

**Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького**

**Методичні розробки для практичних занять з навчальної дисципліни
«Внутрішня медицина, в тому числі ендокринологія, медична генетика»,
індивідуальний профільний курс:
«Невідкладні стани в ендокринології.
Ведення хворих з хворобами ендокринної системи»
для студентів 6 курсу
Акушерство і гінекологія
підготовки фахівців
другого (магістерського) рівня вищої освіти
галузі знань 22 «Охорона здоров'я»
спеціальності 222 «Медицина»**

Львів 2021 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, обговорені і ухвалені на методичному засіданні кафедри ендокринології (протокол № 10 від 04 лютого 2021 р.) та затверджено профільною методичною комісією з терапевтичних дисциплін ЛНМУ імені Данила Галицького (протокол № 5 від 25.03.21 р.).

Автори:

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

О.В. Сафонова, к.мед.н., доцент;

Г.І. Суслик, к.мед.н., доцент;

О.З. Ліщук, к.мед.н., асистент.

Х.А. Москва, 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. Особливості ведення вагітних на цукровий діабет

1. Актуальність теми.

Поширеність ЦД серед вагітних зростає водночас зі світовою епідемією ожиріння. У жінок репродуктивного віку зростає захворюваність не лише на ЦД 1-го типу, а й на ЦД 2-го типу. ЦД значно підвищує ризики матері та плода, багато в чому пов'язані зі ступенем гіперглікемії, хронічними ускладненнями та супутніми захворюваннями. Загалом специфічні ризики ЦД у період вагітності включають спонтанний аборт, аномалії розвитку плода, гестоз, фетальну смерть, макросомію, гіпоглікемію новонародженого, гіпербілірубінемію та респіраторний дистрес-синдром. Крім того, ЦД у період вагітності може підвищити ризики ожиріння та артеріальної гіпертензії.

2. Навчальна мета.

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

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- Класифікацію цукрового діабету;
- Діагностику цукрового діабету на фоні вагітності;
- Диференційну діагностику гестаційного цукрового діабету та діабету у вагітних;
- Прегравідарну підготовку та спостереження за вагітною за цукрового діабету 1 типу.
- Прегравідарну підготовку та спостереження за вагітною за цукрового діабету 2 типу.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- призначити необхідні обстеження для виявлення цукрового діабету у вагітних;
- на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстежень обґрунтувати та сформулювати діагноз ЦД у вагітної;
- провести диференційну діагностику гестаційного цукрового діабету та цукрового діабету 1 та 2 типів;

- призначити адекватне лікування цукрового діабету на фоні вагітності: існуючі алгоритми та стандарти згідно світових рекомендацій;
- динамічне спостереження за вагітною при цукровому діабеті 1 та 2 типу;
- особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з цукровим діабетом;

3. Виховна мета.

Звернути увагу та сформувати відчуття відповідальності у студентів, які будуть акушер-гінекологами, на своєчасність виявлення та правильне лікування цукрового діабету на фоні вагітності від прегравідарної підготовки до пологів.

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 та плаценти гістологічну будову панкреатичних острівців обмін вуглеводів морфологічні зміни в органах та тканинах при цукровому діабеті патогенез судинних ускладнень та коматозних станів при цукровому діабеті на фоні вагітності	
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше терапія	клініку, діагностику,	провести клінічний огляд,

педіатрія	диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету
	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету у дітей
хірургія	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
Внутрішньопрдметна інтеграція.	сучасні методи обстеження хворих, зокрема лабораторні, інструментальні адекватна тактика лікування.
	Призначити адекватне лікування

5. Зміст теми заняття:

- A. Класифікація цукрового діабету.
- B. Етіологія, патогенез цукрового діабету 1 та 2 типів .

- C. Цукровий діабет 1 типу та вагітність : діагностика, динамічне спостереження і лікування
- D. Цукровий діабет 2 типу та вагітність : діагностика, динамічне спостереження і лікування
- E. Цукровий діабет 1 та 2 типів: диференційна діагностика з гестаційним цукровим діабетом.
- F. Клінічні прояви судинних порушень плаценти за цукрового діабету у вагітних

5. План та організаційна структура заняття

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha=2$)

1. На якому терміні вагітності потрібно вперше проводити скринінг цукрового діабету вагітної?
 - A. На початку вагітності
 - B. У 1-му триместрі (до 12-го тиж. гестації)
 - C. У 2-му триместрі (з 13- 25 -й тиж. гестації)
 - D. У 3-му триместрі (з 26- го тиж. гестації)
 - E. Обов'язково між 24-27 тиж гестації.

2. На якому терміні вагітності потрібно вперше проводити скринінг гестаційного цукрового діабету?
 - A. На початку вагітності
 - B. У 1-му триместрі (до 12-го тиж. гестації)
 - C. У 2-му триместрі (з 13- 25 -й тиж. гестації)
 - D. У 3-му триместрі (з 26- го тиж. гестації)
 - E. Обов'язково між 24-27 тиж гестації.

3. Макроангіопатія, як ускладнення цукрового діабету, найчастіше уражає такі судини:
 - A. Мозку
 - B. Плаценти
 - C. Сітківка ока
 - D. Нирок

Е. Печінки

4. Яке із тверджень є правильним стосовно цукрового діабету у вагітних?
- А. Те саме, що й гестаційний цукровий діабет.
 - В. Це цукровий діабет 1 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - С. Це цукровий діабет 2 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - Д. Це вагітність, на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів.
 - Е. Це гестаційний цукровий діабет.
5. Яке з тверджень, поданих нижче, є правильним щодо гестаційного цукрового діабету?
- А. Те саме, що й гестаційний цукровий діабет.
 - В. Це цукровий діабет 1 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - С. Це цукровий діабет 2 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - Д. Це вагітність, на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів.
 - Е. Це гестаційний цукровий діабет.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Протокол обстеження, встановлення діагнозу, лікування та профілактики

Преконцепційне консультування

Рекомендації АДА 2020.

- 14.1. Усім жінкам репродуктивного віку із супутнім ЦД та зниженим репродуктивним потенціалом рекомендовано включати консультації з питань планування вагітності до стандартної схеми менеджменту ЦД. *Рекомендація А*
- 14.2. Рекомендовано обговорювати з жінками з наявним ЦД питання планування сім'ї та контрацепції доти, поки режим лікування жінки та рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) не будуть оптимізовані для вагітності. *Рекомендація А*
- 14.3. Консультація перед зачаттям повинна вирішувати питання досягнення рівня глюкози, максимально наближеного до норми. Для зниження ризиків розвитку вроджених аномалій плода, гестозу,

макросомії та інших супутніх ускладнень рекомендовано підтримувати рівні HbA1c у межах <6,5% (<48 ммоль/моль). *Рекомендація В*

Усіх жінок репродуктивного віку із супутнім ЦД необхідно інформувати про важливість досягнення та підтримання максимально безпечного рівня еуглікемії до моменту зачаття та упродовж усієї вагітності. Спостережні дослідження свідчать, що підвищений рівень HbA1c протягом перших 10 тиж вагітності прямо пропорційний підвищенню ризиків розвитку діабетичних ембріопатій (особливо аненцефалії, мікроцефалії, вродженої хвороби серця, ниркової аномалії та каудальної регресії) (Guerin A. et al., 2007). Кількість і послідовність даних є переконливими й підтверджують рекомендації щодо нормалізації рівня глікемії до зачаття, враховуючи, що органогенез відбувається на 8-му тижні гестації, при цьому рівні HbA1c <6,5% (<48 ммоль/моль) пов'язані з найнижчим ризиком вроджених аномалій плода.

Існує потреба в інформуванні всіх жінок репродуктивного віку із супутнім ЦД про можливі ризики незапланованої вагітності та переваги планування вагітності для матері та плода. Необхідно обговорювати з жінками з наявним супутнім ЦД питання планування сім'ї, зокрема можливих методів контрацепції. Для того щоб мінімізувати ризики ембріопатій, необхідно інформувати всіх жінок репродуктивного віку про:

- можливі ризики вад розвитку плода внаслідок гіперглікемії, пов'язаних із незапланованою вагітністю;
- можливі методи контрацепції, ефективні та дозволені для жінок із супутнім ЦД.

Преконцепційна підготовка

Рекомендації

- 14.4. Рекомендовано використовувати мультидисциплінарний підхід у веденні пацієнток із супутнім ЦД, включаючи ендокринолога, перинатолога, дієтолога-нутриціолога та фахівця з ЦД. *Рекомендація В*
- 14.5. Окрім дотримання рекомендацій 14.1 (*Рекомендація А*) щодо підтримання глікемічних рівнів, слід додатково приділяти увагу харчуванню, обстеженню та навчанню самоглядку пацієнток із супутнім ЦД. *Рекомендація Е*

- 14.6. Жінкам із наявним ЦД 1-го або 2-го типу, які планують вагітність або вагітні, рекомендовано пройти консультацію фахівця щодо можливих ризиків розвитку та/чи прогресування діабетичної ретинопатії. Перевірку зору рекомендовано проходити до настання вагітності або в I триместр, далі контроль зору рекомендовано проводити кожен триместр протягом 1 року після пологів. *Рекомендація B*

Важливість преконцепційної підготовки у всіх жінок із супутнім ЦД зазначається висновком Комітету акушерів та гінекологів Американського коледжу акушерів та гінекологів (American College of Obstetricians and Gynecologists — ACOG, committee opinion). Так, ключовим моментом рекомендацій є необхідність включення питання щодо планування вагітності в рутинну первинну та гінекологічну медичну допомогу. Преконцепційна підготовка повинна включати стандартні обстеження та підготовку, які рекомендовані для всіх жінок із ЦД. Необхідне призначення пренатальних вітамінів усім жінкам, які планують вагітність (щонайменше 400 мг фолієвої кислоти та 150 мкг йодиду калію) до зачаття. Огляд та опитування щодо вживання нікотинових, алкогольних та наркотичних продуктів — обов'язкові у преконцепційній підготовці.

Стандартна підготовка вагітних повинна включати скринінг на захворювання, що передаються статевим шляхом, захворювання щитовидної залози, генетичний скринінг, аналіз лікарських рецептурних препаратів та біодобавок, які приймає жінка, а також огляд історії подорожей з особливою увагою до регіонів, для яких характерні епідемії вірусу Zika. Консультування дієтолога-нутриціолога щодо специфічних ризиків ожиріння та модифікації способу життя рекомендоване в індивідуальних випадках.

Консультування щодо можливих ризиків для матері та плода внаслідок супутнього ЦД має включати детальне інформування вагітної та можливі способи зниження ризику, зокрема встановлення цільових значень глікемії, модифікацію способу життя та дієтотерапію. Найважливішим моментом менеджменту ЦД є встановлення цільових рівнів глікемії. Специфічний скринінг ЦД повинен включати визначення HbA1c, креатиніну та альбумін--креатинінового співвідношення. Особливу увагу необхідно приділити огляду фармакологічних препаратів, які застосовує вагітна, для виключення

потенційно шкідливих (інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРАП) і статинів).

Жінкам із діабетичною ретинопатією рекомендовано проводити ретельний моніторинг стану органа зору в період вагітності, для оцінки прогресування ретинопатії та призначення лікування за необхідності. Для зниження ризиків проявів гестозу рекомендовано призначення ацетилсаліцилової кислоти у дозі 81–150 мг усім вагітним із ЦД до 16-го тижня вагітності.

Цільові значення глікемії у період вагітності

Рекомендації

- 14.7. Визначення рівня глюкози натще та після їди при гестаційному ЦД або ЦД в анамнезі є необхідним для досягнення оптимального рівня глюкози. Глікемічними цілями є рівень глюкози:
 - у плазмі крові натще <95 мг/дл (<5,3 ммоль/л);
 - через 1 год після їди рівень глюкози має становити <140 мг/дл (<7,8 ммоль/л) або;
 - через 2 год після їди <120 мг/дл (<6,7 ммоль/л). *Рекомендація B*
- 14.8. Внаслідок збільшення метаболізму еритроцитів рівні HbA1c є трохи нижчими у період вагітності порівняно з невагітними жінками. Оптимальні значення HbA1c у період вагітності повинні становити <6% (<42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але цільовий рівень може бути нижчим — до <7% (<53 ммоль/моль), якщо це необхідне для запобігання розвитку гіпоглікемічного стану. *Рекомендація B*
- 14.9. Додаткове визначення рівня глюкози у крові до та після їди може допомогти досягти цільового рівня HbA1c у вагітних із супутнім ЦД. *Рекомендація B*
- 14.10. Застосування постійного моніторингу глюкози може знизити ризики розвитку макросомії та гіпоглікемії новонароджених у період вагітності, ускладненої ЦД 1-го типу. *Рекомендація B*
- 14.11. Постійні показники моніторингу глюкози не повинні використовуватися як заміна самоконтролю глюкози в крові для досягнення оптимального цільового рівня глюкози натще до та після їди у вагітних із супутнім ЦД. *Рекомендація E*

- 14.12. Загальноживані розрахункові показники рівня HbA1c та рівня глюкози не слід застосовувати у період вагітності як основну оцінку рівня HbA1c. *Рекомендація C*

Рівень глюкози у крові натще у період вагітності у жінок із нормальним метаболізмом глюкози нижчий, ніж у невагітних, у зв'язку з інсулінонезалежним поглинанням глюкози плодом і плацентою; також для вагітних із ЦД характерна легка гіперглікемія після прийому їжі та непереносимість вуглеводів внаслідок діабетогенних плацентарних гормонів. У пацієток із наявним ЦД глікемічні цілі зазвичай досягаються за допомогою поєднання прийому інсуліну та раціонального харчування. Оскільки глікемічні цілі у період вагітності суворіші, ніж у невагітних, важливо, щоб жінки з ЦД вживали певну кількість вуглеводів, які відповідатимуть дозуванню інсуліну та не спричинятимуть гіпер- або гіпоглікемії.

Фізіологія інсуліну

Зважаючи на те що ранній термін вагітності є періодом підвищеної чутливості до інсуліну та зниженого рівня глюкози, у більшості жінок із ЦД 1-го типу можливі нижчі потреби в інсуліні та підвищений ризик розвитку гіпоглікемії. Однак ситуація швидко змінюється приблизно на 16-му тижні вагітності, оскільки резистентність до інсуліну значно зростає у II та на початку III триместру. Рівень потреби в інсуліні знижується до кінця III триместру зі старінням плаценти. Швидке зниження потреби в інсуліні може свідчити про розвиток плацентарної недостатності. У жінок із нормальною функцією підшлункової залози вироблення інсуліну достатньо для вирішення проблеми цієї фізіологічної резистентності та підтримки нормального рівня глюкози. Однак у жінок із супутнім ЦД гіперглікемія виникає у разі незастосування відповідного лікування.

Моніторинг рівня глюкози

Відображаючи фізіологію інсуліну, моніторинг рівня глюкози у крові рекомендується для досягнення метаболічного контролю у вагітних із супутнім ЦД. Визначення глюкози після їди також рекомендується застосовувати при використанні інсулінових pomp або базально-болюсної терапії для коригування дози інсуліну. Моніторинг рівня глюкози після їди

пов'язаний із кращим глікемічним контролем та нижчим ризиком розвитку гестозу.

Аналогічно цілям, рекомендованим ACOG, ADA визначає власні цільові показники глюкози для ЦД 1-го та 2-го типу:

- глюкоза натще <95 мг/дл (<5,3 ммоль/л);
- глюкоза через 1 год після їди <140 мг/дл (<7,8 ммоль/л) або
- глюкоза через 2 год після їди <120 мг/дл (<6,7 ммоль/л).

Ці показники є оптимальними для визначення рівня контролю глюкози, якщо їх можна досягти безпечно. На практиці жінкам із ЦД 1-го типу може бути важко досягти цих цілей без ризику гіпоглікемії, особливо жінкам, які мають в анамнезі рецидивуючу гіпоглікемію. Якщо жінки не в змозі досягти цих цільових значень, ADA пропонує менш жорсткі цільові рівні на основі клінічного досвіду та індивідуалізації допомоги.

HbA1c у період вагітності

У дослідженні вагітних без супутнього ЦД підвищення рівня HbA1c у межах норми було пов'язане з несприятливими наслідками у період вагітності (Ho Y.R. et al., 2017). Обсерваційні дослідження вагітних з наявним ЦД в анамнезі свідчать, що рівні HbA1c в межах <6–6,5% (<42–48 ммоль/моль) пов'язані з найнижчими показниками несприятливих наслідків для плода на початку гестації. У клінічних випробуваннях не оцінювали ризики та переваги досягнення цих цільових рівнів, цілі лікування повинні враховувати ризик гіпоглікемії матері при встановленні індивідуалізованої мети HbA1c від <6% (<42 ммоль/моль) до <7% (<53 ммоль/моль).

У період вагітності рівні HbA1c падають, оскільки у вагітних існує більша потреба в еритроцитах (див. Фізіологія інсуліну). Крім того, оскільки HbA1c — це інтегрований показник глюкози, він може не повністю захоплювати підвищення глюкози після їди, що несе за собою ризики розвитку макросомії. Таким чином, хоча визначення рівнів HbA1c може бути корисним, цей діагностичний тест повинен використовуватися як вторинний метод контролю глікемії у період вагітності, після самостійного визначення рівня глюкози в крові.

У II і III триместр вагітності рівні HbA1c <6% (<42 ммоль/моль) мають найнижчий вплив на ризики передчасних пологів, гестозу та на розвиток несприятливих подій для плода. Цільові рівні HbA1c у вагітних повинні

досягатися без ризиків гіпоглікемії, що, окрім звичних несприятливих наслідків, можуть підвищувати ризик народження дитини з гіпотрофією. Зважаючи на фізіологію еритроцитів та фізіологічні зміни глікемічних показників у період вагітності, можливо, буде наявна потреба у частішому контролі рівня HbA1c, ніж зазвичай (наприклад щомісячно).

Постійний моніторинг рівня глюкози у період вагітності

Дослідження «Безперервний моніторинг рівня глюкози в крові у вагітних із супутнім ЦД 1-го типу» (Continuous Glucose Monitoring in Pregnant Women With Type 1 Diabetes Trial — CONCEPTT) — рандомізоване контрольоване випробування безперервного моніторингу рівня глюкози на додаток до стандартної терапії, включно з визначенням до- та після прийому їжі рівня глюкози, порівняно зі стандартним менеджментом ЦД 1-го типу. Результати дослідження продемонстрували, що безперервний моніторинг глюкози у період вагітності з супутнім ЦД 1-го типу свідчить про нижчі рівні HbA1c, без підвищення ризиків розвитку гіпоглікемії, передчасних пологів та гіпоглікемії новонароджених (Feig D.S. et al., 2017).

Менеджмент вагітних із супутнім ЦД 1-го та 2-го типу

А. Інсулін

Рекомендації

- 14.16. Інсулін є препаратом вибору для лікування ЦД 1-го та 2-го типу у період вагітності. *Рекомендація E*
- 14.17. У період вагітності, ускладненої ЦД 1-го типу, можливе застосування багаторазових ін'єкцій або інсулінової помпи. *Рекомендація C*

Фізіологія вагітності потребує частого титрування інсуліну і підкреслює важливість щоденного та частого самоконтролю рівня глюкози в крові. У зв'язку зі складністю менеджменту інсуліном у період вагітності можна звернутися до спеціалізованого медичного центру, який зможе забезпечити мультидисциплінарний підхід ведення вагітності (перинатолог, ендокринолог, діабетолог-нутриціолог та інші фахівці, які мають досвід ведення вагітності з супутнім ЦД).

На сьогодні відсутні дані, які підтверджують здатність інсуліну проникати через плацентарний бар'єр. Нещодавній Кокрейнівський систематичний огляд не зміг рекомендувати якийсь конкретний режим інсуліну для лікування діабету у період вагітності (O'Neill S.M. et al., 2017). Хоча багато лікарів віддають перевагу інсуліновим помпам у період вагітності, поки що відсутні дані щодо їх ефективності порівняно з іншими схемами інсулінотерапії.

ЦД 1-го типу

Жінки з ЦД 1-го типу мають підвищений ризик розвитку гіпоглікемії в I триместр, а за рахунок фізіологічної перебудови організму у період вагітності наявний ризик розвитку гіпоглікемії. Тож навчання пацієнтів та членів їх сім'ї щодо профілактики, діагностики та лікування гіпоглікемії важливе до, у період та після вагітності, щоб допомогти запобігти ризикам гіпоглікемії та правильно надати допомогу. Інсулінорезистентність швидко минає з періодом старіння плаценти.

