизм. Справжній гермафродитизм – захворювання, коли у хворого наявні як яєчка так і яєчники. Зустрічається дуже рідко.

Причини захворювання невідомі. Спостерігається одночасний розвиток як чоловічих так і жіночих статевих органів, що пов'язано з мозаїцизмом 46XX/46XY. Комбінація розміщення тестикулярної і яєчкової тканини може бути різною – поєднання з двох сторін тестикулярної і яєчкової тканини (двосторонній овотестис), яєчко з одного боку, а яєчник з другого.

Клініка: в період пубертату переважає фемінізація, pojawiaються менструації. Зовнішні статеві органи недорозвинуті: недорозвинутий статевий член (з гіпоспадією і калиткою з опущеним яєчком) і недорозвинута піхва, що відкривається окремо на промежині тощо. Психосексуальна орієнтація залежить від статевих виховання.

Діагноз встановлюють на основі клініки, біопсії гонад, дослідження хромосомного комплексу (каріотип 46XX/46XY).

Диференціальний діагноз:

- *несправжній жіночий гермафродитизм* частіше зумовлений вродженою дисфункцією кори надниркових залоз, рідше при вірилізуючих пухлинах яєчників або у зростаючого плоду при вживанні вагітними андрогенних препаратів. Йому властиво наявність тільки яєчників, розвиток вірильного синдрому, підвищення екскреції із сечею 17-КС;

- *несправжній чоловічий гермафродитизм* характеризується наявністю тільки яєчок, інтерсексуальним розвитком зовнішніх статевих органів, відсутністю статевих хроматинів, каріотипом 46XY.

Лікування: проводиться хірургічна корекція статі в залежності від функціональної переваги чоловічої або жіночої статевої системи і психосексуальної направленості.

5.5.7. Синдром неповної маскулінізації: виникає внаслідок недостатньої андрогенної активності яєчок в ембріогенезі і пубертаті. Можливе зниження чутливості тканин – «мішеней» до андрогенів.

Клініка: властиве розміщення яєчок в паховому каналі, деколи у виході з нього. Внутрішні статеві органи чоловічі. Зовнішні статеві органи бісексуальні з відхиленнями, як у чоловічий, так і у жіночий бік. Статевий член недорозвинутий, уретра відкривається в уrogenітальному синусі, наявний різного ступеню розвитку «сліпий» піхвовий відросток. За ступенем андрогенізації виділяють 2 типи синдрому:

- *євнухоїдний тип* – хворі високого зросту, статура євнухоїдна, будова геніталій ближча до жіночої (внаслідок цього при народженні часто встановлюють жіночу стать). В пубертатному періоді можлива вірилізація, тип овоłosіння жіночий, молочні залози не розвинуті;

- *андроїдний тип* – розвиток геніталій ближча до чоловічого типу (при народженні частіше встановлюють чоловічу стать). В пубертаті чоловічі статеві ознаки розвиваються недостатньо (явища гіпогонадізму).

Лікування: проводиться хірургічна корекція статі, вибір якої залежить від вираженості маскулінізації статевих органів та андрогенпродукуючої здатності яєчок. Частіше проводиться корекція в чоловічу сторону, оскільки яєчка знаходяться у паховому каналі.

5.6. ПОРУШЕННЯ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ: ПЕРЕДЧАСНИЙ СТАТЕВИЙ РОЗВИТОК, ЗАТРИМКА СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ – ПРИЧИНИ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА, ДИФЕРЕНЦІАЛЬНИЙ ДІАГНОЗ, ЛІКУВАННЯ

5.6.1. Синдром передчасного статевого розвитку

Передчасний статеви́й розвиток (ПСР, pubertas praecox) – це поява вторинних статевих ознак (а деколи і статева зрілість) у дівчаток до 8-річного віку, а у хлопчиків – до 9-річного віку. ПСР може бути справжнім і несправжнім.

Класифікація ПСР

А. Справжній ПСР (формування вторинних статевих ознак зумовлене активацією гіпоталамусу та гіперсекрецією гонадотропних гормонів, відповідає генетичній та гонадній статі):

- Ідіопатичний ПСР
- ПСР внаслідок патології ЦНС: пухлини (пінеалома, краніофарингіома, гліома, гамартома тощо); гідроцефалія; черепно-мозкова травма; інфекційне ураження ЦНС (менінгіти, енцефаліти);
- ПСР внаслідок гормонально активних пухлин гіпоталамусу та гіпофізу.

Б. Неспражній ПСР (розвиток вторинних статевих ознак викликаний іншими причинами, не залежить від секреції гонадоліберинів, може бути як ізо-, так і гетеросексуальним, як правило, незавершений).

1. ПСР у дівчаток

- Захворювання яєчників:

а) гранульозоклітинна пухлина – у 30% випадків пухлина злоякісна, власний високий рівень естрогенів, низький рівень ФСГ і ЛГ; маткові кровотечі, лобкове оволосіння відсутнє, молочні залози не розвиваються;

б) лютеома: високий рівень естрогенів і прогестерону у крові;

в) фолікулярна кіста яєчника: естрогенсекретуюча пухлина, нециклічні менструації, часто у дівчаток, які народились недоношеними;

- фемінізуюча (естрогенсекретуюча) пухлина надниркових залоз;
- андрогенсекретуючі пухлини яєчників та надниркових залоз;
- гіперплазія сітчастої зони кори надниркових залоз (АГС);
- ятрогенний ПСР (прийом андрогенів, стероїдних анаболіків, гонадотропних гормонів).

- Неповний ПСР: передчасне телеархе, передчасне адренархе.

2. ПСР у хлопчиків:

- вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (АГС);
- андрогенпродукуючі пухлини надниркових залоз;
- андрогенсекретуючі пухлини яєчок: лейдигома (секретує тестостерон, доброякісна), рідше аренобластоми, сертоліоми;
- сімейний тестостероновий токсикоз (незалежне від гонадотропінів передчасне дозрівання клітин Лейдіга, клітин Сертолі і сперматогенних клітин).

3. Причини ПСР, спільні для дівчаток і хлопчиків:

- синдром МакКьюна-Олбрайта – властива тріада: світло-коричнева плямиста пігментація шкіри, поліоссальна фіброзна остеодисплазія, ПСР (частіше у дівчаток);
- первинний гіпотиреоз (синдром Ван-Віка – Громбаха).

ПСР у хлопчиків характеризується появою статевих ознак у віці менше 10 р., він правильний і послідовний, але прискорений. У дітей спочатку прискорений фізичний та статевий розвиток, однак згодом внаслідок передчасного окостеніння він припиняється і діти частіше низькорослі. Ідіопатичний ПСР визначається при відсутності клінічних ознак патологічних станів, які можуть викликати ПСР. При несправжньому ПСР спостерігаються ознаки патології, найчастіше андрогенпродукуючих пухлин, ріст статевого члену та поява вторинних статевих ознак без збільшення розмірів яєчок і відсутність сперматогенезу.

У дівчаток справжній ПСР характеризується збільшенням молочних залоз, оволосінням лобка та пахвових ямок і менархе. Він зумовлений імпульсною секрецією гонадоліберину та гонадотропінів. Термін від початку проявів вторинних статевих ознак до менархе 0.5 - 1 рік (норма 1.5-2 роки). При несправжньому ПСР спостерігається лише телеархе або адренархе без приско-

рення росту і менархе. При андрогенсекретуючих пухлинах наявні симптоми гіперандрогенізації.

Для діагностики та диференціального діагнозу ПСР проводять визначення рівня гормонів гіпофізу, статевих залоз, УЗД надниркових залоз, геніталіїв, КТ або МРТ для пошуку пухлин.

Лікування: мета лікування справжнього ПСР – пригнічення імпульсної секреції ЛГ і ФСГ. Для цього використовують синтетичні аналоги гонадотропінів, які при постійному введенні пригнічують імпульсну секрецію ЛГ і ФСГ:

1. деслорелін, 4 мг/кг, в/м'язово, на ніч;
2. бусерелін, аерозоль інтраназально, 1800 мг/день, ранком і ввечері;
3. лейпрореліна ацетат, 300 мкг/кг, в/м'язово 1 раз на 28 днів;
4. триптореліна ацетат, 60-100 мкг/кг, в/м'язово 1 раз на 28 днів;

Курс лікування 1-3 роки, припиняють в 11-12 років.

Використовують для лікування також *андрофарм*, *андрокур* (ципротерона ацетат, похідне гідроксипрогестерону), який має виразну антиандрогенну, гестагенну та антигонадотропну дію. Андрокур застосовують у дозі 50-100 мг/д.

Антиандрогенну дію має *верошпірон*, який призначають в дозі 50- 300 мг/д.

У дівчаток, якщо метою лікування є припинення менструації, застосовують медроксипрогестерона ацетат по 20-30 мг/д перорально або 100-200 мг в/м'язово 1 раз на 2 тижні.

При наявності пухлин (ЦНС, надниркових залоз, статевих залоз) проводять їхнє лікування. При несправжньому ПСД внаслідок іншої ендокринної патології проводиться лікування основного захворювання.

5.6.2. Затримка статевого розвитку

Затримка статевого розвитку (ЗСР) – це відсутність ознак статевого дозрівання у хлопчиків після 14 р., а у дівчаток - відсутність телеархе в 13 р., і менархе – у 15 р. (якщо статевий розвиток своєчасний, але менструацій протягом 5 р. не наступає говорять про ізольовну затримку менархе).

Причини ЗСР можуть бути: первинний гіпогонадізм (гіпергонадотропний), набута недостатність статевих залоз (яєчників або яєчок), хвороби гіпоталамо-гіпофізарної зони з порушенням утворення гонадотропінів. Багато *хронічних соматичних захворювань* може призвести до затримки фізичного (росту, дозрівання скелету) і статевого розвитку: муковісцидоз, целиакія, бронхіальна астма, вроджені вади серця, хронічна ниркова недостатність, хронічні неспецифічні захворювання легень, хронічні запальні процеси у кишечнику – синдром мальабсорбції, хронічні гепатити, нефрит, захворювання системи крові, глистна інвазія, гіповітаміноз тощо, порушення функції ендокринних залоз (цукровий діабет), фізичне та психоемоційне перевтомлення, недостатнє і незбалансоване харчування.

5.6.3. Затримка статевого розвитку у хлопчиків (pubertas tarda). Діагноз ЗСР можна ставити, коли всі (або більшість) ознак пубертатного розвитку

ку виходять за нижню межу вікової норми більше як на М -2 σ або знаходяться нижче 3-ї перцентилі норми для даного віку.

Можлива конституційна затримка росту і статевого розвитку, яка є варіантом норми. Вона зумовлена запізненням активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. *Синдром несправжньої адипозогенітальної дистрофії* спостерігають у підлітків при ожирінні. Виникає несправжня гінекомастія, можливий евнухїдизм.

Важливим для встановлення діагнозу ЗСР є як клінічне обстеження, дані рентгенологічного та лабораторного дослідження. Кістковий вік є індикатором гармонічності біологічного дозрівання підлітків. В нормі у хлопчиків яєчка починають збільшуватися при кістковому віці 11-12 р., лобкове оволодіння з'являється в 13 років. Інформативним в діагностиці ЗСР є визначення рівня гормонів – тестостерону, ФСГ, ЛГ та проведення діагностичних проб з ХГЛ.

Орієнтовні критерії встановлення діагнозу конституційної ЗСР:

- позитивний сімейний анамнез;
- відсутність вад статевого розвитку;
- поєднання ступеня статевого розвитку з затримкою росту й кісткового дозрівання;
- об'єм яєчок відповідає 11-12 - річному віку;
- відсутність патології на рентгенограмах черепа;
- низький рівень тестостерону, ЛГ і ФСГ в крові;
- позитивна проба з ХГЛ;
- підвищення рівня гонадотропінів в нічний час.

Диференціальний діагноз проводять з іншими захворюваннями з синдромом гіпогонадізму.

Лікування: при наявності ознак гіпогонадізму проводиться лікування статевими гормонами, методика лікування описана в розділі гіпогонадізм. Обов'язковим є проведення лікування супутньої патології.

