

Л.В. Журавльова, О.М. Кривоносова

**ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ,
ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ
ОСНОВНИХ ЕНДОКРИННИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ**

Навчальний посібник

**Видавничий дім Медкнига
Київ**

УДК 616-002.77-031.14-036-07-08(075.8)

Ж91

Затверджено вченою радою Харківського національного медичного університету. Протокол №2 від 21.02.2023 р.

Рецензенти:

Комісаренко Ю.І., д.мед.н., професорка, НМУ ім. О.О. Богомольця

Соколова Л.К., д.мед.н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України

Автори:

Журавльова Лариса Володимирівна, професорка, докторка медичних наук, завідувачка кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет

Кривоносова Олена Михайлівна, кандидатка медичних наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології, Харківський національний медичний університет.

У навчальному посібнику «Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань» наводяться сучасні погляди на етіологію, клінічну картину, діагностику та лікування основних захворювань ендокринної системи. Посібник складений та структурований у відповідності до розділу програми навчальної дисципліни для студентів ВНЗ. Розглянуто такі розділи: захворювання острівцевого апарату підшлункової залози, захворювання щитоподібної залози та прищитоподібних залоз, захворювання надниркових залоз та гіпоталамо-гіпофізарної системи, захворювання статевих залоз та обміну речовин.

Для студентів вищих медичних навчальних закладів IV рівня акредитації, лікарів-інтернів, лікарів-ендокринологів, лікарів загальної практики-сімейної медицини.

Ж91

Журавльова Л.В., Кривоносова О.М.

Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань: навчальний посібник. – К.: Видавничий дім Медкнига, 2024. – 444 с.

ISBN 978-617-7994-02-1

ISBN: 978-617-7994-02-1

© Журавльова Л.В., Кривоносова О.М., 2024

© Видавничий дім Медкнига, 2024

ЗМІСТ

Список умовних скорочень	6
Вступ	9
Розділ 1. Захворювання острівцевого апарату підшлункової залози ...	11
1.1. Анатомо-фізіологічні особливості підшлункової залози	11
1.2. Синдроми, які спостерігаються при захворюваннях острівцевого апарату підшлункової залози	16
1.3. Цукровий діабет	19
1.3.1. Цукровий діабет 1-го типу	21
1.3.2. Цукровий діабет типу 2-го типу	24
1.4. Лікування цукрового діабету 1-го типу	47
1.5. Лікування цукрового діабету типу 2-го типу	64
1.6. Хронічні ускладнення цукрового діабету	87
1.6.1. Діабетична ретинопатія	88
1.6.2. Діабетична хвороба нирок (діабетична нефропатія)	90
1.6.3. Діабетична нейропатія	95
1.6.4. Діабетична стопа	100
1.7. Гострі ускладнення цукрового діабету	112
1.7.1. Кетоацидоз та кетоацидотична кома	112
1.7.2. Гіперосмолярна кома	118
1.7.3. Лактацидемична кома	121
1.7.4. Гіпоглікемічна кома	123
1.8. Цукровий діабет та вагітність	128
Розділ 2. Захворювання щитоподібної залози	134
2.1. Анатомо-фізіологічні особливості щитоподібної залози	134
2.2. Оцінка фізикального дослідження щитоподібної залози	140
2.3. Методи лабораторної та інструментальної діагностики	143
2.4. Йододефіцитні захворювання	152
2.4.1. Дифузний еутиреоїдний зоб	154
2.4.2. Вузловий та багатовузловий еутиреоїдний зоб	154
2.5. Гіпотиреоз	157
2.5.1. Гіпотиреоїдна кома	171
2.5.2. Вроджений гіпотиреоз	175
2.6. Дифузний токсичний зоб	177
2.7. Токсична аденома щитоподібної залози	186
2.8. Тиреоїдити	195

2.8.1. Гострий гнійний тиреоїдит	195
2.8.2. Негнійний гострий тиреоїдит	197
2.8.3. Підгострий тиреоїдит	198
2.8.4. Автоімунний тиреоїдит	202
2.8.5. Фіброзний тиреоїдит Ріделя.....	208
2.9. Рак щитоподібної залози	209
Розділ 3. Захворювання прищитоподібних залоз	223
3.1. Анатомо-фізіологічні особливості прищитоподібних залоз	223
3.2. Гіперпаратиреоз.....	225
3.3. Гіпопаратиреоз.....	228
Розділ 4. Захворювання надниркових залоз	233
4.1. Анатомо-фізіологічні особливості надниркових залоз	233
4.2. Надниркова недостатність	241
4.2.1. Хронічна надниркова недостатність.....	242
4.2.2. Гостра надниркова недостатність.....	258
4.3. Первинний гіперальдостеронізм.....	266
4.4. Вторинний гіперальдостеронізм	270
4.5. Феохромоцитома	271
4.6. Андростерома	275
4.7. Синдром Іценка – Кушинга.....	276
4.8. Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз.....	278
Розділ 5. Захворювання гіпоталамо-гіпофізарної системи	282
5.1. Анатомо-фізіологічні особливості гіпоталамо-гіпофізарної системи	282
5.2. Фізичні, лабораторні, інструментальні методи дослідження гіпоталамо-гіпофізарної системи	284
5.3. Симптоми і синдроми захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи	286
5.4. Акромегалія	288
5.5. Гігантизм.....	296
5.6. Гіпофізарний нанізм.....	299
5.7. Нецукровий діабет	305
5.8. Гіпопітуїтарний синдром.....	312
5.8.1. Гіпопітуїтарний криз.....	317
5.9. Хвороба Іценка – Кушинга.....	320
5.10. Синдром гіперпролактинемії.....	331

Розділ 6. Захворювання статевих залоз	338
6.1. Нормальне статеве диференціювання	338
6.2. Фізіологія статевих залоз. Гормони статевих залоз	340
6.2.1. Гормональна регуляція менструального циклу	344
6.3. Вроджені порушення статевого диференціювання	346
6.3.1. Агенезія гонад	349
6.3.2. Синдром Шерешевського – Тернера.....	351
6.3.3. Синдром гермафродитизму	353
6.3.4. Крипторхізм	356
6.3.5. Синдром моно- та анорхізму.....	358
6.3.6. Синдром Клайнфельтера	358
6.4. Порушення статевого розвитку в хлопчиків та дівчаток.....	361
6.4.1. Гіпогонадизм	361
6.4.2. Затримка пубертату	368
6.4.3. Передчасний статевий розвиток.....	374
6.5. Клімакс у жінок	384
6.6. Клімакс у чоловіків	396
Розділ 7. Захворювання обміну речовин	405
7.1. Ожиріння.....	405
7.1.1. Ожиріння в дітей та підлітків	423
Список використаної літератури	438

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

- АГ** – артеріальна гіпертензія
аГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1
АГД – антидіуретичний гормон
АІТ – автоімунний тиреоїдит
АКТГ – адренкортикотропний гормон
АМГ – антимюллерів гормон
АПГС – автоімунний полігландулярний синдром
АРА – антагоністи рецепторів ангіотензину
АТ – артеріальний тиск
АТ-ТГ – антитіла до тиреоглобуліну
АТ-ТПО – антитіла до тиреопероксидази
АТрТТГ – антитіла до рецепторів тиреотропного гормону
АУС – атеросклеротичне ураження судин
БАК – біохімічний аналіз крові
БЖТ – біла жирова тканина
БПВІ – безперервне підшкірне введення інсуліну
БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II
ВЖК – вільні жирні кислоти
ВС – вазомоторні симптоми
ГГГ-система – гіпоталамо-гіпофізарно-гонадна система
ГГТ – гамма-глутамілтранспептидаза
ГДК, GAD – глютаматдекарбоксилаза
ГП – глюкозозалежний інсуліноподібний поліпептид
ГНН – гостра надниркова недостатність
ГнРГ – гонадотропін-рилізинг-гормон
ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
ГУМС – генітоуринарний менопаузальний синдром
ГЦД – гестаційний цукровий діабет
ДГТ – дигідротестостерон
ДГЕА-с – дегідроепіандростерон-сульфат
ДХН – діабетична хвороба нирок
ДОКСА – дезоксикортикостерону ацетат
ДТЗ – дифузний токсичний зоб
Е2 – естрадіол

- ЖК** – жирні кислоти
ЗАК – загальний аналіз крові
ЗАС – загальний аналіз сечі
ІАА – автоантитіла до інсуліну
ІА-2 – автоантитіла до тирозинфосфатази
Інгібітори АПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту
ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази 4
ІРІ – імунореактивний інсулін
ІФА – імуноферментний аналіз
ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту 1
КЗЗП – конституційна затримка зросту та пубертату
КП1 – конвертаза прогормону 1
КПЕ – карбоксипептидаза Е
КРГ – кортикотропін-релізінг-гормон
КТ – кальцитонін
ЛГ – лютеїнізуючий гормон
ЛГРГ – релізінг-гормон лютеїнізуючого гормону
ЛПП – ліпотропні гормони
МГТ – менопаузальна гормональна терапія
МЕН II – множинний ендокринний аденоматоз II типу
α-МСГ – α-меланоцитостимулюючий гормон
НЕЖК – неестерифіковані жирні кислоти
НПЗЗ – нестероїдні протизапальні засоби
ОГТТ – оральний глюкозотолерантний тест
ВГКНЗ – вроджена гіперплазія кори надниркових залоз
ПОМК – проопіомеланокортин
ПРШ – поздовжня резекція шлунка
ПСР – передчасний статевий розвиток
ПСС – похідні сульфонілсечовини
ПТГ – паратгормон
РІА – радіоімунологічний аналіз
РСІ – рістстимулюючий імуноглобулін
СОАС – синдром обструктивного апное уві сні
СПЯ – синдром полікістозних яєчників
ССЗ – серцево-судинні захворювання
СТГ – соматотропний гормон
ТАПБ – тонкогोलкова аспіраційна пункційна біопсія
ТГ – тиреоглобулін
Т₃ – трийодтиронін
Т₄ – тироксин

- ТРГ** – тиреотропін-рилізінг-гормон
ТТГ – тиреотропний гормон
ФНП- α – фактор некрозу пухлини α
ФСГ – фолікулостимулюючий гормон
ШКТ – шлунково-кишковий тракт
ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації
ХГЛ – хоріонічний гонадотропін людини
ХЛ ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХЛ ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ХНН – хронічна надниркова недостатність
ХО – хлібна одиниця
ЦД – цукровий діабет
ЩЗ – щитоподібна залоза
17-КС – 17-кетостероїди
17-ОКС – 17-оксикортикостероїди
17-ОН-П – 17-оксипрогестерон
ADA – American Diabetes Association
ACR TIRADS – American College of Radiology Thyroid image reporting and data system
ASMBS – Американське товариство метаболічних та бариатричних хірургів
BDNF – нейротрофічний фактор головного мозку
CGMS – Continuous Glucose Monitoring System
DIT – дийодтирозин
EASD – Європейська асоціація з вивчення діабету
GLUT – Glucose transporter
HbA1c – глікований гемоглобін
HSD – Hydroxysteroid dehydrogenase
IPEG – Міжнародна група дитячих ендоскопічних хірургів
LADA – latent autoimmune diabetes in adults
LEP – лептин
LEPR – лептиновий рецептор
MHC – Major Histocompatibility Complex
MIT – моноїодтирозин
MODY – maturity-onset diabetes mellitus of the young
PPAR – проліферація пероксисом
SGLT2 – інгібітори натрійглюкозного транспортного білка 2-го типу
STRAW+10 – Stages of Reproductive Aging Workshop
TrkB – рецептор нейротрофічного фактора головного мозку
FDA – Food and Drug Administration
UABS – Українська асоціація бариатричної хірургії

ВСТУП

Ендокринологія (від грец. «ендо» – всередині, «гіпо» – відокремлювати, і ~ «logos» – вчення) – наука, що вивчає розвиток, будову й функції залоз внутрішньої секреції, біосинтез, механізм дії та обмін гормонів в організмі, секрецію цих гормонів у нормі й при порушенні функції ендокринних залоз, а також ендокринні розлади, що виникають при цьому захворюванні. Таким чином, ендокринологія є комплексною наукою, що включає морфологію, фізіологію та патофізіологію, хімію, біохімію, імунохімію гормонів, генетику й імуногенетику, молекулярну біологію, отримання гормонів та їх аналогів і застосування їх не лише при ендокринних, а й при інших захворюваннях. На сьогодні практично немає клінічних дисциплін, які не використовували б прямо або опосередковано дані, отримані в галузі ендокринології.

