

**Львівський національний медичний університет імені Данила
Галицького**

**Методичні розробки для практичних занять з дисципліни
Ендокринологія
для студентів 4 курсу медичного факультету
(магістерський рівень)**

Львів 2019 р.

Методичні розробки складені у відповідності з освітньо-кваліфікаційними характеристиками і освітньо-професійними програмами підготовки фахівців, експериментальним навчальним планом, розробленим на засадах кредитно-трансферної системи і ухвалені на засіданні циклової методичної комісії з терапевтичних дисциплін ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 5 від 04.04.19 р.).

Автори:

А.М. Урбанович, д.мед.н., професор, зав. кафедри;

О.В. Сафонова, к.мед.н., доцент;

Р. Д. Макар, к.мед.н., доцент;

М. Є. Гоцко, к.мед.н., доцент.

Відповідальний за випуск:

перший проректор з педагогічної роботи ЛНМУ ім. Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України, проф. М.Р.Гжегоцький.

Рецензенти:

завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 ЛНМУ імені
Данила Галицького,

д. мед. н., проф. Р.Я. Дутка;

завідувач кафедри сімейної медицини ЛНМУ імені Данила Галицького,
д.мед.н., проф. О.Н.Надашкевич.

Тема 1. Класифікація цукрового діабету. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика цукрового діабету 1 типу та 2 типу.

1. Актуальність теми.

Цукровий діабет (ЦД) – це група метаболічних захворювань, що характеризуються гіперглікемією. Гіперглікемія виникає як наслідок дефектів секреції інсуліну, дії інсуліну або обох цих чинників. Згідно з оцінками експертів ВООЗ, до 2030 року загальносвітова кількість хворих на ЦД досягне 552 млн. В Україні налічується близько 2 млн. хворих на ЦД. Кількість хворих збільшується головним чином за рахунок розвитку ЦД типу 2 (ЦД-2), на який страждає 85-90 % від загального числа. Хронічна гіперглікемія при ЦД супроводжується ураженням, дисфункцією або недостатністю різних органів та систем.

Етіологічна класифікація ЦД включає такі його форми або варіанти: ЦД 1-го типу (ЦД-1), ЦД 2-го типу (ЦД-2), вторинний ЦД (виникає на базі інших захворювань, генетичних дефектів або впливу препаратів) та гестаційний ЦД (діагностується під час вагітності).

ЦД-1 – захворювання при якому відбувається руйнування β -клітин острівців Лангерганса через підвищену чутливість β -клітин інсулярного апарату до вірусних антигенів чи ослаблений протівірусний імунітет (автоімунний патогенез). Систему генів HLA (гаплотипи В8, В16, В35, DR3, DR4 та ін.), розміщених на 6-й хромосомі, сьогодні розглядають як генетичну детермінанту, що визначає чутливість β -клітин до вірусних антигенів. Крім того, мають значення гени, відповідальні за синтез інсуліну, що розміщені на 11 хромосомі. Відомі β -тропні віруси (кору, епідемічного паротиту, краснухи, гепатиту, цитомегаловірусу, Коксакі В4 та ін.), які спричиняють розвиток ЦД-1. Найчастіше ЦД-1 розвивається гостро у молодому віці (до 35-40 років), супроводжується абсолютною недостатністю інсуліну і потребує пожиттєвої замісної інсулінотерапії. Клінічна картина об'єднує наявність таких трьох специфічних ознак: поліурія, поліфагія, полідипсія. Серед осіб, які захворіли на ЦД у дитячому віці, 50 % згодом помирають від ниркової недостатності. Найчастішою причиною смертності дітей, хворих на ЦД-1, є діабетичний кетоацидоз.

ЦД-2 – гетерогенне та багатофакторне захворювання, спричинене переважно інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або з переважним дефектом секреції інсуліну з інсулінорезистентністю. Провокаторами розвитку ЦД-2 вважають малорухливий спосіб життя, переїдання, генетичну схильність, похилий вік. Для лікування гіперглікемії при ЦД-2 використовують пероральні цукрознижуючі препарати та інсуліни.

Клінічна картина ЦД-2 на початку захворювання невиразна і не має

специфічних ознак. Саме тому, перш ніж первинний діагноз ЦД-2 буде виявлено, хворі тривалий час лікуються в різних спеціалістів з приводу таких хвороб або патологічних станів: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, периферійна полінейропатія, транзиторна ішемічна атака, хронічний пієлонефрит, ретинопатія, катаракта, артрит, фурункульоз, оніхомікоз, грибкові ураження геніталій, завмирання плода, викидні, баланіт, пародонтоз, гангрена нижніх кінцівок. Саме тому до моменту встановлення діагнозу інколи минає від 10 до 20 років. Пізня діагностика призводить до розвитку важких діабетичних ускладнень, що стають причиною інвалідності (діабетична стопа, ниркова недостатність, сліпота та ін.) або смерті через інфаркт міокарду, гостре порушення мозкового кровообігу тощо. Лікування ускладнень ЦД-2 передбачає додаткове призначення лікарських засобів різного спрямування, що загалом означає прийом близько десятка препаратів упродовж доби (гіпоглікемічні, антигіпертензивні, гіполіпідемічні, антиангінальні, антиішемічні, антибактеріальні, антиагреганти та ін.). Щоб уникнути поліпрагмазії лікар зобов'язаний володіти достатніми знаннями для раціонального вибору лікарських засобів.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з поширенням цукрового діабету в Україні та в світі ($\alpha=1$)

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- класифікацію цукрового діабету;
- етіологію, патогенез ЦД-1, ЦД-2, гестаційний ЦД;
- клініку та методи діагностики ЦД-1, ЦД-2, гестаційний ЦД;
- методику проведення тесту толерантності до глюкози.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- признати скринінгові та диференціальні методи діагностики ЦД;
- проаналізувати дані лабораторних досліджень;
- здійснювати диференціальну діагностику ЦД;
- діагностувати ЦД-1, ЦД-2.

3. Виховна мета.

Розглянути деонтологічні засади роботи з хворими на ендокринну патологію. Звернути увагу студентів на роль впливу чинників навколишнього середовища на розвиток цукрового діабету. Сформувати відчуття настороженості щодо ЦД-2, відповідальності під час ведення хворих на гестаційний діабет. Наголосити на необхідності швидкого професійного реагування у прийнятті рішень щодо лікування хворих на ЦД-1, особливо дітей.

1. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше Нормальна анатомія Нормальна фізіологія Гістологія Патологічна анатомія Патологічна фізіологія Біохімія Фармакологія	Анатомічну будову підшлункової залози (ПЗ). Синтез, ефекти, регуляція інсуліну, глюкагону. Ембріогенез, гістологічну будову ПЗ. Класифікацію та характер патоморфологічних змін ПЗ. Етіологію та патогенез цукрового діабету типу 1 і типу 2. Вуглеводний та ліпідний обмін. Препарати інсуліну, таблетковані та ін'єкційні цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ).	Оцінити результати патогістологічного дослідження ПЗ Виписати відповідні рецепти
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше Внутрішні хвороби Педіатрія Хірургія	Зміни внутрішніх органів при захворюваннях ПЗ, їх диференційну діагностику, основні методи лікування. Особливості перебігу ЦД у дитячому віці. Хірургічні методи лікування діабетичної стопи.	Здійснювати клінічний огляд пацієнта з ЦД, призначати необхідні діагностичні обстеження та консультації суміжних спеціалістів для верифікації

<p>Акушерство та гінекологія</p> <p>Неврологія</p> <p>Офтальмологія</p>	<p>Особливості перебігу ЦД під час вагітності, вплив на розвиток плода;</p> <p>Діабетична нейропатія.</p> <p>Діабетична ретинопатія</p>	<p>діагнозу, інтерпретувати їх результати (висновки).</p>
<p>Внутрішньопредметна інтеграція.</p>	<p>Сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження ендокринних хворих.</p>	<p>Провести диференційну діагностику ЦД та діабетичних ускладнень з іншою патологією, призначити адекватне лікування.</p>

2. Зміст теми заняття :

- Визначення ЦД.
- Класифікація ЦД. Класифікація порушень глікемії (ВООЗ, 1999).
- Епідеміологія ЦД в Україні та світі, прогноз, поширеність у різних вікових групах.
- Етіологія і патогенез ЦД-1, ЦД-2.
- Особливості діагностики гестаційного ЦД.
- ЦД-1: роль вірусної інфекції, аутоімунних процесів, генетична схильність.
- ЦД-2: роль генетичної складової, ожиріння, факторів зовнішнього середовища.
- Інсулінова резистентність, порушення секреції інсуліну.
- Клінічна картина та характері відмінності ЦД-1 і ЦД-2.
- Ураження внутрішніх органів при ЦД.
- Діагностика предіабету та ЦД.
- Диференціальна діагностика ЦД-1 і ЦД-2.
- Глюкозо толерантний тест (ГТТ): показання і методика проведення.
- Діагностичне значення визначення глікованого гемоглобіну, фруктозаміну, С-пептиду, глюкозурії, кетонурії.

3. План та організаційна структура заняття.

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha=2$)

1. У розвитку цукрового діабету 1-го типу фігурують складові крім:
 - A. Гіперінсулінемія
 - B. Гіперглікемія
 - C. Кетоз
 - D. Поліурія
 - E. Підвищений апетит

2. Зробіть висновок за результатами ГТТ. Глікемія: I порція – 5,3 ммоль/л (натще), II порція – 7,8 ммоль/л (через 1 год.), III порція – 4,8 ммоль/л (через 2 год.).
 - A. Необхідно призначити додаткові лабораторні дослідження
 - B. Порушення толерантності до глюкози
 - C. Цукровий діабет
 - D. Тест необхідно повторити
 - E. Норма

3. Яке із тверджень, що подаються, є правильним щодо ГТТ?
 - A. Корисний для вибору лікувальної тактики
 - B. Вказує на порушення вуглеводного обміну
 - C. Використовується для диференціації типу цукрового діабету
 - D. Описує тяжкість перебігу цукрового діабету
 - E. Необхідний для пошуку ранніх діабетичних ускладнень

4. Розвиток цукрового діабету 2-го типу, на початкових стадіях, характеризується:
 - A. Підвищеною чутливістю до інсуліну
 - B. Недостатньою секрецією α -клітин острівців Лангерганса
 - C. Надмірною секрецією β -клітин острівців Лангерганса
 - D. Кетоацидозом.
 - E. Гіперкортицизмом

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття

Класифікація цукрового діабету (ВООЗ, 1999)

1. Цукровий діабет типу 1 (зумовлений деструкцією β -клітин підшлункової залози, яка зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності):

- А. Автоімунний;
- Б. Ідіопатичний;

2. Цукровий діабет 2-го типу (з переважаючою резистентністю до інсуліну і відносною інсуліновою недостатністю або з переважаючим секреторним дефектом і резистентністю до інсуліну чи без неї).

3. Гестаційний цукровий діабет.

Інші специфічні типи:

А. Генетичні дефекти функції β -клітин:

1. MODY-1 (хромосома 20, ген HNF-4a);
2. MODY-2 (хромосома 7, ген глюкокінази);
3. MODY-3 (хромосома 12, ген HNF-1a);
4. Інші.

Б. Генетичні дефекти дії інсуліну:

1. Резистентність до інсуліну типу А;
2. Лепречаунізм;
3. Синдром Рабсона — Менденхолла;
4. Ліпоатрофічний діабет;
5. Інші.

В. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози:

1. Панкреатит;
2. Травма/панкреатектомія;
3. Неоплазії;
4. Гемохроматоз;
5. Фіброкалькульозна панкреатопатія.

Г. Ендокринопатії:

1. Акромегалія;
2. Синдром Кушинга;
3. Глюкагонома;
4. Феохромцитома;
5. Тиреотоксикоз;
6. Альдостерома;
7. Інші.

Д. Цукровий діабет, індукований ліками та хімічними речовинами:

1. Нікотинова кислота;
2. Глюкокортикоїди;
3. Тиреоїдні гормони;
4. Діазоксид;
5. Агоністи α -адренорецепторів;
6. Тіазиди;
7. α -інтерферон;
8. Інші.

Е. Інфекції:

1. Вроджена краснуха;
2. Цитомегаловірус;
3. Інші.

Є. Незвичні форми імуноопосередкованого діабету:

1. «Stiff-man»-синдром (синдром безрухливості);
2. Автоантитіла до рецептора інсуліну;
3. Антитіла до інсуліну;
4. Інші.

Ж. Інші генетичні синдроми, що іноді поєднуються з діабетом:

1. Синдром Дауна;
2. Синдром Клайнфельтера;
3. Синдром Тернера;
4. Хорея Гентінгтона;
5. Міотонічна дистрофія;
6. Синдром Прадера — Віллі;
7. Інші.

Основні особливості перебігу ЦД та його діагностики

Особам, у яких наявні симптоми вираженої гіперглікемії – поліурія, полідипсія, втрата маси тіла (інколи з поліфагією), порушення гостроти зору, потрібно визначити глікемію натще і глюкозурію. Діагноз ЦД у даному випадку можна поставити, якщо рівень глікемії натще $\geq 6,1$ ммоль/л і через 2 год після вживання їжі $\geq 11,1$ ммоль/л. Проводити тест толерантності до глюкози (ТТГ) у цьому разі не рекомендується.

У більшості випадків у хворих на ЦД, особливо 2 типу, на початку захворювання відсутні “класичні” ознаки. Приблизно третина людей живе з недіагностованим діабетом. Виявлення ЦД на ранніх стадіях є найбільш

адекватним методом його вторинної профілактики і первинної профілактики діабетичних ускладнень.

У своєму розвитку ЦД проходить 3 стадії:

1. Переддіабет (або вірогідні класи ризику)
2. Порушення толерантності до глюкози
3. Явний (маніфестний) ЦД

Діагностика ЦД на стадії порушення толерантності до глюкози, насамперед в осіб із чинниками ризику (включаючи дітей і підлітків) є важливим етапом профілактики прогресування захворювання та його ускладнень. Усім цим особам потрібно досліджувати глюкозу крові натще. У здорових осіб рівень глюкози в капілярній крові при визначенні ортотолуїдиновим або глюкозооксидазним методами становить 3,3-5,5 ммоль/л (60-100 мг%) і упродовж доби не перевищує 7,7 ммоль/л (140 мг%).

При визначенні глікемії слід пам'ятати, що капілярна кров із пальця містить у 100 мл на 1,1 ммоль (20 мг) глюкози більше, ніж венозна, а рівень глюкози у плазмі на 10-15% вищий за її рівень у капілярній крові. У разі виявлення натще нормоглікемії в осіб з групи ризику необхідно провести ТТГ – класичний або спрощений.

При спрощеному ТТГ проби крові беруть до прийому глюкози і через 2 год після навантаження глюкозою. З метою виявлення осіб, хворих на ЦД, визначають непрямий показник середньої концентрації глюкози в крові за тривалий період – глікований гемоглобін (HbA1c), показник якого в нормі становить до 5,9 %. Проте при виявленні підвищеного рівня HbA1c в осіб без клінічних ознак діабету обов'язково досліджують глюкозу крові, у разі потреби – проводять ТТГ.

Групи ризику щодо визначення толерантності до глюкози:

- Особи з надмірною масою тіла (ІМТ ≥ 25 кг/м²);
- Родичі хворих на ЦД;
- Наявність ЦД в сімейному анамнезі;
- Особи, які ведуть малорухливий спосіб життя;
- Вік ≥ 45 років;
- Особи, які страждають від артеріальної гіпертензії ($>140/90$ мм рт. ст.);
- Особи з низьким рівнем холестеролу ЛПВЩ у крові ($\leq 0,91$ ммоль/л у чоловіків, $<1,04$ у жінок);
- Особи в яких рівень тригліцеридів сягає 1,7 ммоль/л і більше;
- Особи з атеросклерозом, подагрою і гіперурикемією, хронічними захворюваннями печінки, нирок, серцево-судинної системи (ІХС, інфаркт/інсульту в анамнезі);
- Хворі на хронічним пародонтоз та фурункульоз;

- Особи з епізодами глюкозурії та гіперглікемії, які виникають на тлі стресових ситуацій (травми, операції, захворювання) ;
- Гестаційний діабет в анамнезі;
- Жінки у яких були викидні, передчасні пологи, пологи мертвим чи великим плодом (масою понад 4 кг) ;
- Матері дітей з вадами розвитку;
- Полікістоз яєчників;
- Хворі, які тривалий час приймають діабетогенні препарати (кортикостероїди, естрогени, діуретики тощо).

Методика проведення ТТГ

Упродовж 3-х діб до проведення ТТГ пацієнт повинен дотримуватися звичайного режиму фізичної активності та дієти з включенням не менш ніж 150-200 г вуглеводів на добу. Останній прийом їжі дозволяється не пізніше ніж за 12 год до обстеження. За 15 хв до початку і під час обстеження пацієнт має перебувати у стані фізіологічного спокою. Цьому не повинні передувати стресові ситуації, захворювання та фізичні перевантаження. Під час проведення проби пацієнт має перебувати у стані спокою (сидіти або лежати). Перше визначення глікемії виконується вранці натще в капілярній крові, взятій з пальця руки. Одразу після взяття крові пацієнт приймає 75 г сухої глюкози, розчиненої у 250 мл води. З метою попередження неприємних смакових відчуттів, нудоти в розчин глюкози рекомендується додати 5-10 крапель розчину лимонної кислоти чи лимонного соку. Кількість глюкози для проведення дослідження можна також визначати у розрахунку 50 г/м² поверхні тіла, але не більш ніж 75 г, дітям і підліткам кількість глюкози при проведенні ТТГ становить 1,75 г/кг маси тіла, але не більше 75 г. Особам з ожирінням глюкозу добавляють у розрахунку 1 г/кг маси тіла, проте не більш ніж 100 г. Інтерпретація результатів дослідження здійснюється на основі критеріїв ВООЗ (1999 р.) за стандартного навантаження 75 г глюкози. Якщо рівень глюкози у крові натще перевищує 6,1 ммоль/л, а через 2 год після навантаження \geq 11,1 ммоль/л, це свідчить про наявність ЦД. Якщо глікемія натще вище 5,5 ммоль/л, але менше 6,1 ммоль/л, а через 2 год перебуває у межах 7,8-11,1 ммоль/л, це свідчить про порушення толерантності до глюкози, що можна трактувати як латентний ЦД. Порушеною вважається глікемія натще (лише за умови проведення ТТГ) при показниках глюкози капілярної крові $>5,6$ ммоль/л (100 мг%), але $<6,1$ ммоль/л (110 мг%), і через 2 год після прийому глюкози $<7,8$ ммоль/л (140 мг%). Порушені глікемія натще та толерантність до глюкози не є взаємозамінними поняттями, проте обидва стани розглядають як стадії у розвитку

порушення вуглеводного обміну, що можуть призвести до маніфестації ЦД.

У клінічній ендокринології виділяють поняття “нетипові цукрові криві”, які можуть спостерігатися при наступних клінічних станах:

- За наявності розладів випорожнення шлунка і порушення всмоктування у кишечнику; стану атрофії, нефрозу.
- У разі гіпертиреозу виявляється швидке й виражене зростання глікемії, можлива глюкозурія, а також відносно швидке повернення до норми і помітна гіпоглікемічна фаза.
- За наявності гіпотиреозу – крива плоска, максимум підйому глікемії проявляється згодом, ніж у нормі; можливий період гіпоглікемії.
- При ураженні печінки – низький вихідний рівень цукру крові, відносно високе зростання з’являється повільно (через 1 год), далі – повільне повернення до початкового рівня.
- За наявності хвороби Аддісона, гіпофункції гіпофіза – плоскі та низькі криві.
- У разі хвороби Іценка-Кушинга та при гіперфункції гіпофіза цукрова крива подібна до діабетичної.

Під час проведення ТТГ інколи спостерігаються сплюснені цукрові криві, які можна розглядати як варіанти норми, але такі пацієнти потребують додаткового обстеження (наприклад, визначення HbA1c). У разі сумнівних результатів ТТГ проводять додаткові обстеження.

ТТГ може бути хибно негативним, тобто показники глікемії у межах норми, при будь-яких формах порушення всмоктування, попередньої редукованої дієти чи інтенсивного фізичного навантаження напередодні проведення дослідження, а також у хворих, які тривалий час перебувають на постільному режимі. Крім того, першу краплю крові після дезинфекції шкіри спиртом не використовують для визначення цукру крові, оскільки спирт може впливати на показники ТТГ. Наявність у крові таких окисників чи відновників, як сечова кислота і глутатіон, може спотворювати результати визначення, хоча фізіологічні концентрації цих речовин спричиняють незначні помилки. Підвищення в крові рівня білірубіну чи аскорбінової кислоти може занижувати значення показників глюкози крові, це слід урахувати під час визначення глікемії та проведення ТТГ. У разі сумнівних результатів ТТГ його можна повторити через 2 тижні.

Діагностичні критерії ЦД та інших порушень вуглеводного обміну (ВООЗ, 1999)

Діагноз	Визначення глюкози в крові	Концентрація глюкози, ммоль/л		
		Цільна кров		Плазма
		Венозна	Капілярна	Венозна

Норма	Натще	$\geq 3,3$ $\leq 5,5$	$\geq 3,3$ $\leq 5,5$	$\geq 4,0$ $\leq 6,1$
	Через 2 год після ГТТ**	$< 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$
Цукровий діабет	Натще	$\geq 6,1$	$\geq 6,1$	$\geq 7,0$
	Через 2 год після ГТТ** або випадкове визначення глікемії в будь-який час доби незалежно від прийому їжі	$\geq 10,0$	$\geq 11,1$	$\geq 11,1$
Порушена толерантність до глюкози	Натще	$< 6,1$	$< 6,1$	$< 7,0$
	Через 2 год після ГТТ**	$\geq 6,7 < 10,0$	$\geq 7,8 < 11,1$	$\geq 7,8 < 11,1$
Порушена глікемія натще*	Натще	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 5,6 < 6,1$	$\geq 6,1 < 7,0$
	Через 2 год (якщо визначається)	$\geq 6,7$	$< 7,8$	$< 7,8$

Примітка. * – глікемія натще означає рівень глюкози зранку перед сніданком після попереднього голодування ≥ 8 год. ** ГТТ здійснюється у випадку сумнівних значень глікемії з метою уточнення діагнозу. При цьому глікемія визначається до і через 2 год після перорального навантаження – 75 г глюкози, розчиненої в 250 мл води. Діагноз ЦД завжди повинен бути підтверджений повторним тестуванням в подальші дні, за винятком безсумнівної гіперглікемії з вираженою декомпенсацією вуглеводного обміну або очевидними симптомами.

**Критерії компенсації вуглеводного обміну
при цукровому діабеті типу 1 та 2**

Показники		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
HbA1c		6,5-7,5	7,6-7,9	$> 8,0$
Контроль глюкози в капілярній крові, ммоль/л	Глікемія натще	5,0-6,0	6,1-6,5	$> 6,5$
	Поспрандіальна глікемія (через 2 год після їди)	7,5-8,0	8,1-9,0	$> 9,0$
	Глікемія перед сном	6,0-7,0	7,1-7,5	$> 7,5$

Визначення ступеня важкості цукрового діабету:

Легка форма.

Компенсація вуглеводного обміну досягається на дієтотерапії, судинні ускладнення відсутні.

Середньої тяжкості.

Використовується цукрознижуюча терапія, ускладнення відсутні або наявні початкові стадії ускладнень.

Важка форма.

Лабільний перебіг ЦД (часті гіпоглікемії і/або кетоацидотичні стани), наявні виражені судинні ускладнення.

Стадії компенсації:

- компенсації (оптимальний глікемічний контроль) – $HbA1c$ 6,5-7,5;
- субкомпенсації (субоптимальний глікемічний контроль) – $HbA1c$ 7,6-7,9;
- декомпенсації (незадовільний глікемічний контроль) – $HbA1c$ >8,0.

Показники ліпідного обміну

Показники, ммоль/л	Ризик серцево-судинних ускладнень			
	Цільові значення	Низький	Помірний	Високий
Загальний холестерол	<4,5	<4,8	4,8-6,0	>6,0
Холестерол ЛПНЦ	<2,5	<3,0	3,0-4,0	>4,0
Холестерол ЛПВЦ	>1,0 (чол.) >1,2 (жін.)	>1,2	1,0-1,2	<1,0
Тригліцериди	<1,7	<1,7	1,7-2,2	>2,2

Показники контролю артеріального тиску

	Низький ризик ангіопатії	Помірний ризик ангіопатії	Високий ризик ангіопатії
Рівень АТ, мм рт. ст.	<130/80	130-140/80-85	>140/85

Вимоги до формулювання діагнозу при цукровому діабеті

Цукровий діабет типу 1 (типу 2), середньої важкості або важкої форми (легка форма – для типу 2), стадія компенсації (субкомпенсації, декомпенсації).

Або Вторинний цукровий діабет внаслідок ... (зазначити причину)
Ускладнення:

Діабетичні мікроангіопатії.

Діабетична ретинопатія (сказати стадію на лівому оці, на правому оці; стан після лазерної фото коагуляції або оперативного лікування з ... року).

Діабетична нефропатія (вказати стадію).

Діабетична нейропатія (вказати форму).

Синдром діабетичної стопи (вказати форму).

Діабетичні макроангіопатії.

ІХС (вказати форму).

Серцева недостатність (вказати ступінь за NYHA).

Цереброваскулярні захворювання (вказати які).

Периферична ангіопатія (вказати тип і стадію).

Артеріальна гіпертензія (вказати ступінь).

Дисліпідемія (за наявності).

Супутні захворювання.

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття:

Задачі ($\alpha=3$)

Завдання 1. Хворий Н., 36 р. поступив у клініку зі скаргами на підвищення артеріального тиску (макс. до 190/110 мм рт. ст.), відчуттям стискання за грудиною під час фізичних навантажень. Хворий є курцем, харчується нефізіологічно (підвищене споживання продуктів з високим вмістом тваринних жирів, надмірна калорійність їжі), зловживає алкоголем. При поступленні: зріст 173 см, вага 81 кг, ІМТ = 27 кг/м². При параклінічних обстеженнях виявлено збільшення лівого шлуночка з нормальною скоротливою активністю серця. Печінка збільшена за рахунок обох часток, портальна вена не збільшена.

В біохімічних обстеженнях крові виявлено гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію, зниження ліпопротеїдів високої густини. Спадковий анамнез до ЦД-2 обтяжений по материній лінії.

Глікемія натще – 5,9 ммоль/л (венозна кров). Під час проведення ТТГ (венозна кров) виявлено таке: натще 5,7 ммоль/л, через 2 години – 8,8 ммоль/л. Рівень С-пептиду натще в 1,5 разів вище норми.

- Який найбільш вірогідний діагноз?
- Які причини розвитку цього патологічного стану?

Завдання 2. Хвора Р., 22 р. поступила в прийомне відділення зі скаргами на сонливість, виражену слабкість, схуднення, спрагу, часте і об'ємне сечовипускання. Вище перелічені симптоми турбують її упродовж

останніх 2-3 тижнів. Хвора відмітила наростання симптоматики за останні два дні.

Об'єктивно: свідомість потьмарена, шкірні покриви сухі, тургор шкірних покривів знижений, відмічено гіпотонію м'язів. Дихання часте (до 20 за хвилину), шумне, АТ 90/60 мм рт. ст., ЧСС = 98 за хвилину. Відчутний запах ацетону з рота.

- Про який діагноз слід думати?
- Який невідкладний стан може передувати розвитку основного захворювання у даному випадку?

Завдання 3. До ендокринолога звернулася хвора П., 52 р. зі скаргами на надмірну вагу. Раніше хвора неодноразово консультувалася в дієтолога. Після призначеного ним дієтичного режиму харчування значного покращення не відмічала. Хвора визнає труднощі з її боку щодо дотримання правильної харчової поведінки. Об'єктивно: Зріст 170 см, вага 90 кг, АТ 150/95 мм рт ст. Лабораторні дослідження: тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ) – 1,33 мМО/л (N: 0,3–4,0), вільний тироксин (вТ₄) – 1,22 нг/дл (N: 0,93–1,70), антитиреоїдні антитіла не виявлені, кортизол натще в нормі, вміст інсуліну і С-пептиду по верхій межі норми. Лікарем призначено ГТТ. Виявлено такі рівні глюкози венозної крові: натще 6,7 ммоль/л, через 2 години – 9,8 ммоль/л.

- Про які відхилення вуглеводного обміну слід думати?
- Перелічіть причини їх розвитку.

Завдання 4. До ендокринолога звернулася хвора С., 54 р. зі скаргами на свербіж промежини. Призначене лікування дерматолога та гінеколога з цього ж приводу не дали помітного ефекту. Об'єктивно: Зріст 168 см, вага 87 кг, АТ 160/105 мм рт ст. Лабораторні дослідження: тиреотропний гормон гіпофіза (ТТГ) – 2,13 мМО/л (N: 0,3–4,0), вільний тироксин (вТ₄) – 1,12 нг/дл (N: 0,93–1,70), антитиреоїдні антитіла не виявлені, кортизол натще в нормі, вміст інсуліну і С-пептиду в межах норми, гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія, низький вміст ліпопротеїдів високої густини, глюкоза капілярної крові натще 6,2 ммоль/л. Лікарем призначено ГТТ. Виявлено такі рівні глюкози венозної крові: натще 7,1 ммоль/л, через 2 години – 11,8 ммоль/л. Вміст глікованого гемоглобіну 7,8 %.

- Сформулюйте діагноз.
- Поясніть причини розвитку специфічної скарги хворої та зміни в її лабораторних показниках.

Тема 2. Цукровий діабет 1 типу, сучасні методи терапії.

1. Актуальність теми.

Цукровий діабет типу 1 – важке ендокринологічне захворювання, при якому відбувається поступова повна втрата роботи β -клітин острівців Лангерганса, що виробляють інсулін. Провідна причина втрати функції β -клітин острівців Лангерганса – автоімунне ураження Т-лімфоцитами. Нажаль до сьогодні не відомо жодного профілактичного засобу чи способу для попередження розвитку ЦД-1, який охоплює близько 10 % від усіх хворих на первинний цукровий діабет у світі. Зазвичай на ЦД-1 хворіють діти, підлітки та молоді люди до 35-40 років, але це захворювання може також зустрічатися і у старшому віці. Хвороба розвивається швидко, початок може бути раптовий. Зазвичай від початку перших скарг до маніфестації захворювання минає декілька днів або тижнів. Без замісної терапії інсуліном настає смерть. Найчастішою причиною летальних наслідків є розвиток кетоацидотичної коми.

Лікування ЦД-1 пожиттєве. За умови дисципліни в дозуванні інсуліну відповідно до спожитих хлібних одиниць (вуглеводних одиниць), самоконтролю глікемії упродовж доби, лікування може суттєво не впливати на обраний хворим стиль життя (роботу, спорт, керування автомобілем, розваги тощо). Водночас будь-який вид діяльності хворого, супутні захворювання та інші життєві обставини повинні враховуватися під час обчислення необхідної до введення дози інсуліну.

За тривалістю дії препарати інсулінів поділяють на п'ять груп: ультракороткі, короткі, середні, довгі та комбіновані. Сьогодні розроблено аналоги людського інсуліну: ультракороткі та базальні (безпікові).

Найбільш оптимальним варіантом інсулінової терапії вважають базисно-болусний, оскільки він імітує базисне (постабсорбтивне) і постпрандіальне (стимульоване прийомом їди) виділення інсуліну у здорової людини. Крім підшкірних ін'єкцій інсуліну сьогодні у світі та в Україні використовують так звані інсулінові помпи. Інсулінові помпи здатні вприскувати інсулін ультракороткої дії дуже малими порціями через короткі проміжки часу упродовж доби та отримувати від спеціального сенсора на свій екран дані про глюкозу з міжтканинної рідини. Це дозволяє хворому швидко реагувати на зміни глюкози в крові, зменшити ризик розвитку гострих невідкладних станів та відтермінувати появу хронічних ускладнень цукрового діабету. Інсулінові помпи підлягають індивідуальному програмуванню для кожного пацієнта та можуть використовуватися відразу після народження у дитини, якщо така потреба виникає.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з поширенням цукрового діабету 1-го типу в Україні та в світі ($\alpha=1$)

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- класифікацію препаратів інсуліну за видовою ознакою, часом дії (початок, пік, тривалість);
- особливості дії аналогів інсуліну;
- перелік вітчизняних препаратів інсулінів компаній “Індар”, “Фармак”;
- показання, протипоказання до інсулінової терапії;
- ускладнення інсулінової терапії;
- особливості традиційної та інтенсифікованої інсулінової терапії;
- особливості санаторно-курортного лікування пацієнтів із ЦД 1 типу.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- розрахувати добову потребу в інсуліні;
- підрахувати кількість хлібних (вуглеводних) одиниць в їді;
- проаналізувати дані лабораторних досліджень;
- ввести інсулін п/ш, в/м, в/в;
- виявити ускладнення інсулінотерапії.

3. Виховна мета.

Розглянути деонтологічні засади роботи з хворими на ЦД-1 та батьками дитини, що хвора на ЦД-1. Звернути увагу студентів на роль впливу чинників навколишнього середовища на розвиток ЦД-1. Сформувати відчуття відповідальності за роль лікаря у правильному сприйнятті хворим або батьками дитини, що хвора на ЦД-1 інформації про необхідність введення інсуліну за життєвими показаннями, можливість розвитку періоду ремісії, важливість самоконтролю в домашній умовах. Наголосити на необхідності попередження гострих станів у хворих на ЦД-1.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше		
Нормальна анатомія	Анатомічну будову підшлункової залози (ПЗ).	
Нормальна фізіологія	Синтез, ефекти, регуляція інсуліну, глюкагону.	
Гістологія	Ембріогенез, гістологічну будову	

<p>Патологічна анатомія</p> <p>Патологічна фізіологія</p> <p>Біохімія</p> <p>Фармакологія</p>	<p>ПЗ.</p> <p>Класифікацію та характер патоморфологічних змін ПЗ.</p> <p>Етіологію та патогенез цукрового діабету типу 1 і типу 2.</p> <p>Вуглеводний та ліпідний обмін.</p> <p>Препарати інсуліну, таблетковані та ін'єкційні цукрознижувальні лікарські засоби (ЛЗ).</p>	<p>Оцінити результати патогістологічного дослідження ПЗ</p> <p>Виписати відповідні рецепти;</p>
<p>Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше</p> <p>Внутрішні хвороби</p> <p>Педіатрія</p> <p>Хірургія</p> <p>Акушерство та гінекологія</p> <p>Неврологія</p> <p>Офтальмологія</p>	<p>Зміни внутрішніх органів при захворюваннях ПЗ, їх диференційну діагностику, основні методи лікування.</p> <p>Особливості перебігу ЦД у дитячому віці.</p> <p>Хірургічні методи лікування діабетичної стопи.</p> <p>Особливості перебігу ЦД під час вагітності, вплив на розвиток плода;</p> <p>Діабетична нейропатія.</p> <p>Діабетична ретинопатія</p>	<p>Здійснювати клінічний огляд пацієнта з ЦД, призначати необхідні діагностичні обстеження та консультації суміжних спеціалістів для верифікації діагнозу, інтерпретувати їх результати (висновки).</p>
<p>Внутрішньопредметна інтеграція.</p>	<p>Сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального</p>	<p>Провести диференційну діагностику ЦД та діабетичних</p>

	обстеження ендокринних хворих.	ускладнень з іншою патологією, призначити адекватне лікування.
--	-----------------------------------	--

5. Зміст теми заняття:

- Класифікацію препаратів інсуліну за видовою ознакою, часом дії (початок, пік, тривалість);
- Класифікація аналогів інсуліну;
- Види комбінованих препаратів інсуліну, їх особливості;
- Показання, протипоказання до інсулінової терапії;
- Розрахунок дози інсуліну для різних вікових груп та під час періоду ремісії (“медового місяця”);
- Важливість відповідності поспрандіальної дози інсуліну до спожитих хлібних одиниць (вуглеводних одиниць);
- Побічні ефекти та ускладнення інсулінової терапії (гіпоглікемічні стани, алергія до інсуліну, постін’єкційні ліподистрофії, інсулінорезистентність, синдром Сомоджі, інсулінові набряки);
- Традиційна та інтенсифікована інсулінова терапія;
- Базисно-болусна інсулінова терапія.