При конституційній ЗСР проводиться загальноукріплююча терапія, препарати цинку (цинку сульфат по 0.005 двічі на день 1 міс., 3 курси з інтервалом 1 міс.), вітамінотерапія, ЛФК. Оскільки у частини підлітків може формуватися синдром власної неповноцінності, фізичної ущербності, обов'язковою є психотерапія, щоб не допустити цих психоемоційних порушень. При наявності таких психоемоційних порушень доцільно провести короткі курси гормонотерапії (до 3 міс.) андрогенними препаратами, які прискорять статевий розвиток, рост та збільшать фізичну силу.

5.6.4. Затримка статевого розвитку у дівчаток. Система гормональної регуляції статевого розвитку жіночого організму дуже складна. Умовно виділяють 4 основні координуючі ланки: ЦНС, гіпоталамус, гіпофіз, яєчники. Порушення взаємозв'язку між ними призводить до затримки статевого розвитку або, при виразному ступеню, до оваріальної дисфункції, а випадіння будь-якої ланки гормональної регуляції призводить до гіпогонадізму. Для встановлення діагнозу ЗСР необхідно визначити критерії норми. Вторинні статеві

ознаки скорочено позначають: Ма – молочні залози, Р - лобкове овоłosіння, Ах – підпахвове овоłosіння, Ме – менструації. Р₀, Ах₀, Ма₀ – відсутнє овоłosіння і молочні залози; Р₁, Ма₁ – початкове овоłosіння лобка і первинне збільшення молочних залоз, і так далі до повної статевої зрілості – Р₃, Ах₃, Ма₃, Ме (+).

Основним клінічним критерієм ЗСР є недорозвиток вторинних статевих ознак до 13 р., менструації відсутні в 15-16 р., а потім оліго- та опсоменорея. Статура астенічна, з тенденцією до євнухоїдних пропорцій, деколи ожиріння. При хронічних соматичних захворюваннях часто затримка фізичного розвитку. Кістковий вік відстає від паспортного на 1 – 2 роки. Рівень гонадотропінів та статевих гормонів відповідає пубертатному вікові. При ультразвуковому та рентгенологічному дослідженні матка та яєчники дещо менше від вікової норми.

Диференціальний діагноз ЗСР проводять з різними формами гіпогонадизму, клінічні прояви яких та їх діагностика приведені вище.

Лікування: спеціального лікування ЗСР не потребує. Необхідно провести санацію вогнищ хронічної інфекції, рекомендують раціональне і збалансоване харчування, вітамінотерапію. При порушенні оваріального циклу доцільно провести короткотермінові курси естрогено-прогестагенової терапії малими дозами препаратів.

5.7. ВІРИЛЬНИЙ СИНДРОМ, ГІНЕКОМАСТІЯ: ВИЗНАЧЕННЯ, ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ, КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ЛІКУВАННЯ

5.7.1. Вірильний синдром (ВС) – це поява чоловічих андрогензалежних статевих ознак (чоловічий тип розвитку мускулатури, овоłosіння за чоловічим типом, гіпертрофія клітора, атрофія малих статевих губ, наявність урогенітального синусу тощо) у жінок. Вірилізація зумовлена надмірною кількістю андрогенів у жінок і є складовою частиною більш загального **синдрому гіперандрогенії (СГА)**. В основі СГА лежить андрогенізація жіночого організму внаслідок підвищення кількості або активності чоловічих статевих гормонів або підвищення чутливості тканин до андрогенів. Виразність СГА відображає ступінь метаболічних ефектів андрогенів на жіночий організм.

ВС зустрічається при багатьох ендокринних захворюваннях:

- захворювання надниркових залоз – вроджена вірилізуюча гіперплазія кори надниркових залоз (АГС), андрогенпродукуючі пухлини надниркових залоз (андростерома, кортикостерома);
- захворювання яєчників – андрогенпродукуючі пухлини яєчників (арренобластома), синдром Штейна-Левенталя (СКЯ);
- порушення статевої диференціації – синдром Шерешевського-Тернера, синдром тестикулярної фемінізації, справжній гермафродитизм, синдром Майєра-Рокитанського-Кюстнера тощо;

- ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи – хвороба Іценко-Кушінга, синдром гіпермускулярної ліподистрофії, синдром Морганьї- Стюарта-Мореля тощо;

- патологія плаценти (вагітність, пузирний занос, хоріокарцинома);

- ятрогенний ВС (лікування андрогенами і прогестинами, анаболічними стероїдами);

- ВС при порушенні рецепції та обміну андрогенів в шкірі (конституціональний, екзогенний або ідіопатичний гірсутизм).

Клініка ВС

Найчастішим проявом ВС є **гірсутний синдром** – надлишковий ріст термінального волосся в андрогензалежних ділянках шкіри у жінок за чоловічим типом внаслідок надмірної кількості андрогенів або підвищеної чутливості волосяних фолікулів до них. Гірсутизм не є самостійною хворобою і відображає андроген-естрогенний дисбаланс. Це реакція волосяних фолікулів в андрогензалежних зонах на стимуляцію дигідротестостероном.

Гірсутизм слід відрізнити від поняття **гіпертрихоз** – підвищене оволосіння, без будь-яких інших ознак вірилізації або порушення менструального циклу. Гіпертрихоз може бути локальним або тотальним і не залежить від рівня андрогенізації. Грає роль генетичний фактор – часто спостерігається у жінок східних та кавказьких національностей. Деколи можливий ятрогенний гіпертрихоз (стрептоміцин, дифенін, Д-пеніциламін, моноксиділ, діазоксид, дилантин, псорален тощо).

Гірсутизм часто супроводжується (в 2/3 хворих) **жирною себореєю (себорейний дерматит)**, для якої характерним є ураження обличчя, передньої поверхні грудної клітки, спини, а також **вугрями (вульгарне акне)** у різних клінічних варіантах: папульозні, пустульозні, камедони і мікрофолікули, атрофічні, некротичні тощо. Локалізація аналогічна як при себорейі. Себорея та вугрі проходять тільки після антиандрогенної терапії.

Як прояв синдрому СГА може бути і **андрогенна алопеція**, якій властива динаміка – починається випадіння волосся на вискових областях (бітемпоральна білатеральна алопеція – «залисини таємного радника», «під вдови»), а потім переходить на тім'я (парієтальна алопеція, «плешивість»). Спостерігається у 10-13% жінок в перименопаузальному періоді. Деколи випереджає гірсутизм і є показником важкого перебігу СГА. Андрогенна алопеція вимагає антиандрогенної терапії.

Вірилізація зовнішніх геніталій залежить від віку хворої і може бути різної виразності – від кліторомегалії до формування пенісоподібного клітора, урогенітального синуса, зрощення статевих губ, несправжньої гіпоспадії. Деколи вірилізація зовнішніх статевих органів супроводжується гіпоплазією внутрішніх статевих органів – матки, яєчників, маточних труб. Одночасно може спостерігатися **маскулінізація і дефемінізація**, яка відображає зміни зовнішнього вигляду і фігури жінки. Атрофія молочних залоз може бути вираженою, однак вона зворотна при адекватному лікуванні. Для фігури жінки властиві певні пропорції: зріст, розмах рук і ніг відносно тулубу, ширина

плеч, миски, окружність талії, стегон. Так, для жінок індекс талія/стегна повинен бути меншим за 0.8, а індекс плечі/таз – меншим за 1.0.

Характерним проявом ВС є **баритлія** – мутація голосу у жінок під впливом андрогенів. Її слід диференціювати від синдрому лариномегалії (будова гортані за чоловічим типом – «кадик») в дитячому віці та від зміни голосу в жінок, які палять.

Діагноз і диференціальний діагноз. Діагноз ВС ґрунтується на клінічних проявах хвороби, даних додаткових методів дослідження. При вродженому ВС обов'язково проводити генетичне дослідження для встановлення статі. Важливим є визначення рівня андрогенів у крові та проведення діагностичних проб, які підтверджують правильність встановлення основного захворювання.

Лікування: при встановленні діагнозу АГС проводиться терапія преднізолоном у відповідних вікових дозах, яка дозволяє підтримати нормальну швидкість росту дитини та нормальний рівень 17-КС. При наявності пухлин проводиться їх хірургічне видалення з наступною гормонотерапією за показаннями.

Для лікування ВС застосовують антиандрогени: естрогени, гестагени, спіронолактони, ципротерон, флутамід (ніфтолід, флуцинон) у терапевтичних дозах. Лікування може тривати кілька років.

5.7.2. Гінекомастія – стан, при якому у чоловіків пальпується молочна залоза (однобічно або двобічно). Молочна залоза у чоловіків представляє собою рудиментарний орган, який складається з соска з майже нерозвиненою системою протоків та жирової тканини. Гінекомастію поділяють на справжню (внаслідок гіперплазії залозистої тканини молочної залози) та несправжню (внаслідок надлишкового відкладання жиру у молочній залозі, новоутворення, нейрофіброматозу). Справжня гінекомастія може бути:

- фізіологічною – у новонароджених (дія материнських естрогенів), в пубертатному періоді (до 70% у віці 12-15 р.) Вважають, що причина тимчасове зростання співвідношення естрогени/андрогени в крові. У 90% випадків проходить сама, у старечому віці (постклімактерична гінекомастія);

- проявом певних ендокринних захворювань:

- а) при порушенні синтезу або дії тестостерону (первинний або вторинний гіпогонадізм, синдром Клайнфельтера, пухлини інтерстиціальних клітин яєчка, орхіт при епідемічному паротиті, крипторхізм, синдром тестикулярної фемінізації);

- б) при підвищеній секреції естрогенів (фемінізуючі пухлини або рак надниркових залоз, пухлини яєчка – лейдигома, злоякісні пухлини – рак легень тощо з підвищеною секрецією ХГЛ, справжній гермафродитизм);

- проявом системних захворювань (алкогольний цироз печінки – у 50% хворих гінекомастія, у 65% атрофія яєчок, у 75% зниження лібідо, ниркова недостатність, тиротоксикоз тощо), після тривалого голодування;

- побічною дією деяких лікарських препаратів (естрогени, циметидин, препарати наперстянки, героїн, маріхуана, ізоніазід, кетоконазол, мітотан,

метилдопа, резерпін, спіронолактони, трициклічні антидепресанти, діазепам, вінкристин тощо).

У здорових дорослих чоловіків співвідношення естрогени/андрогени складає 1:100, а у жінок – 1:10. Будь-який стан, який у чоловіків підвищить це співвідношення (гіперпродукція естрогенів, підвищене зв'язування тестостерону білками плазми тощо) може призвести до гінекомастії.

Діагноз гінекомастії ставлять на основі клініки. Важливо виявити причину гінекомастії. У новонароджених вона буває фізіологічною, однак у підлітковому віці і у дорослих гінекомастія може бути проявом важкої патології – пухлин надниркових й статевих залоз тощо. З цією метою проводять всебічне клінічне (детально збирається анамнез, при пальпації неоднорідного ущільнення показана біопсія) та лабораторне (статеві гормони, ФСГ, ЛГ, ПРЛ, ТТГ, Т₃ і Т₄) обстеження.

Тактика лікування залежить від причини, що викликала гінекомастію. При фізіологічній гінекомастії лікування не потребується. Гінекомастія, викликана прийомом лікарських препаратів, проходить після їх відміни. Якщо гінекомастія є наслідком гормональних пухлин, проводиться їх лікування. При первинному гіпогонадізмі призначають препарати тестостерону. З косметичною метою проводять хірургічне лікування.

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Статеві гормони, їх біологічна дія.
2. Класифікація гіпогонадізму.
3. Гіпогонадізм у чоловіків. Етіопатогенез, клініка затримки статевих роз-
витку.
4. Гіпооваріїзм. Затримка статевих роз-
витку у жінок: етіопатогенез, клініка. Первинна і вторинна аменорея.
5. Передчасне статеве дозрівання. Гормональні пухлини статевих залоз: клініка, діагностика.
6. Синдром Шерешевського-Тернера: клініка, діагностика, лікування.
7. Синдром Штейна-Левенталя (склерокістоз яєчників): клініка, діагностика та лікування.
8. Вірилізм, гірсутний синдром: клініка, діагностика, лікування.
9. Порушення статевих диференціювання: клініка, диференціальний діаг-
ноз.
10. Синдром Клайнфельтера, гінекомастія: клінічні прояви, дифе-
ренціальний діагноз, лікування.
11. Поняття про клімакс, менопаузу. Клініка клімактеричного синдрому у жінок. Диференціальний діагноз. Лікування патологічного клімаксу.
12. Клімактеричний синдром у чоловіків: клініка, диференціальний діагноз та лікування.
13. Крипторхізм: етіопатогенез, діагностика, лікування.
14. Принципи терапії порушень статевих роз-
витку. Тактика лікаря при ви-
явленні патології статевих залоз.