Ендокринні захворювання, за даними ВООЗ, набирають масштабів неінфекційної епідемії. Незважаючи на успіхи сучасної медицини, сьогодні проблема ендокринних хвороб є актуальною як для більшості країн світу, так і для України. Частка хворих із патологією ендокринної системи постійно збільшується, причому останніми роками зростання відбувається дуже інтенсивно. У трійку найпоширеніших ендокринних хвороб входять цукровий діабет, захворювання щитоподібної залози та ожиріння.

Цукровий діабет разом із зайвою вагою по праву вважають епідемією XXI століття, це один із небезпечних викликів світовій спільноті. Згідно з останніми оцінками Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation – IDF) у 2021 р. у всьому світі кількість хворих на цукровий діабет нараховує 537 млн осіб і, за прогнозами, цей показник зросте до 643 млн у 2030 р. і становитиме 783 млн у 2045 р. В Україні, за різними оцінками, налічується понад 1 млн 200 тисяч хворих на цукровий діабет 1-го і 2-го типів. Пізнє виявлення хворих на предіабет та цукровий діабет 2-го типу, незадовільна компенсація захворювання – це проблеми діабету в Україні.

Один із актуальних напрямів сучасної ендокринології – діагностика, лікування й профілактика захворювань щитоподібної залози, безпосередньо аутоімунного тиреоїдиту та раку щитоподібної залози, які поширилися після аварії на Чорнобильській АЕС.

За даними ВООЗ, у світі близько 30% населення має ризик розвитку йододефіцитних захворювань, причому більш ніж у 600 млн осіб є збільшення щитоподібної залози у вигляді ендемічного зоба. Україна є регіоном йодного дефіциту. З наявністю йодної недостатності пов'язано багато захворювань щитоподібної залози, порушення репродуктивної функції в жінок (невиношування, мертвонародження тощо). У йододефіцитних регіонах підвищується перинатальна і дитяча смертність, висока частота затримок фізичного й розумового розвитку в дітей.

Ожиріння часто поєднується з різними захворюваннями та є одним із головних факторів ризику їх розвитку. Так, серцево-судинні захворювання, бронхіальна астма, деякі онкологічні захворювання, порушення дихання під час сну, артрити, репродуктивні ускладнення та психологічні порушення, в основі розвитку яких лежить ожиріння, не тільки призводять до зростання загальної захворюваності, але і є причиною не менш ніж 300 000 смертей на рік.

Згідно зі статистикою ВООЗ, у країнах із невисоким рівнем життя кількість виявлених хворих з ендокринною патологією співвідноситься з кількістю невиявлених у межах 1:3 або навіть 1:5. У такому разі отримує лікування всього один хворий, а троє-п'ятеро людей, які мають серйозні порушення ендокринної системи, навіть гадки про це не мають. Тому своєчасна діагностика, трактування результатів додаткових методів дослідження, лікування (особливо в умовах, які потребують невідкладної допомоги) різноманітних ендокринних патологій є дуже актуальними для сучасних лікарів.

Даний навчальний посібник рекомендований для студентів вищих медичних навчальних закладів, лікарів-інтернів, сімейних лікарів та лікарів-ендокринологів. Едокринологія становить базову частину професійних дисциплін підготовки молодого фахівця з внутрішньої медицини. Ще із студентської лави у свідомість лікарів різних спеціальностей і, особливо, лікарів загальної практики повинні бути впроваджені сучасні уявлення про роль і функціональні закономірності ендокринної системи, що контролює гомеостаз всього організму, а також клінічні характеристики найбільш поширених захворювань ендокринних органів. Ефективне лікування захворювань ендокринної системи можливе лише за умови їх ранньої діагностики та наявності можливості адекватного моніторингу ендокринних захворювань, дуже часто – протягом усього життя пацієнта.

Навчальний посібник складений відповідно до розділу програми навчальної дисципліни «Основи діагностики, лікування та профілактики основних ендокринних захворювань». Він містить сучасні дані про етіологію, клінічні прояви, методи діагностики, лікування та профілактики основних захворювань ендокринної системи.

Розділ 1. ЗАХВОРЮВАННЯ ОСТРІВЦЕВОГО АПАРАТУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

1.1. Анатомо-фізіологічні особливості підшлункової залози

Підшлункова залоза – непарний орган, розташований ретроперитонеально, що секретує травні ферменти (екзокринна частина) та різні гормони (ендокринна частина). Ендокринна частина підшлункової залози представлена острівцями, які були описані в 1869 році П. Лангергансом. Панкреатичні острівці (Лангерганса) дифузно розподілені в екзокринній паренхімі підшлункової залози, становлять 1-1,5% від її загального об'єму та мають діаметр від 50 до 400 мкм (діаметр більшої частини острівців 200 мкм). У підшлунковій залозі дорослої людини налічується від 240-360 тис. до 2 млн острівців, які розташовані в основному у хвості і тілі залози.

Острівці Лангерганса представлені такими типами клітин: α , β , δ та РР-клітини: **α -клітини** становлять 20-25% клітинного складу острівців і є місцем утворення **глюкагону**; основну кількість (75-80%) клітин острівця становлять **β -клітини**, які слугують місцем синтезу та депонування **інсуліну**; **δ -клітини** (дельта-клітини) виконують унікальну (так звану паракринну) функцію: чинять місцеву дію шляхом переходу (транспорту) гормонів безпосередньо від клітини до клітини, δ -клітини є місцем утворення **соматостатину**, який пригнічує секрецію інсуліну та глюкагону в людини і тварин; **РР-клітини** є місцем секреції панкреатичного **поліпептиду** – антагоніста холецистокініну. РР-клітини локалізуються по периферії острівців Лангерганса, а також виявляються серед екзокринних та епітеліальних клітин протоків підшлункової залози.

Крім основних 4 типів – α , β , δ та РР-клітин, в острівцях підшлункової залози виявляються клітини, що містять **гастрин**, **вазоактивний інтестинальний пептид (VIP)**, **тироліберин**, **соматоліберин**. Число цих клітин в острівцях незначне, проте при визначених станах вони можуть бути джерелом аденом, що секретують у надлишку перелічені гормони. Це призводить до розвитку відповідної характерної патології (синдром Золлінгера – Еллісона, синдром Вернера – Моррісона, акромегалія).

Глюкагон, секретований α -клітинами острівців Лангерганса, збільшує глікогеноліз, знижує утилізацію глюкози і синтез глікогену, підвищує глюконеогенез та утворення кетонових тіл. Сумарним ефектом цих впливів є збільшення утворення та виходу глюкози з печінки. У периферичних тканинах глюкагон чинить ліполітичну дію, підвищуючи ліполіз, знижує ліпогенез та білковий синтез. Таким чином, рівень глюкози в крові в основному підтримується секрецією інсуліну і глюкагону. У період голодування або обмеження прийому вуглеводів вже через 40-48 год вміст глюкагону в крові зростає на 50-100% порівняно з його концентрацією натще. Ці зміни в секретії глюкагону супроводжуються зменшенням концентрації в крові інсуліну.

Інсулін. Інсулін є поліпептидом, що складається з двох ланцюгів, що включають 51 амінокислотний залишок. α -ланцюг містить 21 амінокислотний залишок, β -ланцюг – 30. Обидва ланцюги пов'язані двома дисульфідними містками через залишки цистеїну в положеннях B7 і A7, B19 та A20. Крім того, в α -ланцюзі є ще один дисульфідний місток, який з'єднує залишки цистеїну в положеннях A6-11.

Інсуліни людини і свині мають найближчу структуру та відрізняються один від одного тільки однією амінокислотою в положенні B30.

Інсулін синтезується β -клітинами підшлункової залози. Ген, який контролює цей процес, локалізується на короткому плечі 11-ї хромосоми. У процесі біосинтезу спочатку утворюється молекула проінсуліну, від якої надалі відщеплюються молекула інсуліну та С-пептид. Синтез проінсуліну відбувається в рибосомах грубої ендоплазматичної мережі. Доведено, що в процесі біосинтезу спочатку утворюється препроінсулін, який у мікросомах дуже швидко перетворюється на проінсулін, який із цистерн транспортується в комплекс Гольджі. Період від початку процесу до надходження його до комплексу Гольджі триває близько 20 хв. У комплексі Гольджі відбувається конверсія в інсулін. Це енергозалежна реакція, для здійснення якої потрібно 30-60 хвилин.

Інсулін і С-пептид знаходяться в еквімолярних співвідношеннях. У вмісті «дозрілої» секреторної гранули, крім інсуліну і С-пептиду (94%), є проінсулін та інтермедіати I і II (близько 6%), а також іони цинку. Перебувають у секреторній гранулі 3 білки (інсулін, С-пептид і проінсулін), що відрізняються біологічною активністю та тривалістю існування. Так, період напіврозпаду інсуліну становить 3-10 хв, С-пептиду – близько 30 хв, проінсуліну – близько 20-23 хвилин. Якщо прийняти біологічну активність за 100%, то проінсулін має 10% активності, інтермедіат I – близько 25%, а С-пептид такої не має. Проте останніми роками показано, що застосування С-пептиду разом з інсуліном для лікування хворих, які страждають на цукровий діабет 1-го типу, приводить

до стабілізації судинних ускладнень діабету і віддаляє появу нових проявів ангіопатій. У разі порушення конверсії проінсуліну в інсулін (недостатність відповідних протеаз) до циркуляції надходить велика кількість проінсуліну, що може супроводжуватися порушенням вуглеводного обміну різного ступеня виразності, аж до явного діабету.

Практично у всіх тканинах організму інсулін впливає на обмін вуглеводів, жирів, білків, електролітів, збільшуючи транспорт глюкози, білка та інших речовин через мембрану клітини. Свою біологічну дію на рівні клітини інсулін здійснює через відповідний рецептор. *Основна дія інсуліну* полягає в посиленні транспорту глюкози через мембрану клітини. Стимуляція інсуліном призводить до збільшення швидкості надходження глюкози всередину клітини у 20-40 разів. Транспорт глюкози через мембрану клітини здійснюється білками-транспортерами. Ідентифіковано **два класи транспортерів глюкози**: Na⁺-глюкозний котранспортер і п'ять ізоформ власних транспортерів глюкози (ГЛЮТ), найпоширенішим з яких в організмі є ГЛЮТ-4, що знаходиться в м'язових та жирових клітинах.

Більшість інсуліну метаболізується в печінці, причому за один пасаж у ній затримується 40-60% гормону, що надходить із системи порталнової вени. Близько 40% інсуліну інактивується нирками. Слід зазначити, що при нирковій недостатності поглинання та деградація інсуліну нирками зменшуються до 9-10%, тому у хворих на цукровий діабет при нирковій недостатності потреба в інсуліні зменшується. Роль нирок в інактивації екзогенного інсуліну велика, оскільки, всмоктуючись із місця ін'єкції, інсулін потрапляє у велике коло кровопостачання і нирки, а ендогенний інсулін спочатку надходить у печінку і лише потім менша його частина – у велике коло кровопостачання та нирки. У нирках інсулін фільтрується в клубочках, а в проксимальних канальцях майже повністю реабсорбується та руйнується протеолітичними ферментами.