6. План та організаційна структура заняття

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття:

Тести ($\alpha=2$)

1. Яке твердження є правильним, щодо інсуліну тривалої дії?

- Пік дії припадає на 24 годину
- Проявляє дію протягом 24-30 годин
- До них відноситься інсулін глюлізин
- Не рекомендуються для короткотривалого лікування
- Початок дії настає через 5 хв.

2. Виберіть інсулін, який не має піку дії:

- Лантус
- Актрапід
- Новорапід

- D. Протафан
- E. Фармасулін NPH

3. Призначення інсуліну є обов'язковим у наступних випадках, крім:

- A. Хірургічне втручання у пацієнтів з ЦД 2 типу
- B. Під час вагітності у хворих з ЦД 2 типу
- C. Лактація на фоні ЦД 2 типу
- D. Кетоацидоз при ЦД 2 типу
- E. ЦД 2 типу, середнього ступеня важкості

4. Скільки часу проявляється активність інсуліну середньої тривалості дії?

- A. 6-18 год.
- B. 12-18 год.
- C. 12-24 год.
- D. 24-30 год.
- E. 24-36 год.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Види лікування цукрового діабету 1 типу

- 1. Інсулінотерапія.
- 2. Дієтотерапія.
- 3. Фізичні навантаження.
- 4. Навчання і самоконтроль.

Дієтотерапія

1. Добова калорійність забезпечується: вуглеводами (на 55-60%), білками (15-20%), жирами (20-25%).

2. Обмеження насичених жирів до 10%. Рекомендувати застосування жирів із співвідношенням жирних кислот насичених, моно- і полінасичених (співвідношення 1:1:1)

3. Після розрахунку кількості калорій, що припадають на вуглеводи, визначають кількість хлібних одиниць (ХО) для можливості проведення взаємозаміни продуктів (10-12 г вуглеводів їжі прийнято за 1 ХО) з врахуванням ГІ продуктів.

Розрахунок дози інсуліну

згідно з обчисленням хлібних одиниць

(послідовність обчислень подається від пункту А до Є)

А) Бажана вага (кг) для дорослих обчислюється за наступною формулою:

Ріст (см) – 100 (для чоловіків)

Ріст (см) – 100 – 10% (для жінок)

Наприклад, зріст жінки Н. 175 см, отож її ідеальна вага обчислюється наступним чином:

$175 - 100 = 75$; $75 - 7,5$ (10% від 75) = 67,5 кг.

Примітка. Середні значення ваги і росту дітей відповідно віку слід шукати в спеціальних таблицях.

Б) Потреба в калоріях залежно від фізичної активності дорослих упродовж дня показана в таблиці нижче.

Добовий калораж дорослих залежно від фізичної активності:

Рівень фізичної активності дорослих	ккал/кг
Легкий	30
Помірний	35
Важкий	40

Для того щоб підрахувати денний калораж, треба ідеальну вагу тіла дорослих, яка вимірюється в кг помножити на відповідну добову потребу калорій на один кг.

Наприклад:

Ідеальна вага 60 кг

Рівень фізичної активності – легкий

Добовий калораж = $60 \times 30 = 1800$ ккал/добу.

Добова потреба в калоріях для дітей відповідно віку показана в таблиці нижче.

Добовий калораж для дітей залежно від віку:

Вік	ккал/кг
1 рік	1000
Кожен наступний рік	+100

Після 12 років та до завершення старшого шкільного віку актуальні наступні формули:

1) для хлопців: 2600–2800 ккал/добу + 500–700 ккал для регулярної фізичної активності;

2) для дівчат: 1800–2000 ккал/добу – 500–700 ккал для регулярної фізичної активності.

В) Співвідношення основних складових раціону на добу показано в таблиці нижче.

Бажане співвідношення основних харчових складових на добу:

Харчові складові	Добова частка
Вуглеводи	50% (половина від добової потреби)
Жири	30%
Білки	20%

Г) При згоранні 1 г вуглеводів отримується 4 ккал. Відповідно якщо поділимо денну потребу вуглеводів у ккал на 4, отримаємо денну потребу вуглеводів у грамах, як це зроблено в наступному рівнянні.

Наприклад:

Добовий калораж – 1800 ккал

Добова потреба вуглеводів у ккал – 900 (50 % від добового калоражу)

Добова потреба вуглеводів у г – $900 \text{ ккал} : 4 = 225 \text{ г}$

Д) 1 ХО (хлібна одиниця) = 10-12 г вуглеводів, що містяться в 20 г білого хлібав. Отож наступне обчислення дозволить порахувати кількість хлібних одиниць, які зможе спожити хворий на добу. Хлібні одиниці вираховуються лише з вуглеводів, бо для засвоєння глюкози необхідний інсулін. Добова потреба у вуглеводах (г): 10 = добова потреба у ХО.

Е) Властивість продуктів впливати на рівень глюкози в крові виражається в глікемічному індексі, який відображає ступінь підвищення глікемії після вживання певного продукту в порівнянні з глюкозою. Облік

глікемічного індексу особливо важливий при визначенні дози інсуліну. Якщо індекс 70-100%, то на 1 ХО буде потрібно 2 Од інсуліну, 70-50% - 1 Од, менше 50% - 0,5 Од, менше 30% - не вимагають підрахунку за ХО.

Глікемічний індекс деяких продуктів, які містять вуглеводи

%	Продукт
100	Глюкоза
90-100	Кока- і пепсі-кола, цукор, картопляне пюре, мед, кукурудзяні пластівці
70-90	Білий і сірий хліб, сухе печиво, рис, пшеничне борошно, бісквіт, пісочне тісто, пиво
50-70	Вівсяні пластівці, банани, кукуруза, варена картопля, хліб з висівками, житній хліб, фруктові соки без цукру
30-50	Молоко, кефір, йогурт, фрукти, макаронні вироби
< 30	Овочі (капуста, салат, кабачки, морква, баклажани, гарбуз, перець), фруктоза, бобові (горох, квасоля), зелень, горіхи, цукрозамінники

Є) Найчастіше – режим харчування хворих на цукровий діабет представлено п'ятиразовим харчуванням. Це обумовлено потребою в прийнятті їжі після введення інсуліну і на його піку дії. Розподіл калорійності їди упродовж доби показане в таблиці нижче.

Розподіл калорій на добу відповідно харчового режиму:

Харчовий режим	Розподіл калорій на добу
Сніданок	20%
Полудник	20%
Обід	30%
Підвечірок	10%
Вечеря	20%

Є) Доза інсуліну відповідно часу доби обчислюється наступним чином:

1 ХО зранку = 2 од інсуліну короткої або ультракороткої дії

1 ХО в обідню пору = 1,5 од інсуліну короткої або ультракороткої дії

1 ХО ввечері = 1 од інсуліну короткої або ультракороткої дії

Режим фізичних навантажень

1. Фізичні навантаження підвищують чутливість до інсуліну і знижують рівень глікемії.

2. Ризик гіпоглікемії підвищується в період фізичного навантаження і в найближчі 12–40 годин після періоду тривалих і тяжких фізичних навантажень.

3. При легких і помірних фізичних навантаженнях тривалістю не більше 1 години необхідний додатковий прийом вуглеводів до і після занять спортом (15 г легкозасвоюваних вуглеводів на кожних 40 хвилин занять спортом).

4. При помірних фізичних навантаженнях тривалістю понад 1 годину та інтенсивних фізичних навантаженнях необхідно знизити дози інсуліну, який діє під час і в подальші 6–12 годин після фізичного навантаження, на 20–50%.

5. Рівень глюкози в крові слід вимірювати до, під час і після фізичного навантаження.

6. При декомпенсації ЦД, особливо в стадії кетоацидозу, фізичні навантаження протипоказані.

7. Фізичні навантаження повинні бути регулярними і відповідати ступеню фізичної підготовки.

Інсулінотерапія цукрового діабету 1 типу

Основним методом лікування ЦД типу 1 є замісна інсулінотерапія. Для лікування дорослих хворих на ЦД типу 1 в Україні застосовуються свинячі, людські генно-інженерні і напівсинтетичні інсуліни, а також аналоги інсуліну людини. Препаратом вибору є людські генно-інженерні інсуліни.

При вперше виявленому ЦД 1 типу та у дітей лікарським засобом вибору є людські генно-інженерні інсуліни. Аналоги інсуліну людини призначаються у випадках непереносимості інших видів інсуліну, лабільного перебігу ЦД зі схильністю до нічних гіпоглікемій. Не рекомендується переведення хворих з одних видів інсуліну на інші за умов досягнення стану компенсації цукрового діабету.

Препарати інсуліну, які використовуються для лікування хворих на цукровий діабет

Препарат інсуліну	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Короткої дії: (Хумодар Р,	через 30 хв.	через 1–3	6–8 год.

Фармасулін Н, Актрапід НМ, Хумулін Р)		год.	
Аналоги інсуліну людини ультракороткої дії: НовоРапід (Аспарт), Епайдра (Глулізин), Хумалог (ЛізПро)	через 5 хв.	через 1 год.	3–4 год.
Середньої тривалості дії: Хумодар Б, Фармасулін ННР, Протафан НМ, Хумулін НПХ	через 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 год.	Має 2 піки: через 1,5 та 5–9 год.	18–24 год.
Заздалегідь змішаний аналог інсуліну людини тривалої дії: НовоМікс 30 Райзодег	через 5 хв. через 5 хв.	Має 2 піки: через 1 та 5–9 год. через 1 год.	24 год. 42 год.
Аналог інсуліну людини тривалої дії: Лантус (Гларгін100) Лантус (Гларгін100) Левемір (Детемір) Трисіба (Деглюдек)	через 0,5 год. через 0,5 год. через 2 год. через 2 год.	безпиковий безпиковий невеликий пік через 1– 2 год безпиковий	24 год. 36 год. 24 год. 42 год.

Після встановлення діагнозу ЦД 1 типу призначається інсулін короткої дії підшкірно перед основними прийомами їжі (4–6 разів на день), можлива комбінація швидкодійного і тривалої дії інсуліну два рази в добу.

Доза інсуліну при першій ін'єкції залежить від рівня гіперглікемії.

При необхідності, додатково роблять ін'єкції в 24 і 6 годин, а при вираженій декомпенсації вуглеводного обміну – в 3.00, але в меншій кількості інсуліну – відсутність прийому їжі вночі.

Через декілька днів переходять на комбіноване введення інсулінів (аналогів) продовженої дії (перед сніданком і на ніч) і короткої дії (перед основними прийомами їжі).

Потреба в інсуліні при декомпенсації може перевищувати 1,5–2 ОД/кг маси тіла на добу. Після досягнення компенсації вуглеводного обміну доза інсуліну, зазвичай, знижується.

Режими інсулінотерапії

Перед сніданком	Перед обідом	Перед вечерею	Перед сном
K(A)	K(A)	K(A)	П
K(A)+П	K(A)	K(A)+П	-
K(A)+П	K(A)	K(A)	П
K(A)+Т	K(A)	K(A)	-
K(A)	K(A)	K(A)	Т

Примітка: К – інсулін короткої дії; П – інсулін середньої тривалості дії; А – аналоги інсуліну ультракороткої дії; Т – аналоги інсуліну тривалої дії.

Правила вибору дози інсуліну

- Початкова доза інсуліну для дітей до 1 року становить 0,1 од/кг/добу.
- Середня добова потреба в інсуліні у віці від 1 до 3 років – 0,15 од/кг і коливається в межах 0,2–0,5 од/кг після 3-ох років.
- Потреба в інсуліні в підлітковому віці досягає 1,5 од/кг/добу під час активного росту і розвитку. Почати лікування можна з 1,0 од/кг/добу.
- Переважна потреба інсуліну діабетиків у молодому віці становить 0,6–0,8 од/кг/добу.
- Дози інсуліну короткої дії прив'язуються до дієтичного режиму в таких співвідношеннях: 2:2:1 або 2:3:1.
- Рекомендоване відношення інсуліну короткої дії до інсуліну середньої дії на добу становить 25 % до 75 % відповідно.

- $\frac{2}{3}$ загальнодобової потреби інсуліну середньої дії призначають до сніданку, а $\frac{1}{3}$ до вечері.
- Під час фази ремісії слід призначати інсулін у дозуванні навіть менш ніж 0,3 од/кг/добу.

Побічні ефекти інсулінотерапії

- Гіпоглікемія.
- Постгіпоглікемічна гіперглікемія (феномен Сомоджі).
- Інсулінорезистентність.
- Алергічні реакції.
- Ліподистрофія.
- Інсуліновий набряк.
- Інсулінова пребіопія.
- Постін'єкційні абсцеси.

Гіпоглікемія.

Виникнення гіпоглікемії пов'язують з вкороченням часу прийому їжі (пропуск харчування, пізній прийом їди або недостатній). Можливе також посилення абсорбції інсуліну в місці введення через підвищену температуру тіла, в результаті масажу тощо. На появу гіпоглікемії впливають і супутні захворювання (ниркова недостатність, гіпотиреоз, Адісонова хвороба, гіпопітуїтаризм та ін.).

До інших можливих причин відносять: надмірну фізичну активність (вправи на тренажерах, важка фізична праця), передозування інсуліну (введення більшої дози інсуліну або таблеткованих гіпоглікемічних препаратів, інколи як суїцидальна спроба), вживання надмірної кількості алкоголю, саліцилатів, тетрациклінів, β -адреноблокаторів, помилки у дозуванні, забудькуватість, неуважність.

Постгіпоглікемічна гіперглікемія (феномен Сомоджі).

Хронічне передозування активує контрінсулярні гормони (глюкагон, адреналін, кортизол, соматотропін), що призводить до появи “рикошетної” гіперглікемії. Для діагностики ускладнення слід виявити нічну гіпоглікемію, яка спричинює розвиток “рикошетної” гіперглікемії в ранкові години. Для лікування ускладнення слід провести корекцію дози та схеми інсулінотерапії.

Інсулінорезистентність.

Ускладнення пов'язане з утворенням антитіл до інсуліну та діагностується, коли добова доза інсуліну перевищує 1,5 Од кг. Для корекції слід змінити препарат інсуліну.

Алергічні реакції.

Сьогодні проблеми з алергією інсуліну практично усунуті, завдяки високій якості сучасних препаратів інсуліну. Алергічні реакції можуть бути місцеві та генералізовані, негайного та сповільненого типу. Лікування проводиться за стандартними протоколами та включає відміну препарату, призначення антигістамінних лікарських засобів.

Ліподистрофії.

Деструктивні процеси у підшкірній жировій клітковині. Можуть бути представлені в двох формах: атрофічній та гіпертрофічній. Найчастіша причина розвитку ліподистрофій – це неправильна техніка інекцій інсуліну.

Інсулінові набряки.

Виникають протягом перших тижнів інсулінотерапії через затримку в організмі натрію, зникають самостійно через кілька тижнів від початку інсулінотерапії, спеціального лікування не потребує.

Інсулінова пребіопія.

Порушення зору, зумовлене порушенням рефракції та зміною фізичних властивостей кристалика, проходить самостійно при нормалізації рівня глікемії.

Постін'єкційні абсцеси.

Це ускладнення може розвинути при проведенні любых інекцій внаслідок не дотримання правил асептики та антисептики. В першу чергу слід проводити профілактику виникнення абсцесів, а при їх появі лікувати згідно загальноприйнятих протоколів.

Моніторинг хворих

Діагностичні дослідження і консультації	
<i>Показник</i>	<i>Частота</i>
Самоконтроль глікемії (3-4 рази на добу)	У дебюті захворювання і при декомпенсації - щоденно.
Глікозильований гемоглобін	1 раз на 3 місяці
Біохімічний аналіз крові(загальний білок, холестерин, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на 6 місяців

Загальний аналіз крові	1 раз на 6 місяців
Загальний аналіз сечі	За показаннями, але не менше 2 разів на рік
Мікроальбумінурія	1 раз на рік
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря
ЕКГ	Щорічно
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Ендокринолог	Щомісячно та при необхідності
Флюорографія ОГК	Щорічно
Окуліст	Щорічно, за показаннями - частіше
Невролог, хірург кабінету діабетичної стопи	Щорічно, за показаннями – частіше

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття:

Задачі ($\alpha=3$)

Завдання 1. Хворий 3., 32 р., знайдений на вулиці без свідомості. У хворого виявлена картка хворого на цукровий діабет (отримувє інсулінотерапію), виразно чути запах алкоголю з рота. Шкіра волога, тепла, АТ – 145/90 мм рт ст, судомні посіпування м'язів. Дихання поверхневе, тонус очних яблук збережений, зіниці розширені, гіперрефлексія.

- Який найбільш вірогідний діагноз та причина розвитку ускладнення?
- Опишіть лікувальну тактику.

Завдання 2. Дівчинка 13 років поступила в хірургічне відділення зі

скаргами на різкі болі в животі, нудоту, блювоту. Хворіє 2 тижні після перенесеного грипу, після якого почали наростати спрага, сухість в роті, поліурія. Об'єктивно: свідомість затьмарена, тонус очних яблук знижений, дихання глибоке шумне, АТ – 100/55, пульс – 136 уд./хв. Напруження черевних м'язів. Глікемія 21 ммоль/л, ацетонурия, осмолярність плазми 200 мосм/л.

- Сформулюйте діагноз.
- Яка початкова доза інсуліну необхідна хворій в дебюті захворювання?

Завдання 3. На прийомі в ендокринолога хворий В., 21 року, що упродовж 2-х місяців отримує інсулінотерапію з приводу ЦД-1. Останні декілька днів відмічав явища гіпоглікемії після введення інсуліну, а тому самостійно зменшив добову дозу інсуліну від 42 од/добу до 18 од/добу. Незважаючи на зменшення дози почуває себе добре. Об'єктивно: Зріст 178 см, вага 73 кг, АТ 120/80 мм рт. ст., ЧСС 74 уд./хв., глюкоза в крові під час візиту 6,2 ммоль/л, в сечі ацетон та глюкоза відсутні.

- Прокоментуйте причину покращення стану пацієнта після зменшення добової дози інсуліну.
- Опишіть лікувальну тактику ведення хворого.

Завдання 4. На прийомі пацієнтка П., 32 роки, хворіє на ЦД-1 упродовж трьох років. Останній день має підвищену температуру тіла до 37,8 С. Сімейний лікар встановив діагноз ГРВЗ та скерував до ендокринолога з метою переглянути тактику призначення інсуліну та дози.

- Прокоментуйте причину скерування пацієнтки до ендокринолога.
- Опишіть загальні принципи лікування хворої в даному випадку.

Тема 3. Цукровий діабет 2 типу, сучасні методи лікування.

1. Актуальність теми.

ЦД 2 типу складає близько 90% усіх хворих на діабет. За даними ВООЗ, у 2030 році очікується біля 500 млн. таких хворих, окрім того спостерігається тенденція до «омолодження» ЦД 2 типу. ЦД 2 типу - генетичне захворювання, спричинене інсулінорезистентністю та порушенням інсуліносекреції.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з підходами до лікування цукрового діабету типу 2 України та в світі ($\alpha=1$).

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- етіологію, патогенез цукрового діабету 2 типу;
- особливості клінічного перебігу та ускладнення (гострі та хронічні), характерні для цукрового діабету 2 типу;
- критерії компенсації цукрового діабету;
- основні напрямки терапії цукрового діабету 2 типу;
- фармакокінетику, фармакодинаміку різних груп лікарських засобів, які застосовуються при цукровому діабеті 2 типу;
- алгоритми метаболічного управління діабетом 2 типу.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- призначити необхідні обстеження для діагностики та диференційної діагностики цукрового діабету 2 типу;
- діагностувати стан компенсації цукрового діабету;
- призначити лікування пацієнтам із цукровим діабетом 2 типу;
- комбінувати різні групи цукрознижуючих препаратів;
- визначити покази до призначення інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет 2 типу;
- призначити різні схеми інсулінотерапії хворим на цукровий діабет 2 типу.

3. Виховна мета.

Звернути увагу та сформувані відчуття відповідальності у студентів, які будуть лікарями різних спеціальностей, на своєчасність виявлення та правильне лікування цукрового діабету 2 типу з метою досягнення компенсації вуглеводного обміну як основного фактора профілактики розвитку гострих та хронічних ускладнень діабету та покращення якості життя пацієнтів.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше		
нормальна анатомія	топографію, васкуляризацію підшлункової залози	
нормальна фізіологія	внутрішню секрецію підшлункової залози	
гістологія	гістологічну будову панкреатичних острівців	
Біохімія	обмін вуглеводів	
патологічна анатомія	морфологічні зміни в органах та тканинах при цукровому діабеті	
патологічна фізіологія.	патогенез цукрового діабету типу 2	
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше		провести клінічний огляд,
Терапія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету типу 2	призначити відповідні діагностичні дослідження, консультації
педіатрія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету типу 2 у дітей	суміжних спеціалістів для верифікації діагнозу.
Хірургія	особливості перебігу	

	хірургічної патології при цукрового діабету типу 2 , своєчасну діагностику та тактику ведення таких хворих	
акушерство та гінекологія	особливості перебігу вагітності при цукровому діабеті типу 2, своєчасну діагностику та тактику ведення таких хворих.	
неврологія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику неврологічних ускладнень цукрового діабету типу 2	
офтальмологія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику діабетичної ретинопатії	
Внутрішньопредметна інтеграція.	сучасні методи обстеження хворих, зокрема лабораторні, інструментальні адекватна тактика лікування.	Призначити адекватне лікування

5. Зміст теми заняття:

- Етіологія, патогенез цукрового діабету 2 типу.
- Фактори ризику цукрового діабету 2 типу.
- Можливі механізми інсулінорезистентності.
- Вплив інсулінорезистентності на функцію органів та систем
- Критерії компенсації цукрового діабету 2 типу.
- Основні напрямки терапії цукрового діабету 2 типу.
- Навчання хворих та самоконтроль глікемії.
- Дієтотерапія цукрового діабету 2 типу.
- Класифікація пероральних цукрознижуючих препаратів.

- Механізм дії, дозування, покази та протипокази до застосування секретогогів.
- Механізм дії, дозування, покази та протипокази до застосування сентитайзерів.
- Механізм дії, дозування, покази та протипокази до застосування інгібіторів α -глюкозидази.
- Механізм дії, дозування, покази та протипокази до застосування інкретин-модуляторів.
- Механізм дії, дозування, покази та протипокази до застосування інгібітору натрій залежного котранспортера глюкози.
- Комбіновані пероральні цукрознижуючі препарати.
- Покази до призначення інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу.
- Схеми інсулінотерапії при цукровому діабеті 2 типу.
- Алгоритм управління діабетом 2 типу.
- Комплексне лікування цукрового діабету 2 типу.

6. План та організаційна структура заняття:

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття:

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття:

Тести ($\alpha=2$)

1. Визначення вмісту IP-Інсуліну використовується для:
 - A. Діагностики 1 типу цукрового діабету;
 - B. Діагностики 2 типу цукрового діабету;
 - C. Корекції дози препаратів інсуліну;
 - D. Визначення дози інсуліну за вперше діагностованого цукрового діабету 1 типу;
 - E. Оцінки функціонального стану бета-клітин підшлункової залози.
2. Визначення C-пептиду дозволяє:
 - A. Прогнозувати швидкість розвитку судинних ускладнень;
 - B. Оцінити функціональний стан бета-клітин підшлункової залози;
 - C. Внести корекцію в інсулінотерапію;
 - D. Внести корекцію в прийом пероральних гіпоглікемізатів;
 - E. Діагностувати причину лабільності діабету.
3. Рівень C-пептиду, як правило:
 - A. Знижений за цукрового діабету 2 типу;
 - B. Знижений за цукрового діабету 1 типу;
 - C. Знижений при інсуліномі;

- D. Активується за інсулінотерапії;
- E. Підвищується за глюкогазоми.

4. Визначення С-пептиду дозволяє судити про секрецію інсуліну:

- A. Лише у хворих, котрі ніколи не отримували інсуліну;
- B. Лише при вперше виявлених випадках цукрового діабету 1 типу;
- C. Лише в осіб з цукровим діабетом 2 типу, які ніколи не приймали пероральних цукрознижуючих препаратів;
- D. На фоні інсулінотерапії;
- E. При всіх вищеперерахованих станах.

5. Визначення глюкозурії дозволяє:

- A. Діагностувати цукровий діабет;
- B. Діагностувати тип цукрового діабету;
- C. Діагностувати характер клінічного перебігу цукрового діабету;
- D. Діагностувати порушення толерантності до глюкози;
- E. Оцінити нирковий поріг для глюкози крові.

6. За який проміжок часу можна оцінити стан вуглеводного обміну оцінюючи рівень глікозильованого гемоглобіну?

- A. Один тиждень;
- B. Один місяць;
- C. Шість тижнів;
- D. Три місяці;
- E. Чотири місяці.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Фактори ризику цукрового діабету 2 типу
(Американська діабетична асоціація, 2009)

1.	Сімейний анамнез по наявності діабету
2.	Ожиріння ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$)
3.	Звична гіподинамія
4.	Раси/національності (жителі островів Тихого океану, афроамериканці а

5.	Порушена толерантність до вуглеводів або порушенн глікемії натще в
6.	Гестаційний діабет або пологи плодом вагою понад 4 кг
7.	Артеріальна гіпертензія($\geq 140/90$ мм.рт.ст.)
8.	Підвищений рівень ліпідів крові
9.	Синдром полікістозних яйників
10.	Захворювання судин в анамнезі

Можливі механізми інсулінорезистентності

1.	Відсутність або зниження чутливості інсулінових рецепторів внаслідок гіперінсулінемії
2.	Порушення функції інсулінових рецепторів і їх недостатній зв'язок з інсуліном та активаторами рецепторів
3.	Розлади на рівні пострецепторних сигналів (генетичний поліморфізм пострецепторних структур)
4.	Порушення функції ГЛЮТ-4
5.	Накопичення тригліцеридів у скелетних м'язах («ліпотоксичність»)

Вплив інсулінорезистентності на функцію органів та систем

Скелетні м'язи	<ul style="list-style-type: none"> • зниження надходження глюкози в м'язи
Печінка	<ul style="list-style-type: none"> • зниження продукції глюкози • підвищення рівня нестерифікованих жирних кіслот • підвищення глюконеогенезу • підвищення синтезу тригліцеридів
Симпатична нервова система	<ul style="list-style-type: none"> • підвищення тонуусу СНС через вплив інсуліну на гіпоталамус

Жирова тканина	<ul style="list-style-type: none"> • недостатнє пригнічення ліполізу • збільшення циркуляції нестерифікованих жирних кислот
Судини	<ul style="list-style-type: none"> • ендотеліальна дисфункція • порушення щільності артерій • підвищення прокоагуляції
Нирки	<ul style="list-style-type: none"> • гіперурикемія (інсулін знижує кліренс сечової кислоти в нирках)

Патогенетична характеристика різних груп пероральних цукрознижуючих засобів

Механізм дії	Група препаратів	Назва препарата	
		міжнародна	торгова
1. Стимуляція інсулінової секреції (секретогоги)	Секретогоги інсуліну		
	1. Похідні сульфанілсечовини		
	I генерація	Толбутамід	Бутамід
		Ацетогексамід	Дімелор
		Карбутомід	Букарбан
		Толазамід	Толіназ
		Хлорпропамід	Діагенез
	II генерація	Гліквідон	Глюренорм
		Гліклазид	Діабетон, предіан

		Гліпізид	Мінідіаб
		Глібенкламід	Манініл
	III генерація	Глімепірид	Амарил
	2. Меглітиніди (глініди)		
	Похідні бензойної кислоти	Репаглінід	Новонорм
	Похідні фенілаланіна	Натеглінід	Старлікс
2. Підвищення чутливості тканин до інсуліну, зменшення інсулінорезистентності	Сенситайзери		
	1. Бігуаніди	Метформін	Сіофор Діанормет Глюкофаж
	2. Тіазолідіндіони	Піоглітазон	Піоглар Актос
3. Гальмування глюконеогенезу	Сенситайзери		
	1. Бігуаніди	Метформін	Сіофор Діанормет Глюкофаж
	2. Тіазолідіндіони	Піоглітазон	Піоглар Актос
4. Сповільнення всмоктування глюкози в кров	Інгібітори α -глюкозидаз	Акарбоза	Глюкобай

5. Регулюція глюкозо залежної секреції інсуліну β-клітинами підшлункової залози	Інкретин-модулятори:		
	1. Інкретиноміметики (агоністи рецепторів глюкокагоноподібного пептиду-1	Ексенатид Ліраглутид	Баєта Віктоза
	2.Інкретин-енхансери (інгібітори дипептидилпептидази-4)	Сітагліптин Саксагліптин Вілдагліптин	Янувія Онґліза Гліптар
6.Пригнічення реабсорбції глюкози в нирках та збільшення її екскреції з сечею	Інгібітор натрій залежного котранспортера глюкози 2	Дапагліфлозин Емфагліфлозин	Форксіга Джардінс

Покази до призначення інсулінотерапії при ЦД типу 2

1. Декомпенсація цукрового діабету, зумовлена різними факторами (травми, стрес, інфекція, інтеркурентні захворювання).
2. Діабетичний кетоз, кетоацидоз, прекома, гіперлактацидемічна, гіперосмолярна коми.
3. Вагітність і лактація.
4. Оперативне втручання.
5. Значне виснаження хворого.
6. Важкі ураження органів та систем у хворого (діабетична нефропатія, діабетична йгепатопатія з жировим гепатозом, дистрофічні ураження шкіри, діабетична ангіо-нефропатія, діабетична стопа).
7. Відсутність ефекту від дієтотерапії та ПЦЗ.

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття:

Задачі (α=3)

1. У хворого 56 років при обстеженні було виявлено глікемію 8,0 ммоль/л та глюкозурію 15 г/л. Аналогічні показники були отримані також 3 дні тому. Хронічні ускладнення цукрового діабету відсутні. Встановіть попередній діагноз:

- A. Порушення толерантності до глюкози;
- B. Цукровий діабет 1 тип, вперше виявлений, середньої важкості у стані декомпенсації.; Цукровий діабет 2 тип, середньої важкості у стані декомпенсації;
- C. Цукровий діабет 2 тип, вперше виявлений, стадія декомпенсації;
- D. Жоден з перерахованих;

2. Жінка 54 років, менопауза. Тривалий час турбує свербіння зовнішніх статевих органів. Лікується у гінеколога в зв'язку з кандидозом вульви. Глюкозурія відсутня. Глікемія натще тричі: 4,5; 5,1; 5,4 ммоль/л. Яке обстеження необхідно призначити хворій?

- A. Обстежити у мікологічній лабораторії для визначення серотипу кандид;
- B. Визначити чутливість кандид до медикаментів;
- C. Провести ТТГ;
- D. Визначити добову глюкозурію;
- E. Визначити концентрацію фруктозаміну.

3. У чоловіка 48 років з ожирінням та гіпертонією перед від'їздом на санаторно-курортне лікування визначили глюкозу в крові 8,2 ммоль/л, в сечі 1,5 % цукру, сліди ацетону. Про який тип діабету може йти мова?

- A. Цукровий діабет 1 типу;
- B. Цукровий діабет 2 типу;
- C. Вторинний діабет, зумовлений ожирінням;
- D. Медикаментозно - індукований діабет;
- E. Вторинний діабет, зумовлений артеріальною гіпертензією.

4. До офтальмолога звернувся художник 43 років із скаргами на погіршення зору. За детального опитування виявлено, що погіршення зору співпало з посиленням спраги та ніктурією, частими проносами. Глікемічний профіль: 8,0 - 12,6 - 10,0 - 11,0 - 9,8 - 7,3 ммоль/л. Добовий діурез 2,2 л, глюкозурія 18 г/л, ацетон - сліди. Який тип діабету можливий у пацієнта?

- A. 1 тип ЦД;
- B. 2 тип ЦД;
- C. 2 тип ЦД у молодих;
- D. Вторинний діабет;
- E. Первинно-панкреатичний діабет.

5. Хвора з синдромом Піквіка поступає до стаціонару. В анамнезі епізодична глюкозурія, глікемія натще серце 6,0 ммоль/л. Яке зі вказаних обстежень найточніше відображає стан вуглеводного обміну на день обстеження?

- A. Рівень IP-Інсуліну;
- B. Рівень С-пептиду;
- C. Концентрація HbA1c;
- D. ТТГ;
- E. Добова глюкозурія.

6. Жінка 45 років, страждає на ожиріння II ступеня та артеріальну гіпертензію. Гінекологічний анамнез: 2 вагітності, 2 пологів з народженням доношених здорових немовлят масою 4,0 та 4,6 кг. Звернулась за консультацією до ендокринолога. Яке обстеження необхідно призначити в першу чергу?

- A. Добова глюкозурія;
- B. Ацетон сечі;
- C. Глікозильований гемоглобін;
- D. Фруктозамін;
- E. ТТГ.

7. У жінки 84 років, яка страждає на надвагу, при обстеженні натще виявлено глікемію 5,4 ммоль/л; через 1 годину після їжі зафіксовано глікемію 9,4 ммоль/л, через дві години - 7,6 ммоль/л. Суттєвих діабетичних скарг нема. Встановіть вірний діагноз?

- A. Здорова;
- B. Цукровий діабет 2 типу;
- C. Цукровий діабет 2 типу з ожирінням;
- D. Порушена толерантність до глюкози;
- E. Діабет відсутній.

Тема 4. Гострі та хронічні ускладнення цукрового діабету: діабетична ретинопатія, нефропатія, нейропатія та діабетична стопа. Особливості перебігу та лікування цукрового діабету у хірургічних хворих та при вагітності.

1. Актуальність теми.