РОЗДІЛ 6

ОЖИРІННЯ. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

6.1. ОЖИРІННЯ – захворювання організму, що характеризується надлишковим відкладенням жиру в підшкірній клітковині та тканинах внаслідок порушення обміну речовин. Ожиріння може бути самостійним (рідко) або синдромом, що супроводжує інші захворювання. Ожиріння є поширеною патологією й перетворилось в серйозну медико-соціальну проблему. За даними ВООЗ (2003 р.) близько 1.7 млрд осіб в світі мають надмірну масу тіла й кількість їх зростає. Серед жінок частота ожиріння досягає 50%, у чоловіків – 30%, а у дітей – 10%. В суспільстві паралельно з поширенням ожиріння зростає й кількість «хвороб-супутників»: ІХС, гіпертонія, цукровий діабет, жовчно-кам'яна хвороба, подагра, рак матки, рак товстого кишечника. Внаслідок цього тривалість життя у осіб з ожирінням зменшується на 7-12 років, а економічні витрати на охорону здоров'я зростають.

6.1.1. Жирова тканина – самостійне утворення в ембріогенезі. Її клітини виконують специфічну функцію – утворення жиру. Жирова тканина в організмі людини має певне значення й виконує наступні функції:

- в ній відбувається синтез тригліцеридів (ТГ) із ліпідів сироватки та глюкози і зберігається в жировому депо;
- забезпечується необхідне вивільнення вільних жирних кислот (ВЖК) – ліполіз;
- бере участь у водно-електролітному обміні;
- є носієм жиророзчинних вітамінів;
- є гормонопродукуючою тканиною – утворення гормону лептину;
- створює тонізуючий вплив на РЕС та імунну систему організму;
- бере участь у теплотворенні – забезпечує утворення понад 60% тепла.

В той же час, надлишок жирової тканини веде до зниження захисних сил організму, блокує функцію РЕС, є фактором ризику розвитку атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету. Кількість жирових клітин (адипоцитів) може збільшуватися в будь-якому віці й досягати значної кількості.

Жирова тканина чутлива до всіх гормонів. Процес утворення жиру контролюється кількома гормонами: інсуліном, глюкокортикоїдами тощо. Жир поділяється на протоплазматичний та резервний.

Протоплазматичний жир – стабільна кількість жирових включень у клітині, клітинних мембранах. Він складається з ненасичених жирних кислот, вуглеводів, білків. Кількість і склад його не змінюються в залежності від стану організму чи складу їжі.

Резервний жир – жирова тканина поза клітинами, кількість і якість її можуть змінюватися. Це еластична прокладка, що захищає органи, енергетичний запас. Складається резервний жир з насичених жирних кислот. Він утворюється з харчових жирів, вуглеводів й відкладається у депо (підшкірна клітковина, брижа, сальник) в значних кількостях. Жир є як основним джере-

лом енергії в організмі – з 1 г жиру утворюється 9.3 ккал (38.9 кДж), так і її резервом – у людини в середньому близько 15 кг жиру, що складає 140 тис. ккал (586 МДж), тоді як білка 6 кг - 24 тис. ккал (100 МДж), а вуглеводів (глікогену) 0.5 кг - 2000 ккал (8.4 МДж). Резервний жир у здорових складає 10-20% ваги тіла. Слід зауважити, що кількість вуглеводів в організмі обмежена, тоді як кількість жирової тканини може зростати до декількох десятків кілограмів.

Етіопатогенез: ожиріння – поліетіологічне захворювання, у розвитку якого лежить взаємодія ендогенних та екзогенних факторів:

- спадкова схильність;
- порушення (неповноцінність) гіпоталамічних центрів;
- надлишкове вживання їжі, багатої на жири і вуглеводи, зловживання алкоголем;
- недостатня фізична активність.

Симптоматичне ожиріння розвивається внаслідок ендокринної патології (хвороба Кушинга, адипозогенітальна дистрофія, гіпотиреоз, гіпогонадізм тощо), патологічних процесів в ЦНС (травми, пухлини головного мозку, енцефаліти тощо).

За сучасними поглядами основну патогенетичну роль в розвитку ожиріння відіграє порушення функції кори головного мозку та гіпоталамусу, в першу чергу, харчового центру до складу якого входять вентромедіальні ядра («центр ситості») і вентролатеральні ядра («центр апетиту»). Доведено, що активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі сприяє розвитку ожиріння. Суттєве значення має зниження ліполізу, чому сприяє переважання тонуусу парасимпатичної НС та нейрогормональні зрушення. Певне значення має гормон *лептин*, рецептори якого знаходяться в гіпоталамусі. Кількість лептину в крові залежить від кількості жирової тканини – в осіб з ожирінням його більше, ніж при нормальній вазі. Лептин знижує апетит, збільшує енергетичні витрати організму. Існує певний зв'язок між рівнем лептину в крові і статевих гормонів. Вивчається взаємодія різних ендогенних речовин: інсуліну, лептину, холецистокініну, серотоніну, кортизолу тощо, однак виділити який-небудь фактор, що спричиняє ожиріння не вдається.

Вважають, що причиною розвитку ожиріння є енергетичний дисбаланс, а саме, перевага енергії споживання над енергією витрат. Споживання висококалорійної їжі (багатої на жири) в поєднанні з недостатньою фізичною активністю є провідним фактором розвитку ожиріння. Синтез жирів та вуглеводів в організмі людини йде при масивному їх надходженні (понад 500 г), оскільки величина засвоєння вуглеводів і жирів різна – депо вуглеводів не перевищує 350 - 400 г, а накопичення жиру можуть складати десятки кілограмів. За надмірним надходженням в організм, вуглеводи швидше і більше окислюються як енергетичний субстрат, тоді як жири відкладаються у депо. Таким чином, надмірне споживання жирів швидше призводить до ожиріння, ніж переїдання вуглеводами.

6.1.2. Симптоматичне ожиріння виникає внаслідок порушення ендокринної регуляції – секреції та дії інсуліну, глюкокортикоїдів, статевих гормонів, гормонів ЩЗ тощо. Велике значення у розвитку ожиріння має генетичний фактор – існує ген ожиріння, який регулює утворення гормону лептину. Енергетичний дисбаланс є результатом неадекватної взаємодії генетичних факторів та факторів зовнішнього середовища (соціальних, харчових, психологічних, фізичних навантажень, куріння, зловживання алкоголем тощо). Вплив факторів зовнішнього середовища реалізується через нервову та ендокринну системи. Гормонами, які посилюють ліпогенез є інсулін, простагландини, вазопресин; на ліполіз впливають СТГ, АКТГ, ТТГ, гонадотропіни, катехоламіни, глюкагон, статеві гормони, ліпотропіни. Так, у хворих на ожиріння спостерігається не тільки зниження рівня СТГ, а й порушення циркадного ритму його секреції. Ці порушення корелюються з виразністю ожиріння і тривалістю захворювання, ВЖК пригнічують, а лептин стимулює продукцію СТГ.

Внаслідок взаємодії вказаних факторів спостерігається накопичення жиру в депо і зменшення використання його як енергетичного ресурсу. На першому етапі ожиріння спостерігається збільшення величини адипоцитів, а згодом – збільшення кількості жирових клітин. Надлишок жиру призводить до ураження серцево-судинної системи, органів дихання (з розвитком легенево-серцевої недостатності), порушення функції шлунково-кишкового тракту, печінки, статевих залоз тощо.

Класифікація ожиріння (за І.І. Дедовим, Г.А. Мельниченко, В.В. Фадєєвим, 2000 р.)

А. Первинне ожиріння

І. Аліментарно-конституціональне

1. андроїдне (верхній тип, абдомінальне, вісцеральне):
 - а) з компонентами метаболічного синдрому;
 - б) з розгорнутою симптоматикою метаболічного синдрому;
2. гіноїдне (нижній тип, сіднично-стегнове).
3. З вираженим порушенням харчової поведінки:
 - а) синдром нічної їди;
 - б) сезонні афективні коливання;
 - в) гіперфагічна реакція на стрес.
4. синдром Піквіка;
5. синдром апное під час сну;
6. змішане.

Б. Вторинне (симптоматичне) ожиріння

І. З установленим генетичним дефектом

ІІ. Церебральне

1. пухлини, травми головного мозку;
2. системні ураження мозку, інфекційні захворювання.
3. Гормонально-неактивні пухлини гіпофіза, синдром «порожнього» турецького сідла.
4. На тлі психічних захворювань.

III. Ендокринне:

1. гіпоталамо-гіпофізарне (гіпоталамічне);
2. гіпотиреоїдне;
3. гіпооваріальне;
4. гіперкортикоїдне.

За ступенем ожиріння виділяють:

I ступінь – фактична маса тіла перевищує належну (ідеальну) на 10-29%.

II ступінь – на 30-49%.

III ступінь – на 50-99%.

IV ступінь – перевищує на 100% і більше.

Для визначення ступеня ожиріння (надлишкової маси тіла) за рекомендацією ВООЗ використовують індекс маси тіла (ІМТ) – індекс Кетле.

Індекс Кетле (ІМТ) = вага в кг / зріст в (м)². В нормі ІМТ не повинен перевищувати 25.

Класифікація маси тіла за величиною ІМТ (ВООЗ, 1997 р.)

ІМТ менше 18,5 – недостатня маса тіла.

ІМТ від 18,5 до 24,9 – нормальна маса тіла.

ІМТ від 25,0 до 29,9 – надлишкова маса тіла.

ІМТ від 30,0 до 34,9 – ожиріння I ступеня.

ІМТ від 35,0 до 39,9 – ожиріння II ступеня.

ІМТ від 40,0 і більше – ожиріння III ступеня.

Для оцінки ступеня ожиріння використовують показник відношення об'єму талії до об'єму стегон. Вважають, що індекс ОТ/ОС (норма 0.9 у чоловіків та 0.8 у жінок) більше відображає ризик розвитку серцево-судинної патології та цукрового діабету, ніж ІМТ і при збільшенні його ризик цих захворювань значно зростає.

Діагноз абдомінального ожиріння встановлюють при об'ємі талії у жінок понад 88 см, а в чоловіків – 102 см.

Клініка: хворі скаржаться на збільшення ваги тіла, задишку, швидку стомлюваність, сонливість, в'ялість, апатію, болі в області серця, головний біль тощо. Шкіра волога, сальна. Часто екзема, піодермія, фурункульоз. Можна виділити наступні синдроми ураження внутрішніх органів, частота яких зростає зі ступенем ожиріння:

- *синдром ураження серцево-судинної системи:* верхівковий поштовх ослаблений, тони серця глухі, АТ часто підвищений (частіше при абдомінальному ожирінні). Міокардіодистрофія, атеросклероз, ішемічна хвороба серця, які призводять до розвитку недостатності кровообігу. Ризик серцево-судинних захворювань при ожирінні зростає в 2-3 рази порівняно з особами з нормальною масою тіла;

- *ураження органів дихання* проявляється розвитком дихальної недостатності. У хворих схильність до хронічного бронхіту, емфіземи легень, часто хронічна пневмонія. Зниження вентиляційної здатності легень призводить до дефіциту кисню в організмі, що призводить до задишки, спочатку

при фізичному навантаженні, а потім і в стані спокою, та розвитку легенево-серцевої недостатності;

- *ураження органів травлення* характеризується наявністю гастриту, дилатації та опущення шлунка (гастроптоз), дискінезією кишечника (схильність до закріпів), зростає ризик розвитку раку товстої кишки. Ураження печінки проявляється жировою інфільтрацією, дискінезією жовчовивідних шляхів, холециститом, жовчнокам'яною хворобою (в 2.7 разів частіше, ніж в осіб з нормальною масою тіла);

- *з боку сечовивідної системи* часто виникає пієліт, цистит, сечокам'яна хвороба;

- *ураження статевих систем* пов'язане з порушенням співвідношення андрогенів/естрогенів й проявляється порушенням менструального циклу, самовільними абортами, непліддям у жінок, гінекомастією, зниженням лібідо та потенції в чоловіків. У жінок у постменопаузальному періоді зростає ризик раку молочної залози, раку ендометрію, синдрому склерокістозних яєчників;

- *зміни нервової системи* проявляються порушенням сну (сонливість), головним болем, зниженням пам'яті. Часто спостерігаються вегетативні розлади, парестезії, астенія, міалгії, невралгії та неврити. При значному ступені ожиріння може розвинути вторинний гіпоталамічний синдром, проявом якого є булімія, полідипсія, артеріальна гіпертензія, порушення вуглеводного обміну, стрії тощо;

- *як наслідок ураження ендокринної системи* виникає гіперінсулінізм, цукровий діабет 2 типу (в 3 рази частіше, ніж у осіб з нормальною масою тіла), гіпогонадізм, гіпотиреоз, порушення функції аденогіпофізу, надниркових залоз;

- *ураження кістково-суглобового апарату* призводить до артрозів, артритів;

- *спостерігається порушення обмінних процесів* – жирового, водно-електролітного, білкового, вуглеводного, мінерального.