Вагітність є кетогенним станом у вагітної з супутнім ЦД. Тож рекомендовано всім жінкам із супутнім ЦД 1-го типу призначити кетонові смужки та надавати інформацію щодо профілактики та виявлення діабетичного кетоацидозу, який несе високий ризик мертвонародження. Жінки з наявним діабетичним кетоацидозом, які не мають можливості достатньо харчуватися, часто потребують введення 10% декстрази з крапельним дозуванням інсуліну, для адекватного заповнення вищих потреб плаценти та плода у вуглеводах у III триместр вагітності.

Супутня ретинопатія викликає особливу стурбованість у період вагітності. Швидке впровадження еуглікемії в умовах ретинопатії пов'язане з можливим ризиком прогресування захворювання.

ЦД 2-го типу

ЦД 2-го типу часто асоціюється з підвищеним ризиком ожиріння. Рекомендоване збільшення маси тіла у період вагітності для жінок із надмірною масою тіла становить 6,8–11,34 кг, а для жінок з ожирінням — 4,54–9,07 кг.

Контролю глікемії часто простіше досягти у жінок із ЦД 2-го типу, ніж у хворих на ЦД 1-го типу, але це може вимагати значно вищих доз або концентрацій інсуліну. Як і при ЦД 1-го типу, потреба в інсуліні різко падає після пологів.

Ризик виникнення асоційованої АГ та інших супутніх захворювань може бути таким же високим або вищим при ЦД 2-го типу, як і при ЦД 1-го типу, навіть якщо він краще контролюється і має меншу тривалість, при цьому переривання вагітності виявляється частішим у III триместр вагітності у жінок при ЦД 2-го типу порівняно з I триместром у жінок із ЦД 1-го типу.

Прееклампсія та ацетилсаліцилова кислота

Рекомендації

- 14.18. Жінкам із ЦД 1-го чи 2-го типу до кінця I триместру рекомендовано призначити ацетилсаліцилову кислоту в низькій дозі — 60–150 мг/добу (звичайна доза — 81 мг/добу) для зниження ризику гестозу. *Рекомендація А*

Супутній ЦД у період вагітності пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку гестозу. На підставі результатів клінічних випробувань та метааналізів Спеціалізована група з профілактичних послуг США (U.S. Preventive Services Task Force) рекомендує призначити ацетилсаліцилову кислоту в низькій дозі як профілактичний препарат вагітним із високим ризиком гестозу до 12 тиж. Однак необхідно провести додаткові дослідження для оцінки довгострокового пренатального впливу ацетилсаліцилової кислоти на нащадків.

Вагітність та лікарські препарати

Рекомендації

- 14.19. У вагітних із супутніми ЦД, АГ або значною протеїнурією рекомендовано підтримувати рівень артеріального тиску (АТ) у межах >135/85 мм рт. ст. з метою оптимізації довгострокового здоров'я матері. Цільовий рівень АТ повинен становити не нижче 120/80 мм рт. ст., оскільки нижчі показники можуть негативно відобразитися на внутрішньоутробному розвитку плода. *Рекомендація А*
- 14.20. Рекомендовано відмінити потенційно небезпечні лікарські препарати (іАПФ, БРАП, статини) усім жінкам дітородного віку, які не використовують надійної контрацепції. *Рекомендація В*

При нормальному перебігу вагітності показники АТ у період вагітності повинні бути нижчими, ніж у невагітних жінок. У разі вагітності, ускладненій ЦД та хронічною АГ, цільовий рівень АТ повинен становити <135/85 мм рт. ст. Зниження АТ нижче 120/80 мм рт. ст. може бути пов'язане з порушенням росту та розвитку плода, особливо в умовах плацентарної недостатності.

У період вагітності лікування іАПФ та БРАП протипоказане, оскільки ці групи препаратів можуть спричинити дисплазію нирок плода, олігогідрамніоз, гіпоплазію легень та затримку внутрішньоутробного розвитку. До антигіпертензивних препаратів, які дозволено застосовувати у період вагітності, відносяться: метилдопа, ніфедипін, лабеталол, дилтіазем, клонідин та празозин. Також можливе застосування препаратів групи блокаторів β-адренорецепторів, за винятком атенололу, який заборонений для використання у вагітних. Постійне застосування діуретиків у період вагітності не рекомендується, оскільки це пов'язане з обмеженим обсягом плазми крові матері, що, відповідно, може зменшити внутрішньоплацентарну перфузію (Sibai B.M., 1996). На підставі наявних даних застосування статинів слід уникати у період вагітності (Kazmin A. et al., 2007).

Післяпологовий догляд

Рекомендації

- 14.21. Відразу після пологів різко знижується інсулінорезистентність, тож рекомендовано оцінювати та коригувати дозу введеного інсуліну,

оскільки в більшості випадків у післяпологовий період потреба в інсуліні вдвічі знижується. *Рекомендація С*

- 14.22. План контрацепції повинен бути обговореним та застосовуватися в усіх жінок репродуктивного віку із ЦД. *Рекомендація С*
- 14.23. Рекомендовано обстежувати всіх жінок, які мали гестаційний ЦД на 4–12-му тижні після пологів, використовуючи глюкозотолерантний тест (75 г), для його оцінки рекомендовано використовувати клінічно відповідні критерії діагностики, які не стосуються вагітності. *Рекомендація В*
- 14.24. Жінки з діагностованим предіабетом, які мали в анамнезі гестаційний ЦД, повинні вести активний спосіб життя та/чи застосовувати метформін для профілактики прогресування до ЦД. *Рекомендація А*
- 14.25. Жінки, які в анамнезі мали гестаційний ЦД, повинні проходити скринінг щодо розвитку ЦД 2-го типу або предіабету щонайменше кожні 3 роки. *Рекомендація В*
- 14.26. Жінки, які в анамнезі мали гестаційний ЦД, повинні пройти попереднє обстеження на ЦД для виявлення та лікування гіперглікемії та запобігання вродженим вадам розвитку. *Рекомендація Е*
- 14.27. Післяпологова допомога повинна включати оцінку психосоціального статусу та підтримку догляду за собою. *Рекомендація Е*

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття:

Задачі ($\alpha=3$)

1. Жінка 38 років звернулась до сімейного лікаря зі скаргами на зуд шкіри та статевих органів, невелику спрагу, сухість в роті, нічне сечовипускання. Мати хворіла на цукровий діабет 2 типу. На даний час вагітна на 20-тому тижні гестації. Ріст 165 см, вага 98 кг. Глікемія протягом дня: 8,4-10,3-12,6-6,9 ммоль/л. Який попередній діагноз слід поставити?
 - А. Цукровий діабет 1 тип.
 - В. Цукровий діабет 2 тип.
 - С. Гестаційний цукровий діабет
 - Д Кандідоз.
 - Е Дерматит.

2. Вагітна жінка на 12 –тому тижні гестації, віком 28 років, скаржиться на спрагу, сухість в роті, часте сечовиділення. Вміст глюкози в крові натще 7,8 ммоль/ л, HbA1c – 9,8 %. Під час огляду виявлено запах ацетону з рота, сухість шкіри. Який діагноз слід запідозрити?
- A. Цукровий діабет 1-го типу
 - B. Цукровий діабет 2-го типу
 - C. Нецукровий діабет
 - D. Порушення глюкози натще
 - E. Гестаційний діабет
3. Молоде подружжя планує народити дитину. Відомо, що обоє партнерів хворіє цукровий діабетом 1 типу більше 10-ти років. Які ви надасте рекомендації подружжю щодо прегравідарної підготовки.
- A. Вагітніти не бажано категорично.
 - B. Вагітніти можна лише за допомогою ЕКО
 - C. Варто спершу досягнути компенсації цукрового діабету жінці
 - D. Варто спершу досягнути компенсації цукрового діабету чоловіку
 - E. В обох партнерів цукровий діабет має бути компенсований.

Протокол № 1 клінічного розбору хворого

ПІБ хворого _____

Вік _____

Скарги хворого _____

Анамнез захворювання _____

Анамнез життя _____

Результати фізикального обстеження хворого: _____

Попередній діагноз: _____

З якими захворюваннями необхідно проводити диференційний діагноз:

План обстеження: _____

Результати лабораторного та інструментального обстеження:

Обґрунтування клінічного діагнозу: _____

Клінічний діагноз: _____

Основне захворювання: _____

Ускладнення: _____

Супутні захворювання: _____

Прогноз: _____

Працездатність: _____

Лікування: _____

Тема 2. Особливості ведення вагітних з гестаційним діабетом

1. Актуальність теми.

Гестаційний ЦД характеризується підвищеним ризиком розвитку ускладнень, макросомії для плода та ЦД 2-го типу після вагітності. Тобто ризики небажаних наслідків підвищуються за наявності прогресуючої гіперглікемії. Хоча існує певна гетерогенність, у багатьох рандомізованих контрольованих дослідженнях припускають, що ризик розвитку гестаційного ЦД може бути знижений за допомогою дієтотерапії, фізичних вправ та модифікації способу життя, особливо коли втручання починаються в I чи на початку II триместру вагітності (Metzger B.E. et al., 2007; Koivusalo S.B. et al., 2016).

2. Навчальна мета.

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

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- Класифікацію цукрового діабету;

- Діагностику цукрового діабету на фоні вагітності;
- Диференційну діагностику гестаційного цукрового діабету та діабету у вагітних;
- Прегравідарну підготовку та спостереження за вагітною за цукрового діабету 1 типу.
- Прегравідарну підготовку та спостереження за вагітною за цукрового діабету 2 типу.

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- призначити необхідні обстеження для виявлення цукрового діабету у вагітних;
- на підставі аналізу даних лабораторного та інструментального обстежень обґрунтувати та сформулювати діагноз ЦД у вагітної;
- провести диференційну діагностику гестаційного цукрового діабету та цукрового діабету 1 та 2 типів;
- призначити адекватне лікування цукрового діабету на фоні вагітності: існуючі алгоритми та стандарти згідно світових рекомендацій;
- динамічне спостереження за вагітною при цукровому діабеті 1 та 2 типу;
- особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з цукровим діабетом;

3. Виховна мета.

Звернути увагу та сформулювати відчуття відповідальності у студентів, які будуть акушер-гінекологами, на своєчасність виявлення та правильне лікування цукрового діабету на фоні вагітності від прегравідарної підготовки до пологів.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше нормальна анатомія нормальна фізіологія гістологія	топографію, васкуляризацію підшлункової залози внутрішню секрецію підшлункової залози та плаценти гістологічну будову панкреатичних острівців	

біохімія патологічна анатомія патологічна фізіологія.	обмін вуглеводів морфологічні зміни в органах та тканинах при цукровому діабеті патогенез судинних ускладнень та коматозних станів при цукровому діабеті на фоні вагітності	
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше		п р о в е с т и к л і н і ч н и й о г л я д , п р и з н а ч и т и в і д п о в і д н і д і а г н о с т и ч н і д о с л і д ж е н н я , к о н с у л ь т а ц і ї с у м і ж н и х с п е ц і а л і з і т і в д л я в е р и ф і к а ц і ї д і а г н о з у .
терапія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету	
педіатрія	клініку, діагностику, диференційну діагностику лікування, профілактику цукрового діабету у дітей	
хірургія	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	П р и з н а ч и т и а д е к в а т н е л і к у в а н н я

5. Зміст теми заняття:

1. Класифікація цукрового діабету.
2. Етіологія, патогенез гестаційного діабету
3. Гестаційний діабет: клініка, особливості діагностики.
4. Гестаційним діабетом та цукровий діабет 1 та 2 типів у вагітних: диференційна діагностика
5. Фетопатія за гестаційного діабету.

6. План та організаційна структура заняття

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення заняття.

7.1 Матеріали підготовчого етапу заняття

Тести ($\alpha=2$)

1. На якому терміні вагітності потрібно вперше проводити скринінг гестаційного цукрового діабету?
 - A. На початку вагітності
 - B. У 1-му триместрі (до 12-го тиж. гестації)
 - C. У 2-му триместрі (з 13- 25 -й тиж. гестації)
 - D. У 3-му триместрі (з 26- го тиж. гестації)
 - E. Обов'язково між 24-28 тиж гестації.
2. Критерії діагностики гестаційного діабету.
 - A. натще $<5,3$ ммоль/л); через 1 год після їди $<7,8$ ммоль/л) або;через 2 год після їди $<6,7$ ммоль/л).
 - B. натще $<6,1$ ммоль/л); через 1 год після їди $<10,8$ ммоль/л) або;через 2 год після їди $<7,8$ ммоль/л).
 - C. натще $<5,5$ ммоль/л); через 1 год після їди $<8,8$ ммоль/л) або;через 2 год після їди $<11,1$ ммоль/л).
 - D. натще $<4,5$ ммоль/л); через 1 год після їди $<11,1$ ммоль/л) або;через 2 год після їди $<6,7$ ммоль/л).
 - E. натще $<5,5$ ммоль/л); через 1 год після їди $<10,8$ ммоль/л) або;через 2 год після їди $<11,1$ ммоль/л).
3. Яке із тверджень є правильним стосовно цукрового діабету у вагітних?
 - A. Те саме, що й гестаційний цукровий діабет.

- В. Це цукровий діабет 1 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - С. Це цукровий діабет 2 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - Д. Це вагітність, на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів.
 - Е. Це гестаційний цукровий діабет.
4. Яке з тверджень, поданих нижче, є правильним щодо гестаційного цукрового діабету?
- А. Те саме, що й гестаційний цукровий діабет.
 - В. Це цукровий діабет 1 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - С. Це цукровий діабет 2 типу, який виник вперше під час вагітності.
 - Д. Це вагітність, на фоні цукрового діабету 1 та 2 типів.
 - Е. Це гестаційний цукровий діабет.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Протокол обстеження, встановлення діагнозу, лікування та профілактики

Фактори ризику:

- повторні пологи, вагітність після 35-річного віку, народження дитини масою >4 кг у минулому,
- народження немовляти з вродженою вадою розвитку,
- замирання вагітності в анамнезі, артеріальна гіпертензія або ІМТ >27 кг/м² перед вагітністю,
- ЦД 2-го типу у сімейному анамнезі,
- перенесений гестаційний діабет (у ≈30 % жінок повторно виникає при наступній вагітності).

Діагностика.

Визначення глікемії натще у кожної вагітної **при першому огляді**. Патологічний результат вимагає термінової подальшої діагностики (діагностичний алгоритм. Якщо глікемія натще в межах норми (<5,1 ммоль/л [92 мг/дл]), проведіть **на 24–28 тиж.** вагітності діагностичний ПГТТ (із 75 г глюкози) з 3-кратним вимірюванням концентрації глюкози в плазмі: натще (перед п/о прийомом розчину глюкози), а також через 1 год і 2 год після навантаження глюкозою.

У вагітних з глікемією натще в межах 5,1–6,9 ммоль/л (92–125 мг/дл) або факторами ризику гіперглікемії під час вагітності якомога швидше проведіть діагностичний ПГТТ, при результаті в межах норми повторіть дослідження на 24–28 тиж. вагітності. ЦД діагностується, якщо принаймні один з показників

глікемії під час тесту є патологічним. Відповідність загальним діагностичним критеріям ЦД на будь-якому терміні вагітності вимагає скерування пацієнтки до спеціалізованого центру. Визначення глікемії у 1-шу год ПГТТ є лише одним із критеріїв діагностики або виключення гестаційного ЦД — не встановлено (згідно ВООЗ) діагностичних критеріїв ЦД, які базуються на рівні глікемії через 1 год після прийому глюкози і цих значень не слід використовувати для діагностики ЦД у вагітної. Після завершення вагітності та лікування, якщо рівень глікемії не нормалізується → визначте тип ЦД.

Діагностичні критерії гестаційного ЦД на основі ПГТТ з використанням 75 г глюкози:

- 1) глікемія натще 5,3 ммоль/л ;
- 2) глікемія через 1 год ПГТТ <7,8 ммоль/л;
- 3) глікемія через 2 год ПГТТ <6,7 ммоль/л.

Для встановлення діагнозу достатньо відповідності одному із цих критеріїв.

Модифікація способу життя

Після встановлення діагнозу рекомендовано розпочинати лікування з дієтотерапії, фізичних вправ та нормалізації маси тіла, залежно від попередніх її показників. Рекомендованими цільовими рівнями глюкози при ЦД 2-го типу є глюкоза:

- натще <95 мг/дл (<5,3 ммоль/л);
- через 1 год після їди <140 мг/дл (<7,8 ммоль/л) або;
- через 2 год після їди <120 мг/дл (6,7 ммоль/л).

Деякі дослідження свідчать про те, що 70–85% жінок із діагнозом гестаційний ЦД можуть досягти контролю захворювання за допомоги лише модифікації способу життя. Вважається, що ця частка жінок може бути ще більшою, якщо використовувати ще нижчі цільові порогові показники Міжнародної асоціації з досліджень ЦД та вагітності (Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups) (Mayo K. et al., 2015).

Дієтотерапія

Дієтотерапія є індивідуально розробленим планом харчування між жінкою та дієтологом-нутриціологом. План харчування повинен забезпечувати достатнє споживання калорій для зміцнення здоров'я плода/новонародженого та матері, досягнення глікемічних цілей та сприяння набору маси тіла відповідно до рекомендацій Інституту медицини (Institute of Medicine) 2009 р. Не існує остаточного дослідження, яке б визначило конкретне оптимальне споживання калорій для жінок із гестаційним ЦД. План харчування повинен ґрунтуватися

на оцінці харчового раціону з дієтичних довідників. Так, дієтичні довідники для всіх вагітних рекомендують мінімум 175 г вуглеводів, мінімум — 71 г білка і 28 г клітковини. У раціоні не повинно бути багато насичених жирів.

Фармакологічна терапія

Лікування у разі гестаційного ЦД модифікацією способу життя та інсуліном продемонструвало покращення перинатальних результатів у двох великих рандомізованих дослідженнях, узагальнених в огляді робочої групи з профілактичних послуг США (U.S. Preventive Services Task Force review) (Hartling L. et al., 2013). Інсулін є препаратом першої лінії, рекомендованим для лікування у разі гестаційного ЦД у США. Хоча окремі рандомізовані контрольовані дослідження підтримують обмежену ефективність метформіну та глібенкламіду для зниження рівня глюкози під час лікування гестаційного ЦД, ці препарати не є рекомендованими як препарати першої лінії, оскільки вони проходять через плацентарний бар'єр, і дані про довгострокову безпеку для нащадків викликають певне занепокоєння. Крім того, глібенкламід та метформін не забезпечили належного глікемічного контролю в окремих дослідженнях.

Препарати сульфонілсечовини

Відомо, що похідні сульфонілсечовини проходять через плацентарний бар'єр і пов'язані з ризиком гіпоглікемії новонароджених. Концентрація глібенкламіду в пуповинній крові становить приблизно 50–70% материнського. У метааналізі та систематичному огляді 2015 р. глібенкламід мав зв'язок із вищим рівнем гіпоглікемії та макросомією новонароджених, ніж інсулін або метформін. Також відсутні довгострокові дані щодо безпеки глібенкламіду для нащадків.

Метформін

У систематичних оглядах метформін асоціювався з нижчим ризиком розвитку гіпоглікемії у новонароджених та меншим збільшенням маси тіла у жінки, ніж при застосуванні інсуліну. Однак метформін має здатність проникати через плацентарний бар'єр, в результаті чого його рівень у пуповинній крові є вищим, ніж у крові матері. У двох рандомізованих контрольованих дослідженнях застосування метформіну у період вагітності з супутнім синдромом полікістозних яєчників продемонструвало вищий індекс маси тіла (ІМТ) та збільшення ожиріння у нащадків, які зазнали впливу метформіну. Подальше дослідження показало, що у наступного покоління був вищий ІМТ, співвідношення маси тіла до зросту, окружність талії та постнатальне збільшення жирової маси (Hanem L.G. E. et al., 2018; Tarry-Adkins J.L. et al., 2019).

У дослідженнях, в яких порівнювали метформін з іншими схемами терапії індукції овуляції у жінок із синдромом полікістозних яєчників, не виявили

користі у запобіганні мимовільному перериванню вагітності або гестаційному ЦД (Vanku E. et al., 2010), і немає необхідних обставин для продовження рекомендацій застосування метформіну в цих пацієнтів.

Деякі жінки з гестаційним ЦД, які потребують медикаментозної терапії, у зв'язку з високою вартістю, мовними бар'єрами, незрозумінням не можуть безпечно й ефективно застосовувати інсулін у період вагітності. Пероральні препарати можуть стати альтернативою для цих жінок після обговорення можливих ризиків та необхідності отримання триваліших даних щодо безпеки. Однак у зв'язку з можливими небажаними наслідками в умовах плацентарної недостатності метформін не рекомендований до застосування жінкам із АГ, гестозом або ризиком затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Інсулін

Призначення інсуліну повинно відповідати нижченаведеним рекомендаціям. Як багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну, так і безперервна підшкірна інфузійна інсулінотерапія є ефективними способами введення препарату, і жоден із них не виявив переваги у вагітних із супутнім ЦД.