Цукровий діабет призводить до розвитку важких судинних ускладнень практично всіх органів та систем, що спричинює інвалідизацію, зменшення тривалості життя та підвищену смертність пацієнтів. Кожних 10-15 років кількість хворих на цукровий діабет у світі подвоюється. Тому є важливою своєчасна діагностика цукрового діабету, яка визначає характер його перебігу, дає можливість провести первинну та вторинну профілактику діабетичних ангіопатій, які є основною причиною інвалідизації та смертності. Гострі ускладнення (коматозні стани) при цукровому діабеті, обумовлені різкою зміною рівня глюкози в крові, можуть виникнути в будь-якому лікувальному закладі за екстремальних умов. Тому знання особливостей перебігу та лікування невідкладних станів при цукровому діабеті є обов'язковим для лікарів усіх спеціальностей. В інсулінову еру лікування цукрового діабету значно збільшилась кількість вагітних жінок, хворих на цю патологію, тому це питання набирає особливої актуальності.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з епідеміологічними дослідженнями цукрового діабету в Україні та в світі ($\alpha=1$)

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- етіологію, патогенез діабетичної макро-, мікроангіопатії, нейропатії;
- особливості клінічного перебігу гестаційного діабету та вагітності на фоні цукрового діабету;
- особливості перебігу цукрового діабету та ведення хворих з хірургічною патологією;
- етіологію, патогенез, коматозних станів при цукровому діабеті.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- призначити необхідні обстеження для виявлення діабетичної ангіопатія (нефропатії, ретинопатії, ангіопатії нижніх кінцівок), вегетативної та периферичної нейропатії;
- діагностувати гестаційний діабет, призначити необхідні обстеження;
- призначити лікування при гестаційному діабеті;
- діагностувати коматозні стани при цукровому діабеті, провести диференційну діагностику цих станів;

- призначити адекватне лікування гострих ускладнень цукрового діабету.

3. Виховна мета.

Звернути увагу та сформувати відчуття відповідальності у студентів, які будуть лікарями різних спеціальностей, на своєчасність виявлення та правильне лікування захворювання для досягнення компенсації вуглеводного обміну як основного фактора профілактики гострих та хронічних ускладнень, а також запорукою фізіологічного перебігу вагітності та успішного ведення хірургічних хворих при цукровому діабеті.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше нормальна анатомія нормальна фізіологія гістологія біохімія патологічна анатомія патологічна фізіологія.	топографію, васкуляризацію підшлункової залози внутрішню секрецію підшлункової залози гістологічну будову панкреатичних островців обмін вуглеводів морфологічні зміни в органах та тканинах при цукровому діабеті патогенез судинних ускладнень та коматозних станів при цукровому діабеті	
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше терапія педіатрія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування,	провести клінічний огляд, призначити відповідні діагностичні дослідження, консультації суміжних спеціалістів для верифікації

хірургія	профілактику цукрового діабету у дітей	діагнозу.
	особливості перебігу цукрового діабету при хірургічній патології своєчасну діагностику та тактику ведення таких хворих	
акушерство та гінекологія	особливості перебігу цукрового діабету під час вагітності, своєчасну діагностику та тактику ведення таких хворих.	
неврологія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику неврологічних ускладнень цукрового діабету	
офтальмологія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику діабетичної ретинопатії	
Внутрішньопредметна інтеграція.	сучасні методи обстеження хворих, зокрема лабораторні, інструментальні адекватна тактика лікування.	Призначити адекватне лікування

5. Зміст теми заняття:

- Етіологія, патогенез діабетичної макро- та мікроангіопатії, нейропатії, біохімічний ефект гіперглікемії.
- Класифікація діабетичних ангіопатій.
- Класифікація діабетичних нейропатій.

- Поняття про синдром діабетичної стопи (класифікація, діагностичні та лікувальні підходи).
- Клінічні прояви судинних ускладнень цукрового діабету
- Лабораторна та інструментальна діагностика діабетичних ангіо- та нейропатій.
- Методи лікування діабетичних ангіо- та нейропатій.
- Методи профілактики розвитку хронічних ускладнень цукрового діабету.
- Особливості перебігу та лікувальні підходи цукрового діабету у вагітних жінок.
- Особливості перебігу цукрового діабету та тактика ведення хворих на цукровий діабет при «малих» та «великих» хірургічних втручаннях.
- Етіопатогенез гіперкетонемічної коми.
- Клініка, діагностика, лікування гіперкетонемічної коми.
- Етіопатогенез гіперосмолярної коми.
- Клініка, діагностика, лікування гіперосмолярної коми.
- Етіопатогенез лактацидотичної коми.
- Клініка, діагностика, лікування лактацидотичної коми.
- Етіопатогенез гіпоглікемічної коми.
- Клініка, діагностика, лікування гіпоглікемічної коми.
- Диференціальна діагностика різних невідкладних станів при цукровому діабеті.

6. План та організаційна структура заняття (див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha=2$)

1. Однією із головних причин гіпоглікемії при цукровому діабеті є:

- A. Надмірні фізичні навантаження
- B. Діарея
- C. Стрес
- D. Втрата маси тіла
- E. Збільшення маси тіла

2. Макроангіопатія, як ускладнення цукрового діабету, найчастіше уражає такі судини:

- A. Мозку
- B. Легень
- C. Сітківки ока
- D. Нирок
- E. Печінки

3. Яке із тверджень не є правильним стосовно ангіопатії нижніх кінцівок?

- A. Поява парестезії
- B. Поступове трофічне ураження, що починається з пальців
- C. Біль в ногах під час ходи
- D. Зниження температури стопи
- E. Розвиток гангренни стопи

4. Яке з тверджень, поданих нижче, є правильним щодо кісткових уражень при цукровому діабеті?

- A. Контрактура Дюпюїтрена
- B. Асептичний некроз кістки
- C. Гіперостоз
- D. Кальцифікація суглобових хрящів
- E. Серонегативний поліартрит

5. Пацієнт К., страждає на цукровий діабет протягом 8 років. На даний момент знаходиться у комі. Шкіра суха, дихання Куссмауля, відмічається запах ацетону з рота. Назвіть кому.

- A. Кетоацидозна кома
- B. Гіпоглікемічна кома
- C. Лактацидемічна кома
- D. Гіперосмолярна кома
- E. Мозкова кома

6. Визначіть антигіпертензивні засоби, що найбільш доцільні для лікування початкової нефропатії:

- A. Блокатори АПФ.
- B. Петлеві діуретини.
- C. Антагоністи кальцію.
- D. В-блокатори.
- E. Тіазидові діуретини.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Клінічна класифікація діабетичних ангіопатій (А.С.Єфімов, 1998)

I. За формою та локалізацією

1. Мікроангіопатії:

а) нефропатія:

- 0 ст. – доклінічна;
- I ст. – пренефротична;
- II ст. – нефротична;
- III ст. – нефросклеротична;

б) ретинопатія:

- I ст. – ангіопатія сітківки;
- II ст. – проста ретинопатія;
- III ст. – проліферативна ретинопатія;

в) мікроангіопатія нижніх кінцівок:

- I ст. – до клінічна;
- II ст. – функціональна;
- III ст. – органічна;
- IV ст. – виразково-некротична, гангренозна;

2. Макроангіопатії (атеросклероз):

а) аорти і коронарних судин;

б) церебральних судин;

в) периферичних судин;

3. Універсальна мікро-, макроангіопатія.

II. За стадіями розвитку

I ст. – до клінічна (метаболічна);

II ст. – функціональна;

III ст. – органічна.

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

<i>№</i>	<i>Стадії</i>	<i>Клініко-лабораторна характеристика</i>	<i>Терміни розвитку</i>
I	гіперфункції нирок	Збільшена ШКФ (понад 140 мл/хв.). Збільшення ниркового кровотоку. Гіпертрофія нирок. Нормо альбумінурія (менше ніж 30 мг на добу)	Розвиток можливий від дебюту діабету

II	стадія до клінічних структурних змін	Стовщення базальної мембрани капілярів клубочків. Розширення іезангія.Збільшення ШКФ.Нормоальбумінурія.		Через 2-5 років від початку цукрового діабету
III	початкова нефропатія	Мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг на добу). ШКФ нормальна або підвищена. Нестійке підвищення АТ.		Через 5-15 років від початку цукрового діабету
IV	виражена нефропатія	Протеїнурія (понад 500 мг на добу). ШКФ нормальна або помірно знижена. Артеріальна гіпертензія.		Через 10-25 років від початку цукрового діабету
V	уремічна	Зниження ШКФ (менше 15 мл/хв.). Артеріальна гіпертензія. Симптоми інтоксикації.		Понад 20 років від початку цукрового діабету або 5-7 років від появи протеїнурії

Клінічна класифікація діабетичної нейропатії

I. Субклінічна стадія:

А. Порушені електродіагностичні тести: зниження провідності нервового імпульсу по чутливих і рухових периферичних волокнах; зниження амплітуди нервово-м'язових індукованих потенціалів

Б.Порушені тести на чутливість: вібраційну, тактильну, теплову та холодову

В.Порушені функціональні тести автономної (вегетативної) нервової системи: порушення функції синусового вузла та ритму серцевої діяльності, зміни потовиділення і зінічного рефлексу

II. Клінічна стадія:

А. Центральна: енцефалопатія, мієлопатія

Б. Периферична дифузна нейропатія:

- 1) дистальна симетрична сенсорно рухова полінейропатія;
- 2) проксимальна аміотрофія.

В. Дифузна автономна нейропатія:

- 1) порушений знічний рефлекс;
 - 2) порушене потовиділення;
 - 3) автономна нейропатія сечостатевої системи – дисфункція сечового міхура, еректильна дисфункція;
 - 4) автономна нейропатія шлунково-кишкового тракту – атонія шлунку, жовчного міхура, ентеропатія;
 - 5) автономна нейропатія серцево-судинної системи;
 - 6) безсимптомна гіпоглікемія.
- Г. Локальна нейропатія:
- 1) мононейропатія;
 - 2) множинна мононейропатія;
 - 3) плексопатія;
 - 4) радикулопатія;
 - 5) нейропатія черепних (краніальних) нервів.

**Класифікація за ступенем ураження при синдромі
“діабетичної стопи” (за Ф.Вагнером)**

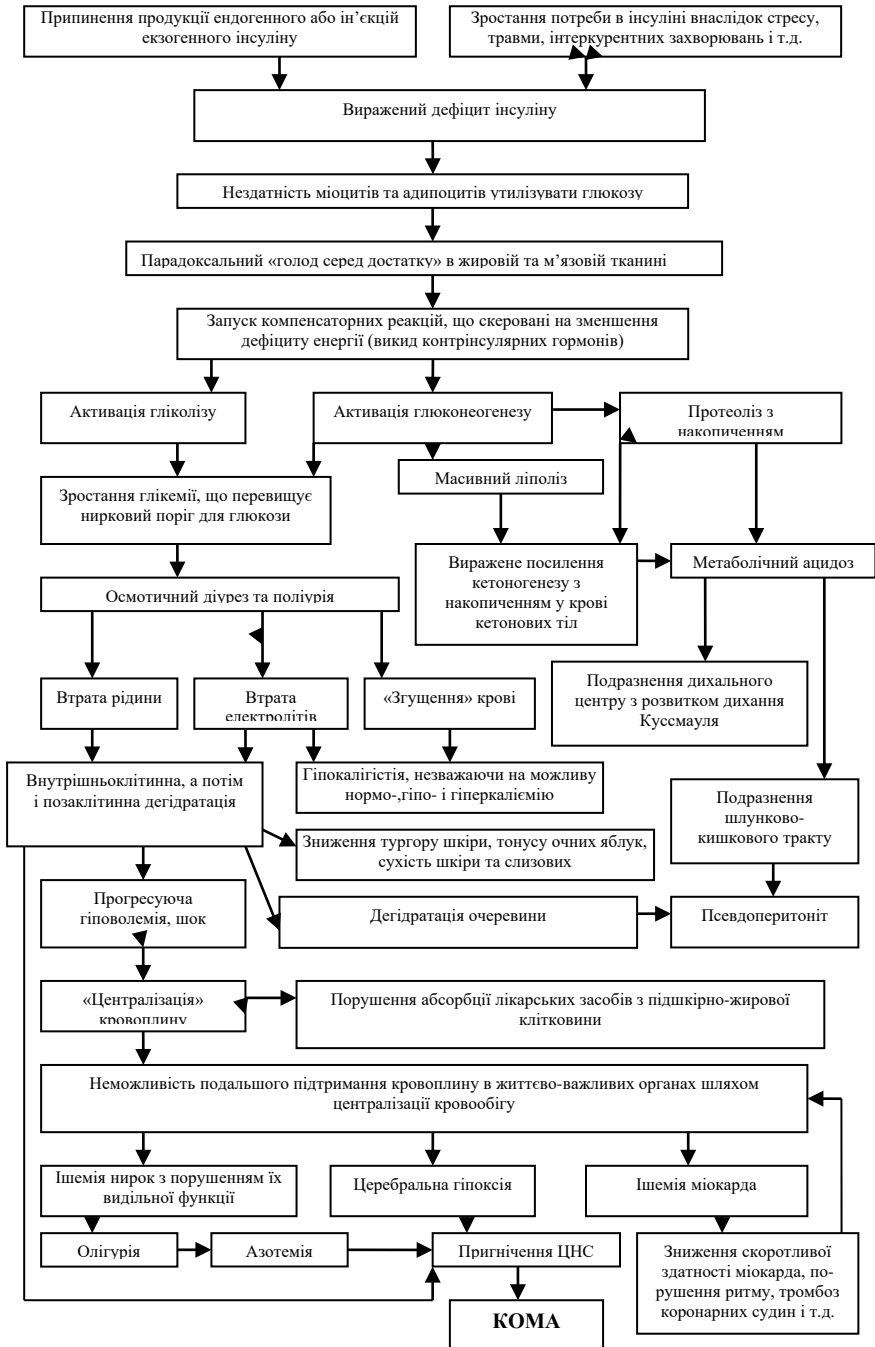
Ступінь	Клінічні прояви ураження
0	Група ризику (ступня без наявних уражень): сухість шкіри, суглобова аномалія, молотоподібні, гачкоподібні пальці
I	Поверхнева виразка. Яка частіше знаходиться на плантарній поверхні метатарзальної ділянки плеснових кісток, на пальцях, між пальцями, і супроводжується утворенням мозолі. Під час видалення яких виявляється прихована виразкова порожнина
II	Глибока виразка, інфікована, без залучення до процесу кісток
III	Глибока виразка із залученням кісток та розвитком остеомієліту і септичного артрити, часто виникають абсцеси та флегмони
IV	Обмежена гангрена в ділянці пальця, п'яти, частини ступні
V	Поширена гангрена всієї нижньої кінцівки

Диференціально-діагностичні ознаки різних форм діабетичної стопи

Ознаки	Невропатична форма	Ішемічна форма
<i>Шкіра</i>	Рожева, тепла	Бліда, холодна
<i>Пульсація</i>	Різко знижена	Відсутня
<i>Чутливість</i>	Знижена	Інтактна
<i>Мозолі</i>	Наявні	Відсутні
<i>Тріщини</i>	Наявні	Відсутні
<i>Виразки</i>	Безболісні	Болючі

<i>Гангрена пальців</i>	Волога	Суха
<i>Суглоби Шарко</i>	Наявні	Відсутні
<i>Гіпотрофія міжкісткових м'язів</i>	Наявна	Відсутня
<i>Гіперкератоз нігтів</i>	Наявний	Відсутній
<i>Нейропатичний набряк</i>	Наявний	Відсутній

Патогенез діабетичного кетоацидозу(див. табл. нижче)



Клінічні критерії диференціальної діагностики різних варіантів коми при цукровому діабеті

Показник	Кома			
	Кетоацидотична	Гіперосмолярна	Лактацидемічна	Гіпоглікемічна
<i>Вік</i>	Будь-який, але частіше – молодий	Частіше похилий	Похилий	Будь-який
<i>Розвиток коми</i>	Поступовий (3-4 дні), можливо 10-12 год.	Поступовий (10-12 днів)	Частіше швидкий	Швидкий
<i>Анамнез</i>	Вперше виявлений діабет або діагноз відомий, перебіг діабету лабільний, ЦД 1 типу	Вперше виявлений діабет або легка форма ЦД 2 типу	ЦД 2 типу частіше в сукупності з захворюваннями, що супроводжують гіпоксемією	Частіше ЦД 1 типу, лікування інсуліном
<i>Дихання</i>	Типу Куссмауля	Часте, поверхнєве	Типу Куссмауля	Нормальне або злегка часте
<i>Стан шкіри</i>	Сухість, зниження тургору	Сухість, зниження тургору	Сухість	Волога
<i>Тонус очних яблук</i>	Понижений	Різко понижений	Злегка понижений	Підвищений
<i>Артеріальний тиск</i>	Понижений або значно понижений	Значно понижений, колапс	Значно понижений, колапс	Нормальний
<i>Запах ацетону з рота</i>	Різко виражений	Відсутній або незначний	Відсутній	Відсутній
<i>Пульс</i>	Частий	Частий, м'який	Частий, м'який	Частий
<i>Клінічні прояви дегідратації</i>	Достатньо виражені	Різко виражені	Виражені не значно	Відсутні
<i>Добовий діурез</i>	Поліурія	Поліурія, переходить в олігурію	Олігурія, анурія	Нормальний

Лабораторні критерії диференціальної діагностики для різних коматозних станів

Коматозний стан	Глікемія	Кетонемія	Кетонурія	pH крові	HCO ₃ в крові	Натріємія	Сечовина в крові	Лактат в крові	Осмолярність плазми	Дефіцит аніонів
<i>Кетоацидоз</i>	+ + +	++++	++++	-	- або N	- або N	+	+	+	< 18 ммоль/л
<i>Лактацидоз</i>	N або +	- або +	- або +	-	- або N	N або +	++++	+++ +	N	+++ + > 20 ммоль/л
<i>Гіперосмолярна кома</i>	+ + + +	- або +	- або +	N або о +	N або +++	N або +++	N	N	+++ - 350- 500 мосм/л	- або +/-
<i>Гіпоглікемічна кома</i>	-	- або +	- або +	N	N	N	N	N	N	-

Умовні позначення: «N» – норма; «+» - ступінь підвищення показника; «-» - показник понижений

Лабораторні критерії диференціальної діагностики різних варіантів коми при цукровому діабеті

Показник	Кома			
	Кетоацидотична	Гіперосмолярна	Лактацидетична	Гіпоглікемічна
<i>Глікемія</i>	Підвищена	Різко підвищена	В нормі або помірно підвищена	Різко понижена
<i>Кетонемія</i>	Різко підвищена	В нормі або помірно підвищена	В нормі або помірно підвищена	В нормі
<i>pH бікарбонату</i>	Понижені	В нормі або помірно понижений	Різко понижений	В нормі
<i>Сечовина в крові</i>	В нормі або значно підвищена	Підвищена	Помірно або значно підвищена	В нормі

<i>Лактат крові</i>	Помірно підвищений	В нормі або помірно підвищений	Різко підвищений	В нормі
<i>Об'єм циркулюючої крові</i>	Різко знижений	Різко знижений	В нормі або помірно знижений	В нормі
<i>Вміст натрію у сироватці</i>	В нормі або помірно підвищений	Різко підвищений	В нормі	В нормі

Основні заходи при лікуванні кетоацидотичної коми

<i>Регідрація</i>	<ul style="list-style-type: none"> • 1-а година – 1 л ізотонічного розчину натрію хлориду; • 2-а, 3-я година – 0,5 л ізотонічного розчину натрію хлориду; • далі до усунення дегідратації, по 0,25-0,5 л/год ізотонічного розчину натрію хлориду
<i>Відновлення дефіциту калію</i>	Залежить від функціонального стану нирок і вихідного рівня каліємії: при рівні калію менше 3 ммоль/л переливають 3 г/год 4% розчину КСІ, при каліємії 3-4 ммоль/л – 2 г/год, при каліємії 4-5 ммоль/год – 1,5 г/год
<i>Інсулінотерапія</i>	Початкова доза інсуліну короткої дії 10-16 од довенно струминно, в подальшому вводять по 0.1 од/кг/год інсуліну короткої дії довенно краплинно, на підшкірне уведення інсуліну зі швидкістю 3-4 од/год лише за умови зниження глікемії <14 ммоль/л та при нормальних показниках кислотно-лужної рівноваги.
<i>Відновлення кислотно-лужної рівноваги</i>	Якщо через годину після проведення регідрації колоїдними розчинами та інсулінотерапії зберігається шок і рН залишається < 7,0, бікарбонат вводиться з розрахунку 1-2 ммоль/кг маси тіла. Половину дози вводять протягом 30 хв., інша половину дози — протягом 1–2 год. Обов'язковим є додаткове введення розчину калію. При досягненні рН \geq 7,0 уведення бікарбонату припиняють.
<i>Профілактика синдрому ДВЗ</i>	Двічі протягом першої доби вводять гепарин по 2500-5000 ОД (під контролем часу згортання крові).
<i>Лікування і профілактика інфекційних захворювань</i>	Призначаються антибіотики широкого спектру дії у віковій дозі.

Основні заходи при лікування гіпоглікемічної коми

Важкість гіпоглікемії	Заходи
<i>Легка</i>	<ul style="list-style-type: none">• спожити 10–20 г «швидких» вуглеводів (1–2 скибочки хліба, глюкоза в таблетках, концентровані фруктові соки, солодкі напої, інше);• якщо гіпоглікемія не ліквідована через 10-20 хв., слід перевірити глікемію (переконатися, що вона низька), спожити 10-20 г «довгих» вуглеводів – щоб уникнути рикошету гіпоглікемії.
<i>Помірна</i>	<ul style="list-style-type: none">• 10–20 г «швидких» вуглеводів та 10-20 г «довгих» вуглеводів
<i>Важка</i>	<ul style="list-style-type: none">• 40% розчин глюкози довенно струминно від 20 до 100 мл;• 1 мл глюкагону (1 мг) підшкірно або дом'язово;• 0,1% 1 мл адреналіну підшкірно;• у разі неефективності довенно краплинно 5% розчин глюкози до нормалізації рівня глікемії;• 75-100 мг гідрокортизону або 30-60 мг преднізолону довенно;• 100 мг кокарбоксилази, 5 мл 5% розчину аскорбінової кислоти довенно, за показами симптоматичні засоби, проведення кисневої терапії;• при затяжній комі з метою профілактики набряку мозку 5-10 мл 25% розчину магнію сульфату довенно або 15-20% розчин манітолу (0,5-1,0 г/кг) довенно.

Задачі (α=3)

1. Жінка, 24 роки, хвора на цукровий діабет з 6-річного віку. Звернулась до лікаря за порадою щодо лікування цукрового діабету у зв'язку із запланованою вагітністю. Осліпла на одне око через проліферативну ретинопатію, рівень білка в сечі – 3,2 г/л, сечовини в плазмі крові – 11, ммоль/л. Чоловік пацієнтки хворіє на цукровий діабет з 18-річного віку. Оберіть пораду, яку ви дасте пацієнтці:

А. Не вагітніти.

- B. Досягти стійкої компенсації цукрового діабету та через 2 місяці після цього вирішувати питання про вагітність.
- C. Досягти стійкої компенсації цукрового діабету в обох членів подружжя.
- D. Провести ретельний генеалогічний аналіз подружжя.
- E. Вагітність буде можлива після зникнення альбумінурії.

2. У хворой на цукровий діабет та дифузний токсичний зоб в стані медикаментозного еутиреозу компенсації цукрового діабету не досягнуто. Визначіть подальші дії у зв'язку з необхідністю хірургічного лікування зоба:

- A. Досягти компенсації цукрового діабету до хірургічного втручання.
- B. негайно прооперувати, що дасть можливість для компенсації цукрового діабету внаслідок контрінсулярної дії тироксину.
- C. Постійно збільшувати дозу мерказолілу, що сприятиме компенсації цукрового діабету.
- D. Досягнення стану компенсації цукрового діабету не є суттєвим, головне досягнути еутиреозу.
- E. За наявності показань до хірургічного лікування токсичного зоба показники глікемії не є суттєвими.

3. Хвора 38 років, вагітність 10 тижнів, хворіє на цукровий діабет 2 типу і аліментарно-конституціональне ожиріння I ступеня. Компенсація досягнута метформіном по 0,5 г 2 рази на день. Об'єктивно: зріст 168 см, маса тіла 80 кг. Глюкоза крові натщесерце 6,7 ммоль/л, протягом доби не перевищує 9 ммоль/л. Глюкоза сечі 0.5 %, при діурезі 2л. Очне дно в нормі. Якою повинна бути тактика лікаря?

- A. Перевести хвору на інсулін.
- B. Призначити додатково акарбозу.
- C. Відмінити метморфін, дотримуватися дієти.
- D. Перевести хвору на гліпізид.
- E. Комбінувати приймання метформіну з інсуліном.

4. Хворий Н., 56 років, хворіє на цукровий діабет 2 типу 10 років, постійно приймає манініл по 5 мг 3 рази в день, останнім часом схуд, протягом трьох років до ендокринолога не звертався. При огляді на правій нозі виявлено почорніння нігтя, стопа холодна, пульсація ослаблена. Цукор крові натще 15,0 ммоль/л, цукор в сечі – 2,0 %. Оберіть тактику лікування пацієнта:

- A. Перевести на інсулінотерапію, проконсультувати у хірурга з метою визначення необхідності хірургічного лікування стопи.

- В. Додати до цукрознижуючої терапії бігуаніди.
- С. На фоні даної цукрознижуючої терапії призначити судиннорозширюючі засоби.
- Д. Проконсультувати у хірурга з метою термінового хірургічного лікування стопи.
- Е. На фоні даної цукрознижуючої терапії провести ангіопластичне лікування нижньої кінцівки.

5. Хворий 9 років надійшов до лікарні в непритомному стані з ознаками дегідратації. Шкіра і слизові оболонки сухі, запах ацетону з рота, м'язова гіпотонія, зниження сухожильних рефлексів, часте, глибоке дихання, печінка +4см. Яку кому характеризує ця клініка?

- А. Кетоацидотичну.
- В. Гіпоглікемічну.
- С. Лактатацидемічну.
- Д. Гіперосмолярну.
- Е. Мозкову.

Тема 5. Йододефіцитні захворювання. Гіпотиреоз. Тиреоїдити. Рак щитоподібної залози. Класифікація, патогенез, клініка, діагностика, лікування.

1. Актуальність теми

Патологія щитоподібної залози (ЩЗ) за своєю поширеністю сьогодні посідає перше місце серед усіх ендокринних захворювань. За останні десятиліття особливо зросла частота аутоімунного тиреоїдиту, вузлових форм зоба, злоякісних пухлин, а також поєднаних варіантів тиреоїдної патології. З іншого боку, перед лікарями різних спеціальностей щораз частіше постає питання про можливу причетність ЩЗ до наявної в пацієнта клінічної картини. Загалом увага до захворювань ЩЗ значно посилилась після Чорнобильської катастрофи, оскільки вплив радіонуклідів йоду був вагомим чинником, який ще дотепер визначає медичні наслідки аварії. Все перелічене створює для клініциста певні труднощі, вирішення яких вимагає застосування сучасних методів і алгоритмів обстеження й лікування хворих.

Масштаби *йодного дефіциту* та його наслідків справді вражають. За оцінками ВООЗ, у регіонах із нестачею йоду проживає близько 2 млрд. людей, або понад 30 % населення Землі. Загальна кількість хворих на ендемічний зоб сягає 740 млн., а хворих на кретинізм – 11 млн. При цьому випадки явного кретинізму цілком справедливо розцінюють як «верхівку айсберга», зважаючи на те, що менш виражені розумові відхилення (не завжди діагностовані) трапляються значно частіше. Перебіг ендемічного зоба, котрий є найпоширенішим і найвідомішим ще з прадавніх часів виявом нестачі йоду, може ускладнюватися розвитком локального компресійного синдрому, йод-індукованого тиреотоксикозу та/або малігнізацією. Таким чином, проблема йодного дефіциту в цілому світі визнана актуальною, адже сукупність вказаних розладів значною мірою визначає не лише стан здоров'я населення, а й інтелектуальний рівень суспільства. Окремо слід наголосити, що за умови хронічного «йодного голодування» суттєво зростає ризик розвитку радіаційно обумовленої патології ЩЗ у разі техногенних катастроф.

В Україні ендемічними здавна вважалися західні області: Волинська, Закарпатська, Івано-Франківська, Львівська, Рівненська, Тернопільська, Чернівецька. Однак, недавні дослідження засвідчили легку або помірну нестачі йоду в багатьох районах тих областей (Донецької, Сумської, Житомирської, Київської, а також Криму), які раніше не вважалися йододефіцитними.

Гіпотиреоз є одним із ключових синдромів тиреоїдної дисфункції; поширеність його маніфестних форм у загальній популяції складає 0,2 – 2 %, субклінічних – 7 – 10 % (жінки) та 2 – 3 % (чоловіки). Проте з віком частота гіпофункції ЩЗ істотно зростає, сягаючи в окремих регіонах 14 – 17 % (у жінок похилого віку). Варто відзначити надзвичайний поліморфізм клінічної картини даного синдрому і водночас відсутність патогномонічних симптомів, що обумовлює труднощі його раннього виявлення. Більш того, нерідко гіпотиреоз «маскується» під інші хвороби; такі пацієнти тривалий час безуспішно лікуються з приводу набрякового синдрому, хронічного коліту із закрепом, анемії чи депресії. Некомпенсована гіпофункція ЩЗ спричинює прогресуюче ураження практично всіх органів і систем, передусім нервової та серцево-судинної. І навпаки, адекватна замісна терапія швидко покращує стан хворих і визначає назагал сприятливий прогноз. Ще більшою мірою це стосується природженого гіпотиреозу, середня частота якого становить 1:4000 новонароджених, адже лише рання діагностика та своєчасно розпочата замісна терапія забезпечують нормальний розвиток дитини.

Тиреоїдити – це група захворювань ЩЗ, які відрізняються за етіологією та патогенезом, морфологічною картиною та клінічним перебігом, спільним компонентом яких є певний тип запалення. Поширеність та клінічне значення окремих форм тиреоїдитів також істотно різняться. Здебільшого лікарі стикаються з різними варіантами хронічного автоімунного тиреоїдиту, котрий вважають найпоширенішим автоімунним захворюванням людини. Він часто призводить до порушення функціонального стану ЩЗ (зазвичай розвивається гіпотиреоз), що й визначає головний клінічний аспект цієї патології. Другими за частотою є підгострі тиреоїдити – гранульоматозний та лімфоцитарний – які, попри доволі яскраву симптоматику, переважно не залишають по собі стійких розладів. Інші види тиреоїдитів трапляються набагато рідше.

Рак ЩЗ прийнято вважати рідкісним захворюванням, яке становить близько 1–1,5 % всіх злоякісних новоутворень; водночас серед пухлин ендокринних органів він трапляється найчастіше. Упродовж останніх 25 – 30 років численні повідомлення засвідчили зростання частоти тиреоїдного раку в багатьох країнах, особливо серед осіб молодого віку. В Європі щороку діагностують понад 20000 нових випадків раку ЩЗ і 1500–2000 хворих помирають від цього захворювання. В Україні упродовж року виявляють близько 2500 нових хворих, на обліку перебуває \approx 27000 пролікованих пацієнтів, а смертність становить 10–12 на 1 млн. населення.

Злоякісні пухлини ЩЗ досить своєрідні та надзвичайно різноманітні за своїми біологічними властивостями. Це, з одного боку, нерідко призводить до діагностичних помилок та тривалого безуспішного

лікування у спеціалістів різного профілю (ендокринологів, хірургів, педіатрів, фтизіатрів, оториноларингологів). З іншого боку, своєчасне адекватне лікування тиреоїдного раку забезпечує досить добрі віддалені результати. Цьому сприяють як низький потенціал злоякісності, притаманний більшості цих новоутворень, так і дотримання сучасних стандартів їх діагностики й лікування. Проте все ж трапляються пухлини з доволі агресивною поведінкою, які становлять реальну загрозу для життя.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з поширенням дифузного та вузлового нетоксичного зоба, гіпотиреозу, тиреоїдитів, раку ЩЗ в Україні та в світі ($\alpha=1$).

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- етіологію, патогенез, клініку та методи діагностики ендемічного та спорадичного зоба, гіпотиреозу, тиреоїдитів, пухлин ЩЗ;
- сучасні методи лікування та профілактики ендемічного та спорадичного зоба, гіпотиреозу, тиреоїдитів, раку ЩЗ;
- актуальні класифікації щодо зоба, гіпотиреозу, тиреоїдитів, пухлин ЩЗ.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- діагностувати ендемічний та спорадичний зоб, гіпотиреоз, автоімунний, гострий, підгострий тиреоїдити, рак ЩЗ, визначити лікувальну тактику та (за можливості) профілактичні заходи;
- здійснювати диференціальну діагностику захворювань ЩЗ;
- проводити огляд ділянки шиї та пальпацію ЩЗ;
- здійснювати пальпацію шийних лімфатичних вузлів;
- ефективно використовувати можливості масової та індивідуальної профілактики йододefіцитних захворювань (ЙДЗ).

3. Виховна мета.

Сформулювати деонтологічні принципи роботи з хворими на ендокринну патологію. Звернути увагу студентів на роль впливу чинників навколишнього середовища на розвиток певних захворювань ЩЗ. Формувати відчуття відповідальності за своєчасність діагностики, повноту обстеження та вибір тактики лікування пацієнтів із різноманітною тиреоїдною патологією, особливо тією, яка несе потенційну загрозу здоров'ю чи життю.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше Нормальна анатомія Нормальна фізіологія Гістологія Патологічна анатомія Патологічна фізіологія Фармакологія Променева діагностика	Анатомічну будову ЩЗ Синтез, транспорт, ефекти, регуляція секреції тиреоїдних гормонів; Ембріогенез, гістологічну будову ЩЗ; Класифікацію та характер патоморфологічних змін ЩЗ; Етіологію та патогенез йододефіцитних захворювань, гіпотиреозу, тиреоїдитів, пухлин ЩЗ; Препарати йоду, тиреоїдних гормонів, протизапальні ЛЗ; Ультрасонографія, сцинтиграфія, рентгено- діагностика захворювань ЩЗ.	Оцінити результати патогістологічного дослідження ЩЗ; Виписати відповідні рецепти; Оцінити результати відповідних досліджень.
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше Внутрішні хвороби Педіатрія	Зміни внутрішніх органів при захворюваннях ЩЗ, їх диференціальну діагностику, основні методи лікування; Особливості перебігу патології ЩЗ в	Здійснювати клінічний огляд пацієнта, пальпацію ЩЗ, призначати необхідні діагностичні обстеження та консультації

Хірургія	дитячому віці; Хірургічні методи лікування тиреоїдної патології;	суміжних спеціалістів для верифікації діагнозу, інтерпретувати їх результати (висновки).
Акушерство та гінекологія	Особливості перебігу захворювань ЩЗ під час вагітності, їх вплив на розвиток плода;	
Неврологія, психіатрія	Психоневрологічні прояви патології ЩЗ.	
Внутрішньопрдметна інтеграція.	Сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження ендокринних хворих.	Провести диференційну діагностику захворювань ЩЗ з іншою патологією, призначити адекватне лікування.

5. Зміст теми заняття:

- Визначення та епідеміологія йододефіцитних захворювань.
- Патогенез, клінічні прояви та діагностика ендемічного зоба.
- Сучасні підходи до лікування ендемічного зоба.
- Клінічні аспекти інших йододефіцитних розладів. Нестача йоду і вагітність.
- Профілактика йододефіцитних захворювань: форми, методи, контроль.
- Спорадичний зоб: етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика, лікування.
- Визначення, епідеміологія та класифікація гіпотиреозу.
- Етіологія та патогенез різних форм гіпотиреозу.
- Клінічні прояви та діагностичні критерії гіпофункції ЩЗ; атипові варіанти гіпотиреозу.
- Принципи лікування гіпотиреозу в різних вікових групах.
- Природжений гіпотиреоз: патогенез, неонатальний скринінг, особливості замісної терапії.
- Клініко-морфологічна класифікація тиреоїдитів.
- Етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика, лікування гострого тиреоїдиту.

- Етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика, лікування підгострих тиреоїдитів.
- Етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика, лікування хронічного аутоімунного тиреоїдиту.
- Диференціальна діагностика тиреоїдитів.
- Епідеміологія, етіологічні чинники, морфологічна класифікація пухлин ЩЗ.
- Клінічна картина різних форм раку ЩЗ.
- Можливості й обмеження методів діагностики раку ЩЗ.
- Сучасні підходи до лікування раку ЩЗ.
- Диспансерний нагляд за хворими на рак ЩЗ. Прогноз.

6. План та організаційна структура заняття

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1. Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha=2$)

1. Укажіть добову потребу в йоді для вагітних:
 - F. 230-260 мкг.
 - G. 180-200 мкг.
 - H. 100-150 мкг.
 - I. 80-100 мкг.
 - J. 50-80 мкг.

2. Визначте ознаку, за якою регіон вважають йододефіцитним:
 - A. Понад 10% населення хворіє на зоб.
 - B. У 5% або більше дітей шкільного віку спостерігається зоб.
 - C. Понад 5% усього населення хворіє на зоб.
 - D. Індекс Ленца-Бауера становить 1:10.
 - E. У 20% вагітних жінок спостерігається збільшення ЩЗ.

3. Визначте найбільш інформативний лабораторний показник для діагностики первинного гіпотиреозу:
 - A. ТТГ.
 - B. Загальний тироксин.
 - C. Вільний тироксин.
 - D. Трийодтиронін.
 - E. Рівень антитіл до тиреопероксидази.

4. Яка найчастіша причина виникнення підгострого гранульоматозного тиреоїдиту?

- A. Вагітність.
- B. Імунна дисфункція.
- C. Травма.
- D. Вірусна інфекція.
- E. Нестача йоду.

5. У пацієнтки з діагнозом «хронічний автоімунний тиреоїдит» існує ризик виникнення насамперед:

- A. Дисменореї.
- B. Дисліпідемії.
- C. Гіпотиреозу.
- D. Галактореї.
- E. Дисбактеріозу.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Спектр йододефіцитних розладів (ВООЗ, 2001)

Внутрішньоутробний період	Викидні Мертвонароджуваність Вроджені вади розвитку Підвищена перинатальна смертність Підвищена дитяча смертність Неврологічний кретинізм Мікседематозний кретинізм Психомоторні порушення
Новонароджені	Вроджений гіпотиреоз
Діти та підлітки	Затримка розумового і фізичного розвитку
Дорослі	Зоб та його ускладнення Йод-індукований тиреотоксикоз
Усі вікові групи	Зоб Гіпотиреоз Порушення когнітивних функцій Підвищене поглинання радіоактивного йоду при техногенних катастрофах

**Критерії важкості йодного дефіциту
(Міжнародна рада з контролю за ЙДЗ)**

Індикатор	Референтна популяція	Ступінь йодного дефіциту		
		легкий	Середній (помірний)	тяжкий
Медіана йодурії, мкг/л	ДШВ	50—99	20—49	< 20
Частота зоба (сонографічно), %	ДШВ	5—19,9	20—29,9	> 30
Частота зоба (пальпаторно), %	ДШВ	5—19,9	20—29,9	> 30
Рівень ТТГ цільної крові >5 мО/л, %	Новонароджені	3—19,9	20—39,9	> 40
Медіана рівня ТГ сироватки, нг/мл	Діти+дорослі	10 — 19,9	20 — 39,9	> 40

Примітка. ДШВ = діти шкільного віку (оптимальна група 8–10 років).

Ступені збільшення щитоподібної залози (ВООЗ, 1986)

[використовується в клінічній практиці].

Ступінь збільшення	Характеристика:
<i>0</i>	Відсутність зоба (об'єм часток не перевищує розмір дистальної фаланги великого пальця пацієнта);
<i>Ia</i>	Зоб визначається лише при пальпації і не видимий при повністю відхиленій назад голові;
<i>Iб</i>	Зоб пальпується, однак видимий лише при повністю відхиленій назад голові(включає також вузол при незбільшеній ЩЗ);
<i>II</i>	ЩЗ пальпується, її видно при нормальному положенні голови обстежуваного
<i>III</i>	Великий зоб, який можна розпізнати на віддалі 5 м і далі

Ступені збільшення щитоподібної залози (ВООЗ, 1994)

[використовується в епідеміологічних дослідженнях].

Ступінь збільшення	Характеристика:
<i>0</i>	Відсутність зоба

I	Зоб визначається пальпаторно, проте непомітний для ока
II	Зоб пальпується і помітний для ока

Діагностичне значення рівнів гормонів ЩЗ

Функція ЩЗ	fT ₃	fT ₄	ТТГ (TSH)
<i>Збережена (еутиреоз)</i>	Норма	Норма	Норма
<i>Субклінічна дисфункція</i>	Норма	Норма	<ul style="list-style-type: none"> • підвищений (субклінічний гіпотиреоз); • знижений (субклінічний тиреотоксикоз)
<i>Маніфестний тиреотоксикоз</i>	Підвищений	Підвищений	Знижений (при визначенні високо-чутливим методом)
<i>Маніфестний гіпотиреоз</i>	Знижений/нормальний	Знижений	<ul style="list-style-type: none"> • підвищений (первинний гіпотиреоз); • знижений/нормальний (вторинний або третинний гіпотиреоз)

Норми споживання йоду (Міжнародна рада з контролю за ЙДЗ, 2005)

Контингент	Потреба в йоді, мкг/добу
Діти віком 0 – 59 місяців	90
Діти віком 6 - 12 років	120
Діти понад 12 років і дорослі	150
Жінки під час вагітності та лактації	250

Профілактика йододефіцитних станів та лікування ендемічного зоба

Види	Засоби
Профілактика: <i>Масова</i>	йодування кухонної солі (40 г калію йодату на 1 т солі); як альтернатива – йодування хліба, води, олії;

<i>індивідуальна</i>	призначення препаратів йоду групам населення або окремим особам з підвищеною потребою в забезпеченні йодом: дітям, підліткам, вагітним і жінкам, що годують грудьми; здійснюється шляхом приймання препаратів йодиду калію (Йодид-Фармак, Йодомарин), полівітамінних препаратів, що покривають добову потребу в йоді.
Лікування: <i>медикаментозне</i>	<ul style="list-style-type: none"> • препарати, що містять йод: дітям – 100 мкг/добу, підліткам і дорослим (< 45 р.) – 200–400 мкг/добу протягом 6-12 місяців; • препарати левотироксину (Л-тироксин, Еутирокс) в супресивному режимі, що забезпечує рівень ТТГ в • плазмі крові 0,2–0.5 мМО/л; • препарати тиреоїдних гормонів в комбінації з йодидами (індивідуально).
<i>хірургічне</i>	при зобі великих розмірів; механічній компресії органів ший; вузлових формах зоба, що не реагують на медикаментозне лікування, при обгрунтованій підозрі на малігнізацію.

Вузловий/багатовузловий нетоксичний зоб

Морфологічна класифікація	<ul style="list-style-type: none"> • колоїдний проліферуючий зоб; • фолікулярна аденома; • аденокарцинома; • кіста; • фокальний тиреоїдит.
Основні клінічні прояви	Часто відсутні. Можуть спостерігатися дискомфорт у ділянці ший, відчуття стороннього тіла, видима припухлість.
Ускладнення	<ul style="list-style-type: none"> • компресійний синдром із порушенням функцій сусідніх органів; • малігнізація; • розвиток йод-індукованого тиреотоксикозу (в йододефіцитних регіонах).

Діагностика	<ul style="list-style-type: none"> • УЗД, включаючи доплерографію; • ТАБ під контролем УЗД – показана при вузлах > 1 см; • визначення ТТГ, при потребі fT₄, fT₃; • сцинтиграфія – при підозрінні на функціональну автономію ЩЗ; • рентгенографія, КТ, МРТ – за наявності компресійного синдрому.
Лікувальна тактика	<ul style="list-style-type: none"> • динамічне спостереження – контроль кожних ≈ 6 місяців (УЗД, при потребі – ін. методи); • супресивна терапія L-T₄ із розрахунку 2,0-2,5 мкг/кг/добу, яку в йододефіцитних регіонах доцільно поєднувати з препаратами йоду (як при ендемічному зобі); ефективність назагал невисока; • хірургічне лікування – за показаннями (див. вище).

Класифікація синдрому гіпотиреозу

За походженням	За патогенезом	За ступенем	За стадією компенсації	За перебігом	Клінічні варі
вроджений	первинний	субклінічний	компенсований	стійкий	типичний
набутий	вторинний (гіпофізарний) третинний (гіпоталамічний) периферичний (тканинний)	маніфестний (явний) ускладнений	субкомпенсований декомпенсований	транзиторний	атиповий

Порівняльна характеристика препаратів тиреоїдних гормонів

<i>Міжнародна Назва</i>	<i>Резорбція</i>	<i>Початок дії</i>	<i>Максимум дії</i>	<i>Тривалість дії</i>	<i>Період Біол.напів життя</i>
<i>Ліотиронін (L-T₃)</i>	80-100%	6-12 год	2-3 доба	До 10 діб	1 доба
<i>Левотироксин (L-T₄)</i>	60-80%	2-3 доби	10-12 добо	До 4 тижнів	7 діб

Замісна терапія левотироксином при первинному гіпотирезі

<i>Хворі молодші 55 років без серцево-судинної патології</i>	<ul style="list-style-type: none"> розрахункова доза складає в середньому 1,6 мкг/кг/добу; мета лікування – підтримка рівня ТТГ у межах норми.
<i>Хворі старші 55 років або зі серцево-судинною патологією</i>	<ul style="list-style-type: none"> розрахункова доза складає в середньому 0,9 мкг/кг/добу; початкова доза становить 12,5 – 25 мкг/добу; мета лікування – підтримка рівня ТТГ у межах норми або < 10 мМО/л; у разі появи або погіршення кардіальної симптоматики здійснити корекцію гормональної та супутньої терапії.
<i>Новонароджені</i>	<ul style="list-style-type: none"> 10 – 15 мкг/кг/добу.
<i>Діти</i>	<ul style="list-style-type: none"> більше 2 мкг/кг/добу (залежно від віку).
<i>Вагітні</i>	<ul style="list-style-type: none"> повна замісна доза від початку гестації; ретельний контроль (ТТГ < 2 мМО/л),

корекція дози.

Класифікація тиреоїдитів (клініко-морфологічна)

<i>Гострий тиреоїдит</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>гнійний;</i> • <i>негнійний.</i>
<i>Підгострий тиреоїдит</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>гранульоматозний (де Кервена);</i> • <i>лімфоцитарний:</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>післяпологовий (post-partum thyroiditis);</i> ○ <i>спонтанний.</i>
<i>Хронічний тиреоїдит</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>автоімунний (лімфоцитарний):</i> <ul style="list-style-type: none"> ○ <i>гіпертрофічна форма (зоб Гашімото);</i> ○ <i>атрофічна форма (ідіопатичний гіпотиреоз);</i> ○ <i>фокальний (вогнищевий);</i> • <i>фіброзний (зоб Ріделя);</i> • <i>специфічний (туберкульоз, саркоїдоз тощо).</i>

Диференціальна діагностика основних форм тиреоїдитів

	Гострий гнійний	Підгострий гранульоматозний	Підгострий лімфоцитарний	Автоімунний	
				гіпертрофічна форма	атрофічна форма
Початок	Гострий	Гострий	Гострий	Поступовий	Поступовий
Біль у ділянці шиї	+++	+++	–	+/-	–
Гіпертермія	+++	++	–	–	–

ЩЗ	Збільшена, містить щільні різко болючі ділянки	Збільшена, болюча, щільна, часто з одного боку	Частіше дифузно збільшена, щільна, безболісна	Дифузно збільшена, ущільнена, псевдовузлова	Не пальпується
Порушення функції	–	+++	+++	++	+++
Антитиреоїдні антитіла	–	+	++	+++	++
Цитологічні знахідки	Гранулоцити	Гігантські багатоядерні клітини	Лімфоцити	Лімфоцити	–

Примітка: (+) – рідко, (++) – часто, (+++) – дуже часто.

**Морфологічна класифікація основних злоякісних пухлин ЩЗ
(ВООЗ, 2004)**

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

Особливості клінічного перебігу окремих морфологічних варіантів раку ЩЗ

Гістологічний варіант	Клінічні особливості
Папілярний	Трапляється найчастіше ($\approx 65\text{--}80\%$). Прогресує повільно, нерідко упродовж багатьох років. Мультифокальний у 25-30% випадків. Розвивається переважно в молодих пацієнтів, зокрема дітей. Метастазує головним чином лімфогенно (40–50% спостережень), передусім у шийні лімфовузли.
Фолікулярний	Другий за частотою (10–25%), в клінічному відношенні дещо агресивніший, хоча загалом перебіг його тривалий. Зустрічається переважно в середній віковій групі (пік – 50 років), порівняно часто метастазує гематогенним шляхом (11–20%, передусім у кістки) і рідко – в регіонарні лімфатичні вузли (5–6%).
Низькодиференційований	Частота = 4–7%. За морфологічною будовою, клінічним перебігом і прогнозом займає проміжне положення між диференційованими та анапластичним типами РЩЗ. Здебільшого виступає у віці понад 50 років, часто інфільтрує оточуючі тканини та метастазує (30–50%).
Медулярний	Частота = 5–10%. Розрізняють дві форми цієї пухлини – спорадичну (70–80%) та родинну (20–30%). Продукує велику кількість кальцитоніну, а також інші біологічно активні речовини: серотонін, простагландини, АКТП-подібні пептиди та ін. Це може супроводжуватися характерними клінічними проявами: діареєю, пароксизмами гіперемії обличчя або синдромом Іценка-Кушінга. За ступенем злякисності пухлина наближається до низькодиференційованого РЩЗ.
Анапластичний	Трапляється рідко (1–5%), головним чином у похилому віці. Характеризується бурхливим ростом, раннім проростанням в оточуючі органи з розвитком компресійного синдрому, широким метастазуванням. Лише поодинокі хворі живуть понад 6 місяців.

Діагностика та лікування раку ЩЗ

Діагностика	<ul style="list-style-type: none"> • УЗД ЩЗ і регіонарних лімфатичних колекторів; • ТАБ під контролем УЗД; • визначення кальцитоніну, ТТГ, при потребі fT_4, fT_3;
-------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • рентгенографія, КТ, МРТ – за наявності компресійного синдрому.
Диференціальна діагностика	Інші захворювання, які проявляються вогнищевими змінами (клінічно перебігають як вузловий зоб).
Лікування	При високодиференційованих: тиреоїдектомія + терапія радіоїодом + супресивна терапія L-T ₄ . При інших формах: тиреоїдектомія (іноді розширена) + модифікована шийна лімфаденектомія, іноді – дистанційна променева терапія та/або хіміотерапія (частковий ефект).
Моніторинг	<ul style="list-style-type: none"> • УЗД шиї; • визначення тиреоглобуліну (диференційований рак); • визначення кальцитоніну та/або РЕА (медулярний рак); • контроль ТТГ, при потребі fT₄, fT₃; • сцинтиграфія – для верифікації залишкової тиреоїдної тканини та віддалених метастазів (диференційований рак); • за необхідності – інші обстеження.

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття

Задачі (α=3)

1. Пацієнтка К., 15 років. Скарги на періодичну втому, особливо в II половині дня, деяку дратівливість. У школі під час медогляду виявлено зоб. Постійно проживає у Сколівському районі Львівської області. Успішність добра. Об'єктивно: астенічної будови, розвиток відповідає віку, з боку внутрішніх органів – без патологічних відхилень. ЩЗ збільшена за рахунок усіх відділів, помітна лише при відхилень назад голови; однорідної консистенції, м'яка, не болюча. Лабораторні показники: ТТГ – 1,33 мМО/л (N: 0,3–4,0), вільний T₄ – 1,22 нг/дл (N: 0,93–1,70), анти тиреоїдні антитіла не виявлені. УЗД: залоза рівномірно збільшена, загальний об'єм 10,6 мл, ехогенність нормальна, структура однорідна.

В. Сформулюйте діагноз (нозологія, характер зоба, функціональний стан ЩЗ).

С. Визначте та обґрунтуйте оптимальну лікувальну тактику.

2. Жінка 44 років скаржиться на апатію, млявість, погіршення пам'яті, мерзлякуватість, сухість шкіри, закрепи, набряк обличчя. Вважає себе хворою упродовж року. Об'єктивно: температура $36,0^{\circ}\text{C}$, пульс – 56 уд/хв., АТ – 110/80 мм рт. ст. ЕКГ: зниження вольтажу, зменшення зубця Р та сплюснення зубця Т. ЩЗ збільшена за рахунок усіх відділів, помітна при нормальному положенні шиї, помірно ущільнена та неоднорідна, не болюча. Лабораторні обстеження: вільний T_4 – 7,5 пмоль/л (N: 10–23), ТТГ – 16,4 мМО/л (N: 0,3–4,0), антитіла до ТПО – 640 МО/мл (N: <100). УЗД: ехогенність дифузно знижена, структура різко неоднорідна, без тканинних утворів.

- D. Сформулюйте діагноз (нозологія, характер структурних і функціональних змін ЩЗ).
- E. Визначте та обґрунтуйте оптимальну лікувальну тактику.

Завдання 3. Хлопчик 3-х місяців госпіталізований у зв'язку з впертими закрепамми та жовтяницею, що затяглася. Хворіє від народження. Вагітність у матері була ускладнена токсикозом. При огляді: малоактивний, обличчя набрякле, макроглюсія, шкіра іктерична, очні щілини вузькі, м'язовий тонус знижений, брадикардія.

- Який найбільш вірогідний діагноз?
- Які обстеження слід призначити?

Завдання 4. Пацієнтка 40 років скаржиться на болі в правій половині шиї з іррадіацією в щелепу та вухо, які посилюються при ковтанні; сильну слабість, біль голови, дратівливість, відчуття жару, серцебиття, тремор рук. Захворіла раптово 2 дні тому, самостійно приймала анальгін, від якого наступало короткочасне полегшення. Місяць тому перехворіла ГРВІ. Анамнез життя без особливостей. Об'єктивно: загальний стан середньої важкості, температура $38,2^{\circ}\text{C}$, пульс – 112 уд/хв., АТ – 130/70 мм рт. ст., тремор пальців рук. ЩЗ збільшена переважно за рахунок правої частки, котра досить щільна, з гладкою поверхнею, різко болюча. Зміни лівої частки аналогічні, проте слабо виражені. Лабораторні показники: Нб – 112 г/л, лейкоц. $6,1 \times 10^9/\text{л}$, ШОЕ – 52 мм/год., СРП (+++), ТТГ – 0,15 мМО/л (N: 0,3–4,0), вільний T_4 – 38,6 пмоль/л (N: 10–23). УЗД: залоза збільшена асиметрично, структура різко неоднорідна за рахунок множинних нечітко обмежених гіпоехогенних (гідрофільних) ділянок; вказані зміни стосуються передусім правої частки.

- Сформулюйте попередній діагноз (у якому вказати ймовірну нозологію, характер структурних змін і функціональний стан ЩЗ);
- Проведіть диференціальну діагностику з подібними

патологічними станами.

Завдання 5. У хворого 35 років під час медогляду виявлено вузол у правій частці ЩЗ. Скарги відсутні. Спадковість не обтяжена. З анамнезу відомо, що в підлітковому віці у зв'язку з травмою шийного відділу хребта багаторазово проводилось рентгенологічне обстеження. Об-но: нижню половину правої частки займає вузлове утворення діаметром $\approx 2,5$ см, щільної консистенції, з горбистою поверхнею, рухоме, не болюче. Ліва частка не побільшена, м'яка, однорідна. Шийні лімфатичні вузли не пальпуються.

- Який найбільш вірогідний діагноз?
- Які обстеження слід призначити і котре з них слід вважати найбільш інформативним?

Тема 6.

Тиреотоксикоз. Клінічні форми, діагностика та лікування. Захворювання прищитоподібних залоз. Клініка, діагностика, лікування.

1. Актуальність теми

Тиреотоксикоз – це синдром, при якому спостерігаються клінічні та/або біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від етіологічного чинника. У більшості випадків даний синдром обумовлений надмірною продукцією гормонів щитоподібною залозою (ЩЗ), тобто може бути означений як гіпертиреоз. Захворюваність населення України на тиреотоксикоз у 2009 році становила 12,9 на 100 тис. населення; щорічний приріст числа зареєстрованих хворих сягає 4,7%.

Близько 90% випадків тиреотоксикозу припадає на дифузний токсичний зоб і функціональну автономію ЩЗ. Одним з найважчих захворювань є *дифузний токсичний зоб* (хвороба Грейвса-Базедова), котрий являє собою генетично детерміновану системну патологію автоімунного генезу, яка проявляється дифузним ураженням ЩЗ та гіпертиреозом, нерідко в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (інфільтративною офтальмопатією, дермопатією). Своєчасна діагностика дає можливість адекватного лікування, забезпечуючи профілактику розвитку багатьох важких ускладнень тиреотоксикозу – як хронічних (кардіоміопатія, енцефалопатія, міопатія, остеопороз, кахексія), так і гострих (тиреотоксичний криз). Схожість клінічної симптоматики диктує необхідність диференціальної діагностики синдрому тиреотоксикозу з численними хворобами серцево-судинної, нервової та інших систем, що може бути нелегким завданням, проте необхідним з погляду лікарської тактики.

Функціональна автономія ЩЗ (тиреотоксична аденома, багатовузловий токсичний зоб) являє собою неімуногенний варіант гіпертиреозу, в розвитку якого головну роль відіграють соматичні мутації певних генів та хронічна нестача йоду. Тому не дивно, що функціональна автономія ЩЗ набагато частіше трапляється в йододефіцитних регіонах і майже виключно у пацієнтів, старших 40 – 45 років. Існує низка проблем, пов'язаних із лікуванням цієї патології, оскільки, на відміну від хвороби Грейвса-Базедова, сама лише фармакотерапія не здатна забезпечити досягнення стійкої ремісії захворювання; на це можна розраховувати в результаті застосування радикальних методів – хірургічного чи променевого (терапія радіоактивним йодом).

Гіперпаратиреоз – захворювання прищитоподібних залоз, яке проявляється надлишковою продукцією паратгормону з розвитком

синдрому гіперкальціємії. Попри те, що цю патологію прийнято вважати рідкісною, є всі підстави стверджувати, що в Україні значна частина випадків залишається не діагностованою. Це обумовлено передусім тривалим безсимптомним перебігом хвороби, а згодом – значним поліморфізмом клінічних проявів. Не останню роль відіграє недостатня поінформованість лікарів різних спеціальностей про цю своєрідну патологію. Водночас за відсутності лікування гіперпаратиреоз призводить до численних поліорганих ускладнень (частина з них є незворотними) аж до виникнення гіперкальціємічного кризу, летальність при якому сягає 50 – 65%.

Гіпопаратиреоз – захворювання, пов'язане з дефіцитом паратгормону, проявляється синдромом гіпокальціємії. Найчастіше лікарям доводиться мати справу з післяопераційним гіпопаратиреозом, інші етіологічні чинники виступають значно рідше. У хірургів, котрі часто оперують на ЩЗ, це ускладнення розвивається в \approx 2% випадків, однак при повторних операціях – у 5–15%. Це захворювання характеризується обмеженим колом симптомів і водночас раптовим їх виникненням, а також необхідністю позитивної підтримуючої терапії. Актуальність проблеми підвищує необхідність диференціальної діагностики з широким спектром патологічних станів, які також перебігають із синдромом гіпокальціємії. Крім цього, потенційну небезпеку для життя становить гіпокальціємічний криз, хоча в більшості пацієнтів прогноз сприятливий.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з поширенням тиреотоксикозу в Україні ($\alpha=1$)

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

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

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

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

- провести диференціальну діагностику та визначити план лікування захворювань прищитоподібних залоз;
- призначити план-схему лікування при гіпокальціємічному кризі.

3. Виховна мета

Сформулювати деонтологічні принципи роботи з хворими на ендокринну патологію. Звернути увагу студентів на роль впливу чинників навколишнього середовища на розвиток певних захворювань ЩЗ і прищитоподібних залоз. Формувати відчуття відповідальності за своєчасність діагностики, повноту обстеження та вибір оптимальної тактики лікування пацієнтів із різноманітною тиреоїдною та паратиреоїдною патологією, особливо тією, яка несе потенційну загрозу здоров'ю чи життю.

4. Міждисциплінарна інтеграція.:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше		
Нормальна анатомія	Анатомічну будову ЩЗ і приЩЗ.	
Нормальна фізіологія	Синтез, транспорт, ефекти, регуляція секреції тиреоїдних і кальцій-регулюючих гормонів.	
Гістологія	Ембріогенез, гістологічну будову ЩЗ і приЩЗ.	
Патологічна анатомія	Класифікацію та характер патоморфологічних змін ЩЗ і приЩЗ.	Оцінити результати патогістологічного дослідження ЩЗ.
Патологічна фізіологія	Етіологію та патогенез тиреотоксикозу, гіпотагіперпаратиреозу.	
Фармакологія	Антитиреоїдні ЛЗ, препарати тиреоїдних гормонів, кальцію, глюкокортикоїди.	Виписати відповідні рецепти.
Променева діагностика	Ультрасонографія, сцинтиграфія,	Оцінити результати відповідних

	рентгено- діагностика захворювань ЩЗ і приЩЗ.	досліджень.
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше		
Внутрішні хвороби	Зміни внутрішніх органів при захворюваннях ЩЗ і приЩЗ, їх диференціальну діагностику, основні методи лікування.	Здійснювати клінічний огляд пацієнта, пальпацію ЩЗ, призначати необхідні діагностичні обстеження та консультації суміжних спеціалістів для верифікації діагнозу, інтерпретувати їх результати (висновки).
Педіатрія	Особливості перебігу тиреотоксикозу в дитячому віці.	
Хірургія	Хірургічні методи лікування тиреоїдної та паратиреоїдної патології.	
Акушерство та гінекологія	Особливості перебігу тиреотоксикозу під час вагітності, вплив його на розвиток плода.	
Неврологія, психіатрія	Психоневрологічні прояви тиреотоксикозу, гіпота гіперпаратиреозу.	
Травматологія й ортопедія	Зміни кістково-суглобової системи при захворюваннях ЩЗ та приЩЗ.	
Внутрішньопредметна інтеграція.	Сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження ендокринних хворих.	Провести диференціальну діагностику захворювань ЩЗ та приЩЗ з іншою патологією, призначити адекватне лікування.

5. Зміст теми заняття :

- Етіологічна класифікація синдрому тиреотоксикозу.
- Етіологія та патогенез дифузного токсичного зоба.
- Клінічна картина дифузного токсичного зоба.
- Лабораторна та інструментальна діагностика дифузного токсичного зоба.
- Методи лікування дифузного токсичного зоба.
- Етіологія, патогенез, класифікація, клінічні прояви, лікування ендокринної (автоімунної) офтальмопатії.
- Сучасні уявлення про функціональну автономію ЩЗ, клініко-діагностичні критерії та підходи до лікування.
- Етіологічні чинники, патогенез, клініка, діагностика та інтенсивна терапія тиреотоксичного кризу.
- Класифікація, етіологія, патогенез, клінічний перебіг гіперпаратиреозу.
- Діагностика та диференціальна діагностика гіперпаратиреозу.
- Підходи до лікування різних форм гіперпаратиреозу.
- Етіологія, патогенез, клінічний перебіг гіпопаратиреозу.
- Диференціальна діагностика гіпопаратиреозу та захворювань, що супроводжуються гіпокальціємією.
- Лікування та профілактика гіпопаратиреозу.
- Клініка, діагностика та невідкладна допомога при гіпо- та гіперкальціємічному кризах.

6. План та організаційна структура заняття.

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha=2$)

1. До характерних ознак гіпертиреозу належать перелічені нижче, крім:

- A. Приросту маси тіла
- B. Гарячої шкіри
- C. Емоційної неврівноваженості
- D. Тахікардії
- E. Екзофтальму.

2. Виберіть препарат, який не пригнічує синтез гормонів ЩЗ:
- Тіамазол
 - Пропилтіоурацил
 - Йод у високих дозах
 - Карбімазол
 - Дексаметазон.
3. У хворого 48 років виявлено дифузне збільшення ЩЗ, витрішкуватість, втрата ваги на 4 кг за 2 місяці при збереженому апетиті, пітливість. ЧСС = 105, АТ = 140/70 мм рт. ст. Випорожнення нормальне. Яка початкова терапія рекомендована в даному випадку?
- Мерказоліл
 - Анаприлін
 - Радіоактивний йод
 - Розчин Люголя
 - Л-тироксин.
4. Який стан є протипоказанням до хірургічного лікування?
- Аденома ЩЗ
 - Вузловий нетоксичний зоб
 - Токсичний зоб у вагітних
 - Дифузний токсичний зоб у стадії декомпенсації
 - Дифузний токсичний зоб у стадії компенсації.
5. Позначте критерій, який не свідчить про гіпопаратиреоз:
- Гіперкальціємія
 - Гіпокальціїурія
 - Гіпокальціємія
 - Гіперфосфатемія
 - Низький рівень паратгормону в крові.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття

Класифікація синдрому тиреотоксикозу (скорочена)

Етіологія	<ol style="list-style-type: none"> Тиреотоксикоз, обумовлений гіперпродукцією тиреоїдних гормонів ЩЗ-ою (гіпертиреоз): <ul style="list-style-type: none"> хвороба Грейвса-Базедова (дифузний токсичний зоб); функціональна автономія ЩЗ
------------------	---

	<p>(вузловий токсичний зоб).</p> <p>2. Тиреотоксикоз, обумовлений гіперпродукцією тиреоїдних гормонів поза ЩЗ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • гормонально активні метастази раку ЩЗ. <p>3. Тиреотоксикоз, не пов'язаний з гіперпродукцією тиреоїдних гормонів:</p> <ul style="list-style-type: none"> • медикаментозний тиреотоксикоз; • тиреотоксична фаза деструктивних тиреоїдитів (підгострий, післяпологовий).
Важкість	<p>1. Субклінічний (прихований, латентний) – базальний рівень ТТГ знижений [за умови використання високочутливих тест-систем], концентрації fT_4 та fT_3 в межах норми; клінічні прояви здебільшого відсутні.</p> <p>2. Маніфестний – концентрація fT_4 і/або fT_3 підвищена; спектр проявів коливається від малосимптомних варіантів аж до розгорнутої клінічної картини.</p> <p>3. Ускладнений, включаючи тиреотоксичний криз.</p>
Стадія	<ul style="list-style-type: none"> • компенсації; • субкомпенсації; • декомпенсації.

Частота клінічних ознак у хворих на дифузний токсичний зоб

Симптом	%	Симптом	%
Зоб	85–100	Очні симптоми	50–70
Тахікардія	85–100	М'язова слабкість	60–80
Дратівливість	80–95	Гіперкінези	50–80
Тремор	70–90	Підвищений апетит	40–60
Гарячі вологі кисті	60–80	Інфільтративна офтальмопатія	30–50
Гіпергідроз	70–90	Часті випорожнення	20–40
Гіперчутливість до тепла	70–80	Фібриляція передсердь	2–10
Зростання систолічного АТ	60–80	Інфільтративна дермопатія	2–3

Втома	80–90	Знижений апетит	≈ 23
Втрата маси тіла	60–80	Дисменорея	3–5
Систолічний шум над ЩЗ	60–70	Гінекомастія	≈ 5
Задишка	60–70	Підвищення маси тіла	≈ 5

Очні симптоми тиреотоксикозу

Симптом	Прояви
Дальрімпля	Широко відкриті очні щілини
Грефе	Відставання верхньої повіки при опусканні погляду
Штельвага	Нечасте кліпання
Мебіуса	Слабкість конвергенції
Кохера	Ретракція верхньої повіки, полоска склери між краєм повіки та райдужкою
Краузе	Посилений блиск очей

Класична класифікація ендокринної офтальмопатії за Вернером (1977)

Клас (стадія)	Клінічні прояви
I	Неінфільтративні симптоми (ретракція повіки, нечасте кліпання)
II	Ураження м'яких тканин (набряк, хемоз)
III	Екзофтальм
IV	Ураження очних м'язів (потовщення, обмеження рухомості)
V	Ушкодження рогівки
VI	Ураження зорового нерва (втрата зору)

Диференціальна діагностика хвороби Грейвса-Базедова та функціональної автономії ЩЗ

	Хвороба Грейвса-Базедова	Функціональна автономія ЩЗ
Генезис	Автоімунний	Йододефіцитний
Характер зоба	Дифузний	(Багато)вузловий

Вік	20 – 50 років	Понад 40 – 45 років
Анамнез	До 4 – 6 місяців	Багаторічний (еутиреоїдний зоб)
Асоційована автоімунна патологія	Інфільтративні офтальмопатія, дермопатія, акропатія	Відсутня
Функціональна діагностика	T ₃ -тиреотоксикоз у 5–10% хворих	T ₃ -тиреотоксикоз у 30–50% хворих
Автоантитіла (до рецептора ТТГ, до ТПО)	Наявні	Відсутні
Сцинтиграфія з Tc ^{99m}	Дифузно підсилене накопичення	Поодинокі або множинні «гарячі» зони
Ультрасонографія	Дифузна гіпоехогенність, значно підсилена васкуляризація паренхіми	(Мульти)фокальні зміни з можливою локальною гіперваскуляризацією
Відповідь на анти tireoїдну терапію	Стійка ремісія у 25–40% хворих	Тимчасова; стійка ремісія неможлива

Диференціальна діагностика тиреотоксикозу та психовегетативних дисфункцій (неврози, «вегето-судинна дистонія» тощо)

Симптоми, характерні для тиреотоксикозу	Симптоми, не характерні для тиреотоксикозу
Стабільна тахікардія (навіть під час сну), миготіння передсердь	Нормальна частота пульсу, брадикардія
Пітливість, спрага	Респіраторна аритмія
Теплі, гарячі, часто вологі кисті	Вологі та холодні кисті, акроціаноз
Непереносимість тепла	Мерзлякуватість, добра толерантність до тепла або ж непереносимість і холоду, і тепла
Прогресуюче схуднення при збереженому або підсиленому апетиті	Можливі різноспрямовані коливання апетиту і маси тіла
Амплітуда АТ понад 50 мм рт. ст.	Суттєві коливання АТ з тенденцією до гіпотензії, зокрема

	ортостатичної
Стабільна дратівливість, дрібний тремор пальців	Грубий тремор пальців, який зникає при відволіканні уваги
Тенденція до проносу	Нестабільність моторної функції ШКК
Систолічний шум над ЩЗ	Ниючий постійний біль у ділянці серця

Методи лікування дифузного токсичного зоба

Методи лікування	Показання
Медикаментозний: <i>патогенетичні ЛЗ</i> антитиреоїдні препарати (тиреостатики)	<ul style="list-style-type: none"> застосовуються завжди: або як самостійний метод, або як підготовка до радикального втручання.
<i>симптоматичні препарати</i>	
β-адреноблокатори	<ul style="list-style-type: none"> застосовуються, як правило, в комплексі з тиреостатиками.
Йод у великих дозах	<ul style="list-style-type: none"> передопераційна підготовка; лікування тиреотоксичного кризу.
Глюкокортикоїди	<ul style="list-style-type: none"> тяжкий перебіг, недостатня реакція на тиреостатики; передопераційна підготовка; ендокринна офтальмопатія.
Седативні	<ul style="list-style-type: none"> застосовуються майже завжди.
Хірургічний	<ul style="list-style-type: none"> великі розміри зоба; компресійний синдром; загрудинний зоб; важкі форми тиреотоксикозу, ускладнені миготливою аритмією; відсутність стійкої компенсації від медикаментозного лікування; схильність до рецидивів; непереносимість тиреостатиків; наявність у ЩЗ вузла > 2 см.