- поєднання ураження кількох систем та порушення вентиляції легень у хворих на ожиріння призводить до розвитку **«синдрому Піквіка»**: різке ожиріння, гіперсомнія, утруднення дихання, ціаноз слизових та шкіри, сильне хропіння під час сну, легенево-серцева недостатність. Нормалізація маси тіла призводить до зменшення або зникнення ознак хвороби.

Відкладання жиру на початкових стадіях рівномірне, однак з прогресуванням хвороби жир відкладається переважно на животі, грудях, шиї, стегнах. Залежно від типу відкладання жиру, ожиріння може бути *абдомінальним та сіднично-стегновим*.



Фото 6.1. Абдомінальний тип ожиріння



*Фото 6.2. Ліпоматоз - синдром
Маделунга*



Абдомінальний тип ожиріння («ожиріння верхнього типу», «андроїдне ожиріння», «ожиріння типу яблуко») характеризується переважним відкладанням жиру на тулубі та животі. Частіше зустрічається у чоловіків та жінок в клімактеричному періоді. Цей тип ожиріння є фактором ризику виникнення серцево-судинної патології, метаболічного синдрому, цукрового діабету тощо.

До сіднично-стегнового типу ожиріння («нижнього типу», «гіноїдне ожиріння», «глютеофеморальне», ожиріння «типу груша») властиве відкладання жиру переважно на сідницях та стегнах.

До визначення кількісного розподілу жирової тканини застосовують показник відношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС), який відображає кількість вісцерального жиру. В нормі індекс ОТ/ОС у чоловіків $\leq 0,9$, а у жінок $\leq 0,8$. Діагноз абдомінального ожиріння також можна ставити, якщо окружність талії перевищує у жінок 88 см, а у чоловіків 102 см.

Лабораторні дані: в крові підвищений рівень холестерину, β -ліпопротеїдів, вільних жирних кислот. Спостерігається підвищення рівня сечової кислоти (внаслідок порушення пуринового обміну), зниження кількості білка (за рахунок альбумінів), підвищення коагулятивної здатності крові, концентрації фібриногену та пригнічення фібринолізу. Внаслідок порушення вуглеводного обміну часто виникає цукровий діабет, при ожирінні III - IV ст. вторинний гіперальдостеронізм. Функція ЩЗ часто знижена (гіпотиреоз), порушується секреція і виникає дисбаланс інших гормонів (підвищується рівень соматостатину, АКТГ, ЛГ, АДГ, інсуліну і знижується вміст СТГ, ТТГ, ПРЛ).

Діагноз і диференціальний діагноз: аліментарне ожиріння, як самостійне захворювання, ґрунтується на основі даних анамнезу (переїдання, особливо їжею, багатою на вуглеводи і жири, малорухомий спосіб життя, спадкова схильність до ожиріння) і об'єктивного обстеження (рівномірний розподіл жиру по тулубу). Диференціальний діагноз аліментарного ожиріння необхідно проводити із захворюваннями, проявом яких є синдром ожиріння.

- *Гіпоталамічний тип* ожиріння розвивається протягом кількох місяців, частіше за жіночим типом, можливе диспропорційне ожиріння. В анамнезі черепно-мозкова травма, захворювання гіпоталамічної області або нейроінфекція. Причиною є порушення гіпоталамічної регуляції (ураження вентролатеральних та вентромедіальних ядер, секреції нейрогормонів) з наступними розладами вегетативної нервової системи та секреції тропних гормонів гіпофізу. Часто спостерігається булімія, полідипсія, поліурія, наявні симптоми ураження ЦНС. У пацієнтів можливі вегетативні кризи, зміни АТ, пульсу, ритму дихання, порушення терморегуляції, анізокорія, горизонтальний ністагм, слабкість конвергенції тощо. Наявні симптоми дисфункції периферичних ендокринних залоз.

- *Для гіпоталамічного ожиріння типу Барракера-Симондса (прогресуюча ліподистрофія)*, окрім вказаних вище критеріїв, властивий розподіл жирової клітковини переважно на мисці, стегнах, гомілкях (рейтузне ожиріння)

при нормальній повноті (деколи атрофії підшкірної клітковини) верхньої частини тулуба, шиї, обличчя.

- *Хвороба та синдром Кушінга* – відкладання жиру переважно на обличчі, шиї, грудях, животі при відносно тонких кінцівках (диспластичне ожиріння). Шкіра мармурового кольору, суха, акне, багряно-ціанотичні стрії на грудях, стегнах, по низу живота. Відповідні зміни при лабораторному, ультразвуковому та рентгенологічному обстеженні, на ЕКГ. Часто підвищення АТ, гірсутизм, порушення менструального циклу.

- *Адиποзо-генітальна дистрофія (синдром Пехкранца-Бабінського-Фреліха)* – ожиріння за жіночим типом в поєднанні з гіпоплазією статевих залоз, відсутністю або слабким розвитком вторинних статевих ознак, затримкою росту, неврологічними порушеннями. Шкіра ніжна, м'яка, «алебастрова», м'язова сила знижена, диспропорція скелету: кінцівки непропорційно довгі відносно скелету. Зустрічається в дитячому віці, частіше у хлопчиків.

- *Для гіпотиреозу* властиве рівномірне відкладання жиру яке поєднується з симптомами гіпотиреозу (сонливість, мерзлякуватість, сухість шкіри, пастозність, брадикардія тощо). При лабораторному дослідженні – зниження йодонакопичувальної здатності ЩЗ, зниження рівня T_3 , T_4 , ТТГ. Набряк на шкірі частіше дифузний, щільний (мікседема).

- *Гіперінсулінізм супроводжується* рівномірним відкладанням жиру та нападами гіпоглікемії (слабкість, пітливість, тремор, відчуття голоду, низький рівень цукру в крові). Наявна тріада Уіпла (напади гіпоглікемії при голодуванні або фізичній роботі, цукор в крові при нападі менше 2.28 ммоль/л, напад купірується глюкозою).

- *Гіпогонадизму* властиве відкладання жиру за жіночим типом, статура еunuhoidного типу, недорозвиток статевих органів та вторинних статевих ознак.

- *Генералізований ліпоматоз (хвороба Деркума)* проявляється розвитком болючих жирових вузлів (ліпом) різної величини на різних ділянках тіла. Хвороба частіше у жінок в менопаузі, поєднується з нервово-психічними та ендокринними змінами. Після операційного втручання (при великих розмірах) часто бувають рецидиви.

- *Клімактеричне ожиріння* пов'язане з ендокринним дисбалансом в організмі у період клімаксу. Розвиток його часто поєднується з іншими проявами клімактеричного синдрому.

Лікування: рекомендовано поетапний підхід до лікування осіб із надлишковою масою тіла та ожирінням:

- ІМТ 25-26,9: дієта, фізична активність, зміна способу життя;
- ІМТ 27-29,9: модифікація способу життя та фармакотерапія за наявності коморбідності;
- ожиріння 1 ступеня з ІМТ 30-34,9: модифікація способу життя і фармакотерапія;
- ожиріння 2 ступеня з ІМТ 35-39,9: модифікація способу життя і фармакотерапія, хірургічне втручання за наявності коморбідності;

- ожиріння 3 ступеня з $IMT \geq 40$: модифікація способу життя, фармако-терапія і хірургічне втручання.

Лікування ожиріння ґрунтується на використанні дієти зниженої енергетичної цінності, переважно білково-рослинного характеру (стіл № 8 за Певзнером). Дієту розраховують залежно від зросту, маси тіла, характеру праці, віку і статі. Енергетичну цінність раціону розраховують на 1 кг належної («ідеальної») маси тіла й зменшують на 20%-40% залежно від ступеню ожиріння (на 500-1000 ккал). В умовах стаціонару максимально допустиме зменшення дієти на 60% від норми. Різке зниження калорійності дієти до 400-270 ккал/д. або повне голодування небезпечне, оскільки можливий розвиток гіперурікемії, гіпонатріємії, гіпокаліємії, кетозу. Зменшення діурезу та затримка води збільшує ризик кардіоваскулярних порушень аж до гострої серцевої та ниркової недостатності. Зменшення енергетичної цінності їжі проводять поступово і такої субкалорійної дієти необхідно притримуватися все життя. При різкому зниженні калорійності дієти можлива постуральна гіпотензія, набряки, а при її швидкому розширенні – раптова смерть.

В раціон доцільно включати продукти, багаті на харчові волокна (див. розділ 3.4). Для зменшення відчуття голоду їдять частками, але (не рідше 4 разів на день). Застосовують розвантажувально-дієтичну терапію – РДТ. В ці дні (1-3 рази на тиждень) їдять низько-калорійну їжу (овочі, зелень, фрукти тощо). «Розвантажувальні» дні можуть бути вуглеводними (яблучні - 1.5 кг яблук на добу, огіркові - 2 кг огірків за добу тощо), білковими (сирні- 400 г знежиреного сиру за добу, м'ясні - 400 г відвареного нежирного м'яса і 200 г капусти тощо). Необхідно обмежити споживання рідини до 1 л/д (для стимуляції ендогенного утворення води за рахунок розпаду жиру) та солі (5-6 г). В амбулаторних умовах зниження маси тіла повинно складати 0.8 – 1 кг за тиждень.

Гіпокалорійна дієта обов'язково повинна поєднуватися з фізичними навантаженнями, тому що тільки в цьому випадку можна досягнути зменшення маси тіла та абдомінального жиру. Цукор в напоях слід замінити на безкалорійні цукрозамінники.

Медикаментозна терапія показана, якщо адекватна дієта та зміни способу життя не дали належного ефекту. Призначають її за відсутності протипоказань (вагітності, ІХС, гіпертонічних кризів, ураження печінки, нирок тощо) та тільки хворим з виразним ожирінням – II – III ст. ($IMT > 27 \text{ кг/м}^2$).

Алгоритм фармакотерапії ожиріння

1. $IMT \geq 30$ або ≥ 27 в поєднанні з коморбідними станами або специфічними особливостями.

- Предіабет, ЦД, артеріальна гіпертензія (АГ), обструктивне апное сну, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ):

препарат першого вибору – ліраглутид (Саксенда[®]) в дозі 3,0 мг, 2-га лінія терапії – налтрексон/бупропіон, 3-тя – орлістат.

- Непереборна тяга до їжі, депресія, куріння: 1-ша лінія – налтрексон/бупропіон, 2-га – ліраглутид (Саксенда[®]) у дозі 3,0 мг, 3-тя – орлістат.

З огляду на те, що налтрексон/бупропіон не представлений в Україні, єдиним ефективним препаратом лікування ожиріння наразі є ліраглутид (Саксенда®).

2. Оцінка ефективності лікування терапевтичними дозами через 3 місяці.

- За умови досягнення клінічного ефекту зниження ваги (на 5% від початкової маси тіла) продовжувати фармакотерапію.