Особливості перебігу цукрового діабету під час вагітності У першій половині вагітності часто спостерігаються епізоди гіпоглікемії, що пов'язані зі зменшенням необхідності в інсуліні під впливом хоріо-нічного гонадотропіну, рівень секреції якого досягає максимальних величин в I триместрі. У цьому терміні нерідко виникає і кетоацидоз (так званий голодний кетоз), що вимагає зниження дози інсуліну та підвищення кількості вуглеводів в добовому раціоні жінки. З другої половини вагітності (22-24 тиж) зростає необхідність в інсуліні, що зумовлено високою гормональною активністю фетоплацентарного комплексу та гіпофізарно-наднирничкової системи вагітної. Кортизол, прогестерон та естрогени впливають як периферичні антагоністи інсуліну. Під впливом цих гормонів виникає інсулінорезистентність, знижується чутливість організму як до ендогенного, так і до екзогенного інсуліну і, як результат, підвищується рівень глікемії та глюкозурії, нерідко виникає декомпенсація ЦД. Після 35-го тижня вагітності потреба в інсуліні знову знижується. Це пов'язано зі значним підвищенням функції інсулярного апарату плода і підвищенням утилізації глюкози з крові жінки. В кінці вагітності підвищується частота гіпоглікемічних епізодів, що може бути причиною розвитку дистресу плода

Післяпологове спостереження

Глюкозотолерантний тест рекомендується проводити на 4–12-му тижні після пологів, оскільки рівень HbA1c може постійно змінюватися (знижуватися) за рахунок підвищеної потреби в еритроцитах, пов'язаної із вагітністю, втратою крові при пологах або попереднім глікемічним профілем за 3 міс. Глюкозотолерантний тест чутливий до виявлення непереносимості глюкози,

включаючи як предіабет, так і ЦД. У жінок репродуктивного віку із предіабетом може розвинутися ЦД 2-го типу до настання іншої вагітності, тому вони потребують попередньої оцінки толерантності до глюкози. Оскільки гестаційний ЦД пов'язаний з підвищенням ризику виникнення ЦД у матері протягом життя (оцінюється у 50–70% через 15–25 років після вагітності), жінкам рекомендовано проводити обстеження кожні 1 рік–3 роки після вагітності. Постійне оцінювання може бути проведене за допомогою будь-якого рекомендованого глікемічного тесту (наприклад щорічне визначення HbA1c, глюкози в плазмі крові натще, або кожні 3 роки проведення глікозотолерантного тесту використанням відповідних діагностичних критеріїв для невагітних жінок).

Гестаційний ЦД та ЦД 2-го типу

Жінки з гестаційним ЦД в анамнезі мають значно вищий ризик розвитку ЦД 2-го типу. У проспективному дослідженні щодо медико-санітарного аналізу медичних сестер II (Nurses' Health Study II) подальший ризик розвитку ЦД 2-го типу після гестаційного ЦД в анамнезі був значно нижчим у жінок, які дотримувалися схеми здорового харчування (Tobias D.K. et al., 2012). Коригування ІМТ помірно, але не повністю, послаблювало цей зв'язок. Маса тіла між вагітностями або післяпологовий приріст маси тіла пов'язані із підвищенням ризику несприятливих наслідків при наступних вагітностях та більш раннього прогресування до ЦД 2-го типу.

І метформін, і модифікація способу життя запобігають або затримують прогресування ЦД у жінок із предіабетом та гестаційним ЦД в анамнезі. Із усіх жінок, які мають в анамнезі гестаційний ЦД та предіабет, лише 5–6 потребують фармакологічного лікування. У цих жінок модифікація способу життя та застосування метформіну зменшили прогресування ЦД на 35–40% відповідно протягом 10 років порівняно з плацебо.

Лактація

Зважаючи на харчові та імунологічні переваги грудного вигодовування, всіх жінок, включаючи жінок із супутнім ЦД, необхідно підтримувати щодо бажання грудного вигодовування дитини. Однак слід пам'ятати, що лактація може підвищити ризик гіпоглікемії протягом ночі, і, можливо, знадобиться коригування дози інсуліну.

Післяпологовий догляд

Рекомендації

- 14.21. Відразу після пологів різко знижується інсулінорезистентність, тож рекомендовано оцінювати та коригувати дозу введеного інсуліну, оскільки в більшості випадків у післяпологовий період потреба в інсуліні вдвічі знижується. *Рекомендація C*

- 14.22. План контрацепції повинен бути обговореним та застосовуватися в усіх жінок репродуктивного віку із ЦД. *Рекомендація С*
- 14.23. Рекомендовано обстежувати всіх жінок, які мали гестаційний ЦД на 4–12-му тижні після пологів, використовуючи глюкозолерантний тест (75 г), для його оцінки рекомендовано використовувати клінічно відповідні критерії діагностики, які не стосуються вагітності. *Рекомендація В*
- 14.24. Жінки з діагностованим предіабетом, які мали в анамнезі гестаційний ЦД, повинні вести активний спосіб життя та/чи застосовувати метформін для профілактики прогресування до ЦД. *Рекомендація А*
- 14.25. Жінки, які в анамнезі мали гестаційний ЦД, повинні проходити скринінг щодо розвитку ЦД 2-го типу або предіабету щонайменше кожні 3 роки. *Рекомендація В*
- 14.26. Жінки, які в анамнезі мали гестаційний ЦД, повинні пройти попереднє обстеження на ЦД для виявлення та лікування гіперглікемії та запобігання вродженим вадам розвитку. *Рекомендація Е*
- 14.27. Післяпологова допомога повинна включати оцінку психосоціального статусу та підтримку догляду за собою. *Рекомендація Е*

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття:

Задачі ($\alpha=3$)

1. Жінка 38 років звернулась до сімейного лікаря зі скаргами на зуд шкіри та статевих органів, невелику спрагу, сухість в роті, нічне сечовипускання. Мати хворіла на цукровий діабет 2 типу. На даний час вагітна на 20-тому тижні гестації. Ріст 165 см, вага 98 кг. Глікемія протягом дня: 8,4-10,3-12,6-6,9 ммоль/л. Який попередній діагноз слід поставити?
 - A. Цукровий діабет 1 тип.
 - B. Цукровий діабет 2 тип.
 - C. Гестаційний цукровий діабет
 - D. Кандидоз.
 - E. Дерматит.
2. Вагітна жінка на 12 –тому тижні гестації, віком 28 років, скаржиться на спрагу, сухість в роті, часте сечовиділення. Вміст глюкози в крові натще 7,8 ммоль/ л, HbA1c – 9,8 %. Під час огляду виявлено

запах ацетону з рота, сухість шкіри. Який діагноз слід запідозрити?

- A. Цукровий діабет 1-го типу
- B. Цукровий діабет 2-го типу
- C. Нецукровий діабет
- D. Порушення глікози натще
- E. Гестаційний діабет

3. Молоде подружжя планує народити дитину. Відомо, що обоє партнерів хворіє цукровий діабетом 1 типу більше 10-ти років. Які ви надасте рекомендації подружжю щодо прегравідарної підготовки.

- A. Вагітніти не бажано категорично.
- B. Вагітніти можна лише за допомогою ЕКО
- C. Варто спершу досягнути компенсації цукрового діабету жінці
- D. Варто спершу досягнути компенсації цукрового діабету чоловіку
- E. В обох партнерів цукровий діабет має бути компенсований.

Протокол № 1 клінічного розбору хворого

ПІБ хворого _____

Вік _____

Скарги хворого _____

Анамнез захворювання _____

Анамнез життя _____

Результати фізикального обстеження хворого: _____

Попередній діагноз: _____

З якими захворюваннями необхідно проводити диференційний діагноз:

План обстеження: _____

Результати лабораторного та інструментального обстеження:

Обґрунтування клінічного діагнозу: _____

Клінічний діагноз: _____

Основне захворювання: _____

Ускладнення: _____

Супутні захворювання: _____

Прогноз: _____

Працездатність: _____

Лікування: _____

Медикаментозна терапія: _____

Контроль глікемії: _____

Відмітки про засвоєння практичних навичок

№ з/п	Навички та маніпуляції	Підпис студента/ке рівника
1.	Практичні навички	
1.1.	Вміти проводити опитування, фізикальне обстеження хворого на ЦД.	
1.2.	Вміти аналізувати дані лабораторного обстеження	
1.3.	Вміти призначити цукрознижувальну терапію хворому на цукровий діабет	
2.	Вміти призначити схему лікування ускладнень	

2.1.	Діабетичної нефропатії	
2.2.	Діабетичної нефропатії	
2.3.	Діабетичної нейропатії	
2.4.	Синдрому діабетичної стопи	

Тема 3. Особливості ведення вагітних з синдромом зобу

1. Актуальність теми.

Зоб – це клінічне поняття, яке характеризує наявність збільшення розмірів або об'єму щитоподібної залози, наявність вузлового зобу. Він розвивається завдяки реалізації генетичної схильності під впливом тригерів.

Тригерами зазвичай стають негативні чинники довкілля: недостатність йоду і селену, дія зобогенних сполук, куріння тютюну тощо. Зоб часто супроводжує низку таких патологічних станів, як дифузний токсичний зоб, вузловий зоб, хронічний аутоімунний тиреоїдит або може бути наслідком медичних втручань і прийому низки медикаментозних препаратів.

Зоб може бути дифузним, коли збільшується загальний об'єм або вузловий – за наявності у тканині щитоподібної залози (ЩЗ) локальних додаткових включень (аденом, карцином, кальцифікатів, у деяких випадках – великих кіст).

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.

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 аутоімунного тиреоїдиту, котрий вважають найпоширенішим аутоімунним 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.

Тиреотоксикоз – це синдром, при якому спостерігаються клінічні та/або біохімічні прояви надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від етіологічного чинника. 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 аутоімунного 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.

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 ≈ 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, фізичіатрів, 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 ($\alpha=2$):

- Біологічну дію гормонів щитоподібної залози на організм та механізм регуляції функції щитоподібної залози у вагітних ;
- Визначення та фактори ризику основних захворювань щитоподібної залози;
- Симптоматику основних захворювань щитоподібної залози у вагітних;
- Діагностичні критерії основних захворювань щитоподібної залози у вагітних;
- Класифікації ступеню збільшення щитоподібної залози;
- Методи оцінки функціонального стану щитоподібної залози у вагітних;

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- діагностувати ендемічний та спорадичний зоб, гіпотиреоз, автоімунний, гострий, підгострий тиреоїдити, рак ЩЗ у вагітних, 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 йододефіцитних 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:

Дисципліни	Знати	Вміти
Дисципліни, що вивчались раніше		
Нормальна анатомія	Анатомічну будову ЩЗ	
Нормальна фізіологія	Синтез, транспорт, ефекти, регуляція секреції тиреоїдних гормонів;	
Гістологія	Ембріогенез, гістологічну будову ЩЗ;	
Патологічна анатомія	Класифікацію та характер патоморфологічних змін ЩЗ;	

Оцінити результати патогістологічного дослідження ЩЗ;

Патологічна фізіологія	Етіологію та патогенез йодо- дефіцитних захворювань, гіпотиреозу, тиреоїдитів пухлин ЩЗ;	Виписати в
Фармакологія	Препарати йоду, тиреоїдних гормонів, протизапальні ЛЗ;	Оцінити відповідних
Променева діагностика	Ультрасонографія, сцинтиграфія, рентгено-діагностика захворювань ЩЗ.	
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше		
Внутрішні хвороби	Зміни внутрішніх органів при захворюваннях ЩЗ, їх диференціальну діагностику, основні методи лікування;	Здійснюват
Педіатрія	Особливості перебігу патології ЩЗ в дитячому віці;	призначити
Хірургія	Хірургічні методи лікування тиреоїдної патології;	діагностичн
Акушерство та гінекологія	Особливості перебігу захворювань ЩЗ під час вагітності, їх вплив на розвиток плода;	консультаці
Неврологія, психіатрія	Психоневрологічні прояви патології ЩЗ.	спеціалістів
Внутрішньопредметна інтеграція.	Сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження ендокринних хворих.	діагнозу,
		результати
		Провести
		діагностику
		з іншою
		призначити
		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.
- 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, етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика, лікування тиреоїдитів.
- Етіологію, патогенез, клініку, діагностику дифузного токсичного зобу;
- 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 ($\alpha=2$)

- У немовляти в рамках програми неонатального скринінгу діагностовано гіпотиреоз. З якого віку дитині можна призначати замісну терапію?
 - З 1-го місяця життя.
 - З 3-го місяця життя.
 - З 6-го місяця життя.
 - По завершенні грудного вигодовування.
 - Перевести дитину на штучне вигодовування, а тоді призначити левотироксин.
- Визначте найбільш інформативний лабораторний показник для діагностики первинного гіпотиреозу у вагітних :
 - ТТГ.
 - Загальний тироксин.
 - Вільний тироксин.
 - Трийодтиронін.
 - Рівень антитіл до тиреопероксидази.
- До характерних ознак гіпертиреозу у вагітних належать перелічені нижче, крім:
 - Приросту маси тіла
 - Гарячої шкіри
 - Емоційної нерівноваженості
 - Тахікардії

Е. Екзофтальму.

4. Виберіть препарат, який використовується для лікування ДТЗ у вагітних:

- Тіамазол
- Пропилтіоурацил
- Йод у високих дозах
- Карбімазол
- Дексаметазон.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Ступені збільшення щитоподібної залози (ВООЗ, 1986)

[використовується в клінічній практиці].

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

Ступені збільшення щитоподібної залози (ВООЗ, 1994)

[використовується в епідеміологічних дослідженнях].

С т у п і н ь збільшення	Характеристика:
0	Відсутність зоба
I	Зоб визначається пальпаторно, проте непомітний для ока
II	Зоб пальпується і помітний для ока

Лабораторні методи дослідження щитоподібної залози поділяють на такі групи:

Маркери функціонального стану: ТТГ, загТ4, вТ4, загТ3, вТ3 •

Маркери аутоімунної патології: Ат-ТГ, Ат-ТПО, Ат-ТТГ •

Маркери онкологічної патології: тиреоглобулін (ТГ), кальцитонін

Діагностичне значення рівнів гормонів ЩЗ

Функція ЩЗ	fT ₃	fT ₄	ТТГ (TSH)
Збережена (еутиреоз)	Норма	Норма	Норма
Субклінічна дисфункція	Норма	Норма	<ul style="list-style-type: none"> • підвищений гіпотиреоз); • знижений тиреотоксикоз)
Маніфестний тиреотоксикоз	Підвищений	Підвищений	Знижений
Маніфестний гіпотиреоз	Знижений/нормальний	Знижений	<ul style="list-style-type: none"> • підвищений (первинний гіпотиреоз); • знижений/нормальний (вторинний ендемічний зоб 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

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

Класифікація.

За рівнем ураження:

1. Первинний (тиреогенний)
2. Вторинний (гіпофізарний), третинний (гіпоталамічний)
 - a. Пангіпопітуїтаризм
 - b. Ізольований дефіцит ТТГ
 - c. Аномалії гіпоталамо-гіпофізарної ділянки
3. Тканинний (транспортний, периферичний) – резистентність до гормонів ЩЗ; гіпотиреоз при нефротичному синдромі.

За походженням:

1. Вроджений:

- a. аномалії розвитку щитовидної залози: дисгенезія (агенезія, гіпоплазія, дистопія, ектопія);
 - b. дизгормогенез: уроджені ензимопатії, що супроводжуються порушенням біосинтезу тиреоїдних гормонів; дефект рецепторів до ТТГ;
 - c. уроджений пангіпопітуїтаризм;
 - d. транзиторний; (субклінічний)
 - Ятрогенний;
 - Спричинений материнськими тиреоблокуючими антитілами; (субклінічний)
 - Ідіопатичний.
- 2. Набутий:**
- тиреоїдити (автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоїдна фаза, підгострий вірусний),
 - післяпроцедурний (операції на щитоподібній залозі),
 - ятрогенний (тиреостатична терапія радіоактивним йодом, тиреостатики) - первинний гіпотиреоз;
 - вторинний (вторинний ендемічний зоб)

За прєбігом:

1. Транзиторний
2. Субклінічний (мінімальна тиреоїдна недостатність)
3. Маніфестний

За станом компенсації:

1. Компенсований
2. Декомпенсований

Ускладнення: тиреогенний нанізм, енцефалопатія, кретинізм, поліневропатія, міопатія, гіпотиреоїдна кома, порушення статевого розвитку (затримка або передчасне статеве дозрівання), тощо.

Критерії діагностики:

1. Клінічні:

- Зниження інтелекту різного ступеня
- Затримка росту (тиреогенний нанізм)
- Затримка або випередження статевого розвитку
- Сухість, блідість шкіри
- Ламке, сухе волосся
- Набряки обличчя, кінцівок, язика
- Брадикардія

2. Параклінічні дослідження:

- Загальний аналіз крові: анемія, іноді прискорення ШОЕ
- Збільшення рівня в крові холестерину, b-ліпопротеїдів

- ЕКГ: синусна брадикардія (у перші місяці життя пульс може бути нормальної частоти), зниження вольтажу зубців, уповільнення провідності, подовження систоли

Візуалізація щитоподібної залози при її УЗД.

- Гормональна діагностика:

- При субклінічному гіпотиреозі: підвищення тиреотропного гормону (ТТГ) (вище за 2,5 мОД/л, але не вище за 10 мОД/л) при нормальному рівні вТ4 і відсутності клінічної симптоматики.

- При маніфестному гіпотиреозі - підвищення ТТГ вище за 10 мОД/л і зниження вТ4; - При вторинному гіпотиреозі рівень ТТГ у межах норми або знижений, вТ4 знижений. - Рентген кистей рук: затримка „кісткового” віку, епіфізарний дизгенез - Для діагностики АІТ як причини гіпотиреозу: титр антитіл до тиропероксидази тиреоцитів (АТПО) – вище верхньої межі норми у 2-3 рази.

Профілактика йододефіцитних станів та лікування ендемічного зоба

Види	Засоби
<p>Профілактика: Масова</p> <p>індивідуальна</p>	<p>йодування кухонної солі (40 г калію йодату на 1 т солі); як альтернатива – йодування хліба, води, олії; 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.</p>
<p>Лікування: медикаментозне</p>	<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).
<p>хірургічне</p>	<p>при зобі великих розмірів; механічній компресії органів шийних вузлових формах зоба, що не реагують на медикаментозне лікування, при обгрунтованій підозрі на малігнізацію.</p>

Вузловий/багатовузловий нетоксичний зоб

Морфологічна класифікація	<ul style="list-style-type: none"> • колоїдний проліферуючий зоб; • фолікулярна аденома;
Основні клінічні прояви	Часто відсутні. Можуть спостерігатися дискомфорт у ділянці ший, відчуття стиснення в області шиї, видима припухлість.

Ускладнення	<ul style="list-style-type: none"> • фокальний тиреоїдизм 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 ІТТ; • 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/добу (в йододефіцитних регіонах доцільно поєднувати з препаратами йоду при ендемічному зобі); ефективність назагал невисока; • хірургічне лікування – за показаннями (див. вище).

Класифікація тиреоїдитів (клініко-морфологічна)

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

Диференціальна діагностика 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, псевдо-вузловата	Не пальпується
Порушення функції	–	+++	+++	++	+++
Антити-реодні антитіла	–	+	++	+++	++
Цитологічні знахідки	Гранулоцити	Гігантські багатоядерні клітини	Лімфоцити	Лімфоцити	–

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

Класифікація синдрому тиреотоксикозу

Етіологія	<ol style="list-style-type: none"> Тиреотоксикоз, обумовлений гіперпродукцією тиреоїдних гормонів ЩЗ-ого (гіпертиреоз): <ul style="list-style-type: none"> хвороба Грейвса-Базедова (дифузний токсичний зоб); функціональна автономія ЩЗ (вузловий токсичний зоб). Тиреотоксикоз, обумовлений гіперпродукцією тиреоїдних гормонів ЩЗ-ого: Тиреотоксикоз, не пов'язаний з гіперпродукцією тиреоїдних гормонів ЩЗ-ого: <ul style="list-style-type: none"> медикаментозний тиреотоксикоз; тиреотоксична фаза деструктивних тиреоїдитів (післяпологовий).
Важкість	1. Субклінічний (прихований, латентний) – базальний рівень тиреоїдних гормонів (fT ₄ та fT ₃ в межах норми; клінічні прояви відсутні);
Стадія	2. Маніфестний – концентрація fT ₄ і/або fT ₃ підвищена; субкомпенсація;

коливається від малосимптомних варіантів аж до розгорнутої картини.