Радіоїодтерапія	<ul style="list-style-type: none"> • вік після 40 років (у США та деяких країнах Європи після 18); • середній та важкий перебіг з низькою ефективністю медикаментозного лікування; • важкі ускладнення або супутня патологія, які істотно підвищують ризик оперативного втручання; • післяопераційні рецидиви токсичного зоба; • відмова хворого від хірургічного лікування.
-----------------	---

Тиреостатична терапія – практичні рекомендації

Умови	Засоби	Мета
<p><i>Стартова терапія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ помірна клінічна активність; <p>Контроль кожних 2–4 тижні.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ тіамазол 10–30 мг/д; ▪ карбімазол 15–40 мг/д; ▪ пропилтіоурацил 100–300 мг/д. 	Компенсація (нормалізація концентрацій fT ₄ і fT ₃).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ висока клінічна активність; <p>Контроль кожних 2–4 тижні.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ тіамазол 20–40 мг/д; ▪ карбімазол 30–60 мг/д; ▪ пропилтіоурацил 300–500 мг/д. 	Компенсація (нормалізація концентрацій fT ₄ і fT ₃).
<p><i>Підтримуюча терапія</i> (12–18 місяців);</p> <p>Контроль кожних 6–12 тижнів.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ тіамазол 2,5–10 мг/д; ▪ карбімазол 5–15 мг/д; ▪ пропилтіоурацил 50–100 мг/д. 	Стійкий еутиреоз (TSH ≈ 0,3–1,0 мМО/л).
<p><i>Відміна терапії</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ремісія ▪ рецидив 	<p>Контроль кожних 3–4 місяці.</p> <p>Радикальне лікування.</p>	Стійкий еутиреоз (TSH ≈ 0,3–2,0 мМО/л).

Класифікація гіперпаратиреозу

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

I. Первинний гіперпаратиреоз (див. розділ «Актуальність теми»).

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

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

1. Нирковий вторинний гіперпаратиреоз.
2. Вторинний гіперпаратиреоз при нормальній функції нирок:
 - синдром мальабсорбції з порушенням всмоктування кальцію;
 - патологія печінки: цироз (порушення перетворення холекальциферолу на 25-ОН-D3), холестаза (порушення резорбції холекальциферолу).
3. Дефіцит вітаміну D (недостатня сонячна експозиція).

III. Третинний гіперпаратиреоз – розвиток аденоми або гіперплазії прищитоподібних залоз на тлі тривало існуючого вторинного гіперпаратиреозу.

***Диференціальна діагностика гіперпаратиреозу
з іншими причинами гіперкальціємії***

Механізм виникнення	Патологія
Посилене вимивання кальцію з кісток	<ul style="list-style-type: none">• злоякісні пухлини кісток (первинні, метастатичні) та деяких інших локалізацій;• тривала іммобілізація;• тиреотоксикоз;• гіпервітаміноз А;• спазмофілія;• хвороба Педжета (деформуючий остоз).
Підсилене всмоктування кальцію в кишках	<ul style="list-style-type: none">• гіпервітаміноз D;• гранульоматозні захворювання (туберкульоз, саркоїдоз).
Знижена екскреція кальцію нирками	<ul style="list-style-type: none">• тяжка ниркова недостатність;• родинна доброякісна гіперкальціємія.
Знижене поглинання	<ul style="list-style-type: none">• інтоксикація сполуками алюмінію.

кальцію кістковою тканиною	
Інші причини	<ul style="list-style-type: none"> • наднирникова недостатність; • феохромоцитома; • ЛЗ (тіазидні діуретики, літій, тамоксифен).

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

<ol style="list-style-type: none"> 1. Післяопераційний гіпопаратиреоз. 2. Ідіопатичний (автоімунний) гіпопаратиреоз: <ul style="list-style-type: none"> • ізольований; • у рамках автоімунного поліендокринного синдрому 1 типу (кандидоз шкіри та слизових, гіпопаратиреоз, первинний гіпокортицизм). 3. Внаслідок опромінення, системних інфільтративних захворювань. 4. Аплазія прищитоподібних залоз і тимуса (синдром Di George).

Диференціальна діагностика гіпопаратиреозу

Транзиторний післяопераційний гіпопаратиреоз	Розвивається після операцій на ЩЗ унаслідок порушення кровопостачання приЩЗ. Зазвичай триває до 4 тижнів, на цей час призначають препарати кальцію та вітаміну D. Якщо гіпокальціємія в поєднанні з ↓ паратгормоном утримуються понад 12 тижнів, це свідчить про стійкий п/о гіпопаратиреоз.
Хвороби, які перебігають із судомним синдромом	<ul style="list-style-type: none"> • епілепсія; • органічні ураження ЦНС; • гіпоглікемія; • істерія; • спазмофілія; • правець.
Гіпокальціємія іншого походження	<ul style="list-style-type: none"> • тяжка соматична патологія; • гострий панкреатит; • ниркова недостатність; • посилена втрата кальцію (дефіцит вітаміну D, рахіт, остеомалія);

	<ul style="list-style-type: none"> • тяжкий дефіцит магнію; • певні ЛЗ (фосфати, цисплатин, кальцитонін); • багаторазові гемотрансфузії.
--	---

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття
Задачі (α=3)

1. Дівчинка 14 років, скаржиться на порушення сну, зниження маси тіла, серцебиття, тремтіння рук, швидку втому. Відзначено збільшення ЩЗ II ст., екзофтальм. Які зміни лабораторних параметрів найбільш характерні для цього захворювання?

- A. Підвищення рівнів fT_3 і fT_4 .
- B. Зниження рівня fT_4 .
- C. Підвищення рівня ТТГ.
- D. Ізольоване зниження рівня fT_3 .
- E. Підвищення рівня тиреоглобуліну.

2. Хвора, 28 років, скаржиться на дратівливість, втрату ваги, підвищений апетит, погано переносить спеку. Об'єктивно: тремор рук, шкіра волога, ЩЗ дифузно збільшена, безболісна, м'яка, не зв'язана з прилеглими тканинами. Аналіз крові: \uparrow рівні fT_3 , fT_4 , \downarrow TSH. Який найбільш ймовірний діагноз?

- A. Автоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом.
- B. Рак ЩЗ.
- C. Аденома ЩЗ.
- D. Дифузний токсичний зоб.
- E. Спорадичний еутиреоїдний зоб.

3. Хвора 34 років приймає мерказоліл у добовій дозі 30 мг з приводу дифузного токсичного зоба II ст., тиреотоксикозу середньої важкості. Через 2 місяці після початку лікування відзначено збільшення ЩЗ до III ст. Запропонуйте корекцію лікувальної тактики.

- A. Додати L-тироксин.
- B. Додати глюкокортикоїди.
- C. Радіойодтерапія.
- D. Оперативне лікування.
- E. Відмінити мерказоліл.

4. Хвора 58 років скаржиться на судоми кінцівок. Три тижні тому була прооперована з приводу карциноми ЩЗ. Об'єктивно: температура

36,5 °С, ЧДР – 18/хв., пульс – 72/хв., АТ – 140/80 мм. рт. ст. Симптоми Хвостека та Труссо позитивні. Рівні тиреоїдних гормонів та кальцію у крові знижені. Які зрушення гомеостазу привели до появи цього післяопераційного ускладнення?

- A. Зниження рівня кальцитоніну.
- B. Зниження рівня тиротропіну.
- C. Підвищення рівня тиротропіну.
- D. Зниження рівня паратгормону.
- E. Зниження рівня тиреоїдних гормонів.

5. У хворої 48 років, що страждає на нирково-кам'яну хворобу протягом 10 років, виявлено коралоподібний камінь лівої нирки та дрібні камінці правої нирки. Лабораторно: кальцій крові 2,9 ммоль/л, фосфор 0,8 ммоль/л; глюкоза, сечовина та креатинін в нормі. Який попередній діагноз?

- A. Первинний гіперпаратиреоз.
- B. Вторинний гіперпаратиреоз.
- C. Автоімунний гіпопаратиреоз.
- D. Мієломна хвороба.
- E. Хронічна хвороба нирок.

6. Хворий 37 років доставлений у реанімаційне відділення. Зі слів родичів, упродовж року (за винятком останніх двох місяців) приймав мерказоліл. Загальний стан дуже тяжкий: різке психомоторне збудження; шкіра гаряча, волога, гіперемована, температура тіла 39,4⁰ С, дихання поверхневе. Пульс 180 уд/хв., миготлива аритмія, АТ 100/40 мм. рт. ст., глюкоза 8,6 ммоль /л, сліди ацетону в сечі. Який попередній діагноз?

- A. Гіперосмолярна кома
- B. Тиреотоксичний криз
- C. Гострий психоз
- D. Гіперлактацидемична кома
- E. Кетоацидотична кома.

7. Хвора з дифузним токсичним зобом, отримує медикаментозну терапію. За останні три дні стан погіршився: з'явились болі в горлі, стоматит, гіпертермія. Який із препаратів міг спричинити ускладнення?

- A. Кокарбоксилаза
- B. Мерказоліл
- C. Верапаміл
- D. Аспаркам
- E. Корвалол.

8. Хвора Б., 56 р., скаржиться на слабкість, м'язові болі, парестезії в ділянці обличчя, нижніх кінцівок, тонічні та клонічні судоми, утруднене дихання. Недавно перенесла тиреоїдектомію. Об'єктивно: свідомість затьмарена, шкіра суха, ціанотична, у верхніх кінцівках судоми м'язів за типом «руки акушера», порушений акт ковтання, задишка. Тони серця глухі, ритмічні, АТ – 115/55, пульс – 56 уд/хв. Позитивні симптоми Хвостека, Труссо. Глікемія 5,6 ммоль/л. Яка Ваша тактика?

- A. Введення 4,5 % розчину хлориду калію 10-15 мл.
- B. Введення 100 мг преднізолону.
- C. Введення 0,5% розчину строфантину 1-2 мл.
- D. Введення 10% розчину хлориду кальцію 10-20 мл.
- E. Введення 40% розчину глюкози 40-60 мл.

9. Хвора С., 68 років, скаржиться на слабкість м'язів та набряки нижніх кінцівок, емоційну лабільність, посилене потіння, перебої серцевої діяльності, задишку при легкому навантаженні. Хворіє 2 роки, лікування в дільничного терапевта (нітратами, серцевими глікозидами, діуретиками) малоефективне. Об'єктивно: гомілки пастозні, пульс близько 112 уд/хв., миготлива аритмія, АТ 150/60 мм рт. ст., очні симптоми відсутні. ЩЗ збільшена за рахунок чітко окресленого вузлового утворення діаметром 2 см у лівій частці, туго-еластичного, рухомого, помітного при нормальному положенні голови. УЗД: ліва частка містить гіпоехогенне утворення 2,3х1,8 см, чітко відмежоване, кровоплин у ньому підсилений. Сцинтиграфія з ⁹⁹Tc-пертехнетатом: «гаряча зона» в проекції вузла. Лабораторні параметри: ТТГ – 0,005 мМО/л (N: 0,3–4,0), fT₄ – 26,6 пмоль/л (N: 10–23).

- Сформулюйте діагноз (нозологія, клініко-патогенетична форма, важкість, стадія).
- Визначте лікувальну тактику.

Тема 7: Хронічна недостатність надниркових залоз (хвороба Аддісона). Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, профілактика, лікування. Гостра недостатність кори надниркових залоз. Гормонально-активні пухлини надниркових залоз.

1. Актуальність теми: гормони надниркових залоз беруть активну участь у підтримці гомеостазу організму, відіграють велике значення в екстремальних ситуаціях. Гіпофункція надниркових залоз (хвороба Аддісона) це захворювання ендокринної системи, при якому надниркові залози не виробляють достатньої кількості стероїдних гормонів (глюкокортикоїдів та мінералокортикоїдів) характеризується великою кількістю неспецифічних симптомів, таких як біль у животі і слабкість, але за певних обставин це може спровокувати гіпоадреналовий криз, який характеризується колапсом, гіпотонією, комою та може призвести до смерті хворого. Хворобу Аддісона слід відрізняти від вторинної та третинної недостатності надниркових залоз, які викликані дефіцитом гіпофізарного АКТГ та кортиколиберину гіпоталамуса.

Синдром Кушінга це захворювання, яке перебігає з клінічною симптоматикою гіперкортицизму різного ступеню та будь-якої етіології. Однією з причин синдрому Кушінга є аденома надниркової залози, що продукує надмір кортизолу. У дорослих спостерігається характерне кушінгоїдне ожиріння: місяцеподібне лице, товстий тулуб, при відносно худих кінцівках, артеріальна гіпертензія, можливий розвиток цукрового діабету, піодермія, у жінок симптоми маскулізації, у чоловіків симптоми фемінізації.

Первинний гіперальдостеронізм, характеризується гіперпродукцією гормону альдостерону, який продукується у клубочковій зоні кіркової речовини надниркових залоз. Надмір альдостерону призводить до затримки натрію і води в організмі, що викликає артеріальну гіпертензію. Коли в одній з надниркових залоз розвивається альдостеронпродукуюча аденома розвивається синдром Конна, який призводить до збільшення частоти інсультів, хвороб серця та ниркової недостатності.

Феохромоцитома це гормонально-активна пухлина, яка походить з мозкової речовини надниркових залоз або з екстраадреналової хромафінної тканини, продукує надмірну кількість катехоламінів, і призводить до артеріальної гіпертензії.

2. Навчальна мета.

Ознайомити студентів з наступними проблемами: хронічна недостатність надниркових залоз, гостра недостатність надниркових залоз, гормонпродукуючі пухлини надниркових залоз, первинний

гіперальдостеронізм, феохромоцитома, вроджена гіперплазія надниркових залоз та їх зв'язок з іншими супутніми захворювання (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет) ($\alpha = 1$).

У навчальному процесі студенти повинні знати ($\alpha = 2$):

- основні етіологічні фактори, патогенез, клінічну симптоматику, лабораторні дослідження і лікування хвороби Аддісона
- етіологію, патогенез, клініку, лабораторні показники, діагностику та лікування аддісонічного кризу
- етіологію, патогенез, клінічну симптоматику, лабораторні показники і лікування синдрому Кушінга (кортикостероми)
- етіологію і патогенез, клінічну картину, лабораторні показники, лікування первинного гіперальдостеронізму
- етіопатогенез, клінічна симптоматика, лабораторні показники і лікування феохромоцитоми.
- етіологію і патогенез, клінічну картину, лабораторні показники, лікування різних форм вродженої гіперплазії надниркових залоз.

У навчальному процесі студенти повинні вміти ($\alpha = 3$):

- оцінити функцію надниркових залоз згідно лабораторних показників,
- диференціювати розлади, надниркових залоз,
- провести диференціальну топічну діагностику дисфункції надниркових залоз,
- призначити адекватне лікування хвороби Аддісона, та аддісонічного кризу,
- окреслити підходи до лікування первинного альдостеронізму, кортикостероми, феохромоцитоми.

3. Виховна мета.

Закцентувати увагу студентів на диференціальній та топічній діагностиці дисфункції надниркових залоз, ранньої діагностики та лікування синдрому Аддісона і аддісонічного кризу, первинного альдостеронізму, феохромоцитоми, кортикостероми.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

Дисципліни	Знати	Вміти
I. Попередні: Нормальна анатомія і фізіологія, гістологія, патологічна анатомія та	Надниркові залози (будова, морфологія, гормони та їх регуляція синтезу)	Діагностувати патологію надниркових залоз

<p>фізіологія, фармакологія.</p> <p>II. Наступні Внутрішня медицина, хірургія, вузькі спеціальності</p> <p>III. Внутрішньоопредметна інтеграція</p>	<p>Основні клінічні ознаки порушення функції надниркових залоз, клініка, лабораторна оцінка, диференційна діагностика.</p> <p>Сучасні методи діагностики та лікування основних захворювань надниркових залоз.</p>	<p>Призначити адекватні лабораторні дослідження для підтвердження діагнозу</p> <p>Призначити етіологічне, патогенетичне та симптоматичне лікування основних захворювань надниркових залоз</p> <p>Вміти провести диференційну діагностику основних захворювань надниркових залоз</p> <p>Виписати відповідні рецепти лікарських препаратів</p>
---	---	--

5. Зміст теми заняття:

- Хвороба Аддісона етіологія, та диференціальна діагностика, лікування.
- Аддісонічний криз: патогенез, клініка, діагностика та лікування.
- Синдром Кушинга: етіологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування.
- Первинний гіперальдостеронізм: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та диференціальна діагностика, лікування.
- Феохромочитома: клінічні прояви, діагностика, локалізація, лікування.
- Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз: форми, клініка, діагностика та лікування.

6. План та організаційна структура заняття.

(Див. передмову)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття:

7.1. Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha = 2$)

Виберіть одну правильну відповідь:

1. Виберіть фактор, який може викликати хворобу Аддісона.

- A. Гормонпродукуюча пухлина надниркових залоз
- B. Туберкульоз
- C. Пневмонія
- D. Аутоімунний тиреоїдит
- E. Цукровий діабет

2. Основні клінічні ознаки гострої надниркової недостатності є:

- A. Запах ацетону з рота, агресивність, підвищення АТ
- B. Гучне дихання, брадикардія, загальна слабкість
- C. Блювота, діарея, загальна слабкість
- D. Полідипсія, поліурія, зниження питомої ваги сечі
- E. Дихання Куссмауля, ацетонурія, зниження АТ

3. Який з постулатів є правильним щодо гіперальдостеронізму?

- A. Збільшується секреція реніну
- B. Розвивається затримка іонів натрію
- C. Розвивається виведення іонів калію
- D. Зменшується секреція реніну
- E. Збільшується швидкість клубочкової фільтрації

4. Відомий ефект серцево-судинної системи у пацієнтів з гіперкортицизмом є:

- A. Синусова брадикардія
- B. Бактеріальний ендокардит
- C. Блокада ніжок пучка Гіса
- D. Гіпертензія
- E. Дихальна аритмія

7.2. Матеріали методичного забезпечення заняття.

Хвороба Аддісона названа на честь британського терапевта, який

вперше у 1855 році описав цей патологічний стан. Хвороба Аддісона - хронічна недостатність кори надниркових залоз, яка викликає порушення секреції глюкокортикоїдів. Як правило, це захворювання з'являється при ураженні 90% пучкової зони кіркової речовини надниркових залоз. Ця хвороба є первинною недостатністю кори надниркових залоз. Внаслідок зниження секреції глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів надниркові залози втрачають можливість синтезу гормону кортизолу, а в деяких випадках і альдостерону. Деструкція та наступна атрофія коркового шару надниркових залоз викликає складні і різноманітні порушення обмінних процесів, зміни у функціональній активності багатьох систем та органів, серед яких переважають зміни серцево-судинної і нервової систем, розлади з боку органів травлення, порушення водно-сольового обміну, виразний катаболізм білків.

Головною причиною розвитку хвороби Аддісона є поступове руйнування клітин кори надниркових залоз. У результаті цього знижується рівень синтезованих гормонів, що безпосередньо і викликає "бронзову» хворобу. Часто це відбувається при аутоімунних захворюваннях. У результаті дії останніх, власні антитіла починають руйнувати тканини організму. Це призводить не тільки до руйнування тканини надниркових залоз, але й інших залоз і органів організму.

До інших причин, які зустрічаються менш часто, відносяться:

- Хронічна інфекція.
- Хірургічне видалення надниркових залоз.
- Кровотеча в наднирники.
- Генетичні недоліки.

В результаті цього з'являються певні симптоми, за якими можна запідозрити хронічну надниркову недостатність, а саме, хворі відчують постійно наростаючу слабкість, погіршення апетиту, сонливість, одночасно хворі відчують потребу у підсоленій їжі. **Гіперпігментація.** Особливо яскраво потемніння проявляються на відкритих ділянках шкіри, які значно частіше піддаються дії сонячних променів. Гіперпігментуються також ділянки тертя, зовнішні статеві органи, рубці, ареоли сосків, лінії на

долонях. **Вітіліго.** Ще один шкірний прояв хвороби, аутоімунного походження, який характеризується локальною відсутністю пігментації. Є разуче помітним на фоні гіперпігментованих ділянок шкіри. **Гіпотонія.** Зміни кров'яного тиску. В результаті такої дії хвороби, при різкому переміщенні або трансформації становища людини, величезна можливість втрати свідомості. Така мобільність тиску прямо пов'язана з рівнем вироблюваних гормонів наднирковими та зниженням об'єму крові. **Психічні розлади** проявляються частими змінами настрою, психозами, депресивними станами, які потенціюються гіпоглікемічними станами. Іноді з'являються порушення діяльності шлунково-кишкового тракту. **Міалгія** являє собою хворобливі відчуття в м'язах. Також імовірні періодичні мляві паралічі та судомні напади. Все це з'являється в результаті неправильного балансу калію в крові. Іноді зустрічається болючість в областях суглобів, а також підвищена тяга до продуктів з великим рівнем вмісту солі. У чоловіків зустрічається імпотенція, порушення менструального циклу у жінок, зниження лібідо. Збільшується чутливість органів сприйняття: слуг, нюх, смакова чутливість. Також до симптомів хвороби Аддісона відносяться тахікардія, емоційна напруга, тремор (тремтіння кінцівок і голови внаслідок гіпоглікемії), дегідратація (зниження рівня вмісту води в організмі до мінімальної позначки, зневоднення).

Частота основних клінічних симптомів хвороби Аддісона за Торном: слабкість і втомлюваність – 100%; втрата маси тіла – 100%; гіперпігментація шкіри – 94%; анорексія – 90%; нудота – 84%; блювота – 81%; біль у животі – 32%; закрепи – 28%; проноси – 21%; підвищена потреба вживання солі – 19%; біль у м'язах – 16%. Крім зазначених, спостерігається атрофія м'язів, формується міокардіодистрофія, при довготривалому перебігу захворювання спостерігається атрофія статевих органів, зменшення вторинних статевих ознак.

Лікування хвороби Аддісона включає в собі:

1. Лікування туберкульозу (у разі підтвердження туберкульозної етіології захворювання лікування проводять у спеціалізованих протитуберкульозних закладах під наглядом фтизіатра та ендокринолога).

2. Режим запобігання стресам, заборона фізичних навантажень, роботи у нічний час, лікувальне харчування (спрямоване на відновлення маси тіла хворого, має включати достатню кількість білків, вітамінів, макро- та мікроелементів); у раціон харчування хворих включають свіжі овочі, фрукти, соки, препарати аскорбінової кислоти 0,25-0,3 г 2-3 рази на добу для стимуляції стероїдогенезу у надниркових залозах; важливим є досоловвання їжі з розрахунку 10-15 г на добу.

3. Замісна глюко- та мінералокортикоїдна терапія (H02): кортизон – таблетки по 0,025 г і ампули по 10 мл 2,5% розчину (1 мл розчину містить 25 мг кортизону); доза препарату залежить від ступеня тяжкості захворювання і гормональних показників упродовж лікування (у середньому від 1 до 3 таблеток); преднізолон – таблетки по 5 мг і ампули (1 мл – 30 мг препарату), доза також залежить від ступеня тяжкості захворювання і динаміки гормональних показників упродовж лікування; гідрокортизон (застосовують у вигляді суспензії, вміщує у 1 мл 25 мг препарату, вводять в/м і в/в при виразній декомпенсації захворювання або інтенсивній терапії гіпокортицизму; фторгідрокортизон – синтетичний мінералокортикоїд, таблетки по 0,1 мг; призначають внутрішньо по 1/2 -2 таблетки на добу, щоденно або через 1-3 дні; ДОКСА (масляний розчин 0,5%, 1 мл у ампулі або таблетки по 5 мг (призначають сублінгвально). Під час проведення замісної терапії препаратами глюко- та мінералокортикоїдів треба враховувати таке:

- дози препаратів потрібно підбирати індивідуально та оптимально, тобто контролювати динаміку змін гормональних показників упродовж лікування, нормалізувати стан хворих (зменшення пігментації шкіри, відновлення маси тіла, нормалізація гемодинамічних показників, зникнення нудоти і проносів);

- після досягнення стану компенсації захворювання треба постійно знижувати дози препаратів і переходити на підтримуючу терапію, при якій використовують дози глюко- та мінералокортикоїдних препаратів, що зберігають стан компенсації;

- глюкокортикоїдні препарати призначають з урахуванням добових ритмів секреції глюкокортикоїдних гормонів – 2/3 дози о 7-9 год ранку, 1/3 – у другій половині дня;

- при стресах, інфекціях, операціях, травмах доза глюко- та мінералокортикоїдних препаратів збільшується у 2-3 рази порівняно з підтримуючою;

- необхідне регулярне спостереження за хворими упродовж лікування для запобігання розвитку симптомів передозування глюкокортикоїдних препаратів, якщо такі виявляються. Доза замісної терапії зменшується, можливе поєднання у комплексній терапії препаратів

глюко- та мінералокортикоїдів;

- вид замісної терапії та дози препаратів, що застосовуються, залежать від ступеня тяжкості захворювання.

При проведенні планових або ургентних операцій у хворих на ХННЗ напередодні операції призначають в/м гідрокортизон по 50 мг кожні 8 год. У день операції в/м вводять 75 мг гідрокортизону, а під час операції – в/в 75-100 мг гідрокортизону у 500 мл 5% розчину глюкози. У 1 та 2 добу післяопераційного періоду вводять в/м 50-75 мг кожні 6 год, надалі дозу гідрокортизону поступово знижують (визначається станом хворого, змінами гормональних показників, гемодинамічними показниками) і призначають таблетовані препарати глюко- та мінералокортикоїдів.

Під час вагітності замісна терапія проводиться за тією ж схемою, що й до вагітності. Після 3-го місяця вагітності дозу препаратів потрібно збільшувати. Під час пологів лікування проводять так само, як і під час операцій.

У комплексній терапії використовують також анаболічні засоби (ретаболіл – ампули по 1 мл 5% масляного розчину, вводять в/м по 1 мл 1 раз на 7-10-14 днів (слід ураховувати при цьому кількість білка, який хворий споживає з їжею).

Гостра недостатність надниркових залоз.

Гостра недостатність надниркових залоз це гостре важке захворювання, яке супроводжується адинамією, судинним колапсом, внаслідок падіння АТ, блювоти, і виникає внаслідок порушення секреції гормонів надниркових залоз.

Етіологія і патогенез. Гостра недостатність надниркових залоз найчастіше виникає при декомпенсації стану у хворих з хронічною наднирковою недостатністю внаслідок інфекцій, травм, іноді, оперативних втручань. Рідше гіпоадrenalовий криз може бути першим проявом первинної надниркової недостатності, а також крововиливами в обидві надниркові залози при передозуванні гепарину чи прийомі метопірону. Гостра недостатність кори надниркових залоз зустрічається у хворих на хворобу Іценка-Кушінга, яким проведено двосторонню адреналектомію. У хворих, що тривалий час лікувались глюкокортикоїдами з приводу неендокринних захворювань, розвивається атрофія надниркових залоз, і внаслідок різкої відміни препарату (так званий “синдром відміни”) може бути спровокована гостра надниркова недостатність.

Прояви гострої надниркової недостатності можуть проявлятися навіть без попереднього ураження надниркових залоз при коматозних станах різної етіології, важкій алкогольній інтоксикації, отруєннях, важких пологах, опіках, що суттєво ускладнює лікування основного захворювання і може бути причиною смерті хворого.

Внаслідок різкого зниження чи припинення продукції гормонів кори надниркових залоз розвивається порушення всіх видів обміну, в першу чергу, вуглеводного. При цьому знижується рівень глюкози в крові, порушується синтез глікогену в печінці, що може привести до розвитку гіпоглікемічної коми.

Клініка. Гостра надниркова недостатність може розвиватись в декількох клінічних варіантах:

- **Серцево-судинна форма.** При цьому варіанті превалюють симптоми гострої недостатності кровообігу, які проявляються колапсом, артеріальною гіпотензією, колапсом, тахікардією, нитковидним пульсом, акроціанозом.

- **Шлунково-кишкова форма** проявляється сильними болями в животі, які можуть симулювати клініку гострого живота, нудота, часто блювота, часті проноси, при пальпації можливе напруження передньої черевної стінки.

- **Нервово-психічна форма** характеризується затьмареною свідомістю, яка переходить в ступор, а далі в кому, псевдоменінгеальними синдромами внаслідок гіпоглікемії, делірієм, судомами, сильним головним болем.

Якщо гостра надниркова недостатність розвинулась на фоні різкої декомпенсації хронічної надниркової недостатності (адреналовий криз), то стан хворого поступово погіршується поступово, іноді протягом одного-двох тижнів, наростають симптоми гіпокортицизму: посилюється гіперпігментація шкіри, знижується її тургор, знижується апетит аж до анорексії, поступово наростає дегідратація організму внаслідок блювоти та проносу, знижується артеріальний тиск, pojawiaються болі в м'язах.

В іншому випадку, коли гостра надниркова недостатність розвивається без попереднього ураження надниркових залоз, вона проявляється крововиливом в надниркові залози і носить назву синдрому Уотергауза-Фрідріксена. Внаслідок шоку різної етіології розвивається спазм, крововиливи, а згодом некроз надниркових залоз. Тому важкість стану буде залежати від об'єму некрозу надниркових залоз. Клінічні прояви гострої надниркової недостатності, яка розвивається раптово, без попереднього захворювання надниркових залоз, мають ряд особливостей. Клінічні симптоми розвиваються гостро і наростають швидко.

Початковими симптомами захворювання може бути колапс, явища гострої серцево-судинної недостатності, іноді петехіальні висипання. Часто можна виявити захворювання чи стани, які стали причиною розвитку синдрому Уотергауза-Фрідріксена: післяопераційний стрес, інфекційно-токсичний шок, сепсис. Тоді до клініки гострої надниркової недостатності приєднується відповідна клінічна симптоматика. У таких

хворих пігментація шкіри не порушена.

В дитячому віці клініка гострої надниркової недостатності розвивається дуже швидко. Протягом кількох годин дитина стає млявою, відмовляється від їжі, підвищується температура, виникають судомні посмикування м'язів, біль в животі. Надалі знижується артеріальний тиск, з'являються менінгеальні симптоми і настає втрата свідомості.

Гострий масивний крововилив в надниркові залози супроводжується швидким розвитком колоптоїдного стану. Прогресивно знижується артеріальний тиск, шкіра бліда, а мармуровим малюнком, петехіальний висип, підвищується температура тіла, наростають ознаки гострої серцевої недостатності (ціаноз, задишка, частий малий пульс), біль в животі. Дитина після нетривалого періоду збудження стає в'ялою, адинамічною, з'являються менінгеальні симптоми, судоми і втрата свідомості.

Для діагностики гострої надниркової недостатності важливе значення надається анамнестичним даним відносно наявності захворювань надниркових залоз у дитини та станів, при яких зона може розвинутися.

Підставою для даного діагнозу є характерна клінічна картина з урахуванням особливостей перебігу різних її форм.

Незважаючи на те, що рівень кортизолу в крові нижче 20 мкг/100мл є свідченням наявності гострої недостатності надниркових залоз, лабораторні методи діагностики останньої достатньо обмежені. Визначення вмісту кортизолу, альдостерону та АКТГ в плазмі не завжди можна здійснити досить швидко.

Велике значення для діагностики гострої надниркової недостатності мають зміни електролітного балансу. Під час кризи рівень натрію, хлоридів в крові значно знижений, рівень калію - різко підвищений, змінюється співвідношення натрій/калій.

Токсична дія гіперкаліємії на міокард виявляється змінами на ЕКГ: високий загострений зубець Т, сповільнення провідності, подовження інтервалу S-T та розширення комплексу QRS

Виявляється гіпоглікемія, навіть значна, згущення крові, підвищення гематокритного числа, рівня сечовини, залишкового азоту, різні ступені ацидозу.

Лікування гострої надниркової недостатності повинно включати замісну терапію глюкокортикоїдами та мінералокортикоїдами, відновлення електролітного балансу, заходи для ліквідації дегідратації, корекція білкового обміну, нормалізація гіпоглікемічного стану, боротьба з колапсом.

У першу чергу замісна гормонотерапія полягає у внутрішньовенному введенні гідрокортизону гемісукцинату у дозі 100 мг,

далі протягом доби до 300-400 мг препарату. Одночасно вводять внутрішньом'язово суспензію гідрокортизону ацетату 25-50 мг кожні 4-6 годин (потягом доби 100-250 мг). Дози глюкокортикоїдів при гострій наднирковій недостатності є достатньо умовні, залежать від важкості стану хворого, можуть в окремих випадках сягати до 1000 мг гідрокортизону, і в першу чергу, при відсутності позитивної динаміки лікування. З підвищенням артеріального тиску дозу глюкокортикоїдів поступово знижують. У поєднанні з гормональною, одночасно проводять внутрішньовенну інфузійну терапію, спрямовану на боротьбу із шоком, дегідратацією організму, відновлення мікроциркуляції, ліквідацію порушень водно-електролітного балансу, вуглеводного, ліпідного та білкового обмінів.

Використовують ізотонічний розчин натрію хлориду, 5 %-розчин глюкози, поліглюкін, реополіглюкін, білкові препарати та інші розчини. Кількість розчинів залежить від віку, ступеня зневоднення, показників ОЦК, гематокриту та інших параметрів. Об'ємне співвідношення розчинів залежить від динаміки клінічного статусу та даних лабораторного контролю.

Особливу увагу слід звертати на адекватну корекцію електролітних порушень (під ретельним лабораторним контролем). Гіперкаліємія, яка має місце при гострій недостатності надниркових залоз, тим більш небезпечна, тому, що чутливість міокарда до надлишку іонів калію підвищена. Це може спричинити тяжкі порушення збудливості та провідності. Тому лікування слід супроводжувати моніторингом ЕКГ.

При багаторазовому блюванні рекомендують внутрішньовенне введення 10% розчину натрію хлориду.

Для ліквідування синдрому диссемінованого внутрішньо-судинного згортання рекомендують введення гепарину (150 ОД/кг 2 рази на добу).

Як доповнення до патогенетичної гормональної та інфузійної терапії проводиться етіотропне лікування, спрямоване на усунення причини недостатності надниркових залоз (антитоксичне, антибактеріальне тощо), симптоматичне лікування полягає у призначенні кардіотропних, седативних, вітамінних та інших препаратів за показаннями.