- У разі недостатнього зниження маси тіла скасувати препарат 1-ї лінії і перейти на 2-гу лінію терапії або додати лікарський засіб другої лінії терапії до 1-ї.

Ксенікал (орлістат) блокує дію ліпази, чим зменшує розщеплення жиру в кишечнику і збільшує виведення його з калом до 30% від спожитого. Практично не всмоктується в кров і не має системних ефектів. Призначають по 120 мг 3 рази за день під час або після їди. Побічна дія – жирні випорожнення, діарея.

Ліраглутид належить до арГПП-1. Ліраглутид (Саксенда®) схвалений для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих пацієнтів із початковим ІМТ $>30 \text{ кг/м}^2$ (ожиріння) або $\geq 27 \text{ кг/м}^2$ (надмірна маса тіла) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з надлишковою масою тіла, наприклад предіабет / ЦД 2 типу, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну. Окрім значного зниження маси тіла й утримання досягненого результату впродовж тривалого часу терапія ліраглутидом супроводжується позитивним впливом на серцево-судинну систему завдяки покращенню метаболічних показників, поліпшенню глікемічного контролю, зменшенню потреби в інсуліні без збільшення частоти розвитку епізодів гіпоглікемії, зниженню об'єму ВЖТ, кардіоваскулярного ризику й вірогідності розвитку ЦД 2 типу.

Препарат Ліраглутид (Саксенда®) призначений тільки для підшкірного введення 1 раз на добу в будь-який час незалежно від прийому їжі в ділянку передньої черевної стінки, стегна чи плеча. Місце та час введення можна змінювати без корекції дози, проте бажано вводити приблизно в один і той самий, найбільш зручний для пацієнта час. Його не можна вводити внутрішньовенно чи внутрішньом'язово.

При застосуванні Ліраглутиду у пацієнтів з ожирінням рекомендується повільне титрування добової дози (1-й тижд. - 0,6 мг, 2-й тижд. - 1,2 мг, 3-й тижд. - 1,8 мг, 4-й тижд. - 2,4 мг, 5-й тижд. і далі - 3,0 мг). У разі появи нудоти може допомогти використання меншої дози впродовж тривалого періоду з подальшою спробою підвищити дозування. Побічні ефекти з боку ШКТ мають тимчасовий і помірний характер. Для полегшення цих симптомів рекомендовано зменшити дозу препарату та збільшити частоту прийомів їжі (приблизно 1/3 звичайного розміру порції 3-5 разів на день). Найкраще харчуватися білковою їжею, овочами або фруктами і уникати вуглеводної та жирної їжі.

6.1.3. Хірургічні методи лікування ожиріння мають обмежене застосування. Їх використовують тільки при прогресуючому ожирінні II – III ст. і в комбінації з гіпокалорійною дієтою. В бариатричній хірургії на даний час

застосовують лапароскопічну резекцію шлунка, мета якої - максимально зменшити його обсяг.

Ліпектомія – за одну операцію видаляють до 50 кг жиру. При відсутності гіпокалорійної дієти в післяопераційному періоді виникає рецидив ожиріння.

Ліпосакція дає добрий косметичний ефект, при хворобі Деркума.

Шунти і анастомози (гастроінтестинальний, єюноілеальний, видалення частини тонкої кишки тощо) використовуються рідко – виразні ускладнення (летальні) внаслідок порушення водно-електролітного балансу, діарея, порушення функції печінки (печінкова недостатність), нефролітіаз, холелітіаз, вторинний гіперпаратиреоз.

При симптоматичному ожирінні обов'язковим є проведення лікування основного захворювання.

Важливими є *психологічні аспекти лікування* ожиріння – групові заняття, аутотренінг, гіпноз, акупунктура тощо. Доцільно призначати лікувальну фізкультуру, водні процедури (плавання, душ Шарко тощо). При відсутності протипоказань - санаторно-курортне лікування.

Прогноз захворювання при ранньому і систематичному лікуванні сприятливий. Однак, ожиріння є фактором ризику для розвитку атеросклерозу, ІХС, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету тощо.

Профілактика ожиріння – раціональне харчування з енергетичною цінністю їжі відповідно виконуваної роботи і обмеженням споживання їжі, багатої на вуглеводи та жири. Постійна фізична активність (відповідно до віку, статі, стану здоров'я).

6.2. МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ (МС) – *симптомокомплекс, що включає кілька патологічних станів, які ускладнюють прогноз і лікування основного захворювання.*

Метаболічний синдром на сьогодні є актуальною проблемою медицини і має тенденцію до зростання (поширеність його складає до 25%, а у віці понад 60 років – близько 40%). Сучасний опис МС зроблено Reaven G.M. (1995 р.), який включив як складові порушення толерантності до глюкози або цукровий діабет 2 типу, ожиріння, дисліпопротеїдемію, артеріальну гіпертензію і, як об'єднуючий фактор – інсулінорезистентність. Нині це поняття розширене й основними складовими метаболічного синдрому («синдрому Х») є:

- гіперінсулінемія та інсулінорезистентність;
- порушення тесту толерантності до глюкози / інсулінонезалежний цукровий діабет;
- ожиріння, особливо несприятливе абдомінальне («андроїдне») ожиріння;
- дисліпідемія: гіпертригліцеридемія (збільшення вмісту ТГ, ЛПДНЩ), зменшення концентрації холестерину ЛПВЩ;
- гемореологічні порушення, порушення фібринолітичних процесів (підвищення рівня фібриногену, зниження фібринолітичної активності крові, схильність до гіперкоагуляції);

- артеріальна гіпертензія, коронарний атеросклероз (ІХС);
- гіперурикемія (подагра);
- жирова дистрофія печінки;
- гіперандрогенія у жінок;
- ендотеліальна дисфункція (в тому числі мікроальбумунурія);
- гіперлептинемія та резистентність до лептину.

В патогенезі виникнення МС має значення генетичний фактор, в першу чергу схильність до ЦД 2 типу. Окрім інсулінорезистентності для МС характерним є абдомінальне ожиріння, вживання алкоголю, куріння, гіподинамія тощо. Абдомінальне ожиріння супроводжується гіперінсулінемією з інсулінорезистентністю, порушенням синтеза та співвідношення статевих гормонів, збільшенням рівня кортизолу та зменшенням рівня СТГ. Особливо несприятливим є абдомінально-вісцеральне ожиріння, при якому жир накопичується в органах черевної порожнини (сальник, брижа). Важливим компонентом МС є артеріальна гіпертензія, яка поєднується з гіперглікемією, підвищенням рівня холестерину, тригліцеридів, ЛПВГ, уратів. Інсулінорезистентність є основним фактором розвитку ІХС (через гіперінсулінемію, яка веде до підвищення АТ, рівня тригліцеридів, холестерину, зниження ЛПВГ, нечутливості до глюкози).

Кожний із складових МС є незалежним фактором ризику серцево-судинної патології, а поєднання їх значно підвищує цей ризик.

З метою діагностики МС при епідеміологічних дослідженнях найчастіше використовують визначення ІМТ, відношення об'єм талії/об'єм стегон, артеріальний тиск. Вважають, що об'єм талії більше 90 см є досить вірогідним критерієм наявності інсулінорезистентності.

Критерії метаболічного синдрому, що рекомендуються Міжнародною федерацією по вивченню цукрового діабету (IDF 2005 р.):

- наявність ожиріння центрального типу, яке визначається як окружність талії (у см), з врахуванням специфіки для різних етнічних груп:
 - європейці: ≥ 94 см у чоловіків, ≥ 80 см у жінок;
- плюс наявність будь-яких двох факторів із чотирьох нижчеперелічених:

— підвищений рівень ТГ: $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл) або проведення специфічної гіполіпідемічної терапії;

— знижений рівень ХС ЛПВЩ: $< 1,03$ ммоль/л (40 мг/дл) у чоловіків і $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл) у жінок, або проведення специфічної терапії із приводу дисліпідемії;

— АГ (рівень САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст.), або гіпотензивна терапія із приводу раніше діагностованої АГ;

— підвищений рівень глюкози в плазмі крові натще $\geq 5,6$ ммоль/л (100 мг/дл), або раніше діагностований цукровий діабет II типу. При значенні показника $> 5,6$ ммоль/л або 100 мг/дл настійно рекомендується проведення пероральної проби на толерантність до глюкози, однак це не є необхідним для визначення наявності синдрому.

6.2.1. Лікування хворих на метаболічний синдром

Основними принципами лікування МС є:

- зменшення інсулінорезистентності;
- зниження маси жирової тканини (в першу чергу абдомінально-вісцеральної);
- нормалізація показників ліпідного та вуглеводного обміну;
- нормалізація артеріального тиску;
- профілактика ускладнень МС.

Немедикаментозні методи:

- раціональне харчування зі зменшенням калорійності добового раціону відповідно до віку, статі, ваги та способу життя пацієнта;
- обмеження споживання жирів до 25-30% добової норми калорій (за рахунок тваринних жирів – насичених жирних кислот);
- споживання холестерину менше 300 мг за добу;
- обмеження споживання швидко засвоюваних вуглеводів;
- збільшення в раціоні кількості харчових волокон;
- зміна способу життя: збільшення фізичної активності, зменшення споживання алкоголю, відмова від паління.

Медикаментозні методи:

- нормалізація вуглеводного обміну – цукрознижуючі препарати: бігуаніди (метформін, сіофор, діанормет);
- ксенікал (орлістат);
- гіполіпідемічні препарати: статини (розувастатин, аторвастатин), фібрати, інгібітори абсорбції холестерину (ezetиміб).

Рандомізовані клінічні дослідження підтримують призначення еezetимібу, як препарату другого ряду в поєднанні зі статинами, коли цільові рівні не досягнуті на максимально переносимій дозі статинів або у випадку неможливості їх призначення. Еezetиміб пригнічує кишкове всмоктування ХС на рівні кишечника. Цей лікарський засіб інгібує абсорбцію ХС, тим самим зменшує кількість ХС, що надходить до печінки. В клінічних дослідженнях еezetиміб при монотерапії в дозі 10 мг/добу знижує ХС ЛПНЩ у хворих на гіперхолестеринемію на 15-22%. Еezetиміб, що додають до постійного лікування статинами, зменшує вміст ХС ЛПНЩ додатково на 21-27% порівняно із плацебо.

- Гіпотензивні препарати (інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, антагоністи кальцію, діуретики, β -адреноблокатори):
 - інгібітори АПФ (еналаприл, лізиноприл);
 - блокатори рецепторів ангіотензину II -сартани (валсартан, лосартан, ірбесартан, кандесартан);
 - β -адреноблокатори (метопролол, бісопролол, небіволол), але їх треба застосовувати з обережністю за наявності діабетичної вегетативної нейропатії;
 - антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем, амлодипін, фелодипін);

- за необхідності можливе призначення низьких доз тiazидних діуретиків, але перевагу слід віддати індапаміді або амілориду чи спіронолактону.
- Препарати для виведення сечової кислоти (алопуринол).

КОНТРОЛЬНІ ПИТАННЯ

1. Причини ожиріння, його розповсюдженість.
2. Класифікація ожиріння.
3. Етіопатогенез окремих форм ожиріння (аліментарного, гіпоталамо-гіпофізарного, церебрального тощо).
4. Клініка, лабораторна діагностика і диференціальний діагноз окремих форм ожиріння.
5. Патологічні зміни у внутрішніх органах у хворих на ожиріння.
6. Порушення функції ендокринних залоз в хворих на ожиріння.
7. Лікування ожиріння: дієто- та фітотерапія.
8. ЛФК, фізіотерапія, санаторно-курортне лікування ожиріння.
9. Профілактика ожиріння.
10. Метаболічний синдром (синдром «Х»): визначення, складові.
11. Лікування та профілактика МС.

СЛОВНИК ТЕРМІНІВ

Абсорбція (від лат. absorbeo) – всмоктування – проникнення речовин через шар клітин в лімфу або кров.

Анорексія (від гр. anorexia) – відсутність апетиту.

Анурія – припинення утворення та виділення сечі (менше 200 мл за добу).

Аплазія (від гр. aplasia) – вроджена відсутність частини тіла, органа, ділянки тканини. Синонім – агенез.

Астенія (від гр. asthenia) – слабкість, безсилля.