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 кисти	60–80	Інфільтративна офтальмопатія	30–50
Гіпергідроз	70–90	Цироз печінки	20–40
Гіперчутливість до тепла	70–80	Фібриляція передсердь	2–10
Зростання систолічного тиску	60–80	Інфільтративна кардіопатія	2–3
Втрата маси тіла	80–90	Збережений апетит	≈ 23
Систолічний шум над щитовидною залозою	60–80	Дисменорея	3–5
Відшшка	60–70	Гінекомастія	≈ 5
	60–70	Підвищення маси тіла	≈ 5

Очні симптоми тиреотоксикозу

Симптом	Прояви
Дальрїмпля	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

Методи лікування дифузного токсичного зоба

Методи лікування	Показання
Медикаментозний: патогенетичні ЛЗ	<ul style="list-style-type: none"> застосовуються завжди: або як самостійний метод лікування, або як підготовка до радикального втручання.
Гормональні: антитиреодні препарати (тиреостатики)	
Симптоматичні препарати	
β-адреноблокатори	<ul style="list-style-type: none"> застосовуються, як правило, в комплексі з тиреостатиками
Глюкокортикоїди	<ul style="list-style-type: none"> передопераційна підготовка; лікування тиреотоксичного кризу.
Спектр проявів	<ul style="list-style-type: none"> тяжкий перебіг, недостатня реакція на тиреостатики; передопераційна підготовка;

	<ul style="list-style-type: none"> 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 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 медикаментозного лікування; важкі ускладнення або супутня патологія, які істотно підвищують ризик оперативного втручання; післяопераційні рецидиви токсичного зоба; відмова хворого від хірургічного лікування.

Особливості клінічного перебігу морфологічних варіантів раку ЩЗ

Гістологічний варіант	Клінічні особливості
Папілярний	Трапляється найчастіше (≈ 65–80%). Прогресує повільно, нерідко багатьох років. Мультифокальний у 25–30% випадків. Розвивається 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 старшій віковій групі (пік 50 років), порівняно часто метастазує гематогенно (11–20%, передусім у кістки) і рідко – в регіонарні лімфатичні вузли.
Низько-диференційований	Частота 4–7%. За морфологічною будовою, клінічним перебігом і прогнозом займає проміжне положення між диференційованими та ананапластичними типами РЩЗ. Здебільшого виступає у віці понад 50 років, часто оточуючі тканини та метастазує (30–50%).
Медулярний	Частота 5–10%. Розрізняють дві форми цієї пухлини – спорадичну та родинну (20–30%). Продукує велику кількість кальцитоніну, а також інші біологічно активні речовини: серотонін, простагландини, АКП, пептиди та ін. За ступенем злоякісності пухлина наближається до низькодиференційованого РЩЗ.
Анапластичний	Трапляється рідко (1–5%), головним чином у похилому віці. Характеризується бурхливим ростом, раннім проростанням в оточуючі органи з виникненням компресійного синдрому, широким метастазуванням. Лише поодинокі пацієнти живуть понад 6 місяців.

Тиреостатична терапія – практичні рекомендації

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

Діагностика та лікування раку ЩЗ

Діагностика (нормалізація концентрацій fT ₄ і fT ₃).	<ul style="list-style-type: none"> УЗД ЩЗ і регіонарних лімфатичних колекторів; ТАБ під контролем УЗД; визначення кальцитоніну, ТТГ, при потребі fT₄, fT₃; рентгенографія, КТ, МРТ – за наявності компресійного синдрому.
Диференціальна діагностика	Інші захворювання, які проявляються вогнищевими змінами щитовидної залози (перебігають як вузловий зоб).
Лікування	При вискодиференційованих: тиреоїдектомія + терапія радіоїодом супресивна терапія L-Т ₄ . При інших формах: тиреоїдектомія (розширена) + модифікована шийна лімфаденектомія, іноді – дистанційна променева терапія та/або хімотерапія (частковий ефект).
Моніторинг	<ul style="list-style-type: none"> УЗД ший;

- визначення тиреоглобуліну (диференційований рак);
 - визначення кальцитоніну та/або РЕА (медулярний рак);
 - контроль ТТГ, при потребі fT₄, fT₃;
 - сцинтиграфія – для верифікації залишкової тиреоїдної тканини після віддалених метастазів (диференційований рак);
 - за необхідності – інші обстеження.
- A. Вузловий нетоксичний зоб.
B. Рак щитоподібної залози.
C. Вузловий токсичний зоб.
D. Підгострий тиреоїдит
E. Гострий негнійний тиреоїдит.

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття

Задачі (α=3)

1. До ендокринолога звернувся вагітна 25 років, яку турбує відчуття стискання ділянки ший зліва. Об-но: щитоподібна залоза збільшена за рахунок лівої частки, де пальпується нечітко відмежоване щільне утворення діаметром до 3 см, з горбистою поверхнею, не болюче. Проведена тонкоіголова біопсія вузла, в пунктаті наявні пухлинні клітини полігональної та веретеноподібної форми, імуноцитохімічно – від'ємна реакція на тиреоглобулін і позитивна реакція на кальцитонін. Установіть діагноз.

- A. Папілярний рак.
- B. Фолікулярний рак.
- C. Медулярний рак.
- D. Анапластичний рак.
- E. Пухлина іншого гістогенезу.

2. У вагітної С на 5 –му тижні гестації, яка проживає в гірському районі, виявлено дифузне збільшення щитоподібної залози I ст. Лабораторно: ТТГ 3,2 мМО/л (N: 0,3–4,0), вТ₄ 1,36 нг/дл (N: 0,93–1,7), анти-ТПО < 10 МО/мл (N: < 100). Який лікувальний підхід до даного випадку найбільш патогенетично обґрунтований?

- A. Левотироксин.
- B. Йодид калію.
- C. Левотироксин + йодид калію.
- D. Хірургічне лікування.
- E. Антиоксиданти.

3. У вагітної жінки 28 років, пальпаторно в правій частці щитоподібної залози виявлено утвір 3 см, щільної консистенції, нечітко відмежований, з горбистою поверхнею. При ультразвуковому обстеженні він зниженої ехогенності, з нечіткими контурами, мікрокальцинатами та підсиленням кровоплину. Який вірогідний діагноз?

4. У вагітної, 30 років, виявлено дифузний еутиреоїдний зоб II ступеня без компресійних симптомів. Супутніх захворювань немає. Який з вказаних методів лікування найбільш доцільний?

- A. Глюкокортикоїди.
- B. Імуномодулятори.
- C. Хірургічне лікування.
- D. Тиреоїдні гормони.
- E. Антиоксиданти.

5. Вагітна, 22 роки скаржиться на збільшення маси тіла, слабкість, закрепи, погіршення пам'яті. Об'єктивно: сухість шкіри, помірний набряк обличчя та кінцівок. Пульс 60 уд/хв., АТ 110/60 мм рт. ст. УЗД: загальний об'єм ЩЗ 2,6 см³, ехогеність знижена, структура неоднорідна. Лабораторно: ТТГ 23,2 мМО/л (N: 0,3–4,0), антитіла до ТГ та ТПО помірно підвищені. Найбільш вірогідно, що у хворої

- A. Ендемічний зоб, еутиреоз
- B. Автоімунний тиреоїдит (Хашімото), гіпотиреоз
- C. Автоімунний тиреоїдит (атрофічна форма), гіпотиреоз
- D. Йододефіцитний гіпотиреоз.
- E. Фіброзний тиреоїдит.

6. У вагітної скарги на дратівливість, пітливість, тремор рук, серцебиття, зниження маси тіла при збереженому апетиті. Щитоподібна залоза збільшена до II ступеня, еластична, не болюча. Вказана симптоматика найбільше відповідає:

- A. Дифузному токсичному зобу
- B. Неврастенії
- C. Автоімунному тиреоїдиту
- D. Гіпотиреозу
- E. Гіпопаратиреозу.

Завдання 1. Жінка 24 років, вагітна, скаржиться на апатію, млявість, погіршення пам'яті, мерзлякуватість, сухість шкіри, закрепи, набряк обличчя. Вважає себе хворою упродовж року. Об'єктивно: 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 ший, помірно ущільнена та

неоднорідна, не болюча. Лабораторні обстеження: вільний Т₄ – 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.

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

Тема 4. Особливості ведення вагітних з патологією надниркових залоз.

1. Актуальність теми.

2. Навчальна мета.

Ознайомитись з поширенням патології наднирників України та в світі ($\alpha=1$).

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- анатомо-фізіологічні дані надниркових залоз;
- поширеність, етіологію, патогенез, клініку, діагностику, профілактику та лікування хронічної недостатності надниркових залоз (Хвороби Аддісона) та гострої недостатності надниркових залоз;
- класифікацію пухлин надниркових залоз;
- клініку, діагностику, диференціальну діагностику, лікування синдрому ІценкаКушинга (кортикостероми, глюкокортикоїди), андростероми та кортикостероми, первинного гіперальдостеронізму (синдром Кона), феохромоцитом;

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- розпізнати клінічні симптоми;
- інтерпретувати лабораторні дані, результати визначення гормонів, їх попередників та метаболітів;
- запроваджувати диференційну діагностику;
- скласти план обстеження та лікування;
- діагностувати, лікувати, запроваджувати диспансерний нагляд при хронічній недостатності наднирників, гормонально-активних пухлинах наднирників;
- діагностувати та лікувати гостру надниркову недостатність та хворобу Аддісона в умовах стресу

3. Виховна мета.

Сформулювати деонтологічні принципи роботи з хворими на ендокринну патологію. Звернути увагу студентів на роль впливу чинників навколишнього середовища на розвиток захворювань наднирників, перебіг вагітності на фоні патології надниркових залоз. Формувати відчуття відповідальності за своєчасність діагностики, повноту обстеження та вибір тактики лікування вагітних жінок із різноманітною наднирковою патологією, особливо тією, яка несе потенційну загрозу здоров'ю чи життю матері та дитини.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

Дисципліни	Знати	Вміти
Дисципліни, що вивчались раніше		

Нормальна анатомія Нормальна фізіологія	Анатомічну будову наднирників Синтез, транспорт, ефекти, регуляція секреції гормонів наднирникових залоз;	<ul style="list-style-type: none"> Етіологія та патогенез різних форм ХНН. Клінічні прояви та діагностичні критерії гострої надниркової недостатності; Принципи лікування хронічної та гострої надниркової недостатності на
Гістологія Патологічна анатомія	Ембріогенез, гістологічну будову наднирників; Класифікацію та характер патоморфологічних змін наднирників;	Оцінити фоні розуміти патогієніє і Кона : патогенез, неонатальний скринінг, особливості дослідження НЗ живної терапії у вагітних.
Патологічна фізіологія	Етіологію та патогенез захворювань наднирників, гормонально активні пухлин наднирників;	<ul style="list-style-type: none"> Етіологію, патогенез, клініку, діагностику феохромоцитомі;
Фармакологія	Препарати глюко- та мінералокортикостероїдів та андрогенів;	Вибрати план і організаційна структура заняття рецепти;
Променева діагностика	Ультрасонографія, сцинтиграфія, рентгенодіагностика захворювань наднирників.	Оцінити «Передмова» в і д п о в і д н и х д о с л і д ж е н н я х
Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше		Матеріали методичного забезпечення заняття.
Внутрішні хвороби	Зміни внутрішніх органів при захворюваннях наднирників, їх диференціальну діагностику, основні методи лікування;	7.1. Матеріали підготовчого етапу заняття
Педіатрія	Особливості розвитку плода на фоні надниркової патології у вагітної жінки	Тести (4-2)
Хірургія	Хірургічні методи лікування патології наднирників;	Здійснювати Тести (4-2)
Акушерство та гінекологія	Особливості перебігу вагітності на фоні захворювань наднирників, їх вплив на розвиток плода;	1 Які із гормонів переважно виробляються в клубочковій зоні кори наднирників? д і а г н о з т и ч н і о б с т е ж е н н я
Неврологія, психіатрія	Психоневрологічні прояви патології наднирникових залоз.	А-дегідроепіандростерон; Б-тестостерон; С-кортизол; Д-естрадіол; Е-андростерон. їх інтерпретувати.
Внутрішньопредметна інтеграція.	Сучасні методи клінічного, лабораторного та інструментального обстеження ендокринних хворих.	результати (висновки). 2 Які гормони виробляються в пучковій зоні кори наднирника? А-альдостерон; Б-дегідроепіандростерон; С-андростерон; Д-кортизол; Е-естрон. Провести диференційну д і а г н о з т и к у захворювань НЗ з іншою патологією, призначити адекватне лікування. 3 Які з означених гормонів не виробляються в сітчатій зоні наднирників? А-дегідроепіандростерон; Б-тестостерон; С-кортизол; Д-естрадіол; Е-андростерон. 4 Яка взаємодія між глюкокортикоїдами та глюкагоном в процесі регуляції глюконеогенезу?

5. Зміст теми заняття:

- Визначення та епідеміологія захворювань НЗ.
- Патогенез, клінічні прояви та діагностика синдрому Іценко-Кушига.
- Сучасні підходи до лікування синдрому Іценко-Кушинга.
- Клінічні аспекти інших синдромів патологічного гіперкортицизу.
- Хвороба Аддісона: етіологія, патогенез, клінічні прояви, діагностика, лікування.

А-глюкокортикоїди безпосередньо активують дію глюкагону;
Б-не впливають на ефекти глюкагону;
С-глюкокортикоїди виявляють пермісивну дію у відношенні до глюкагону в регуляції глюконеогенезу.

5 Як взаємодіють глюкокортикоїди з адреналіном у процесі регуляції глюконеогенезу?

А-не впливають на дію адреналіну;
Б-подавляють його дію на процеси глюконеогенезу;
С-виявляють пермісивну дію на ефекти адреналіну.

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Анатомо-фізіологічні дані надниркових залоз

Надирники – парні ендокринні залози, є правий і лівий надирники. Надирники представляють собою комплекс, що складається з двох ендокринних залоз - кори і мозкової речовини, що мають різне ембріональне походження, різну гістологічну структуру і синтезують різні типи гормонів. Коркова речовина (кора надирників) формується з мезодермальних клітин, розташованих поблизу зачатка статевих залоз і нирок. Мозкова речовина є похідною ектодермальних клітин нервового гребінця. У плоду фетальні надирники за розмірами більше за нирки. У постнатальному періоді починає формуватися постійна кора надирників, і до третього року життя чітко визначаються 3 зони кори надирників: клубочкова, пучкова і сітчаста, яка межує з мозковим шаром. У дорослої людини надирники мають форму трикутників розміром 4x2x0,3 см і масу близько 5-7 г. На частку кори припадає близько 80% маси надирників. Мозковий шар надирників (як і симпатична нервова система) є похідними нервового гребінця, мають нейроектодермальне походження, являються місцем утворення катехоламінів, до яких відносять дофамін, норадреналін і адреналін.

Надирники секретують кортикостероїди, які складаються з 21 атома вуглецю. Стероїдні гормони розділяють на чотири групи: **глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, андрогени і естрогени**. Попередником стероїдних гормонів є холестерин, частка якого в надирниках людини складає до 10% сирової маси. Велика частка холестерину (80-90%) пов'язана з жирними кислотами, ефіри холестерину зосереджені в ліпідних краплинах цитоплазми. Вільний холестерин складає лише 10% його загального вмісту в надирниках, локалізується головним чином в ендоплазматичних мембранах і мітохондріях. Поповнення запасів холестерину перебуває під контролем АКТГ. АКТГ регулює

швидкість стероїдогенеза в надирниках, змінюючи метаболізм холестерину і його перерозподіл як усередині клітини, так і в мітохондріях. Внутрішньоклітинний транспорт холестерину здійснюється мікроворсинчастою системою. Біосинтез кортикостероїдів починається в мітохондріях, де від холестерину під впливом ферменту десмолази P450_{ssc} відбувається відщеплення бічного ланцюга з 6 атомів вуглецю з утворенням прегненолона, поліциклічної сполуки з 21 атома вуглецю. Прегненолон, що утворився з холестерину в кристах мітохондрій, є попередником для більшості кортикостероїдів. Подальша трансформація глюкокортикоїдів відбувається в гладькому ендоплазматичному ретикулумі. **З прегненолона за участю ферменту 17α-гідроксилази-P450_{c17} відбувається 17α-гідроксилювання з утворенням 17α-гідроксипрегненолона (кортизола). Фермент 21-гідроксилази-P450_{c21} забезпечує подальше гідроксилювання в 21-му положенні з утворенням кортикостерона. Фермент 11β-гідроксилази-P450_{c11} контролює наступне гідроксилювання в 11-му положенні з утворенням кортизолу (11-дегідрокортизола).** Дані метаболіти, виникаючі в наслідок послідовних реакцій гідроксилювання, представлені в пучковій і частково в сітчастій зонах кори надирників.

Біосинтез мінералокортикоїдів контролює фермент P450-aldо (альдостеронсинтаза), який присутній тільки в клубочковій зоні. Тому мінералокортикоїди (альдостерон) утворюються тільки в клітинах клубочкової зони. Під контролем ферменту P450-aldо перебувають всі три останні етапи синтезу **альдостерону - утворення з 11- дезоксикортикостерону кортикостерона, 18-гідроксикортикостерона і альдостерону (18-оксикортикостерон)**. Функції альдостеронуутворюючих клітин лише частково перебувають під контролем АКТГ.

Утворення андрогенів в корі надирників здійснюється в її сітчастому шарі та частково в пучковій зоні шляхом конверсії 17-α-гідроксипрегненолона у С-19 стероїди, до яких відноситься дегідроепіандростерон і дегідроепіандростерона сульфат. Андростендіон утворюється з 17-α-гідроксипрегестерона за участю ферменту 17,20-десмолази. Андростендіон може конвертуватися в тестостерон. У чоловіків тестостерон надиркового походження є лише невеликою частиною від загального рівня тестостерона, що циркулює в крові та екскретується з сечею. Під впливом АКТГ в тканинах надирників відбувається підвищення синтезу ДНК і РНК, збільшуються розміри клітин, об'єм ядер, гіпертрофуються ядерця і пластинчастий комплекс, зростає число ліпідних включень і мітохондрій, збільшується об'єм гладької ендоплазматичної мережі, утворюються і активуються ферменти, що визначають швидкість стероїдогенеза (холестеринестераза, десмолаза P 450-ssc та ін.).

Біологічно активними глюкокортикоїдами у порядку зменшення активності є кортизол, кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол і

11-дегідрокортикостерон. У добу наднирниками секретується 18-20 мг кортизола. Кортизол, що надходить в кровообіг, зв'язується а-2-глобуліном (кортикостероїдзв'язуючий глобулін, або транскортин). Більше 95% кортизола крові пов'язано з транскортином і перебуває в постійній рівновазі з вільною фракцією гормону, що здійснює біологічний ефект. Разом з цим кортизол зв'язується також із альбумінами, які мають до нього низьку афінність у порівнянні з транскортином. У клубочках нирок фільтрується лише вільний кортизол, близько 90% якого реабсорбується в ниркових канальцях, а інша частина – близько 330 нмоль (120 міліграм) – екскретується з сечею протягом доби. Основним місцем обміну кортизола є печінка, але нирки, кишечник і легені також беруть участь в обміні кортикостероїдів. Період напіврозпаду кортизола складає 80-110 хвил. Секреція кортизола, як і АКТГ, має характерний добовий ритм. Максимум секреції припадає на ранкові години (6-8 г). Глюкокортикоїди є важливими, життєво необхідними гормонами, які беруть участь в регуляції обміну речовин в організмі: - підвищують концентрацію глюкози в крові за рахунок різкого збільшення глюконеогенезу в печінці і зниження утилізації глюкози на периферії (контрінсулярна дія, периферичний антагонізм дії інсуліну); - виявляють катаболічну дію на обмін білків і жирів – активують їх розпад і гальмують синтез; - активація ліполіза в жировій тканині призводить до вивільнення в сироватку крові гліцерину, вільних жирних кислот та інших ліпідів (гіперліпідемія і гіперхолестеринемія). - пригнічують всі компоненти запальної реакції і є природними протизапальними факторами; - спільно з альдостероном, катехоламінами та іншими вазоактивними пептидами беруть участь в підтримці нормального артеріального тиску, потенціюють в основному вплив катехоламінів на стінку судин. Крім того, при цьому збільшується утворення ангіотензиногена, який перетворюється на ангіотензин, виявляє власну пресорну дію і одночасно стимулює секрецію альдостерону; - підвищують діурез, стимулюючи швидкість клубочкової фільтрації і зменшуючи реабсорбцію води (ймовірно, внаслідок пригнічення утворення антидіуретичного гормону). Кортизол має невелику мінералокортикоїдну активність - посилює реабсорбцію натрію в обмін на іони калія в дистальних відділах канальців нирок, що призводить до затримки натрію в організмі, збільшенню об'єму позаклітинної рідини і гіпокаліємії. Кортизол є основним кортикостероїдом, що здійснює контроль секреції кортиколиберина і АКТГ. Біологічно активними мінералокортикоїдами у порядку зменшення активності є альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон і 18-оксидезоксикортикостерон. Альдостерон сприяє затримці в організмі натрію і води, стимулює виділення калія, а також виявляє слабку глюкокортикоїдну дію. Альдостерон, що секретується наднирниками зв'язується із специфічними цитоплазматичними рецепторами епітеліальних клітин дистальних відділів канальців нирок. Альдостерон-рецепторний комплекс потім переміщується в

ядро і зв'язується з ядерними рецепторами, викликаючи стимуляцію мРНК і синтез білка-ферменту, який здійснює підвищене виділення калія і затримку натрію, забезпечуючи обмін іонів натрію на калій в дистальних відділах канальців. У сітчастому шарі кори наднирників відбувається секреція статевих гормонів (андрогенів і естрогенів).