Стан вуглеводного обміну визначається кількістю рецепторів та їх здатністю зв'язуватися з інсуліном.

Секреція інсуліну у відповідь на стимуляцію глюкозою є двофазною реакцією, що складається зі стадії швидкого, раннього вивільнення інсуліну, яка зветься *першою фазою секреції* (тривалість її 1-3 хв), та *другої фази* (тривалість її до 25-30 хв).

Вплив інсуліну на вуглеводний обмін

Інсулін активує:

- надходження глюкози до клітин;
- ключові ферменти аеробного гліколізу та утворення енергії; під час метаболізму глюкози шляхом аеробного гліколізу з включенням сис-

теми тканинного дихання утворюється 38 молекул АТФ з 1 молекули глюкози;

- ключові ферменти пентозо-фосфатного циклу метаболізму глюкози; у пентозному циклі утворюється рибозо-5-фосфат, необхідний для синтезу нуклеїнових кислот, а також НАДФ-Н₂, який використовується для синтезу стероїдних гормонів, холестерину, жирів, жирних кислот, активування фолієвої кислоти;
- фермент глікогенсинтетази, за допомогою якого з глюкозо-6-фосфату в печінці та м'язах синтезується глікоген.

Інсулін пригнічує:

- перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу;
- глюконеогенез;
- розпад глікогену (шляхом гальмування активності ферменту фосфорилази, що стимулює розпад глікогену до глюкози);
- сорбітоловий шунт;
- глюкуронатний шлях обміну вуглеводів;
- синтез глікопротеїнів;
- утворення глікозильованого гемоглобіну та інших глікозильованих білків.

Вплив інсуліну на білковий обмін

Інсулін активує:

- біосинтез білка, рибонуклеотидів (АТФ, креатинфосфату), транспорт амінокислот всередину клітини з подальшим їх включенням до білків;
- синтез циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ);
- біосинтез цитоплазматичних та ядерних нуклеїнових кислот (ДНК, РНК).

Інсулін гальмує:

- розпад білків (антикатаболічний ефект).

Вплив інсуліну на жировий обмін

Інсулін активує:

- надходження глюкози до адипоцитів;
- утворення з глюкози жирних кислот та гліцерофосфату;
- утворення гліцерину;
- синтез тригліцеридів (ліпогенез).

Інсулін пригнічує:

- розпад ліпідів (антиліполітичний ефект).

Вплив інсуліну на обмін електролітів

Інсулін активує надходження калію в клітину та пригнічує поглинання клітиною натрію.

Соматостатин, окрім гіпоталамуса, синтезується також і в δ -клітинах острівців Лангерганса, δ -клітини виконують паракринну функцію: їх гормони чинять місцеву дію, переміщуючись безпосередньо від клітини до клітини через сполучні містки. Паракринний транспорт (переміщення з однієї клітини в іншу без виходу в міжклітинний простір) можливий для гормонів, чия молекулярна маса менше 800 кДа.

Соматостатин пригнічує секрецію інсуліну і глюкагону. Стимулюють секрецію соматостатину амінокислоти лейцин, аргінін, а також глюкоза, цАМФ і низка гормонів (панкреозимін-холецистокінін, гастрин, шлунковий інгібуєчий поліпептид, секретин).

Пригнічують вивільнення соматостатину норадреналін і діазоксид.

Соматостатин під час дії на шлунково-кишковий тракт пригнічує вивільнення гастрину (і стимульовану гастрином секрецію соляної кислоти), панкреозиміну-холецистокініну (і стимульоване ним скорочення жовчного міхура), а також кишкову абсорбцію й швидкість кровотоку в судинах шлунково-кишкового тракту. Соматостатин забезпечує регуляцію активності процесів травлення і швидкості всмоктування поживних речовин із шлунково-кишкового тракту. Секреція соматостатину активується шлунково-кишковими гормонами. Соматостатин пригнічує вивільнення цих шлунково-кишкових гормонів, здійснюючи «зворотний» зв'язок і не допускаючи надмірної активації травної системи.

Соматостатиноми (пухлини підшлункової залози, що складаються з δ -клітин) супроводжуються різким зниженням рівня інсуліну і глюкагону у сироватці крові. Клінічно при цьому спостерігається помірно виражений цукровий діабет без значної гіперглікемії і кетозу.

Панкреатичний поліпептид складається з 36 амінокислотних залишків і має молекулярну масу 4,2 кДа. Вміст панкреатичного поліпептиду в сироватці крові практично здорових осіб натщесерце становить близько 80 пг/мл.

Панкреатичний поліпептид стимулює секрецію шлункового соку, але пригнічує секрецію шлункового соку, якщо вона стимульована пентагастрином. Панкреатичний поліпептид є антагоністом холецистокініну і пригнічує секрецію підшлункової залози, яка стимульована холецистокініном.

У відповідь на змішану їжу відбувається двофазна секреторна відповідь панкреатичного поліпептиду, рівень якого в крові збільшується у 8-10 разів порівняно з початковим. Прийом глюкози або жирів також супроводжується підвищенням концентрації панкреатичного поліпептиду в крові. На внутрішньовенне введення цих речовин секреторної відповіді гормону не спостерігається.

Введення атропіну або ваготомія блокують секрецію панкреатичного поліпептиду у відповідь на їжу. Стимуляція блукаючого нерва, а також введення гастрину, секретину або холецистокініну супроводжуються підвищенням рівня цього гормону в сироватці крові. Таким чином, регуляція секреції панкреатичного поліпептиду здійснюється як парасимпатичною нервовою системою, так і шлунково-кишковими гормонами.

1.2. Синдроми, які спостерігаються при захворюваннях острівцевого апарату підшлункової залози

Вольфраму синдром – спадкове поєднання цукрового і нецукрового діабету з атрофією зорових нервів, аж до повної сліпоти. Виявляється також глухота і дилатація сечових шляхів (від незначного розширення сечоводу до важкого гідронефрозу із збільшенням сечового міхура). Може ускладнюватися пієлонефритом, хронічною нирковою недостатністю, уросепсисом.

Кімельстіля – Вільсона синдром – діабетичний гломерулосклероз. Характеризується протеїнурією, нефротичним синдромом, артеріальною гіпертензією і нирковою недостатністю. Із розвитком гломерулосклерозу, разом з ураженням нирок, нерідко розвиваються ретинопатія, ангіопатія судин кінцівок із трофічними розладами.

Лінча – Каплана – Хені – Краш синдром – комплекс спадкових аномалій, що проявляється цукровим діабетом, гіперліпемією, гіпогонадизмом і низьким зростом.

Лоренса синдром – ліпоатрофічний діабет автосомно-домінантного успадкування з комплексними порушеннями обміну речовин і ліподистрофією, цирозом печінки та прискореним зростанням. У хворих із раннього дитинства поступово зникає підшкірно-жировий шар, розвивається цукровий діабет 1-го типу без схильності до кетозу, виявляється гепатомегалія, подальший розвиток цирозу печінки із синдромом портальної гіпертензії, загальна м'язова гіпертрофія і прискорення росту. Крім того, визначається підвищення основного обміну без ознак тиреотоксикозу, гіперліпемія із збільшенням вмісту нейтральних жирів і нормальним рівнем холестерину, гіпертрихоз.

Лундбека синдром – прояв діабетичної ангіопатії. При тривалому перебігу цукрового діабету виявляється зниження чутливості та рухливості, парестезії, слабкість, атрофія м'язів верхніх кінцівок, болючість при пальпації дрібних м'язів кистей рук.

Менкеберга синдром – кальцифікуючий склероз, спостерігається у хворих на цукровий діабет у літньому віці, проявляється схильністю до

розвитку кальцифікації медії артерій м'язового типу з доброякісним перебігом.

Моргань – Стюарта – Мореля синдром – спадкове поєднання аномалій черепа з ендокринними порушеннями, що проявляються низкою симптомів: внутрішнім фронтальним гіперостозом, ожирінням, вірилізмом, гірсутизмом. Поряд із цим спостерігаються головні болі, епілептиформні напади, порушення сну і рівноваги, обміну вуглеводів із схильністю до гіперглікемії і глюкозурії, прирослі вушні мочки, зрощені брови, надгнучкі суглоби, трофічні виразки в ділянці гомілок.

Моріака синдром – вторинний глікогеноз у дітей, хворих на цукровий діабет, що характеризується хронічною гіперглікемією, ацетонурією, гепатомегалією, наявністю абдомінальних колік, збільшенням у розмірах живота з варикозно розширеними підшкірними венами; затримкою росту, що погано піддається корекції; пізнім настанням статевої зрілості; посиленням відкладенням жиру на стегнах; формуванням місяцеподібного обличчя.

Небекура синдром – характеризується тріадою вроджених ендокринних аномалій: ЦД, гіпофізарним карликовим зростом та інфантилізмом геніталій.

Оппенгейма – Урбаха синдром – цукровий діабет із генералізованим атрофічним дерматозом і ліподистрофією. Визначаються окремі або численні, злегка блискучі папули, що поступово перетворюються на різко відмежовані з жовтуватим центром і червоною або синювато-фіолетовою облямівкою. Надалі центр бляшок атрофується і стає видно телеангіоектазії. Подібні елементи можуть з'являтися також на слизових оболонках порожнини рота і горла. Місцями виникають круглі підшкірні утворення діаметром до кількох сантиметрів. Трапляється переважно в жінок, хворих на цукровий діабет.

Рісмана симптом – ознака діабетичної коми – м'які очні яблука.

Салюса – Гуна симптом – ознака діабетичної ретинопатії, що виявляється патологічним перехрестом судин сітківки очей.

Сейпа синдром – комплекс спадкових аномалій, що розвиваються наприкінці першого року життя в дітей. Характеризується цукровим діабетом, генералізованою ліподистрофією, гіперліпемією, гепатомегалією, підвищенням основного обміну. Часто виявляється також полікістоз яєчників, м'язова гіпертрофія і затримка розумового розвитку. У низці випадків спостерігається поєднання із системним і кістозним ангіоматозом, що вражає в основному дрібні судини.

Трузьє – Ано – Шоффара синдром – цукровий діабет унаслідок цирозу підшлункової залози із відкладенням пігменту в шкірі та внутрішніх органах, що поєднується із цирозом печінки і синдромом спленомегалії. На шкірі об-

личчя, кінцівок (переважно долонь), у ділянці геніталій визначаються сіруваті, синьо-сіруваті, коричнево-жовтуваті або коричневі плями. Відображенням пігментного цирозу печінки є гепатомегалія і спленомегалія. Визначається гіперглікемія, глюкозурія, збільшення кількості порфіринів у сечі. Водночас нерідко виявляється атрофія яєчок, імпотенція, різні ендокринні розлади, спостерігаються вторинні порушення портального кровообігу з асцитом і кровотечами, підвищення вмісту заліза в сироватці крові. Хворіють переважно чоловіки після 40 років. Розрізняють спадкові (автосомно-домінантне успадкування) та екзогенні (інтоксикації) форми.

Уішьюльда симптом – при цукровому діабеті є однією з ранніх ознак, проявляється судомою м'язів нижніх кінцівок.

Урбах – Опенгейма синдром – місцева ліподистрофія: в окремих випадках у хворих на цукровий діабет на місці ін'єкції інсуліну зникає жирова тканина.