Кортикостерома - пухлина кори надниркових залоз, що супроводжується посиленням синтезом кортикостероїдів (переважно глюкокортикоїдів). При хворобі Іценко–Кушинга, підсилена продукція глюкокортикоїдів зумовлена первинними ураженням гіпоталамо-гіпофізарної ділянки і підвищеним утворенням адренкортикотропіну. Останній веде до гіпертрофії, гіперплазії і гіперфункції кори надниркових залоз. При гіперкортицизмі порушується вуглеводний, білковий, жировий і водно – електролітний обміни. Розрізняють доброякісну і злоякісну

кортикостерому. Остання швидко прогресує і метастазує в печінку та легені. Жінки хворіють у 5 разів частіше, ніж чоловіки.

Діагностика. Основні симптоми кортикостероми - диспластичне ожиріння, місяцеподібне обличчя, мармурова шкіра, багряно – червоні атрофічні смуги, аменорея, гірсутизм, гіпертензія, плетора, підвищений рівень кортизолу в крові, 17- КС і 17 – ОКС в сечі.

Диференціальний діагноз між хворобою і синдромом Іценко–Кушинга має свої труднощі. Певне диференціально–діагностичне значення має тест пригнічення Ліддла. Введення 8 мг в день дексаметазону або 30 мг преднізолону викликає зниження екскреції 17 – ОКС при кортикостеромі. Триденна стимуляція надниркових залоз дом’язевим введенням кортикотропіну (проба Лабхарта) веде до збільшення екскреції 17 ОКС в 2 рази при гіперплазії кори надниркових залоз (хвороба Іценко-Кушинга), і не змінює цього показника при кортикостеромі.

У даний час вирішальне значення в точній діагностиці патологічного процесу мають ультразвукове дослідження, комп’ютерна томографія і ЯМР, бажано з контрастуванням.

За допомогою цих методів вдається на ранній стадії виявити значне збільшення однієї надниркової залози, підсилення інтенсивності тіні і зміни її форми. Ознаки легкого гіперкортицизму нерідко спостерігаються у підлітків під час статевого дозрівання. Це пубертатний диспітуїтаризм, який носить функціональний характер і минає через 1-2 роки при умові проведення санації вогнищ інфекції.

Лікування. Єдиним методом лікування при синдромі Іценко–Кушинга є хірургічне втручання. Операція малоефективна при злоякісній пухлині з метастазами в інші органи. У цих випадках після максимальної екстирпації пухлини в післяопераційний період призначають хлорид тан – блокатор кори надниркових залоз. Після своєчасного видалення пухлини і при наявності хронічної надниркової недостатності призначають постійну замісну гормональну терапію.

Первинний альдостеронізм (синдром Конна) – пухлина або гіперплазія кори наднирників з надмірною продукцією альдостерону, що проявляється артеріальною гіпертензією, гіпокаліємією, вираженою м’язевою слабкістю і поліурією. Вперше описаний Конном у 1955 р.

Етіологія. Невідома, часто виявляють однобічну аденому клубочкової зони кори надниркових залоз, рідше двобічну аденому або гіперплазію. Іноді клінічна картина первинного альдостеронізму розвивається при злоякісній кортикоальдостеромі.

Патогенез. Підвищена кількість альдостерону стимулює реабсорбцію натрію в канальцях нирок, збільшує виділення калію і водневих іонів з сечею. Збіднення організму калієм призводить до м'язової слабості, поліурії, полідипсії. Поліурія обумовлена дистрофічними змінами в канальцях нирок, внаслідок чого вони втрачають здатність реагувати на антидіуретичний гормон. Затримка натрію веде до гіперволемії, яка лежить в основі артеріальної гіпертонії (головний біль, зміни очного дна, гіпертрофія лівого шлуночка). Підвищена екскреція калію з сечею призводить до гіперкаліємічного алкалозу і гіпокаліємічної канальцевої нефропатії.

Клінічна картина. Хворіють частіше жінки у віці 30 – 50 років. Перші прояви захворювання нерідко виникають під час вагітності. Основні симптоми: біль голови, напади м'язової слабості, парестезії, судоми, спрага, поліурія, ніктурія, зниження гостроти зору, висока артеріальна гіпертензія (240/150 мм рт ст) біль у ділянці серця, напади задухи, м'язова слабкість і міоплегія охоплюють різні групи м'язів, тривають від декількох годин до декількох тижнів. Між нападами м'язової слабості (зумовлені гіпокаліємією) хворі почувають себе задовільно. Судоми нерідко нагадують тетанію, супроводжуються симптомами Хвостека і Труссо, але рівень кальцію і фосфору в крові нормальний.

На ЕКГ- ознаки гіпертрофії лівого шлуночка і зміни властиві гіпокаліємії. На очному дні – гіпертонічна ретинопатія. Відносна щільність сечі знижена до рівня ізо- і гіпостенурії. Клубочкова фільтрація і канальцева реабсорбція знижені. Дуже важливі ознаки альдостеронізму - це зниження активності реніну і підвищення екскреції з сечею альдостерону.

Діагностичні проби. Верошпірон по 100 мг 4 рази на день 3 дні. На 4-й день беруть кров на калій. Якщо його вміст збільшився — більше як на 1 ммоль/л, то можна думати про хворобу Конна. Гіпотіазид 100 мг призначається після визначення калію в крові. Через 6 годин знову беруть кров і визначають вміст калію. Зменшення його рівня більше, як на 1 ммоль/л свідчить про гіперальдостеронізм.

Диференціальний діагноз. Проводиться з гіпертонічною хворобою, для якої не є характерними м'язова слабкість, тимчасові парези та паралічі, гіпокаліємія.

На відміну від нецукрового діабету, при якому також є полідипсія і поліурія, відмічається артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія, більш висока питома вага сечі. При введенні адіуретину діурез не

зменшується, спрага не зникає.

При нирковій гіпертензії, зумовленій ішемією нирок, на відміну від первинного гіперальдостеронізму відсутня виражена гіпокаліємія. Допомогає в диференціальному діагнозі внутрішньовенна пієлографія, ультразвукова діагностика.

Вторинний гіперальдостеронізм, на відміну від первинного, супроводжується набряками, при ньому немає високої артеріальної гіпертонії і вираженої гіпокаліємії.

Лікування аденоми — оперативне. При гіперплазії кори надниркових залоз призначають тривало верошпірон, а при відсутності ефекту — резекцію останніх. Для попередження гострої надниркової недостатності перед і після операції проводять глюкокортикоїдну терапію. При розвитку гіпертонічного кризу невідкладну допомогу надають за загальними правилами його лікування.

Феохромоцитома - гормональноактивна пухлина, що походить з мозкової речовини надниркових залоз (88-95%) або з екстраадrenalової хромафінної тканини (12%).

Етіологія – невідома. Певне значення має генетичний фактор.

Патогенез. Основне значення має надмірна продукція катехоламінів (адреналін, норадреналін, дофамін). Збудження, тремтіння, тахікардію дає адреналін, а пітливість, підвищений основний обмін, підвищений АТ – норадреналін. Концентрація натрію в середині клітини збільшується, а калію зменшується. Через це в серцевому м'язі можуть виникнути некрози, навіть при незмінених коронарних судинах. Катехоламіни можуть призвести до розвитку цукрового діабету.

Клінічна класифікація феохромоцитом.

1. За перебігом:
 - доброякісна
 - злоякісна
2. За клінічними проявами:
 - безсимптомна
 - замаскована
 - клінічно виражена
3. Форми:
 - пароксизмальна
 - постійна
 - змішана
4. Синдроми феохромоцитом:

- серцево-судинний
- психовегетативний
- ендокринно-обмінний
- шлунково-кишковий
- синдром пухлини наднирника

Клінічна картина. Основний симптом – артеріальна гіпертензія. Розрізняють дві форми: адреналосимпатичну, з феохромоцитарними кризами на фоні нормального або підвищеного тиску, і форму з постійним підвищенням артеріального тиску. Значно рідше зустрічається безсимптомна форма феохромоцитомі, яка виявляється на розтині.

Адренало–симпатичний криз має дві фази: симпатичну і фазу з переважанням парасимпатичної нервової системи.

Симпатична фаза: біль голови, тахікардія з ЧСС 120-200 за хв, задишка, болі в ділянці серця, животі, поперековій ділянці, відчуття страху, збудження, нерідко короткочасна втрата зору. Шкіра бліда, АТ 220/110-260/140 мм. рт. ст., аритмія, застій у малому колі кровообігу.

Друга фаза кризи з переважанням тону блукаючого нерва характеризується зниженням АТ, іноді ортостатичним колапсом, брадикардією, почервонінням обличчя, пітливістю, слинотечею, нудотою, блюванням, поліурією.

Під час кризи підвищується основний обмін, виникає лейкоцитоз, еритроцитоз, еозинфілія, лімфоцитоз, гіперглікемія, гіперкаліємія. При частих кризах може розвиватися цукровий діабет.

Нерідко в клінічній картині з'являються симптоми гіперкортицизму (синдром Іценко–Кушинга), що пов'язані з подразненням пухлиною кори надниркових залоз.

Адренало–симпатичні кризи спочатку виникають рідко (раз у декілька місяців або років), пізніше кризи стають частими. У період поміж кризами стан хворого залишається задовільним.

Часті феохромоцитомні кризи призводять до тяжких змін серцево–судинної системи, зокрема судин, серця, а також нирок, сітківки, артеріальна гіпертензія стає постійною, можливі крововиливи в мозок, сітківку, пухлину, інфаркт міокарда з лівошлунковою недостатністю.

Пароксизми артеріальної гіпертензії при феохромоцитомі можуть провокуватися фізичним навантаженням, актом дефекації, прийомом їжі, пальпацією живота, психоемоційним збудженням.

Клінічні синдроми при феохромоцитомі: гіпертензивний; нервово – психічний; нервово – вегетативний; ендокринно–обмінний; шлунково–кишковий; гематологічний; синдром пухлини.

Ускладнення феохромоцитоми: гіпертрофія міокарда, дистрофічні і склеротичні зміни, аритмії, зниження скоротливої здатності з розвитком гострої лівошлуночкової недостатності і набряк легень; нефросклероз з порушенням функції нирок; гіпертрофічна ретинопатія. Схильність до колаптоїдних станів може спостерігатися у випадках болючих маніпуляцій, під час наркозу.

Нервово – психічний синдром проявляється фобіями, подразливістю, зниженням пам'яті, інтелекту, працездатності, змінами особистості.

Ендокринно – обмінний синдром у більшості випадків проявляється схудненням, зниженням толерантності до глюкози, підвищенням функції щитовидної залози, порушенням фертильності.

З приводу шлунково-кишкових проявів – проявів хвороби, зокрема болів у животі та закріпів, хворі лікуються в гастроентерологічних відділеннях та санаторіях.

При пухлині в ділянці наднирників відмічається біль у попереку, оперізуючого характеру у ділянці T12 – L2. неврологічні симптоми (гіпералгезія і відсутність рефлексів).

Діагноз. Феохромоцитоми вимагає всебічного обстеження хворого з метою виключення гіпертонічної хвороби та захворювання нирок, а також підтвердження шляхом застосування функціональних проб з альфа - адреноблокаторами або проб, що провокують виникнення кризи.

Проби з α -адреноблокаторами (реджитин, тропafen) показані при стійкій гіпертензії, а при її відсутності застосовується холодова або гістамінова проба, які необхідно проводити з визначенням рівня катехоламінів в сечі.

Для феохромоцитоми властиве зниження АТ після введення реджитину не менше, ніж на 35/25 мм.рт.ст. або виникнення кризи після внутрішньовенного введення гістаміну, особливо якщо він пригнічується введенням α – адреноблокаторів. Важливою ознакою є збільшення добової екскреції катехоламінів (понад 100 нмоль, або 200 мкг/добу). В нормі за добу виділяється 80 – 170 н/моль або 15-30 мкг катехоламінів (понад 1100 нмоль або 200 мкг/добу).

Визначається також екскреція з сечею метаболітів катехоламінів - ванілілмигдальної кислоти. При феохромоцитомі, цей показник зростає до 120 мкмоль, або 25 мг/добу (в нормі 7,6 – 30,3 мкмоль, або 1,5 – 6 мг/добу)

Візуалізація пухлини здійснюється з допомогою УЗД наднирників, КПТ а також з допомогою аортографії.

Диференціальний діагноз проводиться з гіпертонічною

хворобою, для якої характерні менше виражені вегетативні зрушення, ефективність звичайної гіпотензивної терапії, від'ємні лабораторні тести.

Гіпоталамічні вегетативно-судинні кризи — вказують на черепно-мозкову травму, інфекцію (грип, ангіна, інтоксикація). Вони частіше виникають у жінок. Добова екскреція катехоламінів значно менша, як при феохромоцитомі.

Симптоматичні гіпертензії ниркового генезу — кризи майже не виникають, характерні патологічні зміни в сечі, ознаки порушення функції нирок, від'ємні фармакологічні проби.

Дифузний токсичний зоб — систолічна гіпертензія, відсутність кризів з підвищенням артеріального тиску, підвищене захоплення I131, характерні клінічні симптоми — зоб, витрішкуватість очей.

Лікування - хірургічне. При важких кризах негайно доведено вводять 1 мл 1% тропафену (α -адреноблокатор) або 2-4 мл фентоламіну. Введення препарату повторюють кожні 5 хв до зниження АТ. При пониженні АТ його вводять дом'язево кожні 4 години з переходом на пероральний прийом фентоламіну по 0,025 кожні 4-6 годин. При стійкій нормалізації артеріального тиску адреноблокатори відміняють. При феохромоцитомі протипоказаний прийом периферійних симпатиколітиків (ісмельін, ізобарин).

Вроджена дисфункція кори надниркових залоз (ВДКН) (адреногенітальний синдром, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз) – група гетерогенних спадкових захворювань, в основі яких лежить первинне порушення стероїдогенезу в кірковій речовині надниркових залоз, що призводить до різноманітних метаболічних розладів і, найчастіше, проявляється клінічними проявами зміни темпів і характеру статевого дозрівання та порушенням росту. Вроджена дисфункція кори надниркових залоз – найчастіша патологія надниркових залоз у дитячому віці - недостатність 21 гідроксилази. Інші форми ВДКН зустрічаються значно рідше. Патологія спостерігається однаково часто у хлопчиків і дівчаток.

Етіологія. ВДКН є генетично обумовленою патологією з аутосомно-рецесивним типом спадковості. Хворіють тільки гомозиготні індивідууми. В основі ферментативних порушень лежать дефекти генів, які кодують той чи інший фермент біосинтезу стероїдів.

Патогенез. Головна ланка патогенезу всіх форм ВДКН – порушення синтезу кортизолу. Постійний дефіцит кортизолу за принципом зворотного зв'язку стимулює секрецію АКТГ, що призводить до посилення стероїдогенезу і служить причиною гіперплазії кори надниркових залоз. При цьому зростає рівень не тільки тих стероїдів, які утворюються на

етапах, передуючих заблокованому, але і тих, шлях синтезу яких минає заблокований ферментативний рівень. Секреція кортикотропіну та кортикостероїдів у плоду починається на третьому місяці внутрішньочеревного життя, в ці ж терміни починають формуватися зовнішні статеві органи, тому захворювання починає розвиватися вже у неонатальному періоді та є вродженим. При багатьох формах ВДКН посилюється секреція надниркових андрогенів, що призводить до вірилізації хворих. Виділяють 5 форм вродженої дисфункції кори надниркових залоз: 1. Ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз (дефект StARпротеїну, рідше – дефіцит 20,22десмолази). 2. ВДНК, зумовлена дефіцитом 3 β -гідроксистероїддегідрогенази. 3. ВДНК, зумовлена дефіцитом 17 α -гідроксилази/17,20ліази. 4. ВДНК, зумовлена дефіцитом 21гідроксилази. 5. ВДНК, зумовлена дефіцитом 11 β -гідроксилази.

Недостатність 21гідроксилази – одна із найчастіших форм порушення стероїдогенезу. Частота захворювання залежить від популяційних особливостей та складає від 1:10000 до 1:18000 новонароджених. Дефект 21гідроксилази зумовлений численними мутаціями гена CYP21. Останнім часом знайдено певну кореляцію між видом мутації та клінічним варіантом і перебігом захворювання. Делеція гена або великі його конверсії призводять до тяжких форм захворювання із сільвтрачаючим компонентом. Крапкові мутації гена, як правило, призводять до втрати приблизно 50% активності фермента та проявляються простою вірільною формою, або неklasичним варіантом захворювання.

Клінічна картина. Класичний варіант недостатності 21гідроксилази призводить до розвитку захворювання у внутрішньочеревному періоді, яке проявляється гіперплазією надниркових залоз та, за рахунок великої кількості андрогенів, порушенням статевого розвитку хворих. Тому, вже при народженні дитини, захворювання проявляється гіперандрогенізацією у хлопчиків і хибним жіночим гермафродитизмом у дівчаток (від помірної гіпертрофії клітора з утворенням уrogenітального синусу до повної інверсії статі).

Після народження симптоми гіперандрогенізації прогресують. Статевий розвиток прискорюється: у хлопчиків – за ізосексуальним типом, у дівчаток – за гетеросексуальним, але при цьому матка інфантильна, молочні залози не розвиваються, в подальшому – самостійно не починаються менструації. Іноді, за умов незначної недостатності 21-гідроксилази, симптоми гіперандрогенізації в перші роки можуть не проявлятися. Вторинні статеві ознаки починають з'являтися у віці від 2 до 5 років і проявляються статевим оволосінням, у дівчаток додатково –

гірсутизмом і гіпертрихозом. Під впливом підвищеної кількості андрогенів у дітей грубішає голос, стає лисніючою шкіра через підвищення функції сальних і потових залоз, з'являються множинні комедони та акне.

Некласична форма. За умов некласичних форм недостатності 21-гідроксилази, зниження даного ферменту коливається в досить широких межах (від 20% до 60%), тому прояви гіперандрогенізації можуть бути варіабельними. У дітей з некласичною формою відсутні симптоми постнатальної вірилізації. У новонароджених дівчаток зовнішні статеві органи розвинуті правильно, іноді зустрічається незначна гіпертрофія клітора, на яку, як правило, не звертають уваги. Перші прояви некласичної форми захворювання як у хлопчиків, так і в дівчаток можуть виявлятися раннім статевим дозріванням з прискоренням фізичного розвитку. Але кінцевий ріст цих пацієнтів знижений не суттєво відносно очікуваного генетичного росту. У дівчаток пубертатного віку та дорослих жінок легка недостатність 21гідроксилази проявляється гіпертрихозом, інколи – гірсутним синдромом, дисменореєю, склеро-полікістозом яєчників. Вперше, як правило, діагноз некласичної форми ставлять пацієнтам жіночої статі, коли вони звертаються до лікаря з приводу первинної аменореї або безпліддя. Однак у 50% жінок з некласичною формою недостатності 21гідроксилази репродуктивна функція не порушена.

Діагностика. Головним критерієм гормональної діагностики недостатності 21гідроксилази є значне підвищення рівня 17-оксигідропрогестерону (17ОНР) в крові, який може перевищувати норму в 10-100 разів. За рахунок утворення великої кількості надниркових андрогенів, у пацієнтів з недостатністю 21гідроксилази виявляється високий рівень ДГЕА крові. Вроджена дисфункція кори надниркових залоз проявляється наднирковою недостатністю, тому при гормональному обстеженні відзначається нормальний або знижений рівень кортизолу крові та гіперпродукція АКТГ. Сільвтрачаючий компонент підтверджується гіперкаліємією, гіпонатріємією та високим рівнем активного реніну у плазмі. Актуальним залишається проведення дексаметазонової проби з метою диференціальної діагностики різних форм ВДКН та пухлин надниркових залоз. У пацієнтів з недостатністю 21гідроксилази вона є позитивною: добова екскреція 17КС знижується більше, ніж в 2 рази. За умов передчасного статевого розвитку, викликаного гіперандрогенізацією, необхідно провести рентгенографію кистей рук, де є значне прискорення процесів окостеніння і диференціювання скелету. При проведенні ультразвукового дослідження відзначається гіперплазія кори надниркових залоз, у дівчаток – гіпоплазія внутрішніх статевих органів, можливе кістозне переродження яєчників. Перед хірургічним лікуванням бажано

провести генітографію, аби візуалізувати стан уrogenітального синусу. Паралельно необхідно провести дослідження каріотипу та статевого хроматину (у дівчаток – 12-20%, у хлопчиків – 0%). Якщо у дитини з бісексуальною будовою зовнішніх геніталій виявлено каріотип 46XX, то вірогідність того, що у пацієнта недостатність 21гидроксилази, складає 95%. При проведенні медико-генетичного дослідження знаходять мутації на гені CYP21.

Лікування. Основним методом лікування недостатності 21-гидроксилази є терапія глюкокортикоїдами для пригнічення гіперсекреції АКТГ та нормалізації секреції надниркових андрогенів. Для дітей з відкритими зонами росту, особливо молодшого віку, препаратами вибору є аналоги гідрокортизону, а пролонговані синтетичні глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон) діють негативно на процеси росту дитини та можуть швидко призвести до передозування препарату. На першому році життя доза гідрокортизону повинна складати 20 мг/м² на добу, в подальшому добова доза препарату повинна складати, виходячи з розрахунку 10-15 мг/м². Бажано приймати гідрокортизон у три прийоми на добу. Необхідно застережити, що довготривалий прийом глюкокортикоїдів у дозах, які перевищують рекомендовані, призводить до значної затримки або зупинки росту, яку в подальшому дуже важко ліквідувати, навіть за умов нормалізації дози. Зниження швидкості росту у пацієнтів з недостатністю 21гидроксилази менше 4 см на рік свідчить про хронічне передозування глюкокортикоїдів.

У дітей із закритими епіфізарними зонами або близькими до того, можна застосовувати пролонговані глюкокортикоїди: преднізолон – 2-4 мг/м²/добу (1/3 дози призначається зранку, 2/3 дози – перед сном) і дексаметазон – 0,25-0,35 мг/м²/добу (приймають разово у вечірні години). Цим препаратам притаманний виразніший АКТГ-пригнічуючий ефект. Дітям з сільвтрачаючою формою недостатності 21гидроксилази необхідна додатково терапія мінералокортикоїдами. Використовується препарат флудрокортизон в дозі 0,05-0,3 мг/добу, бажано в 2 прийоми. При підборі дози необхідно орієнтуватися, виходячи з клінічних проявів та лабораторних критеріїв мінералокортикоїдної недостатності. За умов адекватної терапії нормалізуються рівні реніну активної плазми та показники каліємії. Симптомами передозування препарату є артеріальна гіпертензія, брадикардія, уповільнення швидкості росту і пригнічення активності реніну плазми. Зазвичай хворим на ВДКН потрібне додавання до їжі хлористого натрію або куховарської солі (12 г/добу). У випадках інтеркурентних захворювань та оперативних втручань пацієнтам з ВДКН необхідно збільшувати дозу глюкокортикоїдів у 2-3 рази, рівномірно протягом доби. При неможливості перорального прийому препаратів

необхідне в/м або в/в введення гідрокортизону в збільшеній дозі. Дозу мінералокортикоїдів залишають незміненою. Призначення глюкокортикоїдів хворим на неklasичну форму недостатності 21-гідроксилази проводиться у разі прояву прогресуючої гіперандрогенізації, дози препаратів підбираються індивідуально, під контролем 17ОНР та тестостерону, які необхідно підтримувати на рівні верхньої межі норми. Цим хворим не проводять замісну терапію мінералокортикоїдами і в них немає потреби у збільшенні дози за умов ургентних ситуацій. В період вагітності жінки, хворі на ВДКН, повинні отримувати гідрокортизон або преднізолон під контролем рівня тестостерону, який має бути на верхній межі нормальних показників для вагітних жінок.

Терапія сільвтрачаючої кризи. При декомпенсації захворювання у пацієнтів з сільвтрачаючою формою ВДКН лікувальні заходи повинні починатися негайно та, в першу чергу, бути направлені на корекцію водно-електролітних порушень. Проводиться масивна інфузійна терапія розчинами хлористого натрію 0,9% і глюкози 510% з розрахунку 150 мл/кг на добу, але протягом першої та другої години необхідно ввести 25% від вказаної дози. Одночасно в/в вводиться гідрокортизон в дозі 200300 мг/м²/добу, розділеною на 46 прийомів. Після досягнення стабільного стану, нормалізації артеріального тиску і корекції електролітних порушень хворий переводиться на пероральний прийом гідрокортизону з додаванням флудрокортизону. Хірургічна корекція зовнішніх статевих органів у дівчаток повинна проводитись у спеціалізованих клініках, які мають досвід лікування хворих з ВДКН. Хірургічна корекція зовнішніх геніталій проводиться дівчаткам із симптомами внутрішньоутробної вірилізації. Оперативне лікування з метою резекції гіпертрофованого клітора та розсічення уrogenітального синусу потрібно проводити до дворічного віку пацієнта. Оперативне формування входу у вагіну бажано проводити у молодих жінок перед початком статевого життя.

Вроджена ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз це найтяжча форма ВДНК, яка характеризується порушенням біосинтезу всіх класів стероїдів і призводить до виразної мінералокортикоїдної та глюкокортикоїдної недостатності у дітей, хибного чоловічого гермафродитизму та первинного гіпогонадізму. Блокада біосинтезу стероїдних гормонів відбувається на самому ранньому етапі стероїдогенезу. Холестерин, який надходить до надниркових залоз для подальшого стероїдогенезу, за рахунок дефекту StARпротеїну та недостатності 20,22- десмолази, не має можливості перетворюватись на перший стероїдний гормон – прегненолон. Таким чином, всі клітини кори

надниркових залоз переповнюються холестерином, внаслідок чого формується ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз (ЛГКН).

Клінічна картина. Всі діти з даною патологією народжуються з жіночим фенотипом зовнішніх геніталій, як при каріотипі 46XX, так і при каріотипі 46XY.

Наднирникова недостатність проявляється у перші тижні після народження, іноді – пізніше. Швидко з'являються ознаки сільвтрачаючого синдрому, який призводить до токсикозу з ексикозом. Якщо не проводити адекватну патогенетичну та симптоматичну терапію, стан пацієнтів швидко погіршується. Часто, за умов ЛГКН, відзначається найвища смертність серед дітей від сільвтрачаючого кризу в період новонародженості. Іноді діти народжуються вже мертвими.

Діагностика. Рівень всіх груп стероїдів низький. При проведенні стимуляційних проб з АКТГ та ХГ відсутня реакція на стимуляцію. Значно підвищений рівень АКТГ у плазмі. Гіперкаліємія, гіпонатріємія та підвищена активність реніну плазми є лабораторними критеріями мінералокортикоїдної недостатності. При молекулярногенетичному дослідженні виявляються мутації в гені StARпротеїну.

Лікування. За умов ЛГКН всі пацієнти потребують замісної терапії глюкокортикоїдами (гідрокортизон – 10 мг/м²/добу) та мінералокортикоїдами (0,1-0,3 мг/добу). Всі хворі з ЛГКН мають первинний гіпогонадізм. Пацієнти з чоловічим каріотипом мають жіночу будову зовнішніх статевих органів, тому повинні від народження виховуватись в жіночій статі, при цьому тестикули необхідно видалити в ранньому дитячому віці. В пубертатному віці додатково призначається замісна терапія жіночими статевими гормонами.

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття

Задачі (а= 2)

Задача 1.

Хвора А., 18 р., доставлена у сопорозному стані до лікарні машиною швидкої допомоги. З анамнезу, що зібраний зі слів рідних, відомо, що хвора страждає на Адісонову хворобу. За декілька годин підвищилась температура тіла, з'явився біль у животі, знизився АТ до 70/50 мм.рт.ст. У додаткових дослідженнях калій крові – 7,2 ммоль/л, цукор крові – 3,0 ммоль/л. На ЕКГ виявляються високі загострені зубці Т, подовження інтервалу S–T та розширення комплексу QRS.

1. Який діагноз у цьому випадку найбільш вірогідний?
2. Призначте схему лікування для цієї пацієнтки.

Задача 2.

Хворий М., 34 років, звернувся із скаргами на різке збільшення у вазі, болі в хребті, головні болі, зниження потенції, болі в ділянці попереку, періодичну сухість в роті, загальну слабкість.

Об'єктивно: зріст 170 см, вага 124 кг. Відкладання жиру переважно на грудях, животі, стегнах. На плечах, животі, стегнах стрії синюшного кольору. Тони серця приглушені, АТ – 170/95 мм рт. ст. Статевий розвиток відповідає віку. Цукор крові натще – 7,6 ммоль/л. На КТ надниркових залоз несиметричне збільшення однієї надниркової залози. Ваш попередній діагноз?

1. Який ваш попередній діагноз?
2. Ваша лікувальна тактика у цьому випадку.

Задача 3.

Хвора В., 30 р., скаржитися на періодичне раптове підвищення АТ до 280/180 мм.рт.ст., що супроводжується пітливістю, тремтінням всього тіла, почуттям страху смерті. Приступи наступають з частотою 1-2 рази на місяць, перебіг злоякісний, резистентний до більшості гіпотензивних препаратів. Після гіпертонічного кризу спостерігається поліурія, різка слабкість. У періодах між кризами АТ становить 120/80 мм.рт.ст. З анамнезу відомо, що подібний перебіг гіпертензії був у рідної тітки хворої.

Який діагноз слід запідозрити?

Які додаткові дослідження слід провести для встановлення діагнозу?

Тема 8: Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи. Порушення росту та статевого розвитку. Ожиріння.

1. Актуальність теми: Акремегалія – патологічне збільшення окремих частин тіла, пов'язане з підвищеним виробленням соматотропного гормону (гормону росту) передньою долею гіпофіза в результаті її пухлинного ураження. Виникає у дорослих людей і проявляється укрупненням рис обличчя, збільшенням стоп і кистей рук, постійними головними болями і болями в суглобах, порушенням статевої та репродуктивної функцій. Підвищений рівень гормону росту в крові викликає ранню смертність від онкологічних, легеневих, серцево-судинних захворювань. У пацієнтів після 45 років, збільшення смертності від серцево-судинних та цереброваскулярних ускладнень зростає на 36-62%, респіраторних захворювань 0-25% і злоякісних новоутворень 9-25%.

Гігантизм (або макросомія) розвивається у дітей з незавершеними процесами окостеніння скелету, частіше зустрічається у підлітків чоловічої статі, визначається вже у віці 9-13 років і прогресує протягом усього періоду фізіологічного росту. Відзначається спочатку збільшенням м'язової сили, а потім превалює м'язова слабкість і астения. Іншими гормональними проявами гігантизму служать нецукровий діабет, гіпо-або гіпертиреоз, цукровий діабет. Смертність у таких пацієнтів залежить від наявності патологічних переломів нижніх кінцівок та у випадку приєднання цукрового діабету чи гіпертонії.

Хвороба Іценка-Кушинга – ендокринне захворювання, пов'язане з гіперпродукцією аденомою гіпофіза АКТГ, що призводить до ендогенного гіперкортицизму та відповідної клінічної симптоматики. Захворюваність на ХІК становить приблизно 2,0-2,2 хворих на 1 млн населення на рік і значно скорочує тривалість життя. При тяжкій формі хвороби без лікування тривалість життя не перевищує 5-7 років.

Нецукровий діабет (НД) – захворювання, зумовлене порушенням синтезу, транспорту та вивільнення нейрогіпофізарного гормону вазопресину (антидіуретичного гормону гіпофізу, АДГ), характеризується сечовиснаженням, підвищенням осмолярності плазми, проявляється значною полідипсією та поліурією. Розрізняють центральний (або гіпоталамічний) нецукровий діабет та нефрогенний нецукровий діабет. Якщо причина захворювання не з'ясована (приблизно в 30% випадків), говорять про ідіопатичну форму нецукрового діабету.

Гіперпролактинемія - синдром галактореї-аменореї в жінок і гіпогонадизму у чоловіків, яка виникає у разі підвищення секреції пролактину гіпофізом. Етіологічним чинником є пухлина гіпофізу (мікро-чи макроаденома), порушення секреції пролактину завдяки застосуванню

певних препаратів, які блокують дію дофаміну (нейролептики, церукал та ін.), протизаплідних препаратів (естрогени); нелікований первинний гіпотиреоз. Підвищений рівень пролактину призводить до зниження секреції гонадотропінів. У жінок, високий рівень в крові пролактину часто спричиняє аменорею, непліддя, виділення з грудей, втрату лібідо. У чоловіків найбільш поширеним симптомом гіперпролактинемії є зниження лібідо, еректильна дисфункція, непліддя і гінекомастія. Іноді основною скаргою пацієнтів з гіперпролактинемією є лише непліддя, оскільки інші симптоми їх не турбують. Деколи при активному рості аденоми можуть турбувати зниження зору та звуження полів зору внаслідок тиску на зоровий перехрест. Внаслідок гіпоестрогенії і гіпогонадізму (низький рівень тестостерону), гіперпролактинемія може призвести до остеопорозу і збільшення частоти патологічних переломів.

Гіпопітуїтаризм — захворювання, в основі якого лежить дифузне ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки з випадінням всіх чи деяких тропних функцій гіпофіза і недостатністю периферичних ендокринних залоз. У це поняття входять: гіпоталамо-гіпофізарна недостатність, післяпологовий гіпопітуїтаризм (синдром Шихана), гіпофізарна кахексія (синдром Сіммондса). Проявляється гіпопітуїтаризм вторинною гіпофункцією наднирникових, щитоподібної та статевих залоз. У жінок при гіпопітуїтаризмі припиняються менструації, атрофуються матка, яєчники, молочні залози; у чоловіків атрофуються яєчка, статевий член. Такі пацієнти є, як правило, неплідні.

Статеві залози (жіночі - яєчники, чоловічі - сім'яники або яєчка) – залози змішаної секреції. Їх зовнішньосекреторна функція – продукція статевих клітин. Внутрішньосекреторна функція – виділення у кров статевих гормонів. Чоловічі гормони – андрогени, найактивніший серед них – тестостерон. Жіночі гормони це – естрогени, найактивніший – прогестерон, естрадіол. Обидва типи гормонів є в крові будь-якої людини, але вміст жіночих у жінок більший ніж у чоловіків. Статеві гормони забезпечують розвиток вторинних статевих ознак, а саме у чоловіків: низький голос, міцний скелет, розвинена мускулатура тіла, ріст волосся на обличчі та тілі. У жінок: відкладання жиру на стегнах, розвиток молочних залоз, високий голос, здатність народити дитину. Статеві гормони роблять можливим статевий акт, запліднення, розвиток зародка, нормальний перебіг вагітності, підтримують менструальний цикл – періодичне дозрівання яйцеклітини, виведення її з жіночого організму. Крім того, статеві гормони впливають на діяльність нервової системи і психіку.

Синдром Клайнфельтера – це найбільш поширене захворювання статевих хромосом у чоловіків і другий найбільш поширений розлад, викликаний наявністю додаткових хромосом. Це порушення виникає

приблизно у 1 чоловіка з 1000. Кожен з 500 чоловіків має додаткову X хромосому, але жодних ознак чи симптомів захворювання у них немає. Основним наслідком виникнення захворювання є розвиток маленьких яєчок та зниження репродуктивної здатності. Є ще багато інших типових фізичних і поведінкових відхилень, пов'язаних із синдромом, проте процес перебігу захворювання в кожному конкретному випадку відрізняється. Є багато випадків при яких у чоловіків чи хлопчиків немає жодних видимих ознак хвороби. Основними ускладненнями цієї хвороби є порушення ізосексуальності та непліддя.