Катехоламіни утворюються в хромафінних клітинах мозкового шару наднирників, ЦНС, адренергічних симпатичних волокнах постгангліонарних нейронів. Катехоламіни одночасно являються і гормонами, і нейротрансмітерами, які відіграють провідну роль в регуляції функціонування серцево-судинної системи. Початковим продуктом для утворення катехоламінів є тирозин. Спочатку в мітохондріях хромафінних клітин відбувається гідроксилування тирозина за участю ферменту тирозингідроксилази із утворенням дигідроксифенілаланіну (ДОФА). Активність тирозингідроксилази і гідроксилування тирозина є основною ланкою в біосинтезі катехоламінів, лімітуючою його швидкість. *ДОФА є попередником катехоламінів, не має біологічної активності, але легко проходить через гематоенцефалічний бар'єр. За допомогою ДОФА-декарбоксілази ДОФА перетворюється в дегідроксифенілетиламін (дофамін). Декарбоксілювання ДОФА і утворення дофаміна здійснюється в цитоплазмі, де в розчиненому вигляді присутні ДОФА-декарбоксілаза та інші ферменти, необхідні для цього етапу біосинтезу катехоламінів. Дофамін потрапляє в гранули хромафінних клітин або терміналі аксонів і у присутності ферменту дофамін- β -оксидази перетворюється на норадреналін.* Далі норадреналін знову виходить в цитоплазму і за допомогою ферменту норадреналін-N-метилтрансферази трансформується в адреналін, який повторно поглинається гранулами. Гранули виконують наступні специфічні функції: поглинають дофамін із цитозоля клітини і конвертують його в норадреналін; гранули є місцем —складування адреналіну і норадреналіну; оберігають їх від дії моноаміноксидази і руйнування; у відповідь на нервову стимуляцію вивільняють катехоламіни в кров. При цьому гранули функціонують як тканинні буферні системи для катехоламінів; цю їх функцію можна порівняти з функцією транспортних білків сироватки крові для тироїдних гормонів і кортикостероїдів.

ХРОНІЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ КОРИ НАДНИРНИКІВ (ХВОРОБА АДДІСОНА)

Хронічна недостатність наднирників - захворювання, обумовлене різким зниженням утворення гормонів кори наднирників. Вперше хронічну недостатність кори наднирників, спричинену туберкульозним ураженням, в 1855 році описав англійський клініцист Томас Аддісон. Хронічна надниркова недостатність частіше зустрічається у чоловіків у віці 20-40 років; співвідношення чоловіків і жінок, що страждають на це захворюванням - 2:1.

Етіологія

Первинна форма може бути пов'язана з ураженням коркової речовини наднирників деструктивними процесами різного походження або з прогресуючою атрофією наднирників аутоімунного генезу. Розвиток вторинної форми хвороби частіше пов'язаний з гіпоплазією або атрофією коркової речовини наднирників, спричиненої первинною поразкою гіпоталамогіпофізарної системи, що призводить до недостатньої секреції кортикотропіна гіпофізом. Раніше основною причиною хронічної недостатності наднирників була туберкульозна інфекція, на її частку припадало до 80% всіх випадків захворювання. На цей час приблизно у 50-65% випадків первинна хронічна недостатність наднирників виникає в результаті аутоімунного адреналіта. Часто у одних і тих же хворих поряд із наявністю аутоантитіла до клітини кори наднирників виявляються антитіла до острівців підшлункової залози.

Аутоімунне ураження кори наднирків часто зустрічається як компонент аутоімунного полігландулярного синдрому I і II типу. Аутоімунний полігландулярний синдром I типу розвивається в дитячому віці (близько 10-12 років) і включає гіпаратироз, недостатність наднирників і кандидомікоз. Часто вказана недостатність перерахованих залоз поєднується з гіпогонадізмом, перніціозною анемією, алопецією, вітіліго і хронічним активним гепатитом.

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

Синдром Шмідта характеризується аутоімунним ураженням наднирників, щитоподібної і статевих залоз. При туберкульозному ураженні наднирники можуть бути збільшені, однак вони частіше зморщені, фіброзовані, лише при мікроскопії вдається виявити невеликі ділянки гіперплазії клітин кори наднирників. До патологічного процесу залучається мозковий шар наднирників, який може бути повністю зруйнованим. Інші патологічні процеси (бластомікоз, амілоїдоз, гістоплазмоз, кокцидіомікоз, гемохроматоз та ін.) при двосторонньому ураженні кори наднирників є причиною хронічної недостатності наднирників у 10% випадків.

Первинна хронічна недостатність кори наднирників досить рідко пов'язана з амілоїдною дегенерацією кори наднирників, тромбозом судин наднирників, геморагіями, ураженням при гнійних процесах, бруцельозі, глистових інвазіях, кокцидіомікозі, гістоплазмозі, сифілісі, двосторонніх пухлинах наднирників або метастазах в наднирники бронхогенного раку або

раку молочних залоз, після двосторонньої адреналектомії з приводу пухлин наднирників і хвороби Іценко-Кушинга.

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

Патогенез

Ураження кори наднирників призводить до зниження утворення глюкокортикоїдів, у меншій мірі мінералокортикоїдів і андрогенів. Дефіцит гормонів викликає складні порушення обмінних процесів в організмі, а також функціонального стану багатьох органів і систем. Дефіцит глюкокортикоїдів спричиняє тяжке порушення вуглеводного обміну. Знижується активність процесів глікогеногенезу, в інтервалах між їжею виникають епізоди гіпоглікемії. Не здійснюється анаболічний ефект глюкокортикоїдів на печінку - знижуються запаси глікогену в печінці, основному "депо" вуглеводів у організмі. Навіть на фоні вуглеводного навантаження рівень глюкози в крові залишається низьким - плоска глікемічна крива. Низький рівень глюкози в тканинах викликає дистрофічні зміни і різноманітні функціональні порушення - зокрема м'язову слабкість і адинамію. Недостатність глюкокортикоїдів спричиняє пригнічення синтезу білків в печінці, зниження активності внутрішньоклітинних ферментів, уповільнюється еритропоез і лейкопоез, зменшується адаптація до стресових ситуацій і до інфекцій. Уповільнення анаболічних процесів викликає зменшення об'єму м'язів, різноманітні дистрофічні та дисрегенераторні зміни у внутрішніх органах. Недостатність мінералокортикоїдів викликає посилену втрату натрію, дегідратацію, зменшення об'єму циркулюючої крові (втрата 1 ммоль натрію з сечею веде до виділення 6,5-8,5 мл води, додаткова втрата води на добу може скласти на 300-850 мл). Зменшення вмісту натрію в стінках артеріол знижує пресорну дію інших вазоактивних речовин (норадреналіну та ін.). Зниження вмісту натрію в плазмі спричиняє зниження осмотичного тиску, зменшення об'єму циркулюючої крові, що також веде до зниження артеріального тиску. Недостатність андрогенів викликає порушення функції статевих залоз, погіршує анаболічні процеси. Поєднання цих порушень із дегідратацією, зменшенням вмісту глікогену у м'язах, анорексією, гіпоплазією і атрофією м'язів веде до прогресуючої втрати маси тіла. Зменшення синтезу мінерало- і глюкокортикоїдів, а також андрогенів призводить до порушень функції серцево-судинної, травної, гепатобілярної систем і нирок.

Клінічні прояви

Хворі, як правило, не можуть визначити час початку захворювання і вказують на постійно прогресуючу загальну і м'язову слабкість, що посилюється до кінця дня.

1. Артеріальна гіпотонія виявляється у 88-90% хворих і є одним із ранніх проявів хронічної надниркової недостатності. Знижується і діастолічний тиск, і систолічний - до 80/60 мм рт.ст. і нижче. У окремих випадках діастолічний тиск може бути в нормі. За наявності супутньої гіпертонічної хвороби або у хворих після двобічної адреналектомії з приводу хвороби Іценко-Кушинга спостерігається нормальний або підвищений артеріальний тиск. Артеріальна гіпотонія клінічно виявляється прогресуючою слабкістю, запамороченнями, епізодами непритомності. Незалежно від величини артеріального тиску у хворих спостерігається ортостатична гіпотензія (симптом Шеллонга). Порушення всіх видів обміну призводить до глибоких дистрофічних змін в міокарді, при цьому знижується скорочувальна здатність міокарду, зменшується серцевий викид. Часто спостерігається тахікардія. Пульс м'який, малий. На ЕКГ визначається зниження вольтажу зубців, зниження інтервалу S-T, подовження інтервалу P-Q, Q-T, розширення комплексу QRS, зниження зубця T.

2. Психічна астенизація - виражена загальна слабкість, нездужання, швидка стомлюваність, апатія, втрата інтересу до життя, депресивні реакції. Разом з цим можливі епізоди підвищеної дратівливості аж до розвитку психозу. Знижується інтелектуальна працездатність, пам'ять, здібність до концентрації уваги. Нічний сон не приносить поліпшення самопочуття. Пацієнти не можуть вести нормальний спосіб життя, навіть звичні навантаження для них непосильні. При вираженій декомпенсації хворі не можуть вранці встати з ліжка. Напади гіпоглікемії розвиваються в результаті зниження секреції кортизола, зменшення глюконеогенезу, виснаження запасів глікогену в печінці. Гіпоглікемія виявляється у вигляді нападів, що характеризуються різкою слабкістю, дратівливістю, психотичними реакціями, відчуттям голоду, пітливістю. Такі напади звичайно розвиваються вранці натщесерце або після тривалої перерви між їжею. Психоемоційні порушення обумовлені частими гіпоглікеміями і високим рівнем АКТГ. Замісна терапія нормалізує функцію ЦНС і перераховані симптоми зменшуються прямо пропорційно до нормалізації рівня кортизола в крові

3. Фізична астенизація - м'язова слабкість. Знижується м'язова сила і об'єм м'язів, розвиваються дистрофічні зміни в міофібрилах. Диселектролітні порушення, зневоднення, артеріальна гіпотонія, зниження утворення білка і глікогену у м'язах, зменшення утворення макроергів в тканинах і зниження утилізації кисню тканинами являються причиною адинамії і астенії. Поряд із загальною слабкістю виявляється зниження маси тіла. Схуднення відбувається як за рахунок дегідратації, так і внаслідок зниження апетиту і приєднання

нудоти і блювоти. Знижується маса тіла внаслідок різкого пригнічення анаболічних процесів із зменшенням кількості м'язової тканини і втрати рідини. Швидкість схуднення може бути різною.

4. Гіперпигментація шкіри і слизових оболонок Меланодермія - специфічний симптом первинного ураження наднирників, симптом ніколи не спостерігається при вторинній недостатності наднирників. Дуже рідко гіперпигментація відсутня при первинній наднирковій недостатності - "білий" аддісонізм. Патогенез меланодермії пов'язують з підвищенням синтезу АКТГ при первинній недостатності наднирників - меланостимулюючий гормон утворюється в клітинах, розташованих поряд із кортикотропін-утворюючими зонами. Накопичення пігменту меланіну передусім відбувається на відкритих частинах тіла, в місцях тертя одягу, на долонних лініях, післяопераційних рубцях, на слизових оболонках порожнини рота, у області анального отвору та ареол сосків, на зовнішніх статевих органах. Згодом розвивається дифузна гіперпигментація. Вираженість меланодермії корелює з тяжкістю надниркової недостатності - посилення вираженості меланодермії є несприятливою прогностичною ознакою, передвісником розвитку аддісонічного кризу. Досягнення компенсації недостатності супроводжується посвітлінням шкіри і слизових оболонок.

5. Абдомінальний синдром - зниження апетиту аж до анорексії - дистрофічні зміни слизової оболонки шлунку спричиняють зниження секреції пепсину і соляної кислоти, часто спостерігаються прояви гіпоацидного гастриту. В період декомпенсації захворювання з'являються болі в животі без чіткої локалізації, нудота, блювота, анорексія, запори, що чергуються з діареєю, обумовленою підвищеною секрецією хлориду натрію в просвіт кишечника. Блювота і діарея посилюють втрату натрію і призводять до розвитку гострої недостатності наднирників. Іноді приєднується виразкове ураження шлунку і дванадцятипалої кишки, спастичний коліт. Схуднення корелює із ступенем порушення апетиту і функції травного тракту.

6. Статева дисфункція. Знижена функція статевих залоз. У чоловіків знижується лібідо, розвивається імпотенція. У жінок з'являється андрогенна недостатність: випадіння волосся на лобку, в пахвових западинах, оскільки в організмі жінки андрогени утворюються тільки в наднирниках, тоді як у чоловіків андрогени синтезуються переважно яєчками. Для жінок також характерне порушення менструального циклу.

7. Ніктурія є одним із частих симптомів хронічної недостатності наднирників.

Класифікація

По клінічному перебігу:

1 - типова форма - різка слабкість, стомлюваність, адинамія, анорексія, схуднення, диспепсичні явища, гіперпигментація шкіри і слизових оболонок.

2 - атипові форми: а) мінеральна (по типу гіпоальдостеронізму); б) безпигментна; в) диенцефально-гіпофізарна та інші.

По ступеню тяжкості:

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

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

Важка форма - в анамнезі аддисонічні кризи; клінічний ефект досягається тільки за допомогою постійної замісної терапії глюкокортикоїдами в поєднанні з мінералокортикоїдами. Додаткові дослідження Клінічний аналіз крові - анемія, часто складного генезу - залізодефіцитна, В12- і фолієводефіцитна, гіпорегенераторна. Можливі еозинофілоцитоз, відносний лімфоцитоз, іноді лейкопенія. Біохімічні дослідження - зниження рівня глюкози в крові натщесерце. При проведенні глюкозотолерантного тесту - плоска глікемічна крива із вираженою гіпоглікемічною фазою. Знижена толерантність до інсуліну - виражене падіння рівня глюкози в крові. Порушення балансу електролітів. Дефіцит глюкокортикоїдів і мінералокортикоїдів є причиною надмірного виділення натрію з сечею, і рівень його в крові знижується до 110 ммоль/л, хлоридів - нижче 98,4 ммоль/л, а концентрація калія підвищується вище 5 ммоль/л. Підвищений коефіцієнт натрій/калій. Іноді підвищений вміст кальцію в сироватці до 4,2 ммоль/л. Гіперкальціємія в таких випадках поєднується із гіперкальціємією, спрагою, поліурією і гіпостенурією. Абсорбція кальцію в кишечнику і його вихід із кісток збільшуються. Нормалізація кальцієвого обміну відбувається при адекватній замісній терапії. Спостерігаються порушення функції нирок: знижується швидкість клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку, підвищується рівень креатиніну в сироватці крові. Типова гіпоальбуміємія, іноді також гіпопротеїнемія. Порушення гормонального фону. Рівень АКТГ підвищується при первинній недостатності наднирників і знижується вміст АКТГ при вторинній недостатності. Порушується добовий ритм секреції АКТГ - високий рівень і вранці, і ввечері.

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

вміст у крові кортизола, кортикостерона, альдостерону. Знижується екскреція 17-ОКС і 17-КС із сечею. Більш достовірно відображає функціональний стан наднирників проведення стимулюючих тестів.

1. Короткочасна проба із АКТГ Після визначення рівня флюорогенних кортикостероїдів або кортизола в плазмі крові внутрішньовеново або внутрішньовенно вводять 0,25 мг (25 ОД) синтетичного АКТГ (синактен). Через 30 хв концентрація кортикостероїдів досліджується знову. Якщо функція кори наднирників не порушена, спостерігається не менш ніж дворазове підвищення кортикостероїдів у крові обстежуваного. Негативна проба (немає збільшення вмісту гормонів у крові) свідчить про зниження функції наднирників. Пробу із синактом доцільно поєднувати із лікуванням преднізолоном, оскільки він не заважає визначенню флюорогенного кортизола.

2. Тривала стимулююча проба із АКТГ характеризує потенційні резерви кори наднирників, використовується для диференціальної діагностики первинної і вторинної недостатності наднирників. Препарат пролонгованої дії депо-синактен (1 мг) вводять парентерально (внутрішньовеново). Через 1, 4, 8 і 24 год після введення депо-синактена визначають рівень кортикостероїдів у плазмі крові. При первинній недостатності наднирників у всіх пробах рівень кортизола буде низьким. При вторинній недостатності через 4 год. рівень кортизола підіймається до 700 нмоль/л (25 мкг/100 мл) і вище. Щоб уникнути гострої недостатності наднирників цю пробу потрібно проводити, не перериваючи замісної терапії преднізолоном. При підозрі на гостру недостатність наднирників хворому одночасно із введенням синактена починають інфузію розчину преднізолону (30-60 мг) і періодично 1 раз на годину досліджують в крові концентрацію флюорогенного кортизола. Якщо через 4-6 год. вона залишається низькою, можна говорити про недостатність наднирників.

3. Проба із лизин-вазопресином. Виконують внутрішньовенну інфузію 4 ОД лизинвазопресина протягом 2-х годин. У нормі рівень кортикостероїдів крові повинен підвищитися у 3-3,5 рази у порівнянні з початковим. Лизин-вазопресин нерідко викликає нудоту, посилену кишкову перистальтику і часті позиви на дефікацію. Проба протипоказана при ішемічній хворобі серця. 4. Інсулінотолерантний тест. Проводиться шляхом внутрішньовенного введення простого інсуліну в дозі 0,1 ОД на 1 кг маси тіла. Методика виконання тесту і його інтерпретація аналогічні пробі з АКТГ. Інсулінова проба протипоказана особам із ішемічною хворобою серця, епілепсією, пацієнтам із початково низьким рівнем флюорогенних кортикостероїдів у крові (нижче 170 нмоль/л). Для діагностики гіпоальдостеронізму проводиться визначення концентрації альдостерону в плазмі крові або його екскреції з сечею. Більш достовірно, ніж одномоментне визначення рівня альдостерону, оцінити його баланс в організмі дозволяють фармакодинамічні тести.