Хермана – Агілара – Закса синдром – поєднання спадкових аномалій, що виявляються у хворих на цукровий діабет із периферичною нейропатією, діабетичною нефропатією або пієлонефритом, фотоміоклонією, зниженням слуху або повною глухотою у зв'язку з аномалією розвитку внутрішнього вуха, ранньою старечою деменцією. Виявляють гіперглікопротеїдемію, гіпермукопротеїдемію, гіпераланурію, гіперлейцинурію, гіпервалінурію.

Шелдона синдром – ендокринні порушення у вагітних, що переходять у цукровий діабет. Під час вагітності швидко збільшується маса тіла, що продовжує зростати і після пологів; зазвичай народжуються гігантські діти, цукрове навантаження таке саме, як при прихованому діабеті. Пізніше розвивається явний цукровий діабет.

Шмідта синдром – поєднання цукрового діабету, недостатності щитоподібної залози і кори надниркових залоз, що супроводжується посиленою пігментацією шкіри та слизових оболонок, астеною, адинамією, сухістю шкіри, гіпотензією, непритомністю, анорексією, нудотою, блювотою, проносами, аменореєю, зникненням лібідо, імпотенцією, мерзлякуватістю, полідипсією, поліурією. Крім того, виявляється зниження основного обміну, вмісту натрію в сироватці крові, підвищення вмісту калію і цукру в крові, глюкозурія, зменшення виділення 17-кетостероїдів із сечею.

Янга синдром – симптомокомплекс, пов'язаний із тривалим підвищенням продукції соматотропіну. Під час вагітності виявляється гіперлактація, ожиріння, маса тіла новонародженого перевищує 4 кг. Нерідко народжуються мертві діти. Пізніше, у період менопаузи, розвивається цукровий діабет.

1.3. Цукровий діабет

Цукровий діабет (ЦД) – це ендокринно-обмінне захворювання, зумовлене абсолютною або відносною інсуліновою недостатністю, що призводить до порушення обміну речовин та розвитку поліорганних уражень.

Цукровий діабет залишається однією з центральних тем у сфері охорони здоров'я протягом кількох десятиліть. Це хронічне метаболічне захворювання впевнено утримує статус «неінфекційної епідемії», руйнуючи життя кожного десятого дорослого віком 20-79 років. Згідно з останніми оцінками Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation – IDF) у 2021 р. в усьому світі ЦД відмічають у 537 млн осіб і, за прогнозами, цей показник зросте до 643 млн у 2030 р. і становитиме 783 млн у 2045 р. У 98% випадків – це цукровий діабет 2-го типу. Також невпинно збільшується кількість осіб, схильних до виникнення ЦД через порушення толерантності до глюкози: у 2021 р. цей стан діагностували в 541 млн осіб.

Комітетом експертів ВООЗ із цукрового діабету (1999) було представлено класифікацію цукрового діабету, яка застосовується у всіх країнах світу.

Класифікація

1. Цукровий діабет 1-го типу (деструкція β -клітин, що зазвичай призводить до абсолютної інсулінової недостатності).

А. Автоімунний

В. Ідіопатичний

2. Цукровий діабет 2-го типу (від переважної резистентності до інсуліну з відносною інсуліновою недостатністю до переважного секреторного дефекту з інсуліновою резистентністю або без неї).

3. Інші специфічні типи діабету.

А. *Генетичні дефекти β -клітинної функції:*

а) MODY – діабет дорослого типу в молодих

- MODY тип 1 (HNF4 α , 20COq хромосома),
- MODY тип 2 (Glukinase, 7p хромосома),
- MODY тип 3 (HNF-1 α , хромосома 12q),
- MODY тип 4 (IPF-1, 13 хромосоми),
- MODY тип 5 (HNF-1 β , хромосома 17q);

б) мітохондріальний діабет, що супроводжується нейросенсорною приглухуватістю;

в) інші типи.

Б. Генетичні дефекти в дії інсуліну:

- порушення функції рецепторів;
- інсулінорезистентність типу А;
- лепрехаунізм;
- синдром Робсона – Менденхолу;
- ліпоатрофічний діабет.

В. Хвороби екзокринної частини підшлункової залози:

- хронічний та рецидивуючий панкреатит;
- злоякісні пухлини підшлункової залози;
- кістозний фіброз;
- фіброкалькульозний панкреатит;
- гемохроматоз;
- інші запальні та інфільтративні захворювання.

Г. Ендокринопатії:

а) захворювання, що супроводжуються зниженням синтезу інсуліну:

- соматостатинома,
- альдостерома;

б) захворювання, що супроводжуються інсулінорезистентністю та зниженням синтезу інсуліну:

- акромегалія,
- синдром Кушинга,
- глюкагонома,
- гіпертиреоз.

Д. Діабет, індукований ліками чи хімікаліями:

- екзогенні глюкокортикоїди та тиреоїдні гормони;
- вакор, циклоспорин, ніотинова кислота, діазоксид, β -адреноблокатори, тіазидові діуретики, альфа-інтерферон.

Е. Інфекції, що викликають запалення підшлункової залози та деструкцію β -клітин, – краснуха, епідемічний паротит, вірус Коксакі, цитомегаловірус.

Ж. Незвичайні форми імуніопосередкованого діабету.

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

- синдром Клайнфельтера;
- синдром Шерешевського – Тернера;
- синдром Лоренса – Муна – Бідлія;

- синдром Прадера – Віллі;
- порфірія;
- міотонічна дистрофія.

4. Гестаційний цукровий діабет.

1.3.1. Цукровий діабет 1-го типу

Цукровий діабет 1-го типу – автоімунне захворювання, що розвивається при спадковій схильності до нього під дією провокуючих факторів довкілля (вірусна інфекція, цитотоксичні речовини). Імовірність розвитку захворювання підвищують **такі фактори ризику ЦД 1-го типу**.

- обтяжена за цукровим діабетом спадковість;
- автоімунні захворювання, насамперед ендокринні (автоімунний тиреоїдит, хронічна недостатність кори надниркових залоз);
- вірусні інфекції, що спричиняють запалення острівців Лангерганса (інсуліт) та ураження β-клітин.

Ступінь ризику ЦД 1-го типу у родичів хворих на цукровий діабет:

- людина – монозиготний близнюк хворого на ЦД типу 1 – 30-35%;
- нащадок подружньої пари, один із батьків хворий на ЦД типу 1, інший – ЦД типу 2 – 8-10%;
- нащадок подружньої пари із ЦД типу 1 – 23%;
- батьки, хворі на ЦД типу 1 – 1,6%;
- діти подружжя, якщо один із батьків хворий на ЦД типу 1 – 5-8%.

Етіологія та патогенез

ЦД типу 1 вважається полігенним захворюванням, в основі якого лежать щонайменше 2 мутантні діабетичні гени в 6-й хромосомі. Вони пов'язані з HLA-системою (Д-локусом), яка визначає індивідуальну, генетично зумовлену відповідь організму та β-клітин на різні антигени.

Схильність до ЦД типу 1 найчастіше поєднується з такими антигенами системи HLA: DR3, DR4. Вони виявляються майже в 95% хворих на ЦД 1 типу, тоді як у здоровій популяції – у 16%. Генотипи DR2 та DR5, навпаки, розглядаються як гени-протектори, що захищають від розвитку ЦД типу 1. Також певною мірою має значення в розвитку ЦД типу 1 виявлення HLA-B8 та B15.

Останніми роками сформувалося уявлення про те, що в успадкуванні ЦД типу 1, крім генів HLA-системи (хромосома 6), бере участь також ген, що ко-

дує синтез інсуліну (хромосома 11); ген, що кодує синтез важкого ланцюга імуноглобулінів (хромосома 14); ген, який відповідає за синтез β -ланцюга Т-клітинного рецептора (хромосома 7) та ін.

В осіб із наявністю генетичної схильності до ЦД типу 1 змінено реакцію на фактори навколишнього середовища. У них послаблений противірусний імунітет, і вони надзвичайно схильні до цитотоксичного пошкодження β -клітин вірусами та хімічними агентами.

Вірусна інфекція може бути фактором, що провокує розвиток ЦД типу 1. Найчастіше появи клініки ЦД типу 1 передують такі *вірусні інфекції*: краснуха (вірус краснухи має тропізм до острівців підшлункової залози, що накопичується і може реплікуватися в них); вірус Коксаки В, вірус гепатиту В (може реплікуватися в інсулярному апараті); епідемічного паротиту (через 1-2 роки після епідемії паротиту різко збільшується захворюваність на ЦД типу 1 у дітей); інфекційного мононуклеозу; цитомегаловірусу; вірус грипу та ін. Роль вірусної інфекції в розвитку ЦД типу 1 підтверджується сезонністю захворюваності (часто вперше діагностовані випадки ЦД типу 1 у дітей припадають на осінні і зимові місяці з піком захворюваності у жовтні та січні). Вірусна інфекція в осіб із генетичною схильністю до ЦД типу 1 бере участь у розвитку захворювання таким чином:

- викликає гостре пошкодження β -клітин (вірус Коксаки);
- призводить до персистенції вірусу (вроджена цитомегаловірусна інфекція, краснуха) з розвитком аутоімунних реакцій в острівцевій тканині.

Імунна відповідь організму, яка спочатку спрямована проти вірусного антигена, надалі прямує і проти власних β -клітин, що в кінцевому підсумку призводить до руйнування цих клітин.

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

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

Клінічні стадії ЦД 1-го типу представлені в табл. 1.

Таблиця 1. Стадії діабету 1-го типу

	Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3
Характеристики	Автоімунна Нормоглікемія Пресимптома- тична	Автоімунна Дисглікемія Пресимптоматична	Вперше діагностована гіперглікемія Симптоматична
Діагностичні критерії	Наявність анти- тіл Не має ПГН та ПТГ	Наявність антитіл Дисглікемія ПГН або ПТГ ГПН -100 – 125 мг/дл (5,6 – 6,9 ммоль/л) 2-го- динний ПГ 140 - 199 мг/ дл (7,8 – 11,0 ммоль/л) HbA1c 5,7 – 6,4% (39 – 47 ммоль/моль)	Клінічні симптоми Діабет за стандартними критеріями

*ПГН – порушення глюкози натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози;
ГПН – глюкоза плазми натще; ПГ – постпрандіальна глюкоза*

Останніми роками показано наявність ще однієї – повільно прогресуючої форми цукрового діабету 1 типу – **LADA-діабет** (latent autoimmune diabetes in adults), що характеризується повільним розвитком інсулінової недостатності. Хворі, які страждають на цю форму, протягом 1-3 років можуть дотримуватися дієти і застосовувати пероральні цукрознижувальні препарати, що дозволяє компенсувати порушення вуглеводного обміну. Однак у подальшому виникає резистентність до цих препаратів, і для компенсації порушення вуглеводного обміну хворих переводять на інсулінотерапію. У таких хворих протягом усього захворювання в сироватці крові виявляються **антитіла до антигенів острівців підшлункової залози** і відзначається прогресивне зниження залишкової секреції інсуліну.

MODY-діабет. MODY-діабет (maturity-onset diabetes mellitus of the young) – успадковується за автосомно-домінантним типом. Це не дозволяє віднести MODY до ЦД типу 2. На відміну від ЦД типу 2 при MODY дуже рідко спостерігається ожиріння. Водночас при MODY не виявлено типових для ЦД типу 1 HLA-асоціацій та аутоімунних ознак. Окрім того, на відміну від ЦД типу 1 у хворих із MODY мікроангіопатії розвиваються достовірно рідше та значно пізніше.