Атонія (від гр. atonia) – ослаблення тонусу м'язів та м'язових органів.

Атрофія (від гр. atrophia) – зменшення об'єму тканини або органу внаслідок зменшення розмірів клітин і/або їх числа.

Автоімунні хвороби – захворювання, в основі яких комплекс патологічних реакцій, зумовлених імунними відповідями, спрямованими проти тканин господаря.

Ацидемія – стан, при якому збільшена кислотність плазми крові і величина її рН менше норми (менше 7.34).

Ацидоз (acidosis) – типовий патологічний процес, який характеризується надлишком вільних іонів водню, зменшенням концентрації іонів бікарбонату в плазмі крові і тканинах, а також комплексом хімічних (буферних) і фізіологічних реакцій корекції і компенсації.

Барра тільця – темно зафарбовані тільця соматичних клітин жіночого організму, що представляють одну з двох Х-хромосом. В клітинах чоловічого організму тільця Барра відсутні, в жіночому – одне.

Булімія (bulimia) – патологічне, виразне відчуття голоду.

Вірилізація (від лат. virilis – чоловічий) – поява у жінок вторинних чоловічих статевих ознак.

Водно-електролітний обмін – сукупність процесів, які забезпечують розподіл води і електролітів в організмі.

Вузловий зоб – клінічне поняття, що об'єднує всі утвори ЩЗ з різними морфологічними характеристиками.

Гангрена (від лат. gangrena – виразка, яка роз'їдає) – некроз тканини, ускладнений бактеріальною інфекцією.

Гемограма – сукупність даних, які характеризують кількісний і якісний склад клітин периферичної крові.

Гемосидероз – первинне відкладання гемосидерину в макрофагах тканини без некрозу паренхіматозних клітин.

Гемосорбція (від лат. sorbeo – поглинати) – метод видалення з організму токсичних речовин шляхом перфузії крові через спеціальні речовини – сорбенти.

Гемохроматоз – процес накопичення сполук заліза (феритин, гемосидерин) в макрофагах і паренхіматозних клітинах, який супроводжується некрозом останніх.

Генотип – комплекс генів, отриманий організмом від його батьків.

Гіперкаліємія – концентрація калію в плазмі більше 5.1 ммоль/л.

Гіпернатріємія – концентрація натрію в плазмі більше 146 ммоль/л.

Гіперемія – збільшення кровонаповнення ділянки тканини або органу.

Гіперплазія (hyperplasia – надмірне утворення) – збільшення розмірів тканини, зумовлене збільшенням числа клітин або надлишковим утворенням структурних елементів тканин.

Гіпертрофія (hypertrophia – надмірне харчування) – збільшення об'єму тканини або органу в результаті збільшення розмірів клітин.

Гіпогонадізм – патологічний стан, зумовлений зниженою секрецією статевих гормонів.

Гіпокаліємія – концентрація калію в плазмі менше 3.4 ммоль/л.

Гіпонатріємія – концентрація натрію в плазмі менше 135 ммоль/л.

Гіпоплазія (hypoplasia) – недорозвиток тканини, органу, частини або цілого організму.

Гірсутизм (від лат. hirsutus – волохатий) – ріст волосся за чоловічим типом у жінок.

Глікемічний профіль – графік рівня глюкози у крові (глікемії), яка визначається через певні проміжки часу протягом доби при звичайному режимі фізичної активності, харчування (дієти), введення інсуліну або прийому пероральних цукрознижуючих препаратів. Глікемічний профіль є головним та найбільш інформативним показником стану вуглеводного обміну. Дослідження глікемії проводять не рідше, ніж через 4 години, в тому числі і вночі.

Гліколіз – ферментативний процес розщеплення глюкози до молочної кислоти, який протікає без споживання кисню (анаеробно).

Глікогеноліз – розщеплення глікогену під впливом ферментів (амілази, фосфорилази тощо).

Глюкозуричний профіль – графік вмісту глюкози в сечі, який визначається за певні періоди доби. Найчастіше глюкозурію визначають в 4 порціях: 1-а порція - від сніданку до обіду; 2-а порція - від обіду до вечері; 3-я порція - від вечері до 23.00; 4-а порція - від 23.00 до сніданку. У кожній порції сечі визначають її кількість та концентрацію глюкози, що дозволяє визначити втрату глюкози в грамах. Глюкозуричний профіль опосередковано відображає рівень глюкози в крові після основних прийомів їжі, дозволяє більш раціонально розподілити вуглеводи на кожний прийом їжі, визначити дозу інсуліну та час його введення і час або дозу цукрознижуючих таблетованих препаратів.

Глюконеогенез – метаболічний процес утворення глюкози з амінокислот (переважно аланіну), гліцерину, лактату, пірувату і ліпідів.

Гонади – статеві залози.

Гормони – (від гр. hormao – збуджувати, рухати) – біологічно активні субстанції, які мають дистантний механізм дії на тканини і клітини-мішені й метаболічні процеси в них, забезпечують сталість гомеостазу та регулюють функції внутрішніх органів і функціональних систем, розвиток організму.

Дегенерація (від лат. degeneratio - виродження) – зворотне пошкодження структури клітин.

Діабет (diabetes від гр. diabaino – проходжу наскрізь) – хвороби, що супроводжуються виділенням великої кількості сечі.

Диплопія (diplopia) – подвоєння в очах.

Дисплазія (dysplasia) – порушення росту клітин, зумовлене розладами процесів їх диференціації і дозрівання.

Дистрофія (dystrophia) – порушення харчування (тканин).

Дисфагія (dysphagia - розлади акту ковтання.

Дифузний зоб – рівномірне збільшення всієї ЩЗ.

Діурез – об'єм сечі, який виділяється за певний проміжок часу.

Екзофтальм (exophthalmus) – ненормальне вип'ячування очного яблука.

Ендокринопатія – симптомокомплекс, який характеризується проявами недостатності або надлишку гормонів й зумовлений порушенням функції кількох ендокринних залоз одночасно (як патологією самих залоз, так і порушенням ланок доставки гормонів до клітини-мішені і їхнє сприйняття рецепторами).

Енцефалопатія (encephalopathia) – ураження головного мозку дистрофічного характеру, зумовлене різними патологічними станами.

Ейкосаноїди – група біологічно активних речовин, похідних арахідонової кислоти (простагландини, тромбоксани, лейкотрієни).

Євнухоїдизм (eunuchoidismus) – синдром, зумовлений гіпофункцією статевих залоз у чоловіків й проявляється недорозвитком статевих органів і вторинних статевих ознак, типовою статуєю.

Зоб – збільшення ЩЗ.

Ізостенурія – виділення сечі постійної питомої густини.

Імуноглобуліни (антитіла) - білкові молекули, які синтезуються плазматичними клітинами проти гуморальних і поверхневих антигенів клітин.

Інволюція (involutio) – зворотній розвиток (старече зів'янення).

Інтерсексуальність – порушення статевого розвитку, яке проявляється наявністю в роздільностатевих особин двояких геніталій і вторинних статевих ознак (часто розвинуті не повністю, проміжного характеру).

Інфантилізм (від лат. infant - немовля) – затримка фізичного, психічного і статевого дозрівання індивідуума зі збереженням рис, притаманних дитячому або підлітковому віку.

Ішемія (ischemia) – місцеве зменшення артеріального кровотоку в тканині або органі.

Йодурія – кількість йоду, що виділяється з сечею.

Кальцитонін – гормон (пептид, 32 амінокислоти), який синтезується С-клітинами ЩЗ і при зв'язуванні з рецепторами остеокластів пригнічує резорбцію кісткової тканини і знижує рівень кальцію в крові.

Кальцифероли – жиророзчинні сполуки - похідні стеринів, що регулюють кальцієвий та фосфорний обмін (син. віт. D).

Кальцифікація – відкладання кристалів солей кальцію в тканинах.

Кальцифікація дистрофічна – відкладання солей кальцію в патологічно змінених тканинах при нормальному рівні кальцію і фосфору в плазмі крові.

Кальцифікація метастатична – відкладання солей кальцію в тканинах в результаті збільшення концентрації кальцію в плазмі крові.

Каріотип – сукупність хромосом (певне число, розміри та форма) соматичної клітини організму, типова для даного виду.

Карликовість (син. нанізм) – синдромокомплекс, що характеризується низьким зростом людини (130 см у чол., 120 см у жін.).

Катаболізм – назва біохімічних процесів, що ведуть до розпаду складних органічних сполук в організмі на більш прості.

Катехоламіни – збірне поняття гормонів симпато-адреналової системи: адреналін, норадреналін, допамін тощо.

Кахексія – прогресуюче виснаження організму в результаті недостатнього харчування, розладу метаболізму або інтоксикації.

Кініни – група хімічних речовин – медіаторів, що утворюються шляхом активації їх білкових попередників плазми крові і впливають на проникливість судин, гладенькі м'язи і больові рецептори (брадикінін).

Клітини-кіллери (NK-Natural Killers) – лімфоцити, яким властивий цитотоксичний ефект і які не відносяться ні до В-, ні до Т-клітин.

Колапс – гостра судинна недостатність, зумовлена різким первинним зниженням судинного тону.

Кома – стан глибокого пригнічення функцій центральної нервової системи, який супроводжується втратою свідомості, розладами відчуття і функцій життєво важливих органів.

Кретинізм (від франц. cretinisme - слабоумство) – синдром різко вираженого відставання фізичного, статевого і розумового розвитку при гіпофункції ЩЗ в дитячому віці.

Криза – раптово настале посилення проявів хвороби.

Крипторхізм – відсутність яєчок в каїтці, внаслідок неопущення їх із черевної порожнини.

Ксантоматоз – захворювання, пов'язане з порушенням обміну холестерину.

Ларингоспазм – судорожне стиснення голосової щілини.

Ліпоматоз – підвищене відкладання жиру.

Малігнізація (від лат. malignus – смертельний, злоякісний) – процес набуття клітинами чужорідних (неопластичних) властивостей.

Маразм – виснаження організму внаслідок тривалої хвороби, що супроводжується дефіцитом білків, посиленням розпадом жирової тканини і зменшенням м'язової маси з поступовим згасанням усіх життєвих процесів.

Маразм старечий – маразм, обумовлений процесами старіння організму.

Меланін – пігменти чорного або темно-коричневого кольору, які містяться у волоссі, шкірі та сітківці.

Менархе – вік, при якому з'являється перша менструація.

Менопауза – період життя жінки після остаточного припинення менструацій.

Метаболіти – продукти обміну речовин, що підлягають видаленню з організму.

Мікоз – захворювання, викликане грибками.

Мікседема – синдром гіпотиреоїдизму, який є наслідком відкладання гідратованих мукополісахаридів в інтерстиціальному просторі.

Мітохондрії – органелли клітини, які здійснюють енергетичний обмін (транспорт електронів і окислювальне фосфорилування).

Мозаїцизм – стан, що виникає при неправильному розходженні хромосом в процесі мітозу. Характеризується наявністю в індивідуума двох і більше генетично різних клітинних популяцій, наприклад, 45XO/46XX.

Монорхізм – відсутність одного яєчка.

Некроз – незворотне пошкодження клітин і тканин.

Нефротичний синдром – прояви дистрофічних порушень каналців нирок, для яких характерно важка протеїнурія, азотемія, набряки і гіперліпідемія.

Нефролітіаз (nephrolithiasis) – нирковокам'яна хвороба.

Опістотонус – тетанічне викривлення тулубу назад.

Остеогенез – процес утворення кісткової тканини.

Остеопороз – процес зменшення кісткової маси на одиницю її об'єму при збереженні нормального якісного складу, супроводжується патологічними переломами.

Остеохондропатія – захворювання суглобів і кісток з їх деформацією.

Пастозність – слабо виразна набряклість шкіри і підшкірної клітковини.

Патогенез – вчення про принципи та механізми виникнення і розвитку хвороби.

Петехії – крововиливи (менше 3 мм в діаметрі) на шкірі і слизових.

Полідипсія – патологічна спрага і пов'язане з нею надлишкове споживання води.

Поліурія – збільшення виділення сечі за добу.

Полікістоз – наявність в паренхіматозних органах кількох кіст, заповнених рідиною.

Поллакіурія – часте сечовиділення.