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

6. Проба з низькосольовою дієтою застосовується для виявлення прихованої недостатності секреції альдостерону. Визначення альдостерону при первинній хронічній недостатності наднирників показує, що рівень альдостерону в крові може бути в нормі або знижений, тоді як вміст реніна підвищений у зв'язку із зниженням об'єму плазми. Візуалізація наднирників. Комп'ютерна томографія, ангіографія, ультразвукова ехографія, радіоізотопне сканування дозволяють визначити топографічні зміни наднирників і характер патологічного процесу, що викликав їх функціональну неповноцінність. Рентгенографія області нирок дозволяє в деяких випадках виявити кальцифікацію у області наднирників. Іноді застосовують черезшкірну аспіраційну біопсію наднирників. Зміна ЕКГ обумовлена метаболічними і електролітними порушеннями. Звичайно виявляється високоамплітудний загострений зубець Т, який в окремих відведеннях може навіть перевершувати по висоті найбільший зубець комплексу QRS. Можливе уповільнення передсердно-шлуночкової або внутрішньошлуночкової провідності. Імунологічні дослідження. Виявлений специфічний маркер — аутоімунного адреналітал - антитіла до наднирникового ферменту 21-гідроксилази (P450c21). Характерні високі титри антитіл до антигенів наднирників, порушення показників клітинного імунітету при аутоімунному характері процесу. Диференціальну діагностику необхідно проводити між первинною і вторинною недостатністю наднирників, а також із захворюваннями, що характеризуються гіперпигментацією, артеріальною гіпотензією і шлунково-кишковими розладами. При вторинній недостатності наднирників гіпофізарного походження, на відміну від первинної, спостерігаються блідість шкіри, ознаки ендокринної недостатності - гіпотироз, гіпогонадізм, недостатній ріст і знижений рівень кортикотропіну у плазмі крові. На відміну від гіпофізарної недостатності, при полігландулярній недостатності аутоімунного походження в крові хворих визначаються органі специфічні аутоантитіла. Гіперпигментація може бути спадковою, національною або спричиненою індивідуальною чутливістю до сонячних променів. Вона спостерігається також при пелагрії, дерматоміозиті, склеродермії, при метастазах меланоми, цирозах печінки, гемохроматозі, при тривалому вживанні препаратів, що містять миш'як, срібло, золото, вісмут. Гемохроматоз характеризується відсутністю гіперпигментації на слизових оболонках і характерним відкладенням гемосидерина в потових залозах, наявністю пігментного цирозу печінки і цукрового діабету, сіро-коричневою

пигментацією шкіри. Порфірія також супроводжується генералізованою коричневою пигментацією, проте характерна наявність великої кількості уропорфірина в плазмі, сечі та калі. Отруєння солями важких металів (миш'як, цинк, свинець, ртуть та ін.) можуть супроводжуватися пигментацією шкіри і краю ясен, але пигментація слизових оболонок відсутня. Місцева пигментація зустрічається при виразковому коліті, цирозі печінки, меланосаркомі, пигментно-сосочковій дистрофії шкіри (acanthosis nigricans), нейрофіброматозі. При пелагрії на пигментованих ділянках шкіри, які на кінцях мають вигляд шкарпеток і рукавичок, виявляються ознаки дерматиту. Крім того, при цьому захворюванні постійно зустрічаються діарея і деменція. Слід враховувати расову приналежність хворого, а також можливість наявності сонячної засмаги. Порівняно часто приховано перебігаюча хронічна недостатність наднирників під впливом надмірної сонячної радіації переходить в клінічно виражену недостатність наднирників. З гіпотонічною хворобою диференціальний діагноз нескладний і проводиться за допомогою лабораторних тестів. Анорексія і шлунково-кишкові розлади зустрічаються при захворюваннях органів травлення, вагітності, нефриті, неврастенії. Зниження маси тіла хворого завжди спостерігається при хронічній недостатності наднирників, тому при диференціальній діагностиці необхідно також мати на увазі захворювання, що супроводжуються схудненням: хронічні інфекції (туберкульоз), синдром малабсорбції, злоякісні новоутворення, лейкемія. Рівень глюкокортикоїдів у крові у цих випадках у нормі або трохи знижений, проте у відповідь на стимуляцію АКТГ реакція не змінена.

Лікування

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

I. Ліквідація причинних факторів, що викликали ураження наднирників. При туберкульозній етіології проводиться протитуберкульозне лікування, при аутоімунних ураженнях лікування передбачає диференційоване застосування імуномодуляторів з урахуванням дефіциту Т-супресорів (тимозин, левомізол та ін.).

II. Замісна гормональна терапія. Хворі з первинною хронічною недостатністю наднирників потребують постійного прийому кортикостероїдів. У більшості хворих для цілковитої компенсації достатньо введення тільки глюкокортикоїдів; в деяких випадках необхідне додаткове призначення і мінералокортикоїдів. Гідрокортизон (кортизол) є препаратом вибору і призначається по 30 мг на день (20 мг вранці та 10 мг ввечері). Кортизон звичайно застосовується в дозі 40-50 мг (25 мг вранці та 12-15 мг ввечері). Інші синтетичні глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон, триамцінолон та ін.) менш бажані, оскільки вони не виявляють мінералокортикоїдної дії.

При легкому ступені хронічної надниркової недостатності кортизон застосовується в дозі 12,5-25 мг на добу у поєднанні з аскорбіновою кислотою по 1,0-1,5 г на добу під час їжі. При середньотяжких і тяжких формах хронічної надниркової недостатності додатково до глюкокортикоїдів призначають мінералокортикоїди, середньодобова потреба в дезоксикортикостерону ацетаті становить 1 мг. ДОКСА (дезоксикортикостерону ацетату) в таблетках по 5 мг застосовують сублінгвально, внутрішньом'язово призначають 0,5% олійний розчин по 1 мл; триметил-ацетатдезоксикортикостерону, препарат пролонгованої дії, призначають по 1 мл 2,5% розчину внутрішньом'язово 1 раз на 2-3 тижні; фторгидрокортизон (кортинейф, флоринейф) застосовують по 0,05-0,1 мг один раз на день в період субкомпенсації і 2-3 рази на день в період декомпенсації захворювання. Об'єктивними критеріями ефективної дії глюкокортикоїдів є: збільшення маси тіла, зникнення або зменшення диспепсичного синдрому, зменшення пігментації шкірних покривів та слизових оболонок, поліпшення або відновлення толерантності до глюкози. Лабораторними показниками ефективної дії мінералокортикоїдів є підвищення вміст натрію і зниження калію в плазмі крові.

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

Зміна функції надниркових залоз при вагітності.

Під час вагітності відбувається підвищення функціональної активності кіркового шару надниркових залоз, що пов'язано з секрецією плацентою АКТГ і кортизоноподібних речовин, зміною метаболізму кортизолу в печінці, підвищенням рівня транскортина в крові і гіперестрогенією. Плацента проникла для кортикостероїдів як материнського, так і плодового походження.

Умови позитивного прогнозу перебігу вагітності: Після адреналектомії вагітність рекомендується через рік у разі компенсації надниркової недостатності та при постійному прийомі невеликих доз препаратів кори надниркових залоз. Пролонгування вагітності дозволяється за відсутності загострення і наявності ефективності відповідної терапії. Вагітні, які перенесли раніше адреналектомію, підлягають диспансерному спостереженню ендокринолога і акушера. При вагітності, що супроводжується гіпокортицизмом,

зустрічається цілий ряд ускладнень. Так, можливий розвиток гострого кризу супроводжується наднирковою недостатністю. При цьому виділяють три періоди, небезпечні щодо розвитку криза: ранні терміни вагітності; пологи; післяпологовий період. Характерно розвиток гестозу з ранніх термінів вагітності, що приводить до порушення електролітного балансу, втрати рідини, гіпоглікемічного та гіпохлоремічного станом. Можливо переносування вагітності внаслідок низької продукції естрогенів. Не виключається передчасне відшарування плаценти. З 28-30 тижнів вагітності настає клінічне поліпшення стану вагітної завдяки фетальної, плацентарної і супраренального секреції кортизону і альдостерону. Однак ці зрушення не дають права припиняти гормональне лікування. III триместр вагітності, особливо останні 4-5 тижнів, переносяться важче. Можливі розвиток і посилення гестозу, пов'язані із застосуванням стероїдних гормонів. Іноді спостерігається і сприятливий перебіг вагітності внаслідок компенсаторної «допомоги» гормонів плода і плаценти, і вагітні не потребують лікування. Пігментація шкіри зникає. Критичним періодом для розвитку аддисонова кризу є пологи, які кваліфікуються як стрес. Підвищена крововтрата погіршує протягом кризу. Небезпека розвитку криза існує і в 1-у добу післяпологового періоду, що пов'язано з різким падінням продукції кортикостероїдів через народження плода, відсутністю плаценти і неминучою крововтратою в пологах. У процесі ведення вагітних при Гіпокортицизм слід дотримуватися ряду умов. Необхідно проводити контроль за масою тіла, вмістом електролітів крові, артеріальним тиском, станом серцево-судинної системи, рівнем глюкози в крові. Проводять ретельний контроль за станом фетоплацентарної системи. Необхідно здійснювати своєчасну профілактику та діагностику ФПН і гестозу (беручи до уваги призначення кортикостероїдів). Пролонгування вагітності при хворобою Аддісона можливо з великою обережністю і тільки при доброякісному перебігу захворювання. Доцільно госпіталізувати вагітних до стаціонару в I триместрі, в 28 тижнів і за 3 тижні до пологів. При наростаючих явищах надниркової недостатності, яка не піддається терапії, показане дострокове розродження. У разі переривання вагітності напередодні протягом 2 днів призначають преднізолон або 125 мг гідрокортизону з повторенням його відразу ж після аборту. Під час вагітності продовжують систематичне лікування глюкокортикостероїдами. У першій половині вагітності призначають преднізолон по 10-15 мг / добу або дексаметазон 1-2 мг / добу і Докса по 5 мг внутрішньом'язово через 2 дні. У другій половині вагітності дозу преднізолону зменшують до 5 мг / добу або дексаметазону до 0,5 мг / добу і підключають ДОКСА для поліпшення електролітного обміну (затримує в організмі іони натрію і підвищує виділення калію). Доза гормональних препаратів підбирається під контролем рівня 17-КС. Додатково рекомендують повноцінне харчування, кухонну сіль до 10 г, аскорбінову кислоту 1 г добу, обмежують прийом солей калію. У пологах і в 1-у

добу післяпологового періоду при Гіпокортицизм може виникнути гостра надниркова недостатність. У пацієток, які отримували преднізолон, в післяпологовому періоді може розвинути зневоднення у зв'язку з посиленням діурезом і відсутністю в материнському організмі плода і плаценти як гормонально-активного комплексу. Нерідко в пологах відзначається слабкість скоротливої активності матки. Тактика ведення пологів при Гіпокортицизм повинна бути вичікувальною. Пологи доцільно вести через природні родові шляхи. Оперативне розродження виконується тільки за суворими показаннями. У пологах обов'язково проводять адекватне поетапне знеболення. Шляхом своєчасного усунення слабкості пологової діяльності попереджають затяжну протягом пологів. У першому періоді пологів вводять внутрішньовенно крапельно 500 мл 5% розчину глюкози, 0,9% розчину хлориду натрію, 1 мл 0,06% корглюкона, 10 мл 5% розчину аскорбінової кислоти. Вводять також гідрокортизон 50 мг внутрішньом'язово, потім 5 мг ДОКСА. Це лікування повторюють кожні 3-4 ч. Лікування проводять під контролем артеріального тиску. При падінні артеріального тиску повторюють введення ДОКСА. Обов'язковою є профілактика кровотечі в третьому періоді пологів і ранньому післяпологовому періоді. Крововтрата повинна бути мінімальною і повністю відшкодовано-ною. У післяпологовому періоді інтервал введення гідрокортизону і ДОКСА збільшується одночасно з наступним переходом на його прийом всередину. На 3-4-й день після пологів гідрокортизон призначають по 50 мг через 8 год і ДОКСА 5 мг 1 раз на добу. На 5-у добу призначають гідрокортизон 50 мг 2 рази на день і преднізолон 10-15 мг. На 7-8-у добу - гідрокортизон 50 мг вранці і преднізолон - 10-15 мг. Надалі хворих переводять на фіксовані дози, що застосовувалися раніше. При передозуванні стероїдних гормонів виникають гіпертензія, набряки, диспепсичні явища. Лікування стероїдними гормонами проводять під контролем артеріального тиску і залежно від рівня 17-КС, 17-ОКС. У разі необхідності виконання планового абдомінального розродження за добу до операції призначають гідрокортизон по 50 мг внутрішньом'язово 3 рази протягом дня. У день операції - 75 мг гідрокортизону внутрішньом'язово, по ходу операції внутрішньовенно крапельно 75 - 100 мг гідрокортизону в фізіологічному розчині хлориду натрію. Обов'язковим є адекватне заповнення крововтрати. При даній патології здорові новонароджені народжуються з частотою 1:500. Нерідко має місце гіпотрофія плода, можливі вроджені аномалії до 2%. Мертвонароджуваність в середньому відзначається в 3 випадках на 100 пологів.

Гіперкортицизм і вагітність

Гіперфункція кори надниркових залоз пов'язана з підвищенням утворенням кортиколіберину, збільшенням виділення АКТГ з подальшою стимуляцією функції надниркових залоз. До патології кори надниркових залоз з проявом первинного гіперкортицизму відноситься пухлина кори надниркових

залоз - кортикостерома (синдром Іценко-Кушинга) або пухлини інших органів, які продукують АКТГ-подібні речовини.

Вторинний гіперкортицизм функціонального генезу розвивається внаслідок порушень в гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковій системі або в результаті кортикотропного впливу аденоми гіпофіза (хвороба Іценко-Кушинга).

Первинний гіперкортицизм. При первинному гіперкортицизмі прояви захворювання обумовлені пухлиною кори надниркових залоз - кортикостеромою, яка зустрічається в 25-30% спостережень. При цій пухлині відбувається надлишкове виділення глюкокортикостероїдів, почасти андрогенів або естрогенів і мінералокортикостероїдів.

При синдромі Іценко-Кушинга наднирники злегка збільшуються. Відзначаються атрофічні зміни органів репродуктивної системи. Мають місце порушення менструальної і репродуктивної функції (аменорея, безпліддя). У зв'язку з цим вагітність настає тільки на початкових стадіях захворювання або після гормональної терапії основного захворювання. Загальна симптоматика синдрому Іценко-Кушинга характеризується гіпофізарно-надниркової-яєчниковими порушеннями з вираженим проявом гірсутизму і ендокринно-обмінними порушеннями. При кортикостерома відбувається порушення всіх видів обміну. У цих хворих відзначаються загальна слабкість; депресія; суха шкіра зі схильністю до гіперкератоз; пігментні плями; гіпертрихоз; *striae atrophicae* на животі, сідницях, рідше - на плечах і стегнах; гіперпігментація; «місяцеподібне»; відкладення жиру на животі і тулубі; остеопороз; викривлення хребта; спонтанні переломи кісток; затримка рідини; неврологічні порушення; серцево-судинні порушення; артеріальна гіпертензія (внаслідок гіперкаліємії); мізерні менструації або аменорея (внаслідок змін гіпоталамо-гіпофізарних механізмів регуляції менструальної функції під впливом надлишкової кількості продукованих кортикостерома андрогенів і кортизолу); лакторея до 22% (через значну кількість рецепторів пролактину в кірковій речовині надниркових залоз); безпліддя; гіпертрофія клітора; гіпоплазія матки і яєчників; атрофія молочних залоз; інсуліноустойчивий стероїдний цукровий діабет або гіперглікемія; поліглобулінемія; гіперхолестеринемія; збільшення в плазмі крові АКТГ; 2 - 3-кратне збільшення в плазмі крові рівня загального та вільного кортизолу (на відміну від хвороби Іценко-Кушинга); відсутність денних коливань рівня кортизолу в плазмі крові при пробі з гідрокортизоном; в сечі збільшено кількість 11-оксикостероїди. Для діагностики та диференціальної діагностики використовують визначення рівнів секретії гормонів; гормональні проби (дексаметазонова); УЗД; КТ надниркових залоз (променеве навантаження при цьому методі дослідження знаходиться на верхній межі доступною при вагітності дози); визначення вмісту глюкокортикоїдних препаратів в лімфоцитах крові; кристалографічної дослідження сироватки крові за допомогою МРТ. Вагітність у хворих з

кортикостерома виникає відносно рідко (у 4-8% випадків). Кортикостерома у вагітних в 18-30% спостережень мають злоякісний характер. Ускладнення вагітності при первинному гіперкортицизмі найчастіше пов'язані з погіршенням перебігу основного захворювання, порушенням стану плода, що супроводжується значним зростанням рівня 17-КС, 17-ОКС, деяким збільшенням прегнандіолу, прегнантріола, зниженням кількості естрогенів (особливо естріолу). Вагітність часто ускладнюється мимовільним абортom, мертвонародженням. Нерідко має місце ранній розвиток важких форм гестозу. Внаслідок зниження естріолу та розвитку гестозу виникає внутрішньоутробна асфіксія і затримка розвитку плода. Незалежно від терміну вагітності при кортикостерома показано видалення пухлини і переривання вагітності. Переривати вагітність рекомендується в терміни до 12 тижнів з застосуванням посиленою стероїдною терапією. У разі збереження вагітності в II триместрі проводять лікування метопіроном аж до пологів (500 мг кожні 6 год). У III триместрі рекомендується термінове розродження після підготовчої симптоматичної терапії. Питання про тактику ведення вагітності у жінок, які зазнали раніше тотальної адреналектомії, полягає в призначенні їм кортикостероїдної терапії, так як після адреналектомії до кінця вагітності і особливо в пологах виникає реальна загроза гострої надниркової недостатності. Під час вагітності здійснюють ретельний контроль за станом фетоплацентарної системи. Слід проводити своєчасну профілактику, діагностику гестозу та ФПН. Дострокове розродження проводиться за показаннями.

Ведення пологів повинна бути вичікувальним. У пологах показана інтенсивна глюкокортикостероїдна терапія. Слід проводити адекватне знеболювання і профілактику кровотечі. Показання до кесаревого розтину строго акушерські. Пологи після двосторонньої адреналектомії на тлі адекватної замісної терапії протікають так само, як і у здорових жінок. Однак слід пам'ятати, що у цих жінок в пологах існує загроза розвитку гострої надниркової недостатності. У зв'язку з цим в пологах слід підвищувати дозу кортикостероїдів і використовувати парентеральне їх введення.

У післяпологовому періоді з 1-х діб призначають кортикостероїдну терапію під контролем рівня екскреції 17 - КС. Період лактації може погіршити перебіг основного захворювання. Діти матерів, які страждають гіперкортицизмом, народжуються з ознаками гіпотрофії, з рисами діабетиків, що пов'язано з порушенням вуглеводного обміну у матері. У період новонародженості відзначається зниження адаптаційних реакцій, можливий розвиток гіпоглікемії. Ці діти повинні перебувати на диспансерному обліку в ендокринолога і невропатолога. При розвитку надниркової недостатності їм призначають глюкокортикостероїди. Однак, з іншого боку, як показують результати клінічних спостережень, переважна більшість дітей, народжених від матерів, які страждають кортикостерома, але знаходилися в стадії стійкої

клінічної ремісії та компенсації надниркової недостатності, виявляються практично здоровими, без виражених змін в ендокринній системі. Вторинний гіперкортицизм (хвороба Іценко-Кушинга). Обумовлений ураженням підкоркових і стовбурових утворень (лімбічна зона, гіпоталамус) з наступним залученням гіпофіза з розвитком аденоми, формуванням вторинної гіперплазії коркового речовини надниркових залоз і гіперкортицизму. Аденома гіпофіза характеризується посиленням виділенням його передньою долею АКТГ, порушенням функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи з надлишковою секрецією всіх стероїдів кірковим речовиною надниркових залоз, особливо 11-ОКС. Кількість 17-ОКС збільшено в 2-3 рази, а 17-КС незначно (на противагу адреногенітальний синдром, кортикостерома та ін.) Клінічні прояви хвороби Іценко-Кушинга в чому ідентичні синдрому Іценко-Кушинга різного генезу з вираженими порушеннями обмінних процесів, змінами в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системі та ін. Відмінною особливістю хвороби Іценко-Кушинга є те, що концентрація кортизолу нижче, ніж у пацієток з синдромом Іценко-Кушинга. Всі ці клінічні ознаки являють собою істотний фактор ризику можливості порушень розвитку плода та новонародженого. За даними рентгенокраніографії, тільки через кілька років від початку хвороби турецьке сідло стає розрідженим і злегка збільшеним у розмірах, так як кортикотропного аденоми мають малі розміри. Часто виявляється розлита або вогнищева порозність кісток, прилеглих до турецького сідла. У цій ситуації може бути показана МРТ. Виходячи з динаміки зміни стану турецького сідла, при діагностиці даного захворювання необхідно звернути увагу на анамнез, загальний статус і дані лабораторного дослідження гормонів. Для встановлення діагнозу і диференціальної діагностики використовують гормональні проби з дексаметазоном, метопіроном. При дексаметазонової пробі відбувається зниження добової екскреції 17-ОКС на 15% і більше внаслідок гальмування дексаметазоном вироблення гіпофізом АКТГ з подальшим зменшенням екскреції 17-ОКС. При проведенні пробі з метопіроном (по 500 мг кожні 4-6 год протягом доби) посилюється екскреція 17-ОКС. Метопірон пригнічує вироблення 11-Гідроксилази - ферменту, що у кінцевому етапі синтезу кортизолу, що викликає зниження його секреції і призводить до посилення секреції АКТГ (за системою зворотного зв'язку), при цьому підвищується рівень 17-ОКС. При хворобі Іценко-Кушинга рівень 17-ОКС значно підвищується на відміну від синдрому Іценко-Кушинга. Кортикотропного аденому гіпофіза від кортикостерома наднирників і гіперплазії надниркових залоз можна диференціювати і рентгенологічно. При кортикотропного аденомі гіпофіза наднирники піддаються гіперплазії і тень їх на рентгенограмах буває більш інтенсивною, ніж при пухлини надниркових залоз (кортикостерома). У разі настання вагітності при активній стадії вторинного гіперкортицизму вона повинна бути обов'язково перервана в ранні терміни. Сприятливий прогноз

перебігу вагітності та результату пологів при хворобі Іценко-Кушинга можливий тільки при повній ремісії захворювання, при нормалізації артеріального тиску, вуглеводного обміну та адекватної замісної терапії. Питання про можливість пролонгації вагітності вирішується при спільній консультації ендокринолога, спеціаліста з променевої діагностики і акушера-гінеколога. Вагітність у цих хворих являє собою фактор високого ризику для життя матері і дитини. Незалежно від характеру лікування (медикаментозне, променеве, хірургічне) нормальний перебіг вагітності при хворобі Іценко-Кушинга спостерігається лише в 30% випадків. Типовими ускладненнями вагітності при даній патології є загроза переривання вагітності в ранні терміни; передчасні пологи; ранній початок гестозу; артеріальна гіпертензія.