На сьогодні найбільша кількість випадків MODY описана серед представників чорної раси Південної Африки. Встановлено, що MODY асоціюється з мутаціями гена глюкوکінази (хромосома 7). Діагноз MODY може бути встановлений у разі виникнення цукрового діабету в людини віком до 25 років із нормальною масою тіла, що має обтяжений за ЦД типу 2 анамнез щонайменше у 2-3 поколіннях. Підтверджується MODY можливістю досягнення компенсації захворювання прийомом пероральних гіпоглікемічних засобів щонайменше протягом 5 років, а також відсутністю аутоантитіл до компонентів острівцевих клітин та інсуліну.

1.3.2. Цукровий діабет 2-го типу

ЦД типу 2 розглядається нині як гетерогенне захворювання, що характеризується порушенням секреції інсуліну та чутливості периферичних тканин до інсуліну (інсулінорезистентності).

Факторами ризику розвитку ЦД 2-го типу є:

- **Спадкова схильність** (генетична основа ЦД типу 2). Ризик розвитку ЦД типу 2 зростає від 2 до 6 разів за наявності цукрового діабету батьків або найближчих родичів. Підтвердженням генетичної основи ЦД типу 2

служе та обставина, що в обох однойцевих близнюків він розвивається в 95-100%. Проте остаточно генетичний дефект, відповідальний за розвиток ЦД типу 2, не розшифровано.

- *Ожиріння* – найважливіший фактор ризику розвитку ЦД типу 2. Ризик розвитку ЦД типу 2 за наявності ожиріння I ст. збільшується у 2 рази, II ст. – у 5 разів, III ст. – більше ніж у 10 разів. Із розвитком ЦД типу 2 більш тісно пов'язана абдомінальна форма ожиріння, ніж периферичний розподіл жиру в нижніх частинах тіла.

Ризик захворюти на ЦД 2-го типу, якщо родичі хворі на цукровий діабет:

- людина – монозиготний близнюк хворого на ЦД типу 2 – близько 100%;
- нащадок подружньої пари із ЦД типу 2 – 30%;
- батьки, хворі на ЦД типу 2 – 10-20%.

Діабетогенним є харчування, що характеризується вживанням висококалорійної їжі з великою кількістю легких вуглеводів, солодоців, алкоголю і дефіцитом рослинної клітковини. Роль такого харчування особливо зростає при малорухомому способі життя. Зазначений характер харчування та ожиріння тісно взаємопов'язані і сприяють порушенню секреції інсуліну й розвитку інсулінорезистентності.

Патогенез

Механізм порушення гомеостазу глюкози і, отже, патогенез ЦД типу 2, зумовлений порушеннями на трьох рівнях:

- у підшлунковій залозі – порушується секреція інсуліну;
- у периферичних тканинах (насамперед у м'язах), які стають резистентними до інсуліну, що призводить до порушення транспорту та метаболізму глюкози;
- у печінці – підвищується продукція глюкози.

Порушення секреції інсуліну. Порушення секреції інсуліну є першим ключовим дефектом при ЦД типу 2 і виявляються як на ранній, так і на вираженій стадіях захворювання. Ці порушення виражаються в якісних, кінетичних та кількісних змінах.

Якісні порушення секреції інсуліну. Встановлено, що в пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози є незначне зниження рівня інсуліну в плазмі та надлишок продуктів розпаду проінсуліну. У хворих на ЦД типу 2 вміст інсуліну в крові натще значно знижений і різко збільшений рівень 32-33 ділянки проінсуліну. У нормі проінсулін розпадається на інсулін і з'єднує пептид. При ЦД типу 2 цей процес порушено.

Порушення кінетики секреції інсуліну. У здорових осіб у відповідь на введення глюкози спостерігається двофазна секреція інсуліну. Перший пік секреції починається відразу після стимуляції глюкозою та поступово закінчується до 10-ї хвилини (якщо глюкоза була введена внутрішньовенно). Цей пік секреції зумовлений виходом із гранул β -клітин вже готового, запасеного інсуліну. Після 10 хвилин при внутрішньовенному введенні або через 30 хвилин чи пізніше після перорального прийому глюкози починається друга фаза (пік) інсулінової секреції. Вона більш тривала і відображає секрецію знову синтезованого інсуліну у відповідь на стимуляцію β -клітин глюкозою. ЦД типу 2 характеризується відсутністю першої (ранньої) фази секреції та згладжуванням другої фази секреції інсуліну. Цей знак є раннім маркером ЦД типу 2 (можливо, генетично детермінованим). Втрата першої фази секреції інсуліну може бути зумовлена якісними порушеннями секреції інсуліну, тобто надлишковим утворенням молекул проінсуліну, що порушує формування секреторних гранул та скорочує запаси утвореного інсуліну.

Кількісні порушення секреції інсуліну. Питання про кількісне порушення секреції інсуліну у хворих на ЦД типу 2 остаточно не вирішено. Сучасна думка: інсулінопенія є помірною на стадії порушення толерантності до глюкози та вираженою на стадії ЦД типу 2 незалежно від надлишку ваги.

На сьогодні обговорюються такі *механізми порушення секреції інсуліну*: зниження маси β -клітин острівців Лангерганса. Загальна кількість β -клітин при ЦД типу 2 знижена помірно, на 40-60% порівняно з нормою, тоді як при ЦД типу 1 втрата маси β -клітин перевищує 75%. Ця обставина дозволяє вважати, що порушення секреції інсуліну при ЦД типу 2 зумовлено не тільки зниженням кількості, а й дисфункцією β -клітин.

Морфологічні дослідження острівців при ЦД типу 2 виявили наявність у них фіброзу та відкладення амілоїду. Депозити амілоїду утворюються із змінених відкладень специфічного білка аміліну. Амілін складається з 37 амінокислот, секретується β -клітинами спільно з інсуліном, фізіологічна його роль остаточно не з'ясована. Є дані, що він бере участь у перетворенні проінсуліну в інсулін. Встановлено, що амілін при ЦД типу 2 зменшує захоплення глюкози β -клітинами та пригнічує секрецію інсуліну. Існує припущення, що у зв'язку з первинним генетичним дефектом на рівні β -клітин при ЦД типу 2 – порушенням перетворення проінсуліну на інсулін – амілін відкладається в β -клітинах і знижує секрецію інсуліну.

Глюкозотоксичність. Хронічна гіперглікемія може викликати структурні порушення острівців Лангерганса і зниження секреції інсуліну. Водночас

гіперглікемія зменшує здатність інсуліну стимулювати надходження глюкози в периферичні тканини.

Дефіцитний фенотип. Згідно з гіпотезою Hales і Barker (1992), недостатнє харчування (дефіцит амінокислот) у періоді внутрішньоутробного розвитку або в ранньому постнатальному періоді призводить до уповільненого розвитку ендокринної функції підшлункової залози та схильності до ЦД типу 2 в дорослому стані.

Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну. Розрізняють інсулінорезистентність пререцепторну, рецепторну та пострецепторну.

Пререцепторна інсулінорезистентність може бути пов'язана з генетично зумовленою продукцією зміненої, неактивної молекули інсуліну або неповною конверсією проінсуліну в інсулін.

Основними органами-мішенями для інсуліну є печінка, жирова та м'язова тканини. Інсулін починає свою дію на клітину за допомогою зв'язування (взаємодії) зі специфічними молекулами-рецепторами, розташованими на зовнішній поверхні мембрани клітини. На сьогодні встановлено зменшення кількості рецепторів інсуліну у 2/3 хворих на ЦД типу 2.

Пострецепторні порушення призводять до зменшення максимальної метаболічної активності інсуліну в клітині. При ЦД типу 2 встановлені такі пострецепторні порушення, що зумовлюють інсулінорезистентність:

- зниження активності тирозинкінази (на 50% і більше);
- зменшення числа транспортерів глюкози. У хворих на ЦД типу 2 виявлено зниження кількості та активності GLUT-4 у м'язах та жировій тканині, що сприяє розвитку інсулінорезистентності. Відзначено також зменшення GLUT-2 у β -клітинах, що сприяє зменшенню секреції інсуліну;
- зменшення активності піруватдегідрогенази та глікогенсинтетази в м'язовій тканині.

У розвитку *інсулінорезистентності* при ЦД типу 2 має також значення циркуляція в крові антагоністів інсуліну та контрінсулярних гормонів (соматотропіну, кортизолу, АКТГ, тиреоїдних гормонів, тиреотропіну, пролактину, глюкагону, катехоламінів).

Acantozis nigricans – захворювання шкіри, що проявляється клінічно бугристо-шорстким потовщенням темно-коричневої пігментованої шкіри, найчастіше в пахвових западинах, на шиї, животі, розгинальних поверхнях кистей рук. Текстура ураженої шкіри нагадує дрібний вельвет. Є *шкірним маркером інсулінорезистентності*.

Збільшення продукції глюкози печінкою – найважливіший фактор патогенезу ЦД типу 2. Продукція глюкози печінкою зростає внаслідок таких причин:

- посилення глюконеогенезу (у зв'язку з дефіцитом інсуліну та надлишком глюкагону, порушенням чутливості печінки до інсуліну, надлишком вільних жирних кислот і підвищеним утворенням лактату);
- відсутність пригнічення продукції глюкози печінкою (у зв'язку зі скороченням ранньої фази секреції інсуліну та недостатнім пригніченням секреції глюкагону);
- порушення циркадного ритму утворення глюкози (відсутність зниження продукції глюкози вночі).

Порушення метаболізму при цукровому діабеті та патофізіологія основних клінічних проявів

Основна причина всіх метаболічних порушень та клінічних проявів цукрового діабету – це дефіцит інсуліну або його дії. При зниженні секреції та активності інсуліну або порушенні чутливості до нього інсулінозалежних тканин (м'язової, жирової, печінкової) порушуються всі види обміну речовин.

Порушення вуглеводного обміну

При цукровому діабеті порушується надходження глюкози в клітину інсулінозалежних тканин; знижується активність ключових ферментів аеробного гліколізу та циклу Кребса, порушується утворення енергії, розвивається енергетичний дефіцит; гіпоксія клітин; посилюється глікогеноліз і глюконеогенез, а також перетворення глюкозо-6-фосфату на глюкозу. Усе це призводить до збільшення вмісту в крові глюкози, яка не засвоюється клітинами у зв'язку з дефіцитом інсуліну.

Зазначені порушення вуглеводного обміну ведуть до гіперглікемії, глюкозурії (реабсорбція глюкози в ниркових канальцях знижується завдяки дефіциту енергії та великій кількості глюкози, що фільтрується нирками), відповідно розвивається **поліурія** (у зв'язку з високою осмолярністю сечі), спрага, зневоднення.

Появі **спраги** сприяє також підвищення осмолярності плазми у зв'язку з гіперглікемією. Тривалий дефіцит інсуліну призводить до прогресуючого збільшення фільтрації глюкози і сечовини, що знижує реабсорбцію в ниркових канальцях води та електролітів. У результаті втрата електролітів (натрію, калію, магнію, фосфору) і дегідратація зростають.

Втрата калію й недостатнє утворення глікогену з глюкози призводить **до загальної та м'язової слабкості**. У відповідь на енергетичний дефіцит з'являється **поліфагія**.

У хворих на цукровий діабет активуються шляхи метаболізму глюкози незалежні від інсуліну: поліоловий (сорбітоловий), глюкуроонатний та глікопротеїновий.

Глюкоза під впливом ферменту альдозоредуктази відновлюється в сорбітол. Останній під впливом сорбітолдегідрогенази перетворюється в нормі на фруктозу, яка далі метаболізується шляхом гліколізу.