Синдром Шерешевського-Тернера – це захворювання пов'язане з аномалією кількості статевих хромосом. Зустрічається з частотою 1: 2500 осіб жіночої статі. Каріотип – 45, X0. В основі захворювання має місце патологічний набір хромосом з дефіцитом однієї X-хромосоми. У низці випадків спостерігаються лише морфологічні зміни в X-хромосомах при нормальній їх кількості. Захворювання характеризується вираженим статевим інфантилізмом, низькорослістю, cubitus valgus, утворенням типових складок на бічних поверхнях шиї. Такі пацієнтки неплідними.

Ожиріння є захворюванням, при якому в організмі накопичується надлишок жиру, і це може мати негативний вплив на здоров'я, оскільки призводить до зменшення тривалості життя та / або збільшення проблем зі здоров'ям. Індекс маси тіла (ІМТ), який порівнює співвідношення ваги та зросту, має становити 18-24 кг/м², у пацієнтів з ІМТ 25-29 діагностується надмірна маса тіла, при ІМТ більше 30 кг/м², підтверджується як ожиріння.

При ожирінні збільшується ймовірність розвитку різних захворювань, зокрема хвороб серця, цукрового діабету 2 типу, обструктивного апное уві сні, деяких видів раку, і остеоартриту. Ожиріння найчастіше викликане поєднанням порушення дієтичного режиму харчування, зменшенням фізичної активності, генетичною схильністю, вживанням певних ліків.

2. Навчальна мета.

Ознайомити студентів з наступними проблемами: акромегалія та гігантизм, хвороба Іценка-Кушінга, синдром гіперпролактинемії, гіпопітуїтаризм, нецукровий діабет, соматотропна недостатність, захворювання статевих залоз, вроджені порушення статевої диференціації, порушення статевого розвитку, ожиріння, метаболічний с-м та їх зв'язок з іншими супутніми захворювання (гіпертонічна хвороба, цукровий діабет) ($\alpha = 1$).

У навчальному процесі студенти повинні знати ($\alpha = 2$):

- основні етіологічні фактори, патогенез, клінічну симптоматику, лабораторні дослідження і лікування акромегалії та гігантизму.
- етіологію, патогенез, клініку, лабораторні показники, діагностику, діагностичні проби та лікування хвороби Іценко-Кушінга
- етіологію, патогенез, клінічну симптоматику, лабораторні показники і лікування синдрому гіперпролактинемії
- етіологію і патогенез, клінічну картину, лабораторні показники, та лікування гіперкортицизму
- етіопатогенез, клінічну симптоматику, лабораторні показники і лікування нецукрового діабету
- етіологію і патогенез, клінічну картину, лабораторні показники соматотропної недостатності
- етіологію, патогенез, клінічну симптоматику, лабораторні показники і лікування основних захворювань статевих залоз
- етіологію і патогенез, клінічну картину, лабораторні показники, та лікування ожиріння та метаболічного синдрому

У навчальному процесі студенти повинні вміти ($\alpha = 3$):

- оцінити функцію гіпофіза гормону після відповідних лабораторних аналізів,
- диференціювати порушення функції гіпофіза,
- алгоритму адекватного лікування акромегалії і гігантизму,
- проведення диференціальної діагностики хвороби Іценко-Кушінга,
- визначити підходи до лікування нецукрового діабету,
- особливості діагностики та лікування пацієнтів з гіперпролактинемією,
- визначити підходи до діагностики та лікування нанізму,
- проведення диференційної діагностики вроджених порушень статевого розвитку,
- визначити підходи до діагностики та лікування ожиріння у дітей та підлітків,
- визначити підходи до лікування пацієнтів з ожирінням,

3. Виховна мета

Звернути увагу студентів на диференціальній діагностиці акромегалії та гігантизму, хвороби Іценко-Кушінга, ранній діагностиці та лікування нецукрового діабету, синдрому гіперпролактинемії, основним патологіям порушень статевої диференціації, ожиріння та метаболічного синдрому.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

Дисципліни	Знати	Вміти
<p>I. Попередні: Нормальна анатомія і фізіологія, гістологія, патологічна анатомія та фізіологія, фармакологія.</p> <p>II. Наступні Внутрішня медицина, хірургія, вузькі спеціальності</p> <p>III. Внутрішньоопредметна інтеграція</p>	<p>Аденогіпофіз, нейрогіпофіз (будова, морфологія, гормони та регуляція їх синтезу)</p> <p>Основні клінічні ознаки порушення функцій гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, клініка, лабораторна оцінка, диференційна діагностика.</p> <p>Сучасні методи діагностики та лікування основних захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи</p>	<p>Діагностувати патологію гіпоталамо-гіпофізарної ділянки</p> <p>Призначити адекватні лабораторні дослідження для підтвердження діагнозу</p> <p>Призначити етіологічне, патогенетичне та симптоматичне лікування основних захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи</p> <p>Вміти провести диференційну діагностику основних захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи</p> <p>Виписати рецепти відповідних лікарських препаратів</p>

5. Зміст теми заняття:

- Основні захворювання, що викликаються т порушенням функцій аденогіпофіза та їх класифікація.

- Акремегалія, гігантизм: етіологія, патогенез, клініка, лабораторна діагностика та лікування
- Хвороба Іценка-Кушінга: етіопатогенез, основні клінічні ознаки, лабораторна та диференціальна діагностика, лікування
- нецукровий діабет: етіологія, патофізіологія, класифікація, клінічні прояви, диференціальна діагностика, лікування.
- С-м гіперпролактинемії: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та диференціальна діагностика, лікування
- Гіпопітуїтаризм: етіологія, патогенез, клінічні прояви та симптоматика, лабораторні дослідження, діагностика та диференціальна діагностика, лікування.
- Основні захворювання статевих залоз та вроджені порушення статевої диференціації: клінічна симптоматика, діагностика та принципи лікування.
- Ожиріння: етіологія, патогенез, класифікація, клініка, діагностика, лікування. Особливості перебігу та лікування у дітей та підлітків.
- Метаболічний с-м: етіопатогенез, основні клінічні ознаки, лабораторна та диференціальна діагностика, лікування.

6. План та організаційна структура заняття.

(Див. передмову)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття

7.1. Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести($\alpha=2$)

Виберіть одну правильну відповідь:

1. Який з медикаментозних лікарських засобів не використовується при лікуванні ожиріння?

- A. Інсулінотерапія
- B. Метформін
- C. Акарбоза
- D. Ксенікал
- E. Сібутрамін

2. Який з нижче перелічених симптомів не є характерним для хвороби Іценко-Кушінга?

- A. Ожиріння
- B. Остеопороз

- C. Артеріальна гіпертензія
- D. Лімфопенія
- E. Артеріальна гіпотензія

3. Яка можлива побічна дія аналогів антидіуретичного синдрому?

- A. Депресія
- B. Підвищена збудливість
- C. Втрата зору
- D. Судомний синдром
- E. Головна біль

4. Які рівні 17 КС та 17 КГС (метаболіти глюкокортикоїдів, які визначаються у сечі) будуть підтверджувати хворобу Іценка- Кушінга після проведення великої дексаметазонової проби?

- A. Спочатку високі, після проби значно знижуються
- B. Спочатку знижені, після проби значно підвищуються
- C. Спочатку високі, після проби практично не змінюються
- D. Спочатку знижені, після проби практично не змінюються
- E. Спочатку нормальні, після проби суттєво підвищуються

5. За якими симптомами можна запідозрити нецукровий діабет центрального генезу?

- A. Низька питома густина сечі, поліурія 1-2 л/добу, депресія
- B. Висока питома густина сечі, поліурія 5-10 л/добу, підвищена пітливість
- C. Нормальна питома густина сечі, набряки, артеріальна гіпертензія
- D. Низька питома густина сечі, поліурія 5-10л/добу, сухість та зниження тургору шкіри
- E. Гіпо-чи ізостенурія, протеїнурія, артеріальна гіпотензія, депресія

7.2. Матеріали методичного забезпечення заняття.

Акромегалія – патологічне збільшення окремих частин тіла, пов'язане з підвищеним виробленням соматотропного гормону (гормону росту) передньою долею гіпофіза в результаті її пухлинного ураження. Виникає у дорослих людей і проявляється укрупненням рис обличчя (носа, вух, губ, нижньої щелепи), збільшенням стоп і кистей рук, постійними головними болями і болями в суглобах, порушенням статевої та репродуктивної функцій у чоловіків та жінок. Секреція соматотропного гормону (соматотропіну, СТГ) здійснюється гіпофізом. У дитячому віці соматотропний гормон керує процесами формування кістково-м'язового скелету та лінійного росту, а у дорослих здійснює контроль за вуглеводним, жировим, водно-сольовим обміном речовин. Секреція

гормону росту регулюється гіпоталамусом, який виробляє спеціальні нейросекрети: соматоліберін (стимулює вироблення СТГ) і соматостатин (гальмує вироблення СТГ). У нормі вміст соматотропіну в крові коливається протягом доби, досягаючи свого максимуму в передранкові години. У пацієнтів з акромегалією спостерігається не тільки підвищення концентрації СТГ у крові, але і порушення нормального ритму його секреції. Клітини передньої долі гіпофіза в силу різних причин не підкоряються регулюючому впливу гіпоталамуса і починають активно розмножуватися. Розростання клітин гіпофіза призводить до виникнення доброякісної залозистої пухлини – аденоми гіпофіза, що посилено продукує соматотропін. Розміри аденоми можуть досягати декількох сантиметрів і перевищувати розмір самої залози, здавлюючи і руйнуючи нормальні клітини гіпофіза.

При акромегалії відбувається гіпертрофія паренхіми і строми внутрішніх органів: серця, легенів, підшлункової залози, печінки, селезінки, кишечника. Розростання сполучної тканини веде до склеротичних змін цих органів, підвищується загроза розвитку доброякісних і злоякісних пухлин, у т. ч. ендокринних.

Стадії розвитку акромегалії:

Акромегалія характеризується тривалим перебігом. Залежно від виразності симптоматики у розвитку акромегалії розрізняють декілька етапів:

- Стадію преакромегалії – з'являються початкові, слабо виражені ознаки захворювання. На цій стадії акромегалія діагностується рідко, виключно за показниками рівня соматотропного гормону в крові та даними КТ головного мозку.
- Гіпертрофічну стадію – спостерігається яскраво виражена симптоматика акромегалії.
- Пухлинну стадію – на перший план виходять симптоми здавлення розташованих поруч відділів головного мозку (підвищення внутрішньочерепного тиску, нервові і очні порушення).
- Стадію кахексії – виснаження як результат акромегалії.

Прояви акромегалії можуть бути зумовлені надлишком соматотропіну або впливом аденоми гіпофіза на зорові нерви і прилеглі структури головного мозку. Надлишок гормону росту викликає характерні зміни зовнішності пацієнтів з акромегалією: збільшення нижньої щелепи, виличних кісток, надбрівних дуг, гіпертрофію губ, носа, вух, що призводять до огрубіння рис обличчя. Зі збільшенням нижньої щелепи відбувається розбіжність міжзубних проміжків і зміна прикусу. Відзначається збільшення язика (макроглоссія), на якому є відбитки зубів. За рахунок гіпертрофії язика, гортані і голосових зв'язок голос стає

низьким і хрипким. Зміни в зовнішності при акромегалії відбуваються поступово, непомітно для самого пацієнта.

При акромегалії відбувається деформація скелета: викривляється хребет, збільшується грудна клітка в передньозадньому розмірі, набуваючи бочкоподібну форму, розширюються міжреберні проміжки. Розвивається гіпертрофія сполучної та хрящової тканин, що викликає деформацію і обмеження рухливості суглобів, артралгії.

При акромегалії відзначається надмірна пітливість і саловиділення, обумовлені збільшенням кількості і підвищеною активністю потових і сальних залоз. Шкіра у пацієнтів з акромегалією ущільнюється, потовщується, збирається в глибокі складки, особливо на волосистій частині голови. При акромегалії відбувається збільшення в розмірах м'язів і внутрішніх органів (серця, печінки, нирок) з поступовою наростаючою дистрофією м'язових волокон. При акромегалії страждає статева функція. У більшості жінок при надлишку пролактину і дефіциті гонадотропнів розвиваються порушення менструального циклу і безпліддя, з'являється галакторея – виділення із сосків молока, не викликане вагітністю та пологами. У 30% чоловіків відбувається зниження статевої потенції. Гіпосекреція антидіуретичного гормону при акромегалії проявляється розвитком нецукрового діабету.

Гіперпродукція факторів росту при акромегалії призводить до розвитку пухлин різних органів, як доброякісних, так і злоякісних. Акромегалії часто супроводжують дифузний або вузловий зоб, фіброзно-кістозна мастопатія, аденоматозний гіперплазія наднирників, полікістоз яєчників, міома матки, поліпоз кишечника. Розвивається гіпофізарна недостатність зумовлена здавленням і руйнуванням пухлиною гіпофіза.

Діагностика акромегалії. У пізніх стадіях (через 5-6 років від початку захворювання) акромегалію можна запідозрити на підставі збільшення частин тіла та інших зовнішніх ознак, помітних при огляді. У таких випадках пацієнт направляється на консультацію ендокринолога та здачу аналізів для проведення лабораторної діагностики.

Головними лабораторними критеріями діагностики акромегалії є визначення вмісту в крові:

- соматотропного гормону вранці і після тесту з глюкозою;
- ІРФ I – інсуліноподібного ростового фактора.

Соматотропний гормон діє на організм через інсуліноподібний фактор росту (ІРФ). Концентрація в плазмі крові ІРФ I відображає сумарне виділення СТГ за добу. Підвищення ІРФ I в крові дорослої людини прямо вказує на розвиток акромегалії.

При офтальмологічному обстеженні у пацієнтів з акромегалією відзначається звуження зорових полів, т. к. анатомічно зорові шляхи розташовані в головному мозку поряд з гіпофізом.

При рентгенографії черепа виявляється збільшення в розмірах турецького сідла, де розташовується гіпофіз. Для візуалізації пухлини гіпофіза проводиться комп'ютерна діагностика і МРТ головного мозку.

Крім того, пацієнти з акромегалією обстежуються на предмет виявлення різних ускладнень: поліпозу кишечника, цукрового діабету, багатовузлового зобу і т. д.

Лікування акромегалії полягає у досягненні ремісії захворювання шляхом ліквідації гіперсекреції соматотропіну і нормалізації концентрації ІРФ І. Для лікування акромегалії сучасна ендокринологія застосовує медикаментозний, хірургічний, променевий і комбінований методи.

Для нормалізації в крові рівня гормону призначають прийом аналогів соматостатину – нейросекрет гіпоталамуса, що пригнічуює секрецію гормону росту (сандостатин, октреотид, ланреотид). При акромегалії показано призначення статевих гормонів, агоністів дофаміну (парлодела, каберголіну, абергіну).

У подальшому зазвичай проводиться одноразова гамма-або променева терапія на область гіпофіза. При акромегалії найбільш ефективним є хірургічне видалення пухлини в основі черепа через клиноподібну кістку. При невеликих розмірах аденом після операції у 85% пацієнтів відзначається нормалізація рівня соматотропіну і стійка ремісія захворювання. При значних розмірах пухлини відсоток вилікування в результаті першої операції досягає 30%. Показник смертності при хірургічному лікуванні акромегалії становить від 0,2 до 5%.

ГІГАНТИЗМ. У дитячому та підлітковому віці на тлі триваючого зростання хронічна гіперсекреція СТГ викликає гігантизм, що характеризується надмірним, але відносно пропорційним збільшенням кісток, органів та м'яких тканин. Із завершенням фізіологічного росту і окостеніння скелету розвиваються порушення за типом акромегалії – диспропорційне потовщення кісток, збільшення внутрішніх органів і характерні порушення обміну речовин. При гігантизмі швидкість росту дитини і його показники набагато перевищують анатомо-фізіологічну норму і до кінця пубертатного періоду досягають більше 1,9 м у жінок і 2 м у чоловіків при збереженні пропорційної статури. Частота випадків гігантизму становить від 1 до 3 випадків на 1000 населення. Батьки пацієнтів, які страждають даною патологією, зазвичай нормального росту. Гігантизм слід диференціювати зі спадковою високорослістю

Класифікація гігантизму:

Сучасна ендокринологія виділяє наступні варіанти розвитку гігантизму:

- Акремегалічний – гігантизм з ознаками акремегалії;
- спланхномегалія або гігантизм внутрішніх органів – супроводжується збільшенням розмірів і маси внутрішніх органів;
- евнухоїдний – гігантизм у пацієнтів з гіпогонадизмом (гіпофункцією або повним припиненням функцій статевих залоз), проявляється непропорційно видовженими кінцівками, відкритими зонами росту в суглобах, відсутністю вторинних статевих ознак;
- справжній – характеризується пропорційним збільшенням розмірів тіла та відсутністю відхилень з боку фізіологічних і психічних функцій;
- парціальний або частковий – гігантизм із збільшенням окремих частин тіла;
- половинчастий – гігантизм, що супроводжується збільшенням однієї половини тулуба;
- церебральний – гігантизм, викликаний органічним ураженням головного мозку і супроводжується порушенням інтелекту.

Гігантизм і акремегалія є двома віковими варіаціями одних і тих же патологічних процесів: гіперплазії та гіперфункції клітин гіпофіза, що продукує соматотропний гормон (гормон росту). Підвищена секреція гормону росту може спостерігатися при ураженнях гіпофіза в результаті пухлин залози (аденоми гіпофіза), інтоксикації, нейроінфекцій (енцефаліту, менінгіту, менінгоенцефаліту), черепно-мозкових травм.

Стрибок збільшення довжини тіла при гігантизмі відбувається в 10-15 років. Пацієнти Гігантизм характеризується гормональними порушеннями, розладом психічної і статевої функції (інфантилізм). У жінок при гігантизмі розвивається первинна аменорея або раннє припинення менструальної функції, непліддя, у чоловіків – гіпогонадизм.

Діагностика гігантизму.

Діагноз гігантизму встановлюється на підставі зовнішнього огляду пацієнта, результатів лабораторних, рентгенологічних, неврологічних і офтальмологічних досліджень. При гігантизмі лабораторно визначається високий вміст СТГ в крові. Для виявлення пухлин гіпофіза проводиться рентгенографія черепа, КТ, МРТ головного мозку. При наявності аденоми визначається збільшене турецьке сідло. Рентгенограми кистей рук вказують на тневідповідність між кістковим та паспортним віком. При офтальмологічному дослідженні пацієнтів з гігантизмом виявляється звуження чи випадіння полів зору, застійні явища на очному дні.

Принципи лікування гігантизму аналогічні лікуванню акромегалії. Для нормалізації рівня СТГ застосовуються аналоги соматостатину, для більш швидкого закриття зон росту – статеві гормони. Етіологічне лікування полягає у застосуванні променевої терапії, або оперативне видалення в поєднанні з терапією агоністами дофаміну. При євнухійному типі гігантизму лікування спрямоване на усунення статевого інфантилізму, прискорення окостеніння скелету, припинення його подальшого росту. Лікування часткового гігантизму включає ортопедичну корекцію за допомогою пластичних операцій. Комбіноване лікування гігантизму поєднує гормональну і променевоу терапію дозволяє досягти позитивних результатів у значній кількості пацієнтів.

ХВОРОБА ІЦЕНКА-КУШИНГА – тяжке нейроендокринне захворювання гіпоталамо-гіпофізарного генезу, патогенетичною основою якого є формування кортикотропіноми або гіперплазії кортикотрофів гіпофізу, що поєднується з підвищенням порогу чутливості гіпоталамо-гіпофізарної системи до інгібуючого впливу глюкокортикоїдів та призводить до порушення добової динаміки секреції АКТГ з розвитком вторинної двобічної гіперплазії кори наднирників й клінічно проявляється синдромом тотального гіперкортицизму.

Розвиток хвороби Іценка-Кушинга пов'язують із порушенням механізмів регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи після черепно-мозкових травм, нейроінфекцій, тяжких соматичних захворювань, гострих і хронічних інфекцій та інтоксикацій, психоемоційних травм. У деяких дітей вдається виявити базофільну аденому гіпофізу.

Патогенез. На сьогодні більшість дослідників дотримуються гіпофізарної теорії виникнення хвороби Іценка-Кушинга. Згідно неї, чинником захворювання є макро- або мікроаденома гіпофізу, що синтезує надлишкову кількість АКТГ (кортикотропінома). Постійна стимуляція наднирникових залоз призводить до гіперплазії кори наднирників та підвищення рівня кортизолу в декілька разів. Основним в патогенезі хвороби Іценка-Кушинга є порушення контролю секреції АКТГ. Внаслідок зниження дофамінової активності, що відповідає за інгібуючий вплив на секрецію КРГ і АКТГ, та підвищення рівня тонуусу серотонінергічної системи, порушується механізм регуляції функції системи «гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози» і добовий ритм секреції «КРГ-АКТГ-кортизол»; перестає діяти принцип зворотнього зв'язку з одночасним підвищенням рівня АКТГ і кортизолу; зникає реакція на стрес.

Надлишок кортизолу призводить до прискорення процесів дисиміляції та дезамінування амінокислот, що, в свою чергу, веде до збільшення швидкості розпаду білків та уповільнення їх синтезу. Гіперпродукція глюкокортикоїдів веде до посиленого розпаду білків,

унаслідок чого у хворих спостерігаються остеопороз, патологічні переломи кісток, підвищується рівень амінокислот у крові, посилюється секреція 11-ОКС, з'являються численні стрії на шкірі. Надмірне вироблення андрогенів призводить до вірилізації (аменорея, акне, гірсутизм), а мінералокортикоїдів – до артеріальної гіпертензії, порушення електролітного обміну (гіпернатріємія, гіпокаліємія). Внаслідок надлишку кортизолу та вільних жирних кислот підвищується секреція інсуліну та розвивається інсулінорезистентність, що, зрештою, сприяє розвитку цукрового діабету.

Клінічна картина хвороби Іценка-Кушинга може спостерігатися при пухлинах АПУД-системи, які секретують кортикотропін – рилізінг-фактор, адренкортикотропний гормон або АКТГ-подібні речовини. На сьогодні доведено взаємозв'язок між пухлинами легенів, підшлункової залози, тимусу, щитоподібної, передміхурової та прищитоподібних залоз, мозкового шару наднирників, яєчників, яєчок, різних відділів шлунково-кишкового тракту з розвитком клініки синдрому Іценка-Кушинга (АКТГ-ектопований синдром). Такий стан найбільш характерний для осіб чоловічої статі у віці 40-60 років та займає близько 15% всіх випадків ендогенного гіперкортицизму.

Головними **клінічними проявами** гіперкортицизму, в першу чергу, є диспластичне ожиріння («кушингоїдне»), яке спостерігається практично у всіх хворих та характеризується особливим перерозподілом жирової тканини (навіть за відсутності ожиріння при дуже важкому перебігу захворювання). Надлишкове відкладання жиру відзначається у верхній частині тулуба при відносно тонких кінцівках (м'язова дистрофія). Обличчя має «місяцеподібний» вигляд, набуває багряно-червоного кольору, іноді – з ціанотичним відтінком («матронізм»). Шкіра тонка, суха. На шкірі з'являються гіперпігментації, численні висипання (акне), а також яскраво-багряні та фіолетові смуги розтягнення (стрії). Стрії розташовані на животі, молочних залозах, бічних поверхнях тулуба, внутрішніх поверхнях стегон, плечах. На відміну від інших форм ожиріння, на тильній стороні кисті стоншуються шкіра та жирова клітковина. Внаслідок підвищення проникності судин виникають різні геморагічні прояви (петехії, пурпура, екхімози), симптом джгута – позитивний.

У жінок, внаслідок надлишку статевих стероїдів, спостерігається гіпертрихоз та аменорея. У дітей надлишкове оволосіння з'являється на лобі, щоках, лобку, спині та попереку. Характерний жировий горбок у ділянці потилиці. Дуже важливою діагностичною ознакою, характерною для гіперкортицизму, є наявність вираженого остеопорозу (особливо в грудному та поперековому відділі хребта, а також ребер, черепа, тазових кісток), внаслідок чого можуть виникати патологічні переломи. Діти

відстають в рості. У підлітків різко затримується статевий розвиток, у дівчат можливі явища вірилізації. Спостерігається рання поява вторинного оволошіння. Пацієнти виглядають слабкими, сутулими, ріст їх зменшується (за рахунок компресії хребців), виникає сонливість, втомлюваність, погіршується пам'ять, виникає головний біль та біль у кістках.

Серед інших симптомів гіперкортицизму найбільш важливими є підвищення артеріального тиску, зміна психічного стану пацієнта (від депресії до агресивності, різних невротичних реакцій та «стероїдних» психозів), що інколи призводить до суїцидальних спроб, порушення терморегуляції, порушення апетиту (почуття голоду вночі), полідипсія. В 10-20% випадків спостерігається розвиток стероїдного цукрового діабету або (частіше, 60-80%) – порушення толерантності до глюкози.

Надлишкова продукція кортикостероїдів призводить до затримки натрію, гіпокаліємії та гіпокаліємічного алкалозу, що, в свою чергу, призводить до розвитку електролітно-стероїдної міокардіодистрофії з виникненням мерехтіння передсердь та екстрасистолії. Внаслідок цих процесів на тлі артеріальної гіпертонії розвивається серцево-судинна недостатність, яка може призвести до смерті хворого. В першу чергу, лікар повинен точно визначити наявність у хворого гіперкортицизму, базуючись на:

- клінічній картині захворювання (характерний зовнішній вигляд, остеопороз, артеріальна гіпертензія, зміна в психічному стані хворого та ін.);
- дані гормонального обстеження (вкрай підвищений рівень кортизолу – вільного, зв'язаного та АКГГ у крові, вільного кортизолу та 17-КС, 11-ОКС, 17-ОКС в добовій сечі; результати великої дексаметазонавої проби); рівень калію, натрію, глюкози крові;
- дані УЗД (КТ, МРТ) наднирників та КТ (МРТ) головного мозку;
- ЕКГ (наявність порушення ритму, зниження чи інверсія зубця Т, зниження амплітуди QRS).

Диференційна діагностика. Клінічна картина хвороби та синдрому Іценка-Кушинга супроводжується симптомами, характерними і для багатьох інших ендокринних та неендокринних захворювань – кортикостеромі, гіпоталамічному синдромі, пубертатному диспітуїтаризмі, аліментарному та сімейно-конституційному ожирінні, ожирінні при генетично-детермінованих синдромах, гіпертонічній хворобі, депресивних станах, порушеннях менструальної та репродуктивної функції, остеопорозі різного генезу, гіпертрихозі, склерополікістозі яєчників.

У зв'язку з клінічними особливостями захворювання та невисокою частотою даного захворювання, дуже часто припускаються помилок, які

приводять до вибору некоректної тактики лікування хворого та, відповідно, до погіршення стану пацієнта. Важливим діагностичним критерієм є визначення рівня кортизолу в крові та його циркадних ритмів, рівня вільного кортизолу в сечі.

При кортикостеромі також спостерігається тривале збільшення показників добової екскреції кортикостероїдів, проте, в разі пухлини наднирникових залоз, дексаметазонова проба негативна. Слід також враховувати «короткий» анамнез за наявності пухлини, а також істотне прискорення появи точок окостеніння.

На сьогодні найоптимальнішим методом **лікування** хвороби Іценка-Кушинга залишається селективна трансфеноїдальна аденомектомія.

Показанням для проведення нейрохірургічного втручання є чітко локалізована аденома гіпофізу (на КТ або МРТ). Протипоказанням – вкрай тяжка форма хвороби Іценка-Кушинга або наявність у пацієнта важких соматичних захворювань. При чітко локалізованій пухлині гіпофізу, незалежно від її розмірів, трансфеноїдальна аденомектомія дає позитивні результати у багатьох хворих, не потребує довготривалої замісної терапії та веде до відносно швидкого відновлення гіпоталамо-гіпофізарних функцій. Аденомектомія призводить до ремісії захворювання у 70-80% випадків, у 12-20% можуть виникати рецидиви захворювання.

Проведення двобічної адреналектомії (яка використовується в останні роки рідко, але абсолютним показанням для її проведення є тяжкий перебіг захворювання та неможливість компенсувати стан іншими засобами) веде до появи у пацієнта хронічної надниркової недостатності, яка потребує пожиттєвої замісної терапії глюко- та мінералокортикоїдами. Хворі потребують нагляду ендокринолога в динаміці, їм не рекомендуються фізичні навантаження та перебування на сонці, заборонена праця в нічну зміну та в гарячих цехах, показано не менше 8 годин нічного сну.

За відсутності даних про наявність аденоми гіпофізу доцільним є проведення протонотерапії на ділянці гіпофізу, яку часто поєднують з однією адреналектомією.

Медикаментозна терапія. Застосовуються препарати, що пригнічують секрецію АКТГ (центральної дії – речовини дофамінергічної дії, антисеротонінові препарати, ГАМК-ергічні препарати) та препарати – блокатори біосинтезу стероїдних гормонів у надниркових залозах. Останні розподіляються на препарати, що блокують біосинтез кортикостероїдів та викликають деструкцію кортикальних клітин (похідні орто-парадифенілдіхлоретану), та ті, що тільки блокують синтез стероїдних гормонів (похідні аміноглютетіміду). Слід зазначити, що інгібітори стероїдогенезу призначаються відразу ж

після підтвердження діагнозу хвороби Іценка-Кушінга (як до хірургічного втручання, так і після проведення протонотерапії або хірургічного втручання).

На тлі лікування основного захворювання обов'язково проводиться симптоматична терапія: гіпотензивна (інгібітори АПФ, спіронолактон); препарати калію; цукрознижуючі препарати (в разі потреби); препарати для лікування остеопорозу: препарати, що знижують резорбцію кісткової тканини – кальцитоніни та біфосфонати (етідронат-кисдифон, памідронат, клодронат), активні форми вітаміну Д – кальтріол, препарати, які стимулюють кісткоутворення – осеїн, тридін, анаболічні стероїди; антидепресанти, седативні (в разі потреби); вітамінотерапія.

Нецукровий діабет (НД) – доволі рідкісна ендокринна патологія, яка виникає однаково часто як у жінок, так і в чоловіків, іноді має місце незначна перевага цього захворювання у чоловіків (60:40), частіше у віці 20-40 років, але може зустрічатися й у будь-якому іншому віці, в тому числі й у дітей. Вроджені форми НД виявляються у дітей з перших місяців життя.

Майже у 50% дітей та 20% дорослих виникнення нецукрового діабету пов'язане з первинною або вторинною пухлиною в області гіпоталамусу, або є наслідком хірургічного втручання з приводу пухлини. Супраселлярна пухлина гіпофізу призводить до здавлення гіпоталамусу та може стати чинником виникнення нецукрового діабету. Серед первинних пухлин гіпоталамусу найчастіше зустрічаються краніофарінгеома, менінгеома, гліома. У дорослих в 6-7% випадків виявляються метастази бронхогенного раку або раку молочної залози в область гіпоталамусу, що контролює секрецію вазопресину.

Травма центральної нервової системи є чинником виникнення нецукрового діабету в 17% випадків у дорослих та в 2% випадків – у дітей. Нецукровий діабет при переломах основи черепа та інших травмах виявляється в гострому періоді й у 50% випадків симптоми зникають протягом 7-14 діб.

В інших випадках нецукровий діабет залишається на тривалий час і, як правило, проходить в своєму розвитку три фази: 1) раптове виникнення поліурії, яка триває від кількох годин до 5-6 діб; 2) період антидіурезу, що триває від кількох годин до 7-12 діб (пов'язаний із вивільненням вазопресину з ушкоджених аксонів гіпоталамо-гіпофізарного тракту); 3) постійний нецукровий діабет.

Нецукровий діабет, зумовлений порушенням гіпоталамо-гіпофізарної системи, зазвичай розвивається відразу, або протягом 2-4 тижнів після дії патогенетичного фактору (травма, гостра інфекція тощо). При хронічній інфекції захворювання може розвинутиися протягом 1-2

років.

Вазопресинрезистентний нецукровий діабет – сімейна форма захворювання, зчеплена зі статтю; успадковується за материнською лінією та спостерігається тільки у хлопчиків. Вазопресин при цьому виробляється в достатній кількості, але нирки не реагують на підвищення рівня гормону в крові. Патогенез нефрогенного нецукрового діабету пов'язаний із патологією рецепторів до вазопресину.

Важкість перебігу нецукрового діабету залежить від ступеня недостатності вазопресину. Початок захворювання зазвичай гострий. Основні клінічні ознаки захворювання такі: сильна спрага, часте сечовипускання, нічне нетримання сечі, загальна слабкість, головний біль, поганий апетит. Хворий може випити за добу 10 л рідини й більше. Слід зазначити, що при поліурії питома вага сечі зазвичай не перевищує 1000-1005. Відносна густина сечі протягом доби практично не змінюється. При обмеженні вживання рідини розвивається виражена дегідратація організму. Шкіра та слизові оболонки дуже сухі, потовиділення немає навіть тоді, коли втрата рідини з сечею компенсована питтям. У зв'язку зі зниженням слиновиділення, хворі відчувають постійну сухість у роті. Апетит також знижений, що веде до хронічного недоїдання, у дітей може виникнути затримка фізичного та статевого розвитку. Хворі скаржаться на частий біль у суглобах, спостерігається схильність до запорів, порушується діяльність травної системи, виникає гіпоацидний гастрит, коліт, порушується жовчоутворення. Шлунок нерідко розтягується та опускається (водне перевантаження). Якщо захворювання довгий час погано компенсоване, виникає розширення сечового міхура, сечоводів та мисок нирок.

Хворі схильні до зниження артеріального тиску. Маса тіла знижена. Дуже рідко спостерігається збільшення маси тіла, пов'язане з гіпоталамічною поліфагією. В міру зростання симптомів дегідратації з'являються різка слабкість, тахікардія, гіпотензія, колапс, виникає головний біль, нудота, блювання, лихоманка, судоми, психомоторне збудження. В крові фіксується згущення, підвищуються рівні натрію, еритроцитів, гемоглобіну, залишкового азоту. Навіть при дуже суворій дегідратації поліурія залишається, концентрація сечі та її осмолярність практично не підвищуються. Тяжка поліурія (20-40 л на добу) може призвести до перевантаження нирок, тоді до центральної форми нецукрового діабету може приєднатися нефрогенна.

Можуть спостерігатися порушення менструальної та репродуктивної функцій, у чоловіків знижуються лібідо та потенція. Летальні випадки зазвичай пов'язані з судомами та коматозним станом.

Діагностика нецукрового діабету ґрунтується на клінічній картині

(поліурія, полідипсія, низька питома вага сечі). Виявляють гіперосмолярність плазми (понад 290 мосм/л), гіпоосмолярність сечі (менш ніж 300 мосм/л), низьку відносну щільність сечі (1000-1010).

Для визначення причини захворювання ретельно вивчають анамнез, проводять неврологічне, офтальмологічне, рентгенологічне обстеження, КТ або МРТ головного мозку.

Диференційна діагностика.

Нецукровий діабет необхідно диференціювати з цукровим діабетом, нирковою патологією, психогенною полідипсією та ін. НД центрального генезу необхідно диференціювати з наступними захворюваннями: психогенна полідипсія, нефрогенний нецукровий діабет (резистентність до вазопресину), ниркова недостатність (поліурична стадія), цукровий діабет, первинний гіперальдостеронізм, гіперпаратиреоз.