Простагландини (Pg) – група біологічно активних речовин, які утворюються з арахідонової кислоти в результаті циклооксигеназного шляху її метаболізму.

Профузний – надмірний, проливний (понос) діарея, кровотеча тощо.

Рахіт – патологічний процес в дитячому віці, який характеризується розладами мінералізації і росту кісток, та їх деформацією.

Резистентність – опірність організму до дії патогенних факторів.

Рецептор – спеціалізоване закінчення нервових волокон, здатне сприймати адекватні подразнення.

Рецептор клітинний – специфічне утворення клітинної оболонки, молекулярна структура якого характеризується вибіркою спорідненістю з певними речовинами (гормони, віруси тощо) і здатна вступати з ними в хімічну взаємодію.

Секреція – процес утворення і виділення залозистими клітинами певних речовин.

Серотонін – біогенний амін, який міститься в усіх тканинах, переважно травного тракту, нервової системи, тромбоцитах; є медіатором в деяких сигналах, гормон, який формує розвиток алергічних реакцій.

Симптом – суб'єктивна або об'єктивна ознака патологічного стану хвороби.

Синдром – певна сукупність симптомів, яка характеризує особливості перебігу хвороби.

Струмектомія – видалення зоба (збільшеної ЩЗ).

Трансплантація – пересадка органу, тканини, клітини від одного організму до іншого або в межах того ж організму.

Тромбоксани - біологічно активні речовини, які утворюються з арахідонової кислоти в результаті циклооксигеназного шляху її метаболізму.

Уремія – синдром, що характеризує ниркову недостатність, супроводжується підвищенням концентрації в крові «уремічних токсинів» (продукти залишкового азоту, пептидні гормони – паратгормон, гастрин, глюкагон, кальцитонін, аліфатичні і ароматичні аміни, феноли і речовини середньомолекулярної маси (500-5000 дальтон).

Хемоз – набряк кон'юнктиви очного яблука.

Холелітіаз (cholelithiasis) – жовчнокам'яна хвороба.

Хондродистрофія – природжена хвороба, що характеризується порушенням живлення та росту хрящів; проявляється карликовістю, короткими кінцівками при нормальному тулубі, деформацією нижніх кінцівок і хребта.

Фенотип – сукупність всіх властивостей і ознак особи, що формується в онтогенезі в результаті взаємодії генотипу з оточуючим середовищем.

Ціаноз – синюшне забарвлення шкіри і слизових оболонок, зумовлене підвищеною концентрацією вільного гемоглобіну в крові.

Шок – типовий патологічний процес, що є наслідком дії на організм подразників надмірної сили і характеризується розладами мікроциркуляції, системної гемодинаміки, обміну речовин і функцій життєво важливих органів.

ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Який з біологічних ефектів не властивий інсуліну?
 - A. Стимуляція транспорту глюкози через мембрану клітин.
 - B. Активація синтезу глікогену з глюкози.
 - C. Сприяння перетворенню глюкози в жир.
 - D. Стимуляція синтезу білка з амінокислот.
 - E. Активація глюконеогенезу з білка.
2. Відносно біологічної дії глюкагону правильно все, окрім:
 - A. Посилює глікогеноліз
 - B. Посилює ліполіз
 - C. Посилює глюконеогенез
 - D. Збільшує кетогенез
 - E. Посилює глікогенез
3. При проведенні СТТГ отримано результати глікемії: натще - 5,1 ммоль/л, через 1 год – 10,7 ммоль/л, через 2 год – 8,0 ммоль/л.
 - A. Норма
 - B. Порушення толерантності до глюкози
 - C. Цукровий діабет
 - D. Тест сумнівний
 - E. Тест недостовірний
4. Важкий перебіг ЦД характеризують усі симптоми, окрім:
 - A. Коматозні стани в анамнезі
 - B. Компенсується інсуліном у дозі понад 60 од/д
 - C. Наявні виражені ускладнення
 - D. Глюкозурія понад 100 г/д
 - E. Запаху сечовини при видиху
5. Вкажіть критерії, не характерні для компенсованого перебігу ЦД:
 - A. Аглюкозурія
 - B. Кетонемія
 - C. Нормоглікемія
 - D. Hb A1c менше 7%
 - E. Холестерин у крові менше 6,4 ммоль/л
6. Критеріями діагнозу ЦД 2 типу є
 - A. Часто лабільний перебіг.
 - B. Часто у дітей після вірусної інфекції.
 - C. Ангіопатії часто на момент виявлення хвороби.
 - D. Компенсується інсуліном.
 - E. В крові знижений рівень С-пептиду.
7. Що не характерно для виразної нефропатії?
 - A. Стійка протеїнурія понад 500 мг/д
 - B. Мікрогематурія, циліндурія
 - C. Необхідність у зменшенні дози інсуліну
 - D. Артеріальна гіпертензія
 - E. Зниження швидкості клубочкової фільтрації

- 8. Для непроліферативної стадії ретинопатії характерно:**
- A. Крововиливи у склоподібне тіло
 - B. Проростання судин у склоподібне тіло
 - C. Відшарування сітківки
 - D. Розширення вен, мікроаневризми
 - E. Проростання судин по сітківці
- 9. Відносно діабетичної гепатопатії правильні твердження:**
- A. Супроводжується атрофією печінки
 - B. Причиною є жирова інфільтрація, білкова дистрофія
 - C. Часто супроводжується новоутвореннями
 - D. Супроводжується посиленням відкладанням глікогену в печінці
 - E. Швидко веде до розвитку печінкової коми
- 10. Периферійна нейропатія у хворих на ЦД не проявляється:**
- A. Больовим синдромом
 - B. Аміотрофією
 - C. Ураженням черепно-мозкових нервів
 - D. Переміжною кульгавістю
 - E. Порушенням чутливості
- 11. Для вісцеральної діабетичної нейропатії властиві усі синдроми, окрім:**
- A. Ліпоїдного некробіозу
 - B. Дискінезії жовчного міхура
 - C. Ентеропатії, гастропарезу
 - D. Кардіопатії, ортостатичної гіпотензії
 - E. Порушення з боку сечостатевої системи
- 12. Патогенез кетоацидотичної коми не включає:**
- A. Посилення глюконеогенезу
 - B. Посилення кетогенезу
 - C. Дегідратацію, осмодіурез
 - D. Посилення ліпогенезу
 - E. Втрату електролітів
- 13. Для гіперосмолярної коми не властиво:**
- A. Гіперкетонемія
 - B. Гіперглікемія понад 40 ммоль/л
 - C. Виразна дегідратація, згущення крові
 - D. Гіпернатріємія
 - E. Патологічні рефлекси, парези
- 14. Клініко-лабораторні критерії молочнокислої коми:**
- A. Часто у хворих, яких лікували сульфаніламидами
 - B. pH крові більше 7,4
 - C. Запах ацетону при видиху
 - D. Дихання Куссмауля
 - E. Частіше у хворих на цукровий діабет 1 типу
- 15. Призначення СЦП показано при:**
- A. Кахексії

- В. ЦД 2 типу легкої або середньої важкості
 - С. ЦД 1 типу середньої важкості
 - Д. Нефросклерозі
 - Е. Захворюваннях печінки
- 16. Механізм гіпоглікемічної дії бігуанідів?**
- А. Зменшують всмоктування глюкози у кишечнику
 - В. Зменшують продукцію глюкагону
 - С. Стимулюють β -клітини острівців Лангерганса
 - Д. Посилюють глюконеогенез і гліколіз у печінці
 - Е. Підвищують чутливість β -клітин до глюкози
- 17. Для інсулінів короткої дії правильно все, окрім:**
- А. Початок дії через 15-30 хв
 - В. Призначаються при виведенні з гіпоглікемічної коми
 - С. Використовують для лікування кетоацидозу
 - Д. Призначають при операціях, пологах
 - Е. Це інсуліни актрапід, хумудар Р, моносуінсулін
- 18. Початкову добову дозу інсуліну можна розрахувати:**
- А. Визначивши рівень глікозильованого гемоглобіну
 - В. 1 ОД на 0,5 г глюкози сечі
 - С. 0,5 ОД на 1 кг ваги хворого
 - Д. За результатами СТТГ
 - Е. 4 ОД на 1 ммоль глюкози в крові
- 19. Для виведення з гіпоглікемічної коми використовують усе, окрім:**
- А. 40% глюкози
 - В. Адреналіну
 - С. Кордіаміну
 - Д. Преднізолону
 - Е. Глюкагону
- 20. Які препарати використовують у терапії кетоацидотичної коми?**
- А. Гідрокарбонат калію
 - В. 10% розчин калію хлориду
 - С. Обзидан
 - Д. 0,45% розчин натрію хлориду
 - Е. Осмодіуретики
- 21. Для виведення із гіперосмолярної коми призначають:**
- А. Глюкагон
 - В. Великі дози інсуліну
 - С. 4% розчин бікарбонату натрію
 - Д. 0,45% розчин натрію хлориду
 - Е. 10% розчин натрію хлориду
- 22. Про гіпофункцію ЩЗ свідчить все, окрім:**
- А. Зменшення концентрації T_3 і T_4 в крові
 - В. Збільшення швидкості сухожильних рефлексів
 - С. Збільшення рівня тиреотропіну в крові
 - Д. Зменшення швидкості поглинання радіоактивного йоду

- Е. Збільшення рівня холестерину в крові
- 23. Діагнозу «важкий тиреотоксикоз» відповідає:**
- А. Зоб ІІІ ступеня
 - В. Миготлива аритмія
 - С. Втрата ваги до 20%
 - Д. На скенограмі «гарячі» зони
 - Е. Офтальмопатія ІІІ ст.
- 24. У хворих на тиреотоксикоз з боку серцево-судинної системи:**
- А. Схильність до гіпотонії
 - В. Збільшується пульсовий тиск
 - С. Збільшується діастолічний тиск
 - Д. Розвивається атеросклероз
 - Е. Ослаблення серцевих тонів
- 25. Яке твердження правильне?**
- А. Симптом Краузе – посилений блиск очей
 - В. Симптом Розенбаха – слабкість конвергенції
 - С. Симптом Дельримпля – треміння закритих повік
 - Д. Симптом Розенбаха – широко відкриті очі
 - Е. Всі правильні
- 26. Що не є клінічним проявом гіпопаратиреозу:**
- А. Катаракта
 - В. Тризм жувальних м'язів
 - С. Ларингоспазм, бронхоспазм
 - Д. Спастичний коліт
 - Е. Судоми рук
- 27. Який симптом не характерний для гіперпаратиреозу?**
- А. М'язова слабкість
 - В. Ураження нервової системи
 - С. Стійка гіпотонія
 - Д. Рецидив нефролітіазу
 - Е. Біль у кістках
- 28. Для клініки тиреотоксичної кризи характерно все, окрім:**
- А. Псевдобульбарного паралічу
 - В. Збудження, психозу
 - С. Закрепів
 - Д. Дистрофії печінки
 - Е. Гіпертермії
- 29. Причиною первинного гіпотиреозу може бути:**
- А. Автоімунний процес у ЩЗ
 - В. Нечутливість рецепторів тканин до тиреоїдних гормонів
 - С. Низький рівень антитиреоїдних антитіл
 - Д. Недостатня продукція ТТГ
 - Е. Хвороба Шиена
- 30. Для виведення з тиреотоксичної кризи не використовують:**
- А. Мерказоліл