Сорбітолдегідрогеназа є інсулінозалежним ферментом. При цукровому діабеті в умовах дефіциту інсуліну перетворення сорбітолу на фруктозу порушується, утворюється надмірна кількість сорбітолу, який накопичується в кристалику, нервових волокнах, сітківці, сприяючи їх ураженню. Сорбітол – високоосмотична речовина, що інтенсивно притягує воду і є одним із механізмів розвитку **нейропатії та катаракти**.

У нормі глюкоза через уридиндифосфатглюкозу перетворюється на глюкуронову кислоту, а також використовується для синтезу глікогену. У зв'язку з тим, що використання уридиндифосфатглюкози для синтезу глікогену зменшено, різко збільшується синтез глюкуронової кислоти та глікозаміногліканів, що має значення в розвитку **ангіопатій**. Окрім того, має місце також інтенсивний синтез глікопротеїнів, що також сприяє прогресуванню ангіопатій.

Порушення білкового обміну

При цукровому діабеті знижується активність пентозного циклу метаболізму глюкози, що сприяє порушенню синтезу білка.

Збільшення глюконеогенезу супроводжується посиленням катаболізму білка, виснаженням його запасів, адже глюконеогенез починається з амінокислот. Зниження синтезу та збільшення катаболізму білка сприяє **схудненню й гіпотрофії м'язів**.

Велике значення має також глікозилювання білків, насамперед гемоглобіну. Глікозилюваний гемоглобін дуже міцно зв'язує кисень і важко віддає його тканинам, збільшення вмісту в крові HbA1c сприяє гіпоксії тканин та розвитку **ангіопатій** у зв'язку з гіпоксією базальних мембран судин.

Глікозилюванню (тобто неферментативному з'єднанню з глюкозою) піддаються й інші білки (мембрани еритроцитів, сироватки крові, стінок судин, власний інсулін та ін.). Такі білки втрачають свої фізіологічні властивості, стають аутоантигенами, сприяють розвитку аутоімунних реакцій. Глікозилювання білків сприяє розвитку **ангіопатій та нейропатій** при цукровому діабеті.

Порушення жирового обміну

Дефіцит інсуліну й пригнічення пентозного циклу метаболізму глюкози порушують синтез жиру та сприяють ліполізу, у результаті збільшується кількість жирних кислот і гліцерину. Велика кількість жирних кислот надходить у

печінку, де вони перетворюються на нейтральні жири і викликають жирову інфільтрацію печінки. Надлишок жирних кислот призводить також до утворення великої кількості кетонових тіл, які не встигають згорати в циклі Кребса, розвиваються **кетонемія, кетонурія**. У процесі видалення організмом кетонових тіл беруть участь легені, з'являється **запах ацетону з рота**. Кетонурія (виділення із сечею кетонових тіл: β -оксимасляної та ацетооцтової кислот) посилює гіпонатріємію і гіпокаліємію, оскільки β -оксимасляна й ацетооцтова кислоти зв'язуються з іонами натрію та калію. Надлишок вільних жирних кислот через підвищене утворення ацетил-КоА сприяє також підвищеному утворенню холестерину.

Клінічна картина

Клінічна картина явного (маніфестного) цукрового діабету дуже характерна.

Основними скаргами хворих є:

- **Виражена загальна та м'язова слабкість** (у зв'язку з дефіцитом утворення енергії, глікогену та білка в м'язах).
- **Полідипсія** – спрага (у періоді декомпенсації цукрового діабету хворі можуть випивати 3-5 л і більше рідини на добу, нерідко вони вживають багато води вночі; чим вища гіперглікемія, тим більше виражена спрага).
- **Сухість у роті** (у зв'язку із зневодненням та зниженням функції слинних залоз).
- **Поліурія** – часте і рясне сечовипускання як удень, так і вночі (у дітей може виникнути нічне нетримання сечі).
- **Схуднення** (характерно для хворих на ЦД типу 1, може бути відсутнім при ЦД типу 2, який, як правило, супроводжується ожирінням).
- **Поліфагія** – підвищення апетиту (проте при вираженій декомпенсації захворювання, особливо при кетоацидозі, апетит різко знижений).
- **Свербіж шкіри** (особливо в ділянці геніталій у жінок).

Зазначені вище скарги виникають зазвичай поступово, однак при ЦД типу 1 симптоматика захворювання може з'явитися досить швидко. Нерідко в молодих людей та дітей діагноз ЦД типу 1 вперше виставляється при розвитку коматозного стану.

ЦД типу 2 досить часто діагностується випадково шляхом визначення з будь-якого приводу глікемії або при дослідженні сечі на глюкозу (наприклад, при профілактичному огляді).

Серцево-судинна система

Цукровий діабет сприяє надмірному синтезу атерогенних ліпопротеїнів і більш ранньому розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС), яка трапляється при цукровому діабеті у 2-3 рази частіше, ніж у популяції. ІХС у хворих на цукровий діабет розвивається раніше, перебігає важче і частіше дає ускладнення. Найбільш характерним є розвиток ІХС у хворих на ЦД типу 2.

Особливості перебігу інфаркту міокарда

Інфаркт міокарда є причиною смерті в 38-50% хворих на цукровий діабет і має такі клінічні особливості:

- тромбоз коронарних артерій спостерігається вдвічі частіше, ніж за відсутності цукрового діабету;
- у 23-40% хворих спостерігається безболісний початок інфаркту міокарда; це пов'язано із порушенням вегетативної іннервації серця;
- перебіг інфаркту міокарда важчий, оскільки він частіше ускладнюється кардіогенним шоком, тромбоемболією легеневої артерії, аневризмою лівого шлуночка, розривом серця;
- інфаркт міокарда частіше буває трансмуральним та повторним;
- постінфарктний період перебігає більш тривало та тяжко, ніж в осіб без цукрового діабету; постінфарктний кардіосклероз найчастіше призводить до розвитку серцевої недостатності;
- смертність від інфаркту міокарда в перший місяць становить 41% проти 20% за відсутності діабету, а через 5-6 років – 43-65% та 25% відповідно;
- багаторічне (15-20-річне) виживання після аортокоронарного шунтування нижче у хворих на цукровий діабет порівняно з особами, які не мають цукрового діабету.

Особливості перебігу стенокардії

Клінічно маніфестна стенокардія у хворих на цукровий діабет перебігає так само, як і без нього. Характерною для цукрового діабету є велика частота *безсимптомної ішемії міокарда* (у 36% хворих на цукровий діабет проти 16% хворих без діабету). Найбільш прийнятним методом виявлення безсимптомної ішемії міокарда є 24-годинне ЕКГ-моніторування.

Артеріальна гіпертензія спостерігається в 54,3% хворих. Як правило, це вторинна (симптоматична) гіпертензія, зумовлена нефроангіопатією, хронічним пієлонефритом, атеросклерозом ниркових артерій, хронічною ішемією мозку внаслідок атеросклерозу церебральних артерій.

Діабетична кардіопатія («діабетичне серце») – це дисметаболічна міокардіодистрофія у хворих на цукровий діабет віком до 40 років без чітких ознак коронарного атеросклерозу. У розвитку діабетичної кардіопатії мають значення порушення утворення енергії, синтезу білка, обміну електролітів, мікроелементів у міокарді, а також порушення в ньому тканинного дихання.

Дихальна система

Ураження органів дихання при цукровому діабеті характеризується більш частим ураженням легень туберкульозом, підвищеною схильністю до розвитку гострих пневмоній, хронічних бронхітів, пневмосклерозу, емфіземи легень. Захворювання бронхолегеневого апарату при цукровому діабеті перебігають із прогресуючою дихальною недостатністю, нерідко ускладнюються абсцесами і плевритами та є причинним фактором у формуванні хронічного легеневого серця.

Травна система

Патологія травного тракту при цукровому діабеті є наслідком нейропатії, метаболічних порушень, що поєднуються з імунологічними та інфекційними чинниками. Гастроінтестинальна нейропатія проявляється порушенням функції стравоходу, шлунка, дванадцятипалої кишки і кишечника.

Діабетична езофагопатія проявляється зниженням перистальтичної активності стравоходу, тонусу нижнього стравохідного сфінктера, амплітуди і швидкості його скорочень, що призводить до уповільнення проходження їжі. Клінічно у хворих з'являються дисфагії, печія, можлива виразка стравоходу. Шлунково-стравохідний рефлюкс може спричинити розвиток езофагіту, а також мікроаспірацію шлункового вмісту в бронхолегеневу систему з подальшим розвитком запального процесу.

Діабетична гастропатія також характеризується дискінетичними явищами за гіпотонічним, гіпомоторним типом – з'являються симптоми шлункової дисфагії, тяжкість і тупі болі в епігастрії, іноді блювота напередодні з'їденою їжею. При біопсії слизової оболонки шлунка виявляються ознаки діабетичної мікроангіопатії.

Атонія шлунка на тлі капілярнопатії, ерозія слизової оболонки, порушення мікроциркуляції можуть викликати шлункову кровотечу або симптомокомплекс «гострого живота». На тлі кетоацидозу часто з'являються виражені болі в животі, зумовлені гострими кетоацидотичними виразками шлунка. У 20%

хворих на цукровий діабет із тривалістю захворювання понад 5 років виявляються ознаки хронічного гастриту, спочатку поверхневого, згодом атрофічного із зниженням секреторної і кислотоутворювальної функції шлунка.

Діабетична холецистопатія – одна з форм діабетичної вісцеральної нейропатії. Проявляється зниженням скорочувальної здатності жовчного міхура на тлі підвищення тону сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів. Змінена реактивність організму, застійні явища в жовчному міхурі призводять до розвитку холециститу і жовчнокам'яної хвороби.

Діабетична ентеропатія з переважним ураженням товстого кишечника проявляється звичними закрепамі із затримкою дефекації протягом 3-7 днів із наступними імперативними позивами на дефекацію і поліфекалією, неповним випорожненням кишечника або виділенням «овечого калу». Багатоденна затримка дефекації супроводжується місцевими симптомами кишкової дисфункції (метеоризм, відчуття тяжкості, тупі болі) і симптомами загальної інтоксикації. Закрепи можуть чергуватися з короткочасними епізодами помилкових проносів – виділенням рідкого калу із слизом. Морфологічно виявляються ознаки атрофії слизової оболонки кишечника.

Діабетичні гепатопатії є поширеною патологією гепатобіліарної системи при цукровому діабеті – морфофункціональна зміна печінки спостерігається у 23-30% хворих на цукровий діабет. *Стеатогепатит, пов'язаний із метаболічною дисфункцією* характеризується гепатомегалією, можуть виявлятися біохімічні ознаки помірно вираженого синдрому цитоліза. Гістологічно виявляється жирова інфільтрація печінки. Виразність стеатогепатиту більше виражена у хворих на цукровий діабет 2-го типу.

Видільна система

У хворих на цукровий діабет спостерігається висока схильність до сечових інфекцій. Інфекції сечових шляхів (*цистит, уретрит, пієлонефрит*) ускладнюють перебіг цукрового діабету і сприяють швидкому погіршенню функціонального стану нирок, особливо у хворих, що мають клінічні ознаки діабетичної нефропатії. Частота сечових інфекцій у хворих на цукровий діабет досягає 40%, що у 2-3 рази вище, ніж у загальній популяції. Висока частота інфікування сечового тракту при цукровому діабеті зумовлена наявністю специфічних факторів ризику.

Специфічним для діабету є розвиток **діабетичної нефропатії** (хронічної діабетичної хвороби нирок) та **діабетичної цистопатії** як наслідок діабетичної нейропатії, що проявляється збільшенням об'єму сечового міхура і затримкою сечі.