З метою диференційної діагностики центральної та нефрогенної форм нецукрового діабету використовують пробу з обмеженням рідини (проба з сухоїдінням).

Методика проведення проби з обмеженням рідини.

У хворого після нічного голодування визначають масу тіла, рівні натрію, азоту сечовини в крові, питому щільність сечі та вміст натрію в сечі, після чого хворий припиняє приймати рідину. Зазвичай тест триває від 6-8 годин (у дітей молодшого віку та при значній поліурії) до 24 годин, залежно від того, як хворий переносить пробу. Кожну годину вимірюють масу тіла хворого, рівень натрію в крові, об'єм та питому щільність сечі. Проведення проби припиняють, якщо відбувається зниження маси тіла хворого на 5% та при рівні натрію більше 3,0 ммоль/л. Це підтверджує наявність нецукрового діабету внаслідок відсутності АДГ. В нормі або при психогенній полідипсії при проведенні тесту відбувається зменшення об'єму виділеної сечі, немає підвищення натрію в крові, не спостерігається зменшення маси тіла.

Визначення рівня вазопресину сприяє диференційній діагностиці центральної та нефрогенної форм нецукрового діабету. При центральній (гіпоталамічній) формі захворювання рівень вазопресину в крові значно знижений і його вміст практично не змінюється при проведенні тесту з обмеженням рідини або під час інфузії 5% гіпертонічного розчину хлориду натрію; в той же час при нефрогенному нецукровому діабеті рівень вазопресину значно перевищує норму (2,0-2,5 пг/мл) та значно підвищується (до 15-17 пг/мл) у відповідь на введення 5% гіпертонічного розчину або у відповідь на дегідратацію. При хронічній нирковій недостатності (поліурична стадія) питома вага сечі становить 1009-1010 при діурезі не більше 3-4 л. Спостерігається підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові, альбуміурія й патологічний осад у сечі.

При первинному гіперальдостеронізмі спостерігається стабільна артеріальна гіпертензія, брадикардія, порушення атріовентрикулярної провідності, аритмії серця, гіпокаліємія, гіпернатріємія, гіпонатрійурія, гіперкалійурія. Діурез менший, а питома вага сечі вища, ніж при нецукровому діабеті. Поліурія з перевагою нічного діурезу над денним. На КТ – ознаки збільшення одного чи обох надниркових залоз.

Виражена спрага та поліурія спостерігаються при гіперпаратиреозі, що пов'язано з надлишком кальцію в крові, який блокує дію АДГ на ниркові каналці. У цьому разі важливим є визначення підвищеного рівня паратгормону в крові (5-8 мг/м л і більше). Спостерігається гіперкальціємія, лужна реакція сечі, протеїнурія, циліндурія, мікрогематурія, нефрокалькульоз та нефрокальциноз.

Головним в лікуванні центральної та ідіопатичної форм нецукрового діабету є призначення замісної терапії препаратами вазопресину (Мінірин (пігулки)). Десмопресин в пігулках (Мінірин) містить в одній таблетці 100 або 200 мкг. Добова доза становить від 1 до 4 пігулок, які приймають за 30-40 хвилин до їжі або через 2 години після їжі. Така форма десмопресину містить дозу діючої речовини в 10 разів вищу, тому що відбувається її часткове руйнування під впливом пептидаз в шлунково-кишковому тракті. Лікування починається з мінімальних доз, із поступовим підвищенням дози препарату залежно від клінічних проявів захворювання (вираженість спраги, показники діурезу, питома щільність сечі). Розчинна форма препарату застосовується інтраназально у вигляді крапель. На добу необхідно 2-8 крапель (10-40 мкг).

Перед початком терапії десмопресином пацієнту слід припинити прийом інших препаратів, щоб визначити початковий рівень поліурії для встановлення дози та тривалості реакції на препарат. Зміни у слизовій оболонці носа (риніт, набряк тощо) можуть спричиняти порушення абсорбції, тому в таких випадках призначати десмопресин інтраназально не слід.

Під час лікування НД слід використовувати найменші ефективні дози. Ефективне дозування необхідно періодично визначати під контролем об'єму та осмолярності сечі, а у деяких випадках – осмолярності плазми.

Лікування нефрогенної форми НД залишається доволі складною проблемою, тому що відновити чутливість нирок до вазопресину дуже важко. Є спроби відновити чутливість до АДГ за допомогою тіазидових діуретиків, калійзберігаючих препаратів, нестероїдних протизапальних засобів, препаратів літію, диметилхортетрацикліну.

Гіперпролактинемія — це найпоширеніша ендокринна патологія гіпоталамо-гіпофізарної системи. У жінок вона трапляється частіше, ніж у

чоловіків. Клінічними симптомами гіперпролактинемії є аменорея, непліддя, галакторея у жінок, зниження лібідо і імпотенція у чоловіків. Як звичайно, причиною гіперпролактинемії є пролактиносекретуюча аденома гіпофіза (пролактинома), ідіопатична гіперпролактинемія або приймання медикаментів, які порушують біоамінергічну активність, переважно пролактиноінгібіторну дію дофаміну. Інші, менш часті причини, це первинний гіпотироїдизм, гіпоталамічні або гіпофізарні пухлини, які не декретують пролактин і викликають компресію гіпофіза.

Це певний стан організму, при якому виявляється занадто інтенсивне продукування пролактину. Відповідно, його рівень в крові значно підвищується. Це захворювання більш часто проявляється у жінок, проте зустрічається воно і в чоловіків. Найбільш часто гіперпролактинемія діагностується у жінок, вік яких становить від 25 до 40 років.

Пролактин стимулює вироблення молочива при початку годування грудьми, а пізніше сприяє його перетворенню в зріле молоко. Пролактин також безпосередньо впливає на ріст молочних залоз, а також на збільшення кількості проток і часточок. Дія цього гормону на жіночий організм проявляється подовженням існування жовтого тіла яєчників і гальмуванням процесу овуляції. Якщо цей механізм залишається в нормі, то пролактин сприяє запобіганню вагітності і відсутності менструацій під час грудного вигодовування. Однак патологічно підвищений вміст пролактину в організмі жінки загрожує проявом фригідності, аноргазмії і непліддя.

Крім описаних вище функцій пролактин відповідає за регуляцію водно-сольового обміну в організмі людини: нирки під його впливом повільніше виводять воду і сіль.

Фахівці виділяють багато різних причин, в підсумку призводять до розвитку гіперпролактинемії. Прийнято розрізняти фізіологічну і патологічну форми захворювання. У здорових жінок підвищення рівня пролактину в організмі відбувається під впливом деяких фізіологічних факторів. Наприклад, вміст пролактину може підвищитися в період сну, в процесі грудного вигодовування, внаслідок сильного стресу або серйозних фізичних навантажень, під час статевого контакту, при вагітності та в період після народження дитини.

Патологічну гіперпролактинемію, у свою чергу, підрозділяють на органічну і функціональну. Розвиток органічної форми недуги відбувається внаслідок появи пухлин гіпофіза – так званих мікропролактином і макропролактином. Такі пухлини є доброякісними, однак вони посилено виробляють пролактин. На підвищення рівня пролактину можуть вплинути також деякі медикаментозні препарати, які призначаються у великих дозах. Подібна дія характерна для

антидепресантів, нейролептиків, препаратів з гіпотензивним ефектом, естрогенів, простагландинів, пероральних контрацептивів.

Клінічна картина. Якщо у жінки розвивається гіперпролактинемія, симптоми даного стану проявляються затримкою менструації, її повною відсутністю або недостатністю другої фази місячного циклу. Може порушитися цикл овуляції, при цьому періодично з молочних залоз виділяється молозиво або молоко. Крім описаних проявів, при гіперпролактинемії у жінок іноді спостерігається збільшення розмірів молочних залоз, а також розвиток аденом або кіст молочних залоз. З часом ці доброякісні утворення можуть переродитися в рак грудей.

У той же час підвищена кількість пролактину в організмі чоловіка впливає на утворення тестостерону, його вміст у крові знижується, що призводить до зниження лібідо, тобто інтерес до сексуального життя. Внаслідок прогресування захворювання у чоловіків спостерігається пригнічення дозрівання сперматозоїдів в яєчках, іноді можливий прояв гінекомастії, а також галактореї. Пізніше у чоловіка може розвинутися імпотенція, а також непліддя. Приблизно у половини всіх пацієнтів з гіперпролактинемією відзначається ожиріння, у третини - зменшення щільності кісток та остеопороз.

Отже, симптоми гіперпролактинемії повинні стати приводом для негайного звернення до фахівця для представників обох статей.

Діагностика гіперпролактинемії. *Найбільш важливим методом в процесі обстеження хворих з підозрою на гіперпролактинемію є гормональне обстеження, при якому можливе точне визначення вмісту пролактину в крові. Одноразове підвищення пролактину може не свідчити про розвиток в організмі жінки патологічного стану.*

У процесі діагностики органічної гіперпролактинемії проводиться обстеження області гіпофіза. Для цього використовується метод краніографії – проведення рентгенівського знімка черепа у двох проекціях. Крім того, інформативними і точними методами обстеження в даному випадку є комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія.

Лікування ідіопатичної гіперпролактинемії полягає у призначенні медикаментозних препаратів, лікування аденоми може бути медикаментозне, променеве та хірургічне.

Препаратами вибору тривалий час були агоністи дофаміну, які не лише інгібують синтез та секрецію пролактину, але і пригнічують синтез клітинної ДНК та пригнічують ріст пухлин (бромокриптин). Препарати цього покоління мають короткий час напіввиведення та багато побічних ефектів, зокрема зниження АТ, запаморочення, головні болі. Останнім часом використовується новий потужний похідний ерготалу, який селективно зв'язується з дофаміновими рецепторами D₂, володіє пролонгованою дією

(дозволяє використовувати 2 рази на тиждень), та мінімальною кількістю побічних ефектів - Каберголін (Достінекс). У дослідженнях при застосуванні каберголіну достовірно зменшуються розміри пролактиному.

ГІПОПІТУЇТАРИЗМ — захворювання, в основі якого лежить дифузне ураження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки з випадінням всіх чи деяких тропних функцій гіпофіза і недостатністю периферичних ендокринних залоз. може проявлятися затримкою росту (нанізм), порушенням жирового обміну — ожирінням, або різким виснаженням (кахексією), недорозвиненням статевих органів.

Патогенез: Зниження або повна відсутність продукції аденогіпофізарних тропних гормонів, призводить до вторинної гіпофункції надниркових, щитоподібної та статевих залоз. У жінок при гіпопітуїтаризмі припиняються менструації, атрофуються матка, яєчники, молочні залози; у чоловіків атрофуються яєчка, статевий член. Характерні фізична і психічна млявість, часті запаморочення, шум у вухах, головні болі, сонливість, швидка стомлюваність, пониження основного обміну речовин. При гіпофункції надниркових залоз розвивається вторинна надниркова недостатність (білий аддісонізм): зниження артеріального тиску, порушення функції серцево-судинної системи і дихання, порушення водно-сольового обміну. При цьому схуднення, аденамія, безсилля, слабкість, щитовидної залози, соматотропного гормону, кори надниркових і статевих залоз. Гіпопітуїтаризм можуть викликати: інфекційні та токсичні ураження гіпофізу, черепно-мозкові травми, пухлинні та інші тяжкі ураження мозку (хв. Сіммондса), масивна післяпологова кровотеча (хв. Шихана), аутоімунні і системно-судинні ураження мозку.

Патогенез: В залежності від того, функції яких тропних гормонів випадають, такі симптоми будуть переважати у клінічній симптоматиці. Тоді, коли випадають функції всіх тропних гормонів гіпофіза розвивається пангіпопітуїтаризм з найважчими клінічними проявами.

При випадінні тропних статевих гормонів розвиваються синдром вторинного гіпогонадизму зі скаргами на порушення менструального циклу, аменорею, втрату статевого потягу, імпотенцію. У пацієнток діагностується атрофія молочних залоз, гіпотрофія зовнішніх і внутрішніх статевих органів, відсутність волосся на лобку, аксілярних впадинах, у чоловіків на бороді. При додатковому дослідженні УЗД діагностується атрофія матки, яєчників, передміхурової залози, у спермограмі – олігоазоспермія, лабораторно - зниження рівня естрогенів та андрогенів.

Зниження тиротропної функції гіпофіза проявляється синдромом вторинного гіпотиреозу зі скаргами на мерзлякуватість, набряки, сонливість, погіршення пам'яті, закрепи. У таких пацієнтів суха з жовтуватим відтінком шкіри, гіперкератозами, набряками, брадикардією,

кахексією (при х-бі Сіммондса), при УЗ дослідженні - зменшення щитоподібної залози в об'ємі, а також зниження рівня ТТГ, гормонів Т4, Т3.

Синдром вторинного гіпокортицизму проявляється скаргами на слабкість, адинамію, апатію, гіпотермію, зниження апетиту, нудота, похудіння, вираженою сухістю шкіри, зниження маси тіла, гіпотензією. Лабораторно виявляють зниження рівня кортикотропіну, кортизолу і його метаболітів.

Патогенетичне лікування гіпопітуїтарного синдрому полягає у замісній гормональній терапії в адекватних дозах гормонами наднирникових залоз – кортизон, преднізолон, кортинеф; щитоподібної залози – тироксин; статевих залоз – естрогени, прогестини, андрогени. Симптоматичне лікування включає вітаміни (гр) А, Е і В, препарати цинку, анаболічні стероїди.

Синдром Клайнфельтера це найбільш поширене захворювання статевих хромосом у чоловіків і другий найбільш поширений розлад, викликаний наявністю додаткових хромосом. Це порушення виникає приблизно у 1 чоловіка з 1000. Захворювання входить до числа хромосомних хвороб, а саме до аномалій статевих хромосом. Каріотип при даному синдромі – 47, XXУ (можливі випадки з наявністю ще більшого числа Х-хромосом). Захворювання зустрічається з частотою 1 на 500 новонароджених хлопчиків.

Наявність зайвої (або зайвих) Х-хромосом, що спричинене нерозходженням їх при гаметогенезі, сприяє гіалінозу сімейних канальців з подальшою азоспермією при нормальному розвитку чоловічих геніталій і вторинних статевих ознак. У хворих при різко зниженому сперматогенезі підвищується активність гонадотропних гормонів, що сприяє збільшенню кількості клітин Лейдіга, які, крім андрогенів, сприяють утворенню значної кількості жіночих статевих гормонів, що зумовлює гінекомастію хлопчиків.

Хворі з синдромом Клайнфельтера мають високий зріст, довгі кінцівки, слабо розвинені м'язи. Зовнішні статеві органи в них розвинені за чоловічим типом, але яєчка маленькі й дуже щільні. Постійною ознакою в подальшому є неплодність, лише в деяких випадках може визначатися сперматогенез. У період статевого розвитку частим симптомом є двобічна гінекомастія, жіночий тип оволосіння і відкладення підшкірної жирової клітковини за жіночим типом.

Більш важкі наслідки цього захворювання пов'язані з підвищеним ризиком виникнення ракових пухлин статевих клітин, чоловічого раку молочної залози та остеопорозу, тобто підвищується ймовірність виникнення тих хвороб, які більше характерні для жінок Крім того, згідно

з медичними дослідженнями синдрому Клайнфельтера, він є пов'язаний також з іншими розладами, як хвороби легенів, варикозне розширення вен, цукровий діабет і ревматоїдний артрит.

Лікування остаточно не розроблене. Уражені цим розладом чоловіки майже завжди безплідні, хоча при використанні новітніх репродуктивних технологій, іноді ситуацію вдається виправити. Хворим з нормальним розвитком інтелекту і правильною поведінкою в період статевого розвитку проводять лікування андрогенами. Гінекомастія часто лікується хірургічним шляхом.

Синдром Шершевського-Тернера. Захворювання пов'язане з аномалією кількості статевих хромосом. Зустрічається з частотою 1: 2500 осіб жіночої статі. Каріотип – 45, X0. В основі захворювання має місце патологічний набір хромосом з дефіцитом однієї X-хромосоми. У низці випадків спостерігаються лише морфологічні зміни в X-хромосомах при нормальній їх кількості.

Захворювання характеризується вираженим статевим інфантилізмом, низькорослістю, cubitus valgus, утворенням типових складок на бічних поверхнях шії. Низькорослість хворих помірна, у них широка грудна клітка і велика відстань між сосками. Ріст дітей значно уповільнений, кінцевий зріст рідко перевищує 135 см, але низькорослість менша, ніж при гіпофізарному нанізмі. У хворих можливі такі аномалії розвитку, як деформації вушних раковин і їх низьке розташування, зменшена нижня щелепа, епікантус (третя повіка), полідактилія, синдактилія та ін. Досить часто при цьому синдромі є вади розвитку внутрішніх органів: коарктація аорти, відкрита артеріальна протока, декстракардія, аномалії нирок. Розумовий розвиток переважно нормальний.

Диференціальну діагностику в нетипових випадках хвороби необхідно проводити з ювенільною мікседемою, гіпофізарним нанізмом.

Лікування симптоматичне. Призначають анаболічні гормони для стимуляції росту, а при досягненні віку 13-14 років – естрогени. При значно виражених шийних складках показана пластична операція.

Ожирінням називають надлишкове відкладення жиру в організмі, що супроводжується глибокими метаболічними, нейроендокринними змінами, порушенням функції органів та систем, частота ожиріння у дітей становить 5-9 %: у дошкولات - 12 %, на першому році життя - 13 %. Частіше зустрічається у дівчаток.

Етіопатогенез. Причиною ожиріння у дітей є енергетичний дисбаланс: нераціональне надмірне харчування, наявність у раціоні великої кількості легко засвоюваних вуглеводів, рафінованих продуктів, принаймні вживання висококалорійної їжі в другій половині дня, зниження

витрат енергії.

Провокуючими факторами можуть бути спадково обумовлена будова жирової тканини (підвищена кількість адипозитів), природжена підвищена активність ферментів ліпогенезу, захворювання ендокринної системи гіперінсулінізм, гіпотиреоз, гіперкортицизм, гіпогонадізм. До реалізації спадкової схильності призводять зовнішні фактори (переїдання, примусове годування, гіподинамія). Патогенез ожиріння залежить від його причини.

При **екзогенно-конституційній формі** надлишок вуглеводів спричинює гіперінсулінізм. Інсулін, що є головним ліпогенетичним гормоном, сприяє синтезу тригліцеридів у жировій тканині, а також має анаболічний ефект (прискорення росту, диференціація кісткової тканини). Надлишкове накопичення жиру призводить до зміни функції гіпоталамуса - підвищення секреції АКТГ і гіперкортицизму, порушення чутливості вентромедіальних і вентролатеральних ядер до сигналів голоду та ситості, перебудови функції інших ендокринних залоз, центрів терморегуляції, регуляції АТ тощо. Таким чином, тривалий перебіг ожиріння призводить до розвитку вторинного дієнцфального синдрому, який, в свою чергу, сприяє прогресуванню ожиріння.

Дієнцфальне, чи гіпоталамічне, ожиріння виникає внаслідок первинного функціонального чи органічного дисбалансу вентромедіальних ядер гіпоталамуса при травмі (в тому числі пологів), пухлині, базальному менінгіті, енцефаліті, наркозі, гіпоксії ЦНС. Булімія, що розвивається при цьому, призводить до гіперінсулінізму й ожиріння. Вторинне ожиріння при ендокринних захворюваннях може виникнути внаслідок ендогенної чи екзогенної гіперінсуліномії (інсулома, гіперкортицизм, хронічне передозування інсуліну при цукровому діабеті), недостатності гормонів, що посилюють ліполіз (гіпотиреоз, гіпопітуїтризм, гіпогонадізм).

Клініка. У походженні конституційно-екзогенного ожиріння (КЕО) вирішального значення надають спадковому фактору. Проста форма характеризується перевищенням маси тіла не більше 50 %, рівномірним розподілом жиру, задовільним самопочуттям, незначними скаргами у деяких хворих: втомлюваність, м'якість, запаморочення, спрага, пітливість. Порушення вегетативної та серцево-судинної системи мають функціональний характер.

Проста форма легко піддається лікуванню дієтою, що в 100 % дає позитивний ефект. Перехідна форма супроводжується появою непостійних і помірно виражених симптомів: нестійка гіпертонія, пітливість, головний біль, знервованість, запаморочення, спрага, мармуровість шкіри, піодермія, фурункульоз, посилена пігментація складок шкіри.

Дієнцефальне ожиріння звичайно діагностується в 5-6-річному віці і може бути наслідком органічних і функціональних ушкоджень гіпоталамічних центрів. Відзначається при ускладненому перебігу перинатального періоду (внутрішньоутробна гіпоксія, асфіксія, внутрішньочерепна пологова травма, неонатальна гіпоглікемія). Спадковість може бути обтяжена. Дієнцефальне ожиріння може розвиватися в будь-якому віці через кілька місяців після черепно-мозкової травми, інфекції ЦНС, внаслідок пухлини.

Для дієнцефального ожиріння характерна поява на шкірі живота, молочних залоз, стегон смуг розтягу. Шкіра ціанотична з мармуровістю, фолікульозом на зовнішній поверхні стегон, плечей, сідницях, гіперпігментація на шиї, у пахових складках. Відмічається лабільність пульсу, АТ підвищений, часто асиметричний, спостерігається порушення терморегуляції. Хворі скаржаться на головний біль, млявість, сонливість, біль у серці, задишку при фізичному навантаженні. Можливі затримка або прискорення росту і статевого розвитку, порушення функції статевих залоз. Варіантом дієнцефального ожиріння є пубертатний диспітуїтризм. Передують ангіни, загострення хронічного тонзиліту, кір, скарлатина та інші інфекції.

Непокоїть головний біль, втомлюваність, запаморочення, погіршується пам'ять, знижується успішність. Порушується менструальний цикл. Дієнцефальне ожиріння без лікування завжди прогресує. Церебральне ожиріння характеризується тими ж симптомами, що й дієнцефальне, і тяжкою неврологічною патологією. Рідкісні форми ожиріння обумовлені вродженим дефектом гіпоталамуса синдром Прадера - Віллі: ожиріння з раннього віку, м'язова гіпотонія в перші роки життя, олігофренія, гіпогонадізм, інсулінозалежний цукровий діабет. Синдром Лоуренса - Муна - Барде - Бідла: ожиріння, олігофренія, полідактилія, гіпогонадізм, пігментний ретиніт, нецукровий діабет, ниркова недостатність, або ж синдром Баракера - Сімондса - нерівномірне ожиріння.

Діагностика. Під час лабораторного дослідження у хворих на ожиріння виявляються: гіперліпідемія, гіперхолістеринемія, гіперінсулінемія, помірне підвищення АКТГ, кортизону в крові. Іноді відзначаються порушення толерантності до вуглеводів або ІЗЦД.

Ускладнення ожиріння найбільш вірогідні у підлітків і дорослих, що захворіли в дитинстві. Це частіше атеросклероз, який призводить до захворювань серцево-судинної системи, міокардіодистрофія, гіпертонія, жовчнокам'яна хвороба, інсуліно-незалежний цукровий діабет, порушення опорно-рухового апарату, м'язова атрофія, порушення функції нирок, репродуктивної системи, безпліддя. Обов'язковим для всіх хворих є:

оцінка стану вуглеводного обміну, включаючи тест на толерантність до глюкози; краніографія, дослідження очного дна і поля зору через можливу пухлину як причину ожиріння.

Для уточнення характеру уражень ЦНС рекомендується ЕЕГ і постановка дієнцефальних проб (термографія, рефлекс Щербана та ін.). Для диференційного діагнозу з синдромом Іценка - Кушінга потрібно визначити екскрецію 17-ОКС з сечею, рівня і добового ритму АКГГ і кортизону в крові, а для виключення гіпогонадізму - 17-ОКС, гонадотропінів, тестостерону.

Лікування ожиріння має бути комплексним. Головним методом лікування є дієтотерапія. На початку лікування призначають фізіологічну дієту, що відповідає віку дитини. Потім переводять на дієту з обмеженням калорійності на 20-30 % при ожирінні I – II ступеня, при III IV ступені - на 45-50 %. Зниження калорійності їжі відбувається за рахунок обмеження легкозасвоюваних вуглеводів і меншою мірою - жирів. Призначають вітаміни, особливо жиророзчинні, інколи слабкі сечогінні засоби. Велике значення мають лікувальна фізкультура, руховий режим.

При дієнцефальному ожирінні лікування складається з протизапальної, десенсибілізуючої, дегідратаційної, розсмоктувальної і вітамініотерапії. Необхідна санація осередків інфекції.

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ — це комплекс взаємопов'язаних порушень вуглеводного і жирового обміну, а також порушень регуляції артеріального тиску і функцій ендотелію, обумовлений зниженням чутливості тканин до інсуліну (інсулінорезистентність).

Ожиріння часто поєднується з такими захворюваннями, як цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу), артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія, ішемічна хвороба серця (ІХС). Відомо також, що ожиріння нерідко супроводжують інсулінорезистентність і гіперінсулінемія. Частота і тяжкість пов'язаних з ожирінням порушень і захворювань залежать не тільки від ступеня ожиріння (з ІМТ), а й особливостей відкладення жирової тканини в організмі. Андроїдне ожиріння частіше, ніж гіноїдне поєднується з ЦД, ІХС, подагрою, тим самим підкресливши значення топографії жирової тканини в організмі у розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням. Надмірне накопичення абдомінальної жирової тканини, як правило, супроводжується метаболічними порушеннями і значною мірою збільшує ризик розвитку АГ, ЦД 2 типу, атеросклеротичних захворювань. Різноманітні поєднання метаболічних порушень і захворювань при ожирінні описувалися під різними назвами - метаболічний трисиндром, поліметаболічний синдром, синдром “достатку”.

Патогенез. Відповідно до сучасних уявлень, основа всіх проявів

метаболического синдрома первинна інсулінорезистентність та супутня системна гіперінсулінемія. Гіперінсулінемія, з одного боку, є компенсаторною, тобто необхідною для подолання інсулінорезистентності і підтримки нормального транспорту глюкози в клітини, з іншого патологічної, що сприяє виникненню і розвитку метаболічних, гемодинамічних і органних порушень, що призводять в остаточному підсумку до розвитку ЦД 2 типу, ІХС та інших проявів атеросклерозу. Це доведено великою кількістю експериментальних і клінічних досліджень.

Важливу роль у розвитку та прогресуванні інсулінорезистентності та пов'язаних з нею метаболічних розладів грає жирова тканина абдомінальної області, нейрогормональні порушення, супутні абдомінальне ожиріння, підвищена активність симпатичної нервової системи.

У розвитку АГ при синдромі інсулінорезистентності (ІР) провідне значення має комплексний вплив гіперінсулінемії та супутніх метаболічних розладів. До основних ланок патогенезу АГ при МС належать:

- збільшення реабсорбції натрію в нефронах під дією інсуліну і затримка цього електроліту в організмі;
- стимуляція інсуліном симпатичної нервової системи (СНС);
- зростання концентрації внутрішньоклітинного кальцію внаслідок виходу з-під контролю інсуліну кальцій-АТФ-азного насоса, що виконує найважливішу функцію в підтримуванні оптимального рівня зазначеного іону всередині гладеньких м'язових клітин;
- звуження просвіту артеріол у результаті проліферації гладеньких м'язових клітин судинних стінок під впливом інсуліну.

Для МС характерні не тільки підвищення АТ, особливо вночі, але і його варіабельність протягом доби. Спостерігається навантаження міокарда тиском, порушується двофазний циркадний ритм коливання АТ. Оскільки у більшості (66,7%) пацієнтів з МС виявляється недостатнє зниження АТ вночі і висока його варіабельність, слід вважати цю групу потенційно небезпечною щодо виникнення фатальних серцево-судинних ускладнень, навіть порівняно з хворими на есенціальну АГ.

Особливостями гіпертонічного серця при МС є розвиток надмірної гіпертрофії лівого шлуночка, неадекватної рівню АТ, а також діастолічної дисфункції міокарда, розвиток на пізніх стадіях пароксизмальної миготливої аритмії.

Схема обстеження хворих на стадії доклінічних проявів включає:

- виявлення спадкової схильності до ожиріння, ЦД, ІХС, АГ;

- соціальний анамнез (особливості способу життя, харчові звички);
- антропометричні вимірювання (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), ОТ/ОС);
- моніторинг АТ;
- електрокардіографічне обстеження;
- визначення біохімічних показників: рівнів три-гліцеридів (ТГ), загального холестерину (ХС), ХС ЛПВЩ, холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), аполіпопротеїну В у плазмі крові;
- визначення глюкози крові натще, інсуліну крові натще, за показаннями — проведення глюкозо-толерантного тесту. Найточніші показники, які можна використовувати при такому обстеженні:
- окружність талії як маркер абдомінально-вісцерального ожиріння;
- рівень тригліцеридів як показник, що корелює з наявністю дрібних щільних частинок ЛПНЩ;
- рівень АпоВ як показник атерогенних ліпопротеїдів (за відсутності можливості його визначення обчислюється коефіцієнт атерогенності — співвідношення ХСЛПНЩ/ХСЛПВЩ);
- рівень інсуліну натще як показник ІР.

При наявності пізніх проявів МС, таких як порушення толерантності до глюкози (ПТГ) або ЦД 2 типу, діагноз МС встановлюють, якщо наявні дві із нижченаведених ознак МС:

- ОТ/ОС у чоловіків $>0,9$; у жінок $>0,85$;
- АТ $>160/90$ мм рт. ст.;
- ТГ $>1,7$ ммоль/л;
- мікроальбумінурія >20 мг на добу;
- ХС ЛПВЩ $<0,9$ ммоль/л у чоловіків і $<1,0$ ммоль/л — у жінок.

Основна мета лікування хворих з МС — максимальне зниження загального ризику серцево-судинної захворюваності і летальності.

Тому інсулінорезистентним особам, незалежно від наявності чи відсутності в них виражених клінічних проявів, слід обов'язково проводити профілактичні або лікувальні заходи.

Щоб зменшити ІР і гіперінсулінемію та компенсувати порушення ліпідного і вуглеводного обміну, при лікуванні хворих з МС активно застосовується медикаментозна терапія, яка здатна впливати на ІР. Це

насамперед метформін, що випускається в таблетках по 500 і 850 мг.

Метформін знижує підвищений рівень глюкози в крові незалежно від функціональної здатності β -клітин підшлункової залози, що робить можливим зниження IP та усунення гіперінсулінемії. Важливим є те, що метформін володіє не гіпо-глікемічним, а антигіперглікемічним впливом, що дозволяє запобігти виникненню гіперінсулінемії.

Рекомендації загального характеру: модифікація способу життя (низькокалорійна дієта, підвищення фізичної активності).

Антигіпертензивна терапія:

- інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл, лізиноприл); сартани (лосартан, ірбесартан, кандесартан); β_1 -адреноблокатори (метопролол, атенолол, небіволол), але їх треба застосовувати з обережністю за наявності діабетичної вегетативної нейропатії; антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем, фелодипін); за необхідності можливе призначення низьких доз тiazидних діуретиків, але перевагу слід віддати індапаміду або амілориду чи спіронолактону.

Корекція ожиріння:

- метформін; орлістат.

Гіполіпідемічна терапія:

- статини (симвастатин, ловастатин, флувастатин), яким надається перевага за наявності в анамнезі коронарних або церебральних подій; фібрати (гемфіброзил, безафібрат, фенофібрат). Усунення гіперглікемії, корекція інсулінорезистентності: метформін; тiazолідиндіони; акарбоза.

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття:

Задачі ($\alpha=2$)

Задача 1.

Хворий звернувся до ендокринолога зі скаргами на частий головний біль, зниження зору, періодичну спрагу, сухість в роті, збільшення розміру вугтя з 42 до 45 розміру. Хворіє протягом 1 року, коли зауважив збільшення нижніх кінцівок. Об'єктивно: конституція гіперстенічна, ріст 186 см, вага 106 кг, обличчя масивне з вираженою нижньою щелепою, діастема між зубами, ящик великий, голос низький. Верхні та нижні кінцівки непропорційно збільшені по відношенню до тулуба, АТ- 150/95 мм рт ст., пульс 66 уд на 1 хв. Глікемія натще 6,7 ммоль/л, холестерин 5,8 мг/дл.

1. Який діагноз можна запідозрити у даного пацієнта?

2. Які лабораторні дослідження слід провести для підтвердження діагнозу?
3. Ваша лікувальна тактика?

Задача 2.

Хворий звернувся зі скаргами на похудіння, посилену спрагу, сухість в роті, посилене сечовиділення, загальну слабкість, головні болі. Захворювання зв'язує з перенесеною автомобільною аварією 6 місяців тому, після чого почав зауважувати вищеописані скарги. Об'єктивно: конституція астенична, шкіра виражено суха, тургор дещо знижений. АТ - 115?) мм рт ст., пульс 88 уд на 1 хв. Добовий діурез 8 л. Глікемія – 4,8 ммоль/л, цукор сечі 0%, ацетон – 0.

1. Яку патологію можна запідозрити у пацієнта?
2. Які лікарські препарати слід призначити?

Задача 3.

Пацієнтка, 35 років скаржиться на поправку у вазі на 20-25 кг за останні 2-3 роки, порушення оваріально-менструального циклу, посилення росту волосся на обличчі, часті підйоми АТ до 180/100 мм рт ст., головні болі, зниження зору, періодичну спрагу, сухість в роті, затерпання нижніх кінцівок. Об'єктивно: конституція гіперстенічна, ріст 165 вага 110 кг, надмірне відкладання жиру в ділянці обличчя, шиї та тулуба. Обличчя кругле ціанотичне, з ділянками гіпертрихозу. На шкірі гнійничкові висипання, на стегнах, бокових поверхнях тулуба різнокаліберні стрії бордового кольору. Глікемія 8,8 ммоль/л. Цукор сечі 1%.

1. Що є найбільш вірогідним діагнозом?
2. Які додаткові дослідження слід провести для того, щоб підтвердити діагноз?

Навчально-методична література:

1. Ендокринологія: підручник (П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко та ін.) За ред. професора П.М. Боднара, - Вид. 4, перероб. та доп. – Вінниця. Нова Книга, 2017. – 449с.
2. Эндокринология. (электронное издание): Учебник для студентов на русском языке.(П.Н. Боднар, Г.П.Михальчишин,Ю.И. Комиссаренко, А.М.Приступки др.) Под ред.: проф. П.Н.Боднара. Изд. второе перераб. и дополн.– Винница. Нова Книга, 2015. – 496с.
3. Клиническая эндокринология: учебник // под. ред. В.Н. Хворостинки. – Х.: Факт, 2008. – 541с.
4. Endocrinology: Textbook (Ed. by prof. Petro M. Bodnar. – 2th ed. – Vinnytsia: Нова Книга, 2012. – 328 pp.

5. Ендокринологія: навч. посіб. для студ. вищ. мед. закладів / за ред. проф. П.М. Боднара. – Вінниця: Нова Книга, 2012. – 360с.
6. Basic & Clinical Endocrinology. Seventh edition. Edited by Francis S. Greenspan, David G. Gardner. – McGraw – Hill Companies, USA, 2004. – 976p.