У процесі ведення вагітних необхідний ретельний контроль за загальним станом пацієнтки; рівнем артеріального тиску; масою тіла; діурезом; наявністю набряків; показниками рівня гормонів; вмістом глюкози крові. У кожному триместрі вагітності необхідна спільна консультація з ендокринологом для вирішення питання про можливість пролонгації вагітності і гормональної корекції. Рекомендується дієта з обмеженням солі, вуглеводів, з призначенням вітамінів, дифеніну (препарату, що знижує функцію кори надниркових залоз, в дозі 1 таблетка 3 рази на добу протягом 3 тижнів). Типовими ускладненнями в пологах і в післяпологовому періоді при вторинному гиперкортицизмі є слабкість родової діяльності; передчасне відійшли навколоплідних вод; посилювання гестозу з високою артеріальною гіпертензією; внутрішньоутробна асфіксія плода; гостра надниркова недостатність в ранньому післяпологовому періоді внаслідок вимикання плацентарних кортикостероїдів; ускладнення з боку серцево-судинної системи або крововилив у мозок; кровотечі в послідовно і ранньому післяпологовому періоді; рецидив основного захворювання після пологів. У процесі ведення пологів при підвищенні артеріального тиску проводять керовану гіпотензивну терапію (арфонад або гігроній); здійснюють адекватне поетапне знеболення; оцінюють стан плода в динаміці; проводять профілактику аномалій родової діяльності і кровотеч. При наявності активної фази захворювання у пацієнтки діти народжуються кушингоїдного типу через внутрішньоутробної недостатності синтезу стероїдних гормонів. Можливий розвиток цукрового діабету. Крім того, може мати місце гіпотрофія у новонароджених. При наявності у новонародженого малої маси тіла, низького рівня артеріального тиску і підвищеної екскреції з сечею 17-КС і 17-ОКС необхідно призначення глюкокортикостероїдів. Надалі ці діти повинні перебувати на диспансерному обліку в ендокринолога і невропатолога.

Дисфункція кори надниркових залоз (адреногенітальний синдром) і вагітність

Адреногенітальний синдром (АГС) являє собою спадкове вроджене захворювання, яке характеризується неповноцінністю ферментних систем, що беруть участь у синтезі стероїдних гормонів коркового речовини надниркових залоз, що призводить до зниження вироблення кортизолу. Це обумовлює (по механізму зворотного зв'язку) збільшення секреції гіпофізом АКТГ, розвиток гіперплазії кори надниркових залоз і активацію синтезу андрогенів з наступним порушенням статевого розвитку та репродуктивної функції. Частота АГС варіює від 1 на 5000-10 000 новонароджених. Надмірне вироблення андрогенів є головною причиною розвитку вірилізації жіночого організму, прояв якого залежить від ступеня вираженості секреції андрогенів і часу початку реалізації даного захворювання.

Адреногенітальний синдром за клінічними ознаками поділяють на три форми:

вроджену, препубертатна і постпубертатна. При останній формі порушення синтезу стероїдів тривалий час може протікати безсимптомно і компенсуватися за рахунок гіперплазії надниркових залоз. Клінічні ознаки захворювання не виявляються доти, поки який-небудь стресорний фактор не спровокує реалізацію прихованої форми порушення функції коркового речовини надниркових залоз. Перші симптоми гіперпродукції андрогенів при постпубертатній формі виникають після завершення процесів окостеніння і формування первинних і вторинних статевих ознак. Для постпубертатній форми АГС характерні наступні клінічні ознаки: добре виражений жіночий фенотип; гірсутизм (надлишковий ріст волосся на обличчі, навколо сосків, на кінцівках); нормальна будова статевих органів і молочних залоз; порушення менструальної функції (ановуляція, гіпоолігоменорея, аменорея); безпліддя; загальна слабкість; головні і м'язові болі; зниження працездатності; артеріальна гіпотонія. Діагностика типових випадків АГС не представляє особливих труднощів. Важливе діагностичне значення має визначення рівня екскреції метаболітів андрогенів, 17-КС і проміжних продуктів синтезу глюкокортикостероїдів - прогестерону і 17-оксипрогестерона. При АГС екскреція 17-ОКС знаходиться на низькому рівні (внаслідок дефіциту глюкокортикостероїдів), а нейтральних 17-КС зростає в 5-10 разів у порівнянні з віковою нормою. Аналогічним чином змінюється і рівень прегнандіолу в сечі. У крові значно підвищується концентрація тестостерону, 17-гідрокси-прогестерону і ДГЕА. Диференціальну діагностику слід проводити з вірилізуючою пухлинами наднирників, хворобою Іценко-Кушинга, склер-кістозними яєчниками. Диференційно-діагностичне значення набуває дексаметазонова проба. Препарат надає гальмує вплив на виділення АКТГ, що призводить до зниження екскреції не тільки сумарних 17-КС, а й андростерона, ДГЕА і прегнандіолу.

Проба з АКТГ характеризується збільшенням 17-КС в 3 рази з невеликим збільшенням 17 КС. Настання вагітності при стертих формах АГС у

жінок не такий вже і рідкісний факт, і свідченням цьому є велика питома вага надниркової гіперандрогенії в структурі причин звичного невиношування вагітності. Часто при Постпубертатная формі АГС, незважаючи на те що має місце овуляція і відбувається запліднення яйцеклітини, вагітність переривається на ранніх термінах до утворення плаценти за неповноцінності жовтого тіла. Надмірна кількість андрогенів викликає порушення кровообігу в матці, стаз крові, склеротичне зміна судин міометрію і хоріона, що призводить до підвищення ламкості судин, їх розривів. В результаті цього виникають крововиливи в децидуальній оболонку з утворенням ретроплацентарного гематом і часткова відшарування хоріона. Частота невиношування вагітності при АГС досягає 26%. Важливою проблемою є вплив високого рівня андрогенів у матері на розвиток ембріона і плоду при вагітності. Відомо, що андрогени вільно проникають через плацентарний бар'єр і впливають на формування зовнішніх статевих органів у плода жіночої статі. Вплив підвищеного рівня андрогенів матері на плід проявляється по-різному в залежності від стадії внутрішньоутробного розвитку плоду. При дії підвищеної концентрації андрогенів в період між 8-й і 12-й тижнями зовнішні статеві органи плоду жіночої статі формуються за чоловічим типом (жіночий псевдогермафродитизм), при дії в період між 13-й і 20-й тижнями розвивається *sinus urogenitales*, а при дії після 20-го тижня відзначається збільшення клітора різного ступеня. Крім того, андрогени можуть впливати на формування і правильне функціонування нейроендокринних механізмів регуляції і на так звану статеву диференціювання мозку плоду. Під час вагітності необхідно продовжувати застосування кортикостероїдної терапії, розпочатої до вагітності, так як при скасуванні цих препаратів можливі переривання вагітності і негативний вплив гіперандрогенії на плід. Лікування проводять під контролем рівня 17-КС. Зазвичай з глюкокортикостероїдів застосовують дексаметазон. При підвищеному рівні 17-КС призначають гормон в дозі 0,5 мг або 0,375 мг до нормалізації екскреції 17-КС з поступовим зниженням дози до 0,125 мг. Це лікування необхідно поєднувати з призначенням препаратів калію. У терміни 16, 20 і 28 тиж необхідний ретельний контроль за рівнем 17-КС, так як в ці періоди збільшується продукція гормонів наднирковими плоду. У зв'язку з широким застосуванням кортикостероїдів при вагітності збільшується частота гестозу, що супроводжується фетоплацентарної недостатністю і нерідко затримкою розвитку плоду. Профілактика переривання вагітності проводиться загальноприйнятими методами. Своєчасно проводять профілактику, діагностику і терапію гестозу та ФПН, контролюють стан фетоплацентарної системи. Діти, що народилися від матерів з АГС, вимагають ретельного спостереження та обстеження функції коркового речовини надниркових залоз.

Первинний альдостеронизм і вагітність

D. Conn в 1955 р. описав первинний альдостеронизм внаслідок розвитку доброякісної альдостеронпродуцуючої аденоми наднирника. Ця пухлина частіше зустрічається у жінок і проявляється клінічно під час вагітності. При цієї пухлини виділення альдостерону збільшується в 40-400 разів (у нормі 5,5 - 28 нмоль / добу). Відбуваються значні порушення метаболізму електролітів: гіпернатріємія, гіпокаліємія зі збільшенням виділення калію з сечею. Первинний альдостеронизм може виникнути як самостійне ендокринне захворювання, так і в якості прояви чи наслідки серцевої недостатності, цирозу печінки, нефроза, недостатності калію.

Дане захворювання на тлі посиленого вироблення альдостерону супроводжується гіпертензією, характеризується важким перебігом і вимагає своєчасного лікування. Клінічними ознаками первинного альдостеронизма є м'язова слабкість внаслідок гіпокаліємії; перемижуються паралічі, парестезії, судоми, тетанія. Відзначаються порушення з боку сечовидільної системи у вигляді поліурії, полідипсія, ніктурія, помірної протеїнурії, лужної реакції сечі. Мають місце симптоми, пов'язані з атеріальною гіпертензією: головні болі, зміни на очному дні, стійка діастолічна гіпертензія. Для діагностики даної патології використовують УЗД; КТ; МРТ. В рамках лабораторних досліджень оцінюють вмісту калію і натрію для виявлення гіпокаліємії і гіпернатріємії; вивчають зміст альдостерону, визначають наявність білка в сечі. При первинному альдостеронизмі вагітність протипоказана і в разі її настання повинна бути перервана з подальшим видаленням пухлини та лікуванням захворювань, які призвели до її розвитку.

Феохромоцитома і вагітність

Феохромоцитома - катехоламінпродукуюча пухлина, що походить з мозкової речовини надниркових залоз або хромафінної тканини з парагангліїв чревного, ниркового, порталного, нижнього підчревного та інших сплетінгів симпатичної нервової системи. Хромафінна тканину забарвлюється хромом в бурий колір (*phaeos*) - що і послужило основою назви пухлини - феохромоцитома. Пухлина зустрічається у віці від 2 років до глибокої старості, однаково часто у жінок і чоловіків. Розмір її від 1 до 15 см, маса від 1 до 75-100 г, звичайно одностороння, розміщена в капсулі і має округлу форму, частіше уражається правий наднирник. Гістологічно пухлина доброякісна (до 90-98%), а клінічно протікає злоякісно. Описані сімейні захворювання, встановлений аутосомно-домінантний шлях передачі. Симптоми пухлини обумовлені впливом надлишкової кількості катехол-нів. Спостерігаються пароксизмальна тахікардія і раптові напади гіпертензії до 300/190 мм рт. ст., пов'язані з періодичним викидом норадреналіну та адреналіну. Гіпертонічні кризи супроводжуються нападами серцевої астми, гіперглікемією і глюкозурією, лейкоцитозом, підвищенням температури тіла, появою болю в кінцівках, парестезіями. У період

криза відзначаються різка блідість обличчя, кінцівок, похолодання кистей і стоп, судом, задишка, тривога, блювота, головні болі. Криз може тривати до 2-3 ч. Причому при викиді адреналіну криз триває кілька хвилин, так як адреналін руйнується швидко. При викиді норадреналіну криз триває годинами і навіть цілодобово. Гіпертонічні кризи можуть повторюватися 1 - 2 рази на день або 1 раз на місяць і супроводжуватися низкою вегетативних симптомів у вигляді головного болю; нудоти; блювоти; тахікардії; пітливості; слабкості; болю в області серця, животі, м'язах кінцівок; тремтіння тіла; судом; гіпертермії до 40 ° С (пояснюється затримкою тепловіддачі через спазм судин). У ряді випадків захворювання може протікати і без кризів, але при високому артеріальному тиску. Ниркова недостатність настає при злякисному гіпертензійному синдромі. З боку очного дна відзначається ангіопатія. За даними ЕКГ, виявляються ознаки некоронарогенних некрозів. При важких кризах можливі крововиливи у мозок, психічні порушення, розвиток некерованою гемодинаміки, при якій гіпертензія змінюється гіпотонією. Всі ці явища пояснюються інтоксикацією катехоламинами. При феохромоцитомі можливий розвиток множинних пухлин в надниркових залозах, щитовидній залозі, паращитовидних залозах. У цих випадках розвиваються мультицентричного пухлини (двостороння феохромоцитома і пухлина паращитовидних залоз). Найчастіше подібний процес зустрічається при сімейних захворюваннях. Метастазування феохромоцитомі відбувається в регіонарні лімфатичні вузли, печінка, легені, кістки. Для діагностики феохромоцитомі використовують оглядову рентгенографію органів черевної порожнини, УЗД, КТ, МРТ. Визначають екскрецію катехоламінів і їх метаболіту - ванілілміндальної кислоти - в добовій сечі після кризи. Проводять пробу з тропafenом, яка спрямована на блокаду вазопресорного дії катехоламінів. Для цього внутрішньовенно вводять 1 мл 2% розчину тропafenу. Через 1 хв систолічний артеріальний тиск знижується на 40-30 мм рт. ст., а діастолічний - на 20-25 мм рт. ст. Виконують також фентоламінову пробу. Фентоламін (5 мг) вводять внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Проба вважається позитивною, якщо через 2 хв систолічний артеріальний тиск знижується на 30-35 мм рт. ст., а діастолічний - на 20 - 25 мм рт. ст. Феохромоцитома може поєднуватися з діабетом у зв'язку з інтенсивним розпадом глікогену в печінці і гнітючою дією адреналіну на острівці Лангерганса; гіперфункцією щитовидної залози; гіперфункцією кори надниркових залоз. Вагітність при феохромоцитомі зустрічається рідко і є протипоказаною. Перинатальна смертність при даній патології становить 40-50%, а смертність новонароджених - більше 75%. Материнська летальність досягає 11%. Такі несприятливі результати обумовлені тим, що під час вагітності при феохромоцитомі має місце стійка гіпертензія з пароксизмальними кризами. Гіпертонічні кризи часто змінюються шокоподібний стан, нерідко з летальним результатом. Відбуваються крововиливи в мозок, в тканину

надниркових залоз або в саму пухлину. Може дивуватися серцево-судинна система («катехоламінова міокардит») з дистрофією і некрозом міофібрил. Крім того, нерідко відбувається передчасне відшарування плаценти. У вагітних катехоламінова криз може розвинутися після зміни положення тіла, при сутичках в пологах, при акушерських дослідженнях, при ворущіння плоду. Раптова смерть або шок у вагітних можливі з появою перших сутичок. Висока перинатальна смертність пояснюється зниженням інтенсивності МПК через великий вміст катехоламінів і передчасного відшарування плаценти. Диференціальний діагноз під час вагітності проводять з гестозом, цукровим діабетом, гіпертонічною хворобою, тиреотоксикозом. У зв'язку із загрозою життю і здоров'ю пацієнтки при даному захворюванні доцільно переконати вагітну і її сім'ю в необхідності переривання вагітності. При будь-якому терміні вагітності показано негайне видалення пухлини. Переривання вагітності проводять після попереднього видалення пухлини.

У разі пролонгації вагітності в II і III триместрах можливі три варіанти тактики хірургічного лікування:

- 1) кесарів розтин з одночасним видаленням пухлини;
- 2) кесарів розтин з подальшим видаленням пухлини;
- 3) пологи через природні родові шляхи з подальшим видаленням пухлини.

Перевагу віддають першому варіанту. Розродження через природні родові шляхи становить небезпеку в зв'язку з тим, що при скороченні матки відбувається механічне здавлення пухлини з збільшенням викиду катехоламінів з усіма негативними наслідками. У пологах через природні родові шляхи рекомендується призначення препаратів, купіруючих кризи:

- феноксibenзаміном (добова доза від 20 до 200 мг)
- ефект настає через 2 год після введення і триває кілька днів;
- фентоламін (пентаміл) - α -Адреноблокатор короткої дії;
- нітропрусид натрію - 0,3-0,4 мг на 1 кг маси тіла;
- кардіоселективні блокатори;
- серцеві засоби;
- кортикостероїди.

Задачі 1 Як підготувати хворого з проявами надниркової недостатності до кесарового розтину?

- А-за тиждень до планової операції збільшити дозу глюкокортикоїдів;
- Б-посилити терапію додаванням мінералокортикоїдів;
- С-перед початком операції ввести велику дозу глюкокортикоїдів.
- Д- не потрібно кригувати гормони.
- Е- додатково призначати сольові розчини

Задача 2 У якому триместрі вагітності хворим з наднирковою недостатністю потрібно збільшити дози глюкокортикоїдів?

- А-у першому;
- Б-у другому;
- С-у третьому.
- Д – не коригувати взагалі
- Е – коригувати тільки під час пологів

Задача 3 Як змінюється терапія у вагітних з наднирковою недостатністю при наявності раннього токсикозу вагітності?

- А-залишається без особливих змін;
- Б-зменшуються дози глюкокортикоїдів;
- С-терапія проводиться виключно мінералокортикоїдами;
- Д-збільшується доза глюкокортикоїдів.
- Е-тільки підсолювати їду

Задача 4 Вагітна жінка 26 р., на 18 –му терміні гестації. Скарги: виражена слабкість, поганий апетит, нудота. Схудла за 1 рік на 10 кг. Шкіра обличчя, шиї, верхніх кінцівок темна. Значна пігментація складок шкіри, сосків. Пігментні плями на внутрішній поверхні стегон. Пульс – 60/хвил. АТ – 80/50 мм рт. Ст. Попередній діагноз ?

- А. Хронічний гастрит.
- В. Хвороба Іценко-Кушинга.
- С. Цукровий діабет.
- Д. Токсикоз вагітних
- Е. Недостатність надниркових залоз. =

Хвора М., вагітна на 39-му тижні вагітності, скаржиться на слабкість у м'язах, періодичні судоми, приступи різкої загальної слабкості, поліурію, ніктурію підвищення АТ. Хворіє 8 місяців. Тони серця приглушені, акцент ІІ тону над аортою, АТ - 170/100 мм рт. ст., набряків не має. У крові: калій - 3,0 ммоль/л, глюкоза - 5,3 ммоль/л. В загальному аналізі сечі: лужна реакція сечі, білок - 0,066 г/л Л - 3-5 в п.з. Визначається гіпоізостенурія. Який з наступних діагнозів можливий у хворої?

- А. Первинний гіперальдостеронізм
- В. Гіпертонічна хвороба
- С. Пізній гестоз
- Д. Хвороба Іценка - Кушинга
- Е. Феохромцитом

Тема 3. Курація хворого з гіперглікемічною (кетоацидемічною), гіпоглікемічною комами, тиреотоксичним кризом, гострою недостатністю надниркових залоз.

1. Актуальність: Знання особливостей перебігу та лікування невідкладних станів за умов цукрового діабету є обов'язковим для лікарів усіх спеціальностей. В основі виникнення і розвитку гострих ускладнень цукрового діабету лежать гострі розлади життєво важливих функцій організму: гомеостазу дихання, кровообігу тощо. Ці розлади загрожують безпосередньо життю і вимагають негайної допомоги. А тому вивчення коматозних станів при цукровому діабеті є надзвичайно актуальним в підготовці майбутнього лікаря. Лікування цукрового діабету інсуліном та пероральними цукрознижуючими препаратами нерідко супроводжується виникненням гіпоглікемічних станів. Лікарі повинні чітко знати ознаки гіпоглікемії та оперативно надавати допомогу при виникненні гіпоглікемічних станів різного походження. Проблема своєчасної діагностики та надання невідкладної допомоги при гіпоглікемічних станах є актуальним через те, що останні при відсутності лікування призводять до високої летальності; виникнення постгіпоглікемічної енцефалопатії та інвалідності.