Ураження шкіри

Одним із проявів метаболічних порушень при цукровому діабеті є ураження шкіри. Декомпенсація вуглеводного та інших видів обміну при цукровому діабеті призводить до дегідратації шкіри, унаслідок чого її тургор знижується, і вона стає сухою. Зниження репаративних процесів призводить до повільного загоєння ран шкіри.

Діабетична дермопатія («атрофічні плями», «крапки на шкірі») частіше спостерігається переважно в чоловіків із великою тривалістю цукрового діабету, розвиток пов'язаний із діабетичною мікроангіопатією. Дермопатія являє собою пігментні червонувато-коричневі плями або папули діаметром 5-12 мм, які згодом трансформуються в пігментовані атрофічні плями шкіри. Локалізовані елементи на передній поверхні голілок симетрично, додатково лікування не потребують.

Діабетична ксантома є наслідком гіперліпідемії, особливо підвищення вмісту в крові хіломікронів і тригліцеридів. Ксантоми являють собою папули або бляшки жовтуватого кольору, іноді з рожевим відтінком, найчастіше розташовуються на обличчі, шиї, грудях, у ділянці ліктів і колін, на повіках (ксантелазми). Діабетичні ксантоми, на відміну від атерогенних, оточені еритематозною облямівкою. Гістологічно ксантоми є скупченням гістіоцитів, навантажених ліпідами. Сстійке усунення гіперліпідемії призводить до зворотного розвитку діабетичних ксантом.

Діабетичний пухир – рідкісний варіант ураження шкіри при цукровому діабеті. Найчастіше спостерігається в пацієнтів, старших від 40-45 років із вираженими явищами полінейропатії, великою тривалістю захворювання, на тлі кетоацидозу. Переважна локалізація – пальці рук і ніг, підошова поверхня стоп. Розміри коливаються від декількох міліметрів до декількох сантиметрів. Пухир містить стерильну серозну або геморагічну рідину. Гістологічно виявляють інтрадермальну, субепідермальну і суброгову локалізацію пухиря.

Пухири з'являються раптово, без попередньої гіперемії, протягом декількох днів можуть збільшуватися в розмірах, безболісні, не викликають реактивного запалення в навколишніх тканинах. Діабетичний пухир зникає самостійно протягом 4-6 тижнів, не розриваючись. Необхідно запобігти ушкодженню та інфікуванню пухиря. Для лікування застосовують препарати, що поліпшують мікроциркуляцію, захисні антибактеріальні присипки. Використання вологих пов'язок із мазями протипоказано.

Ліпоїдний некробіоз – рідкісне ускладнення цукрового діабету (0,1-0,3%), частіше спостерігається в жінок. У 90% випадків розташовується на

одній або обох гомілках, іноді на верхніх кінцівках, тулубі, голові. Ліпоїдний некробіоз являє собою бляшки червоно-коричневого або жовтого кольору з поверхнею, що злущується, розміром 0,5-25 см, частіше овальної форми, оточені еритематозною облямівкою із розширених судин. Характерні гіперемовані підведені краї.

Кільцеподібна гранульома Дар'є переважно спостерігається в немолодих чоловіків, хворих на цукровий діабет, найчастіше розташовується на тильній поверхні передпліччя, гомілок. Гранульома Дар'є виглядає як набряклі монетоподібні плями рожевого або червонувато-жовтого кольору із щільним підведеним краєм. Центральні зони нормального забарвлення, дещо западають порівняно з периферичними ділянками. Елементи швидко збільшуються в розмірах, із тенденцією до злиття й утворення кілець, поліциклічних фігур. Можливе відчуття печії, свербіння в зоні кільцеподібної гранульоми.

Вітиліго – ураження шкіри автоімунного генезу, що проявляється в 5% хворих на цукровий діабет, частіше спостерігається в жінок із цукровим діабетом 1-го типу. Клінічно вітиліго є депігментацією симетричних ділянок шкіри у вигляді плям неправильної форми.

Інфекційні ураження шкіри (бактеріальні та грибкові) часто виникають на тлі декомпенсації цукрового діабету, у хворих на цукровий діабет 2-го типу можуть бути першими проявами захворювання. Дані захворювання можуть виникати і на тлі порушеної толерантності до глюкози. Причиною схильності діабетиків до інфекційних уражень шкіри є порушення внутрішньоклітинного метаболізму глюкози, зниження вмісту в шкірі глікогену і резистентності імунної системи до інфекційних агентів. Можуть спостерігатися фурункули, карбункули шкіри і м'яких тканин, епідермофітії (особливо в міжпальцевих проміжках стоп), кандидамікози, зудячі дерматози, екзема, свербіж у ділянці статевих органів, альвеолярна піорея.

Рубеоз розвивається при важких формах цукрового діабету із схильністю до кетозу – гіперемія шкіри в ділянці кісток вилиць, надбрівних дуг, підборіддя, що пов'язано із розширенням капілярів шкіри та артеріол.

Діабетична остеоартропатія (нейроостеоартропатія, «суглоб Шарко») зумовлена одночасним порушенням соматичної та автономної іннервації (порушення автономної іннервації відіграють провідну роль). Нейроостеоартропатія – досить рідкісне ускладнення дистальної полінейропатії, характеризується прогресуючою деструкцією одного або більше суглобів стопи. Ускладнення розвивається переважно в літніх хворих із стажем цукрового діабету понад 15 років. У 60% випадків вражаються передплюснів та предплюсно-плюснів суглоби, у 30% – плюснофалангові, у 10% – гомілковостопні. У 20% хворих про-

цес має двосторонній характер. Ураження рухових волокон спричиняє атрофію малих м'язів стопи, що забезпечують архітектоніку стопи, її пружність і стійкість до деформацій. Стопа стає пласкою (**«ведмежа лапа», «стопа Шарко»**), формуються **«молоткоподібні» пальці**. При цьому підвищується навантаження на зони підвищеного тиску на плантарній поверхні стопи, що сприяє формуванню мозолів і мікротріщин шкіри – можливих «воріт» для потрапляння інфекції.

Основним проявом ураження кістково-суглобової системи у хворих на діабет є синдром обмеженої рухливості суглобів (**діабетична хайропатія, контрактура Дюпюїтрена**). Він переважно розвивається в чоловіків та дітей із цукровим діабетом 1-го типу, проявляється двобічними згинальними контрактурами суглобів кистей із формуванням деформації суглобів.

Лабораторна діагностика

1. Визначення глюкози плазми крові. Глікемія натще означає рівень глюкози крові вранці перед сніданком після попереднього голодування протягом 8 годин і більше. У нормі: у цілісній венозній (капілярній) крові = 3,3-5,5 ммоль/л; у плазмі крові = 4,0-6,1 ммоль/л.

Постпрандіальна глікемія означає рівень глюкози крові через 2 години після прийому їжі. У нормі в цілісній венозній (капілярній) крові її рівень не більше 6,7 ммоль/л, у плазмі крові – менше 7,8 ммоль/л.

Із віком нормальний вміст глюкози в сироватці крові збільшується, тому після 60 років необхідно проводити корекцію, яка становить 0,056 ммоль/л (1 мг/100 мл) на кожний наступний рік. У практично здорових осіб похилого віку глікемія натщесерце може становити від 4,4 до 8,0 ммоль/л (80-145 мг/100 мл).

2. Пероральний тест на толерантність до глюкози (ПТТГ) з одноразовим прийомом глюкози проводять у тому випадку, якщо в пацієнта є сумнівні значення глікемії для виявлення цукрового діабету. Комітет експертів ВООЗ рекомендує застосовувати навантаження глюкозою в кількості 75 г (у дітей 1,75 г на 1 кг ідеальної маси тіла, але не більше 75 г) із наступним взяттям крові протягом 2 годин.

Під час проведення ПТТГ відправними показниками є такі (табл. 2):

Таблиця 2. Критерії діагностики цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії (ВООЗ, 1999)

Показники	Рівень глюкози, ммоль/л (мг%)	
	Цільна капілярна кров	Плазма венозної крові
Цукровий діабет		
Натщесерце	>6,1 (>110)	>7,0 (>126)
Через 2 години після навантаження глюкозою	>11,1 (>200)	>11,1 (>200)
Порушення толерантності до глюкози		
Натщесерце	<6,1 (<110)	<7,0 (<126)
Через 2 години після навантаження глюкозою	>7,8 (>140) і <11,1 (<200)	>7,8 (>140) і <11,1 (<200)
Порушення глікемії натще		
Натщесерце	>5,6 (>100) і < 6,1 (<110)	>6,1 (>110) і <7,0 (<126)
Через 2 години після їди (якщо визначається)	<7,8 (<140)	<7,8 (<140)

- **нормальна толерантність до глюкози** через 2 години після навантаження характеризується рівнем глікемії менше ніж 7,8 ммоль/л;
- **порушена глікемія натще** – діагноз, який виставляється спочатку попередньо, якщо глюкоза плазми натще більше 6,1, але менше 7,0 ммоль/л, потім остаточно, якщо через 2 години під час проведення ОГГТ глікемія менше 7,8 ммоль/л. Даний варіант порушення вуглеводного обміну асоціюється в 10% випадків із макроваскулярними ускладненнями, тому потребує спостереження та дієтотерапії;
- **порушена толерантність до глюкози** – підвищення концентрації глюкози в плазмі крові через 2 години після навантаження понад 7,8 ммоль/л, але нижче 11,1 ммоль/л за порушену толерантність до глюкози;
- при вмісті глюкози в плазмі венозної крові більше 11,1 ммоль/л через 2 години після навантаження глюкозою можна встановлювати **попередній діагноз ЦД**.

Дослідження глікемії для діагностики ЦД не проводиться:

- на тлі гострого захворювання, травми чи хірургічного втручання;

- на тлі короточасного прийому препаратів, що підвищують рівень глікемії (глюкокортикоїди, тиреоїдні гормони, тіазиди, бета-адреноблокатори);
- у хворих на цироз печінки.

3. Глюкозурія з'являється при підвищенні рівня глюкози в крові вище 8,88 ммоль/л. Разом із гіперглікемією глюкозурія є об'єктивним критерієм захворювання. У поодиноких випадках глюкозурія може відзначатися при нормальній концентрації глюкози в крові внаслідок зниження порога прохідності канальців нирок для глюкози (нирковий діабет).

У здорових людей сеча може утримувати невелику кількість глюкози – 0,001-0,015%, що становить 0,01-0,15 г/л. У новонароджених протягом перших двох тижнів і літніх людей, старших за 60 років, виявляється деяке збільшення глюкозурії, що досягає 0,025-0,070% (0,25-0,7 г/л).

Найшвидше виявити глюкозурію дозволяють індикаторні папери. Індикаторний папір просочений складом, що включає глюкозооксидазу, пероксидазу й ортолідін. Смужки паперу (жовтого кольору) опускають у сечу, за наявності глюкози через 10 секунд папір змінює забарвлення від світло-блакитного до яскраво-синього внаслідок окислення ортолідину. Для виявлення глюкозурії необхідно використовувати добову сечу або зібрану протягом 2-3 годин після пробного сніданку.

Окрім цукрового діабету, глюкозурія може виявлятися при нирковому діабеті, захворюваннях нирок (гострий і хронічний гломерулонефрит, піелонефрит), синдромі Фанконі, вагітності.

4. Визначення HbA1c. У 2009 році Комітет експертів з діагностики цукрового діабету (Об'єднаний комітет Американської діабетичної асоціації, Європейської асоціації з вивчення діабету та Міжнародної федерації діабету) рекомендував **глікозильований гемоглобін** як кращий тест для діагностики діабету.