- В. Обзидан
 - С. Натрій йодистий
 - Д. Фуросемід
 - Е. Преднізолон
- 31. З метою замісної терапії гіпотиреозу не застосовують:**
- А. Еутирокс
 - В. Тиростатин
 - С. Тирокомб, тиротом
 - Д. Трийодтиронін
 - Е. Тироксин
- 32. Відносно підгострого тиреоїдиту не правильно:**
- А. ЩЗ збільшена
 - В. При пальпації ЩЗ болюча
 - С. Властивий хвилеподібний перебіг
 - Д. Біль у горлі при ковтанні
 - Е. На скенограмі підвищене поглинання J^{131}
- 33. Критерієм автоімунного тиреоїдиту є все, окрім:**
- А. В крові лімфоцитоз, диспротеїнемія
 - В. Лімфоїдної і плазмоцитарної інфільтрації ЩЗ
 - С. В крові високий титр антитиреоїдних антитіл
 - Д. Важкого тиреотоксикозу
 - Е. На скенограмі мозаїчність накопичення J^{131}
- 34. Проявом хвороби Аддисона може бути все, окрім:**
- А. Стомлюваності
 - В. Адинамії
 - С. Гіперкінезії
 - Д. М'язової слабкості
 - Е. Астенії
- 35. При лабораторній діагностиці у хворих на гіпокортицизм:**
- А. Гіпонатріємія, гіперкаліємія
 - В. Лімфоцитоз, анемія
 - С. Зниження екскреції 17-КС, 17-ОКС
 - Д. Гіпоглікемія
 - Е. Всі відповіді правильні
- 36. Відносно лікування хвороби Аддисона неправильно:**
- А. Обмеження продуктів, збагачених калієм
 - В. Обмеження вживання рідини
 - С. Призначення глюкокортикоїдів
 - Д. Споживання продуктів, багатих на вітамін С
 - Е. Збільшення споживання кухонної солі
- 37. Для хвороби Іценко-Кушинга правильно все, окрім:**
- А. У хворих «місяцеподібне» обличчя
 - В. Можливі порушення психіки
 - С. Може супроводжуватися нефролітіазом
 - Д. Часто гіпоглікемічні стани

- Е. У хворих диспластичне ожиріння
- 38. Які ураження шкіри характерні для гіперкортицизму?**
- А. Мармуровість шкіри
 - В. Атрофічні стрії ціанотичного кольору
 - С. Акне, екхімози
 - Д. Сухість і атрофія
 - Е. Все перераховане
- 39. Відносно гіпоталамічного ожиріння правильно все, окрім:**
- А. Підвищений апетит і знижене відчуття ситості
 - В. Супроводжується гіперінсулінізмом
 - С. Часте порушення сну, періодична спрага
 - Д. Часто поєднується з гіпоталамічними кризами
 - Е. Не спостерігається статевих порушень
- 40. Що застосовують для терапії хвороби Іценко-Кушинга?**
- А. Парлодель
 - В. Резерпін
 - С. Ципрогептадин
 - Д. Хлодитан
 - Е. Усі вказані препарати
- 41. Для синдрому Кона не характерно:**
- А. Напади м'язової слабкості
 - В. Лужна реакція сечі
 - С. Гіпокаліємія, гіпохлоремія
 - Д. Гіпоглікемія
 - Е. Гіпернатріємія
- 42. Для клініки феохромоцитом не характерно:**
- А. Гіпертонічні кризи
 - В. Криза купірується бета-адреноблокаторами
 - С. Відчуття страху, стиснення в грудях
 - Д. При нападі гіперглікемія, глюкозурія
 - Е. Криза купірується тропafenом
- 43. При обстеженні хворих на акромегалію виявляють все, окрім:**
- А. Звуження полів зору, бітемпоральної геміанопсії
 - В. Глаукоми, застійних явищ на очному дні
 - С. Затримки статевого і фізичного розвитку
 - Д. Спланхномегалії, гіпертрофії міокарду
 - Е. Змін з боку турецького сидла
- 44. Для лікування акромегалії застосовують:**
- А. Адреналектомію
 - В. Хлодитан
 - С. Преднізолон, дексаметазон
 - Д. Адіуретин
 - Е. Парлодел
- 45. Який стан не супроводжується низькорослістю?**
- А. Гіпотиреоз у дитячому віці

- В. Гіпофізарний нанізм
 - С. Хондродистрофія
 - Д. Синдром Моріака
 - Е. Гіпогонадизм
- 46. Для клініки нецукрового діабету не властиво:**
- А. Поліурія, полідипсія
 - В. Гіперліпідемія, гіперазотемія
 - С. Низька питома вага сечі, глюкозурія
 - Д. Нормоглікемія
 - Е. Спрага, неврастенія
- 47. Для клініки гіпопітуїтаризму не характерно:**
- А. Схуднення
 - В. Гірсутизм
 - С. Гіпогонадизм
 - Д. Гіпотиреоз
 - Е. Гіпокортицизм
- 48. Який стан не є ускладненням ожиріння?**
- А. ІХС, гіпертонія
 - В. Гіперінсулінемія
 - С. Цукровий діабет
 - Д. Жовчно-кам'яна хвороба
 - Е. Хронічна надниркова недостатність
- 49. Гіпогонадизм характеризується всіма ознаками, окрім:**
- А. Зменшення екскреції 17-КС з сечею
 - В. Зменшення концентрації фолітропіну в крові
 - С. Передчасного статевого дозрівання
 - Д. Безпліддя, аменореї
 - Е. Євнухоїдної будови тіла
- 50. Для яких захворювань властивий гірсутний синдром?**
- А. Синдром склерокістозних яєчників (Штейна-Левенталя)
 - В. Андростерома
 - С. Хвороба Іценко-Кушинга
 - Д. Всіх вказаних захворюваннях
 - Е. Для жодного з перерахованих захворювань

ЕТАЛОНІ ВІДПОВІДЕЙ ДО ТЕСТОВИХ ЗАВДАНЬ

1 – E	2 – E	3 – C	4 – E	5 – B
6 – C	7 – B	8 – DB	9 – B	10 – D
11 – A	12 – D	13 – A	14 – D	15 – B
16 – A	17 – B	18 – C	19 – C	20 – B
21 – D	22 – B	23 – B	24 – B	25 – A
26 – D	27 – C	28 – C	29 – A	30 – D
31 – B	32 – E	33 – D	34 – C	35 – E
36 – B	37 – D	38 – E	39 – EB	40 – E
41 – D	42 – B	43 – C	44 - E	45 – E
46 – B	47 – B	48 – E	49 – C	50 – D

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Булдигіна Ю.В. Менеджмент гіпотиреозу у дітей і підлітків: стратегія, основні проблеми і практичні аспекти їх вирішення //Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади. 2022, № 3 (59). С. 8 -12.
2. Власенко М.В., Паламарчук А.В. Діагностика та лікування хворих із вузловою формою зоба. Вінниця, 2019. 72 с.
3. Внутрішні хвороби: підручник, заснований на принципах доказової медицини (А. С. Свінціцький, П. Гаєвські). Краков: Практична Медицина, 2018. 1632 с.
4. Внутрішня медицина: підручник. За ред.: Р. О. Сабадишина. Вінниця: Нова книга, 2019. 552 с.
5. Гарднер Д., Шобек Д. Базова і клінічна ендокринологія. Біном, 2018. - 696 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. Ендокринологія : 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.
8. Каджарян В. Г. Внутрішня медицина. Ендокринологія. Змістовний модуль. 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. Ключкова В.М., Кваченюк А.М. Сучасні погляди на лікування акромегалії: вплив блокатора рецепторів гормону росту на коморбідні захворювання //Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади. № 4 (52) 2020. С. 18-20.
10. Луценко Л.А. Коморбідність при акромегалії: пацієнторієнтована терапевтична тактика //Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади № 4 (56) 2021. С.15 -17.
11. Медицина за Девідсоном: принципи і практика. Т. 2. (за ред. С. Г. Ралстона, Я. Д. Пенмана, М. В. Дж. Стрекена, Р. П. Гобсона). Київ : Медицина, 2021. 777 с.
12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 р. за №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. за № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нейропатією URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09>
13. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 р. за №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. за № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з синдромом діабетичної стопи. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09>
14. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 р. за №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. за № 574 Протокол надання медичної допомоги хворим з діабетичною нефропатією. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09>
15. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 р. за №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08. 2009 р. за № 574 Протокол надання медич-

ної допомоги хворим з діабетичною ретинопатією. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09>

16. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.05.2009 р. за №356 в редакції наказу МОЗ України від 05.08.2009 р. № 574. Протокол надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом 1 типу та діабетичними комами. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0356282-09>

17. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 29.12.2014 р. за №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_ykpmcd1_dor.pdf

18. Основи патології за Роббінсом. Пер. З англ. Т. 2. (Вінней Кумар, Абул К. Аббас, Джон Кастер). Київ: 2020. 532 с.

19. Паньків В.І. Ефективність застосування ліраглутиду у хворих на цукровий діабет 2-го типу з ожирінням в реальній клінічній практиці (огляд літератури й дані власних спостережень) // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2014, №6. С. 91-101.

20. Паньків В.І. Захворювання ЩЗ: навчальний посібник. Чернівці: БДМА, 2003. 258 с.

21. Паньків В.І. Йододефіцитні захворювання: практичний посібник. Київ, 2003. 72 с.

22. Паньків В. І. Синдром гіпотиреозу // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012, №. 5. 45 с.

23. Паньків В.І. Цукровий діабет у практиці терапевта. К.: НДІЕОР АМН України, 1994. 160 с.

24. 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. Вінниця : Нова книга, 2018. 640 с.

25. Стандарти діагностики та лікування ендокринних захворювань. За ред. проф. М.Д. Тронька. 2-е вид. переробл. і доповн. К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2010. 382 с.

26. 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.

27. Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги. «Цукровий діабет 2 типу». Затверджено Наказ МОЗ України від 21.12.2012 р. за № 1118. URL : https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm.pdf

28. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. «Нецукровий діабет» № 1946 від 14.09.2021 року.
29. Урбанович А.М. Метформін: нові грані та можливості //Діабетологія, Тиреоїдологія, Метаболічні розлади. № 4 (56), 2021. С. 20-23.
30. Хвороби ендокринної системи: визначення, класифікації, діагностичні критерії : навч. посібник 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.
31. American Diabetes Association (2020). Standards of medical care in diabetes-2020 abridged for primary care providers. Clinical Diabetes, 2020 Jan; (1):10-38 p.
32. American Diabetes Association (2021) Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care; 44(Suppl 1): S4-S6.
33. Cai Z., Yang Y., Zhang J. Obesity is associated with severe disease and mortality in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. BMC Public Health. 2021. Aug. 4;21(1):1505. doi: 10.1186/s12889-021-11546-6.
34. Davies M.J., Aronne L.J., Caterson I.D. et al.; Satiety and Clinical Adiposity - Liraglutide Evidence in individuals with and without diabetes (SCALE) study groups. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2018. Mar. 20 (3):734-739. doi: 10.1111/dom.13125.
35. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al.: European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. Obes Facts 2019. 12:40-66. doi: 10.1159/000496183.
36. Garvey W.T., Birkenfeld A.L., Dicker D., Mingrone G. et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial. Diabetes Care. 2020. May. 43(5):1085-1093. doi: 10.2337/dc19-1745.
37. Gorgojo-Martinez J.J., Basagoiti-Carreno B., Sanz-Velasco A., Serrano-Moreno C., Almodovar-Ruiz F. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study. Int J Clin Pract. 2019. Nov. 73(11): e13399. doi: 10.1111/ijcp.13399.
38. Han X., Ding C., Zhang G., Pan R. et al. Liraglutide ameliorates obesity-related nonalcoholic fatty liver disease by regulating Sestrin2-mediated Nrf2/HO-1 pathway. Biochem Biophys Res Commun. 2020. May. 14;525(4):895-901. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.03.032.
39. Kelly A.S., Auerbach P., Barrientos-Perez M. et al. NN8022-4180 Trial Investigators. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity.NEnglJMed. 2020.May. 28;382(22):2117-2128.doi10.1056/NEJMoa1916038.

Навчальне видання

***Й.І. Пічкарь, М.А. Дербак,
В.І. Паньків, М.М. Блецькан***

***КЛІНІЧНА
ЕНДОКРИНОЛОГІЯ
В ПИТАННЯХ І ВІДПОВІДЯХ***

Навчальний посібник

Гарнітура Times New Roman
Формат 60х84/16. Зам.№ 24.
Ум.друк.арк. 16,27. Обл.вид.арк. 14,78.
Наклад 100 прим.

Оригінал-макет виготовлено
у редакційно-видавничому відділі УжНУ.
88015, м. Ужгород, вул. Заньковецької, 89.
E-mail: dep-editors@uzhnu.edu.ua

Видавництво УжНУ «Говерла».
88000, м. Ужгород, вул. Капітульна, 18.
*Свідоцтво про внесення до державного реєстру
видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції
Серія 3т № 32 від 31 травня 2006 року*