Тиреотоксичний криз - це важке, що загрожує життю хворого стан, який є ускладненням тиреотоксикозу, що розвивається найчастіше при дифузному токсичному зобі (хвороби Грейвса). Найчастіше тиреотоксичний криз виникає після проведення хірургічної операції, спрямованої на усунення дифузного зобу, а також при використанні надлишкової дози радіоактивного йоду в період лікування тиреотоксикозу.

Синдром Уотерхауза Фридеріксена - невідкладний клінічний синдром, обумовлений гострим порушенням функції кори наднирників внаслідок крововиливів (геморагічного інфаркту) в кору наднирників.

2. Навчальна мета.

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

Студент повинен знати ($\alpha=2$):

- Основні клінічні ознаки кетоацидозу і кетоацидотичної коми.
- Патогенез основних симптомів кетоацидозу і кетоацидотичної коми.

- Сучасні методи діагностики та диференційної діагностики кетоацидозу та кетоацидотичної коми.
- Класифікацію невідкладних станів
- Причини та патогенез гіпоглікемічного стану та коми
- Клінічні прояви гіпоглікемії та гіпоглікемічної коми
- Тактику і методику лікування гіпоглікемії та гіпоглікемічної коми при цукровому діабеті
- Визначення поняття, етіологію та патогенез тиреотоксичного кризу.
- Основні причини розвитку тиреотоксичного кризу. Роль оперативних втручань на ЩЗ, раптового припинення тиреостатичної терапії, стресових факторів, терапії радіоактивним йодом, деяких лікарських засобів в розвитку тиреотоксичного кризу.
- Стадійність тиреотоксичного кризу (в типових випадках).
- Тактику ведення (обстеження, лікування) хворих на тиреотоксичний криз.
- Критерії компенсації тиреотоксичного кризу.
- Рекомендації щодо вибору сучасного методу лікування тиреотоксичного кризу
- Тактика ведення хворого при різних клінічних варіантах перебігу патологій надниркових залоз.
- Невідкладну допомогу при гострій недостатності наднирників (синдромі Уотерхаузена-Фрідеріксена).

Студент повинен уміти ($\alpha=3$):

- Володіти методикою постановки діагнозу та аналізу даних, отриманих під час опитування та безпосереднього обстеження хворих з гіпоглікемічними станами
- Призначити необхідні обстеження для виявлення гіпоглікемічних станів та гіпоглікемічної коми;
- Проводити діагностику та диференціальну діагностику гіпоглікемічних станів та гіпоглікемічної коми;
- Визначати тактику лікування та профілактики гіпоглікемії, гіпоглікемічної коми за умов цукрового діабету;

3. Виховна мета.

Звернути увагу та сформувати відчуття відповідальності у студентів, які будуть лікарями різних спеціальностей, на своєчасність виявлення та правильне лікування невідкладних станів.

4. Міждисциплінарна інтеграція:

<i>Дисципліни</i>	<i>Знати</i>	<i>Вміти</i>
Дисципліни, що вивчались раніше		
Нормальна анатомія	Анатомічну будову ЩЗ, надниркових залоз	
Нормальна фізіологія	Синтез, транспорт, ефекти, регуляція секреції тиреоїдних гормонів	
Гістологія	Знати гістологічну будову гіпоталамо-гіпофізарної системи, кори та мозкового шару наднирників	
Патологічна анатомія	Класифікацію та характер патоморфологічних змін;	
Патологічна фізіологія	Етіологію та патогенез йодо- дефіцитних захворювань, гіпотиреозу, тиреоїдитів пухлин ЩЗ;	
Фармакологія	Препарати йоду, тиреоїдних гормонів, протизапальні ЛЗ;	Виписати відповідні рецепти;
Променева діагностика	Ультрасонографія, сцинтиграфія, рентгено-діагностика захворювань ЩЗ.	Оцінити результати відповідних досліджень.

Дисципліни, що будуть вивчатися пізніше		
Внутрішні хвороби	Зміни внутрішніх органів при захворюваннях ЩЗ, 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 патології ЩЗ в дитячому віці;	
Хірургія	Хірургічні методи лікування тиреоїдної патології;	
Акушерство та гінекологія	Особливості перебігу захворювань ЩЗ під час вагітності, їх вплив на розвиток плода;	
Неврологія, психіатрія	Психоневрологічні прояви патології ЩЗ.	
Внутрішньооб'єктна 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:

Етіопатогенез гіперкетонемічної коми.

Клініка, діагностика, лікування гіперкетонемічної коми.

Етіопатогенез гіпоглікемічної коми.

Клініка, діагностика, лікування гіпоглікемічної коми.

Диференціальна діагностика різних невідкладних станів при цукровому діабеті.

Етіологічні чинники, патогенез, клініка, діагностика та інтенсивна терапія тиреотоксичного кризу.

Гостра надниркова недостатність: патогенез, клініка, діагностика та лікування.

6. План та організаційна структура заняття

(див. «Передмову»)

7. Матеріали методичного забезпечення.

7.1. Матеріали підготовчого етапу

1. 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. Лактацидемична кома
- D. Гіперосмолярна кома
- E. Мозкова кома

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

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

3. 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

7.2. Матеріали методичного забезпечення основного етапу заняття:

Диференційний діагностика ком

Клінічні і лабораторні ознаки	Гіперглікемічна (кетоацидотична)	Гіпоглікемічна кома
Вік	різний	різний
Анамнез	вперше виявлений діабет, порушення	надлишкове введення інсуліну, пероральних

	режиму харчування, режиму інсулінотерапії, інфекція, стрес	цукрознижувальних препаратів, надмірна фізична робота, голод
Попередники	слабкість, нудота, спрага, блювання, сухість у роті, поліурія	голод, пітливість, тремтіння
Розвиток коми	поступовий (2-3 дні), на тлі супутньої патології – 1 день швидкий (хвилини) Особливості передкоматозного стану поступова втрата свідомості	швидкий (хвилини) збудження, яке переходить у кому
Температура	нормальна, субфебрильна	нормальна
Шкіра	суха, гіперемія, тургор знижений	волога, тургор нормальний
М'язи, рефлекси	тонус знижений	тонус підвищений
Язик	сухий	вологий
Очні яблука	м'які, тонус знижений	тонус нормальний
Зіниці	звужені	розширені
Дихання	Куссмауля, запах ацетон	нормальне
АТ	знижений	норма
Пульс	частий	частий
Ознаки дегідратації	виражені	відсутні
Діурез	поліурія, потім олігурія	норма
Глікемія	висока	низька
Глюкозурія	висока	відсутня
Кетонурія	має місце	відсутня
Натріємія	норма, підвищена	норма
Каліємія	знижена	норма
Лактат крові	помірно підвищений	норма
pH крові	знижена	норма

Основні заходи при лікуванні кетоацидотичної коми

<i>Регідратація</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 KCl, 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 введення 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 регідратації колоїдними розчинами та інсулінотерапії зберігається шок і pH 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 pH \geq 7,0 введення 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</i>	Призначаються антибіотики широкого спектру дії у віковій дозі.

Основні заходи при лікуванні гіпоглікемічної коми

Важкість гіпоглікемії	Заходи
Легка	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.
Помірна	10–20 г «швидких» вуглеводів та 10-20 г «довгих» вуглеводів
Важка	<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; <p>при зтяжній 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.</p>

Тиреотоксичний криз — це загрозливий для життя стан, що може розвинутися у хворого з некомпенсованим тиреотоксикозом, характеризується різким загостренням його клінічних проявів і прогресуючими розладами гомеостазу; за відсутності адекватного лікування, як правило, завершується летально. Провокуючими чинниками здебільшого виступають інфекції, травми, тяжкі хвороби або ж хірургічне лікування ДТЗ без відповідної антитиреоїдної підготовки. У разі раптового погіршення стану пацієнта з гіпертиреозом необхідно завжди пам'ятати про можливість виникнення тиреотоксичного кризу. На перший план можуть виступати симптоми хвороби, що викликала тиреотоксичний криз. У типових випадках клінічний перебіг тиреотоксичного кризу характеризується певною стадійністю.

- 1. Продромальні симптоми**, які включають збудження, безсоння (нічні галюцинації та інші розлади психічної діяльності), значну втрату маси тіла, посилення м'язового тремору та гіпергідрозу, гарячку, нудоту і блювання; більшість з них спричинена гіперактивністю симпатoadреналової системи.
- 2. Розгорнутий криз**, визначальними рисами якого є блискавичне загострення симптомів тиреотоксикозу, передусім з боку нервової, серцево-судинної і травної систем, ознаки зневоднення, прогресуюча поліорганна недостатність та розвиток коматозного стану

Класична клінічна картина тиреотоксичного кризу настільки яскрава й характерна, що її, раз побачивши, легко запам'ятати на все життя. Вона включає лихоманку (до 38–41 °С), гіпергідроз, виражену тахікардію, серцеву недостатність, тремор, нудоту і блювання, діарею, зневоднення, екстремальне збудження, делірій або кому. У 90 % випадків виникають розлади ЦНС. На першому етапі переважають симптоми рухового і психічного збудження: пацієнти тривожні, емоційно нестійкі (плачуть, проявляють агресію, сміються), гіперактивні й не цілеспрямовані в поведінці, можливий розвиток психозу. Із прогресуванням кризу такий стан змінюється загальмованістю, апатією, емоційним отупінням, вираженою м'язовою слабкістю. Важливо пам'ятати, що психоневрологічні прояви тиреотоксичного кризу мають і прогностичне значення, оскільки їх швидке прогресування, як правило, є передвісником коматозного стану. Тиреотоксична міопатія проявляється зниженням тонусу і швидкою стомлюваністю м'язів шиї, лопатки, рук і ніг, рідше — обличчя й

тулуба. Можуть спостерігатися болі, мимовільні посмикування, судоми та напади гіпокаліємічного пароксизмального паралічу. Піт виділяється у величезній кількості, швидко підсилюючи дегідратацію. Симптоми з боку шлунково-кишкового каналу включають нудоту, блювання, зниження апетиту, спастичний біль у животі, нестримну діарею і, як наслідок, втрату маси тіла. Гепатомегалія та аномальні тести функціонування печінки частіше спричинені серцевою недостатністю, однак іноді спостерігали жовтяницю з некрозом гепатоцитів. Підвищується частота серцевих скорочень (до 140– 200 за 1 хв), зростає пульсовий тиск, виникає задишка. Постійна форма фібриляції передсердь може призвести до застійної серцевої недостатності навіть в осіб, які не мали в анамнезі серцевих захворювань. Передвісником смерті хворого нерідко стає судинний колапс.

Протокол обстеження, встановлення діагнозу, лікування та профілактики

РОЗДІЛ ДІЯЛЬНОСТІ	КЕРІВНИЦТВА ДО ДІЙ
Привітання	Привітайтеся та представтеся хворому
Знайомство	Зберіть паспортні дані хворого (П.І.Б., стать, вік, місце проживання, місце роботи та спеціальність)
Скарги хворого на момент обстеження	Визначте та деталізуйте скарги хворого. При визначенні скарг хворого зверніть увагу на наявність: - нудоти, блювоти, діареї); - сухості слизових оболонок, зниженого тургору шкіри; - гарячої гіперемованої шкіри, фебрильної температури тіла; - вираженої тахікардії, слабого наповнення пульсу; - різкого психомоторного збудження включно до гострого психозу, яке змінюється сонливістю, дезорієнтацією, сопором; - бульбарних розладів, паркінсонізму, судом.
План обстеження	Рівні тиреоїдних гормонів, особливо вільних;
Лабораторні та інструментальні дослідження	Оцініть рівні: глікемії; показники тиреоїдних гормонів, особливо вільних;
Формулювання діагнозу	Оцініть показники: білірубину, амінотрансфераз; кортизолу вранці та ввечері; кальцію вільного; тиреоїдних гормонів, особливо вільних;

План лікування	Складіть план лікування, який повинен включати патогенетичну, симптоматичну, еферентну терапію та профілактичне лікування.
Ведення хворих з тиреотоксичним кризом	
Діагностика	<p>Основні причини розвитку тиреотоксичного кризу:</p> <p>Неадекватне підвищення до крові концентрацій тиреоїдних гормонів (вказати ступінь за NУНА).</p> <p>Зменшення зв'язування тиреоїдних гормонів із транспортними білками (вказати які).</p> <p>Супутні захворювання (вказати які).</p> <p>Зростання частоти вільних фракцій (fT₄, fT₃):</p> <ul style="list-style-type: none"> - прогресування недостатності кори - раптове припинення тиреостатичної терапії; - будь-які стресові впливи на фоні тиреотоксикозу, які виснажують адаптаційні можливості організму: <p>1. Клінічна картина. Основні синдроми:</p> <ul style="list-style-type: none"> - диспептичний (нудота, блювота, діарея); - дегідратації (сухість слизових оболонок, знижений тургор шкіри); - гіперпродукції тепла (гаряча гіперемована шкіра, фебрильна температура тіла); - серцево-судинної недостатності (на фоні вираженої тахікардії, слабого наповнення пульсу виникає колапс, можливий набряк легень); - ураження ЦНС (різке психомоторне збудження включно до гострого психозу, яке змінюється сонливістю, дезорієнтацією, сопором); - неврологічних порушень (бульбарні розлади, паркінсонізм, судоми). <p>2. Загальний аналіз крові:</p> <ul style="list-style-type: none"> - лейкоцитоз із зсувом лейкоцитарної формули вліво. <p>3. Біохімічний аналіз крові:</p> <ul style="list-style-type: none"> - підвищення тиреоїдних гормонів - підвищення рівнів кальцію та лужної фосфатази; - зростання білірубину та амінотрансфераз;

- | |
|----------------------------------------------------------|
| - підвищення рівня кортизолу
- помірна гіперглікемія. |
|----------------------------------------------------------|

Гостра надниркова недостатність (синдром Уотерхауса-Фрідеріксена)

Етіологія: гостра надниркова недостатність буває спричинена гострим тромбозом або емболією судин надниркових залоз, крововиливом у них. Як правило, є ускладненням важкого інфекційного процесу (менінгококцемія, пневмококова або стафілококова бактеріємія, дифтерія, поліомієліт), деяких системних захворювань (вузликовий періартеріт, системний червоний вовчак). Системний крововилив в кору наднирників може виникнути під час важких, або ускладнених положів, при синдромі гострої дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. Також може протікати як Аддисонічний криз – гостра декомпенсація хронічної первинної та вторинної недостатності надниркових залоз, вродженої дисфункції кори наднирників (адрено-генітальному синдромі).

Клінічні варіанти протікання гострої надниркової недостатності:

1. Серцево-судинний – домінують колапс, гіпотонія, прояви серцево-судинної недостатності: ціаноз, гіпотермія, глухість тонів серця, пульс слабого наповнення.

2. Кишково-шлунковий – відмова від їжі, нудота, блювота (нерідко невпинна), пронос, болі в животі розлитого спастичного характеру, симптоматика «гострого живота».

3. Нервово-психічний – адинамія, астенія, депресія, марення із зоровими галюцинаціями. Можливі менінгеальні симптоми, судоми за типом епілептичних. Поступово порушується свідомість: загальмованість, затемнення, ступор. Зумовлений розвитком набряку мозку.

Синдром Уотерхаузена-Фрідеріксена розвивається швидко, за декілька годин протікає блискавично.

Критерії діагностики:

1. Порушення електролітного балансу: гіперкаліємія більше 5 ммоль/л, гіпонатріємія менше 140 ммоль/л, гіпохлоремія менше 90 ммоль/л. Співвідношення натрій/калій перевищує 20.
2. Порушення рівня гормонів : зниження рівня кортизолу та альдостерону при підвищенні рівня АКТГ. В зв'язку з миттєвим розвитком гострого стану визначити рівень гормонів, як правило не має часу.
3. Зміни в загально клінічних аналізах: лейкоцитоз, еозинофілія, підвищення рівня гемоглобіну, гіпоглікемія. Кетонурія, протеинурія, циліндрурія (гіалінові,

зернисті циліндри), лейкоцитоз, мікрогематурія.

4. Ознаки гіперкаліємії за даними ЕКГ.

Лікування синдрому Уотерхауса-Фрідеріксена:

1. Масивна кортикостероїдна терапія.
2. Внутрішньовенна інфузійна терапія
3. Етіотропне лікування – антибактеріальне, антиоксичне.
4. Симптоматичне лікування – кардіопротектори, гепатопротектори, вітамінні, седативні та інші препарати за показаннями

7.3. Матеріали контролю заключного етапу заняття

Задачі ($\alpha=3$)

1. Пацієнтка транспортована каретою швидкої допомоги до реанімаційного відділення без свідомості. Знайдена картка хворого на цукровий діабет. Дихання Куссмауля, запах ацетону з роту, шкіра суха, тургор знижений, контури обличчя загострені, періостальні рефлекси відсутні, тонус очних яблук знижений. В крові вміст молочної кислоти 1,2 ммоль/л (норма 0,62-1,3 ммоль/л), глікемія 29 ммоль/л. Розвиток якого невідкладного стану можна запідозрити?
 - A. Лактацидемічна кома.
 - B. Гіперосмолярна кома.
 - C. Гіпоглікемічна кома.
 - D. Кетоацидотична кома.
2. У пацієнтки 20 років, що хворіє на цукровий діабет I типу важкої форми виникла декомпенсація захворювання, яка супроводжувалася розвитком кетоацидозу. Лікування порушень метаболізму проводилось шляхом д/в введення дрібних доз інсуліну короткої дії та ізотонічного розчину хлориду натрію. Через годину у хворої з'явився біль голови, пітливість, перебої в роботі серця. Цукор крові – 2,8 ммоль/л, вміст натрію - 140 ммоль/л. Що зумовило виникнення цього стану ?
 - A. Гіпергідратація.
 - B. Гіпокаліємія.
 - C. Кетоацидотична інтоксикація.
 - D. Гіпонатріємія.
 - E. Гіпоглікемія.
3. Жінка, 36 р., втратив свідомість на вулиці. У нього виявлена картка хворого на цукровий діабет. Запах алкоголю з рота. Шкірні покриви надмірно вологі, теплі. АТ – 140/90 мм рт ст, судомні посіпування м'язів. Дихання

Попередній діагноз: _____

З якими захворюваннями необхідно проводити диференційний діагноз:

План обстеження: _____

Результати лабораторного та інструментального обстеження:

Обґрунтування клінічного діагнозу: _____

Клінічний діагноз: _____

Основне захворювання: _____

Ускладнення: _____

Супутні захворювання: _____

Прогноз: _____

Працездатність: _____

Лікування: _____

Медикаментозна терапія: _____

Відмітки про засвоєння практичних навичок

№ з/п	Навички та маніпуляції	Підпис студента/керівника
1.	Практичні навички	
1.1.	Вміти проводити опитування, фізикальне обстеження хворого	
1.2.	Вміти аналізувати дані лабораторного та інструментального обстеження у хворих з гострими станами	
1.3.	Невідкладна стани	
2.	Вміти надавати допомогу при невідкладному стані	

Навчально-методична література:

1. Ендокринологія: підручник для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації / Ю. І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин,... А.М. Урбанович [та ін.]. – 5-те вид., оновл. та допов. Вінниця: Нова Книга, 2020. – 536 с. : табл., іл. (Національний підручник).
2. Навчальний посібник для лікарів первинної ланки з ведення хворих на цукровий діабет / А.М. Урбанович, Н.В. Пашковська, О.В. Сафонова, Г.І. Суслик. За ред. А.М. Урбанович. Львів, 2019. 58 с.
3. Посібник для лікарів Дисфункція щитоподібної залози та серцево-судинні захворювання / Р.Д. Макар, А.М. Урбанович, О.Р. Макар. За ред. Р.Д. Макар. Львів, 2021. 40 с.
4. Эндокринология. (электронное издание): Учебник для студентов на русском языке.(П.Н. Боднар, Г.П.Михальчишин,Ю.И. Комиссаренко, А.М.Пристапуки др.) Под ред.: проф. П.Н.Боднара. Изд. второе перераб. и дополн. Винница. Нова Книга, 2015. – 496с.
5. Клиническая эндокринология: учебник // под. ред. В.Н. Хворостинки. Х.: Факт, 2008. – 541с.
6. Endocrinology: Textbook (Ed. by prof. Petro M. Bodnar. 2th ed. Vinnytsia: Нова Книга, 2012. – 328 pp.
7. Ендокринологія: навч. посіб. для студ. вищ. мед. закладів / за ред. проф. П.М. Боднара. Вінниця: Нова Книга, 2012. – 360с.
8. Basic & Clinical Endocrinology. Seventh edition. Edited by Francis S. Greenspan, David G. Gardner. McGraw Hill Companies, USA, 2004. – 976p.