У нормі в крові поряд з основною фракцією гемоглобіну (HbA₀) міститься невелика кількість інших фракцій (мінорних) – HbA_{1a1}; HbA_{1a2}; HbA_{1c}. Фракція HbA_{1c} називається **глікозильованим гемоглобіном**, у ньому молекула глюкози конденсується з амінокислотою лізином β-ланцюга гемоглобіну А. Цей неферментативний процес відбувається протягом усього життя еритроцита, тобто близько 120 днів. У нормі вміст глікозильованого гемоглобіну становить 4-6% від загального гемоглобіну. При цукровому діабеті його кількість збільшується у 2-3 рази. Глікозильований гемоглобін сумарно відображає рівень глікемії за останні 3-4 міс. і є показником стану вуглеводного обміну та критерієм компенсації цукрового діабету. Відповідність даних рівня глікемії значенню HbA_{1c} представлена в табл. 3.

Таблиця 3. Відповідність даних пре- та постпрандіального рівня глюкози плазми цільовому значенню HbA1c

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

5. Визначення фруктозамінів у сироватці крові. Доведено, що фруктозаміни крові та тканин відносяться до групи глікозильованих білків і виникають у процесі неферментного глікозилювання протеїнів. При транзиторному підвищенні рівня глюкози в крові протягом 1-3 тижнів збільшується вміст фруктозаміну (кетоаміну) у сироватці крові. У здорових людей вміст фруктозамінів у сироватці крові становить 2-2,8 ммоль/л, і показник значно збільшується при цукровому діабеті.

6. Визначення С-пептиду. Це дослідження дозволяє оцінити функціональний стан β-клітинного апарату підшлункової залози. Дослідження проводиться за допомогою радіоімунологічних тестів-наборів. Вміст С-пептиду в сироватці крові в здорових людей становить 0,1-1,79 ммоль/л. При цукровому діабеті 1-го типу рівень С-пептиду знижений, при цукровому діабеті 2-го типу – нормальний або підвищений, при інсуліномії – підвищений. За рівнем С-пептиду оцінюють ендогенну секрецію інсуліну.

7. Визначення імунореактивного інсуліну (ІРІ). За результатами цього дослідження можна оцінити секрецію ендогенного інсуліну у хворих на цукровий діабет, які ніколи не отримували препаратів інсуліну, оскільки при введенні екзогенного інсуліну виробляються антитіла, що спотворюють результати дослідження ІРІ. У здорових людей вміст ІРІ в сироватці крові становить 86-180 ммоль/л, визначається радіоімунологічним методом. При цукровому діабеті 1-го типу вміст ІРІ знижується, при цукровому діабеті 2-го типу рівень ІРІ нормальний або підвищений.

8. Кетонемія та кетонурія. Кетони крові – це продукти незавершеного обміну жирів, які продукуються при інсуліновій недостатності. Рівень кетонів крові натще в здорової людини не перевищує 0,5 ммоль/л. Підвищення рівня кетонів до 3 ммоль/л свідчить про наявність кетоацидозу і необхідність інтен-

сивної терапії. Визначення кетонурії проводиться якісним методом за допомогою індикаторних смужок.

9. Визначення мікроальбумінурії та протеїнурії. Екскреція білка із сечею в кількості 0-30 мг на добу оцінюється як нормаальбумінурія, 30-300 мг на добу – мікроальбумінурія, понад 300 мг на добу – протеїнурія. Визначення мікроальбумінурії проводиться імуноферментним методом або діагностичними смужками.

10. Визначення інсулінорезистентності. Для оцінки інсулінорезистентності використовують індекс НОМА, який дорівнює 2,5 і нижче. Його розраховують за формулою: (глюкоза плазми крові натще, ммоль/л) × (інсулін плазми крові натще, мкОД/л) / 22,5.

11. Визначення антитіл до компонентів інсулінпродукуючих клітин. Проводять визначення антитіл до цитоплазми (ICA), глютаматдекарбоксилази (GAD), автоантитіла до інсуліну (IAA), тирозинфосфатази (IA-2) та антитіла до цинкового транспортеру (ZNT8).

Фермент *глютаматдекарбоксилаза* (ГДК, GAD) масою 65 кДа є основною мішенню автоантитіл у хворих на цукровий діабет 1-го типу та латентним автоімунним діабетом дорослих (LADA); окрім того, автоантитіла до GAD часто виявляють при діабеті вагітних.

Антитіла до тирозинфосфатази (IA-2) є маркером цукрового діабету 1-го типу, їх наявність виявляють у 50-70% пацієнтів (дітей та підлітків) у дебюті захворювання. Як і частота виявлення інших серологічних маркерів цукрового діабету, їх рівень падає після дебюту захворювання. Антитіла до тирозинфосфатази трапляються переважно в дітей віком від 10 років і підлітків, тоді як *антитіла до інсуліну (IAA)* виявляють виключно в дітей віком до 10 років. У зв'язку із цим спільне виявлення антитіл до GAD та антитіл до ендогенного інсуліну рекомендують при обстеженні дітей 5-10-річного віку з підозрою на цукровий діабет, тоді як для пацієнтів віком від 10 років пропонується поєднувати виявлення антитіл до GAD і антитіл до IA-2.

Наявність антитіл до компонентів інсулінпродукуючих клітин дає можливість виявити схильність до діабету до появи клінічних ознак. При прогнозуванні захворювання в близьких родичів, хворих на цукровий діабет, імовірність захворювання значно збільшується, якщо виявлено кілька серологічних маркерів у крові обстежуваного. Так, спільне виявлення трьох чи чотирьох діабет-специфічних автоантитіл підвищує ризик захворювання до 85-90%.

Діагностичні критерії ЦД представлені в табл. 4.

Таблиця 4. Критерії діагностики діабету

ГПН ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Голодування визначається як відсутність споживання калорій принаймні 8 год. *
або
2-годинна ПГ ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) під час ТТГ. Тест слід проводити, як описано ВООЗ, із використанням глюкозного навантаження, що містить еквівалент 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді
або
A1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Тест слід проводити в лабораторії з використанням методу, який сертифікований NGSP та стандартизований для аналізу DCCT. *
або
У пацієнта з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризи випадкова концентрація глюкози в плазмі ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

Примітка: DCCT – контроль за діабетом та ускладненнями; ГПН – глюкоза в плазмі натще; ПТТГ – пероральний тест на толерантність до глюкози; 2-годинний ПГ – глюкоза в плазмі через 2-години.

** За відсутності однозначної гіперглікемії діагностика вимагає двох відхилених від норми результатів тесту з тієї ж проби або з двох окремих тестових зразків.*

Майже завжди наявні метаболічні зміни, такі як гіперглікемія (надмірний уміст глюкози в крові), значна глюкозурія (глюкоза в сечі) і кетонурія (надмірний уміст кетонових тіл у сечі).

На момент встановлення діагнозу ЦД приблизно 25% пацієнтів мають діабетичний кетоацидоз.

Скринінг предіабету та діабету (ADA-2023)

Говорячи про скринінг діабету або предіабету в безсимптомних дорослих, треба підкреслити, що індекс маси тіла (ІМТ) сьогодні відіграє ключове значення у відборі пацієнтів для тестування та використовується для оцінки ризику розвитку ЦД 2-го типу. Так, скринінгу діабету або предіабету підлягають усі безсимптомні дорослі з надмірною вагою або ожирінням (ІМТ ≥ 25 кг/м²), які мають один або більше з таких факторів ризику:

- родич першого ступеня з діабетом;
- расова приналежність високого ризику (наприклад, афроамериканці);

- серцево-судинні захворювання (ССЗ) в анамнезі;
- гіпертензія (артеріальний тиск (АТ) 140/90 мм рт. ст. або антигіпертензивна терапія);
- рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) $<0,90$ ммоль/л і/або рівень тригліцеридів $>2,82$ ммоль/л;
- жінки із синдромом полікістозних яєчників;
- відсутність фізичної активності / сидячий спосіб життя;
- інші клінічні стани, пов'язані з резистентністю до інсуліну (наприклад, морбідне ожиріння).

Осіб із предіабетом (рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 5,7\%$, порушенням толерантності до глюкози) потрібно перевіряти щороку. Жінки, в яких був діагностований гестаційний ЦД, мають проходити обстеження протягом усього життя принаймні кожні 3 роки. Для всіх інших осіб тестування має починатися у віці 35 років. Якщо результати нормальні, тестування повторюють щонайменше кожні 3 роки, проводячи його частіше залежно від початкових результатів і статусу ризику. Обов'язковому скринінгу також підлягають особи з ВІЛ-інфекцією.

За станом вуглеводного обміну виділяють такі фази цукрового діабету:

- **компенсація** – такий перебіг ЦД, коли під впливом лікування досягнуто нормоглікемії та аглюкозурії;
- **субкомпенсація** – перебіг ЦД, що супроводжується помірною гіперглікемією (глікемія не більше 13,9 ммоль/л), глюकोзурією, яка не перевищує 50 г на добу, та відсутністю ацетонурії;
- **декомпенсація** – перебіг ЦД, при якому кількість глюкози в крові перевищує 13,9 ммоль/л, а в сечі – понад 50 г на добу за наявності різного ступеня ацетонурії (кетозу).

Глікемічні цілі хворих на ЦД представлені в табл. 5.

Терапевтичною метою лікування хворих на ЦД є наступні критерії, (European Diabetes Policy Group), табл. 6, 7.

Таблиця 5. Рекомендовані цільові показники глікемії для більшості дорослих пацієнтів із ЦД (за винятком вагітних)

Показник	Цільові значення
HbA1c	< 7,0% (53 ммоль/моль)
Рівень глікемії натщесерце	80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л)
Постпрандіальний рівень глікемії	< 180 мг/дл (10,0 ммоль/л)

Таблиця 6. Показники ліпідного обміну

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

Таблиця 7. Показники контролю артеріального тиску

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

Обов'язкові методи дослідження хворого на цукрового діабету включають наступні (табл. 8).

Таблиця 8. Моніторинг хворих на цукровий діабет 2-го типу

Показник	Частота обстеження
1	2
Самоконтроль глікемії	У дебюті захворювання і при декомпенсації – щодня кілька разів! У подальшому, залежно від виду цукрознижувальної терапії: <ul style="list-style-type: none"> • на інтенсифікованій інсулінотерапії: не менше як 4 рази щодня; • на пероральній цукрознижувальній терапії та/або агоністах рецепторів ГПП-1 і/або базальному інсуліні: не менше як 1 раз на добу в різний час + 1 глікемічний профіль (не менше як 4 рази на добу) на тиждень; • на готових сумішах інсуліну: не менше як 2 рази на добу в різний час + 1 глікемічний профіль (не менше як 4 рази на добу) на тиждень; • на дієтотерапії: 1 раз на тиждень у різний час доби.
HbA1c	1 раз на 3 місяці
Безперервне моніторування рівня глюкози крові (CGM)	За показаннями
Загальний аналіз крові	1 раз на рік
Загальний аналіз сечі	2 рази на рік
Мікроальбумінурія	2 рази на рік
Біохімічний аналіз крові (білок, загальний холестерин, ХЛ ЛПВЩ, ХЛ ЛПНЩ, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечова кислота, сечовина, креатинін, калій, натрій, розрахунок ШКФ)	Не менше як 1 раз на рік (за відсутності змін)
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря. За наявності артеріальної гіпертонії – самоконтроль 2-3 рази на день
ЕКГ	1 раз на рік

Продовження таблиці 8

1	2
ЕКГ (з навантажувальними тестами за наявності >2 факторів ризику)	1 раз на рік
Консультація кардіолога	1 раз на рік
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Перевірка техніки й огляд місць ін'єкцій інсуліну	Не рідше як 1 раз на 6 міс.
Огляд офтальмолога (офтальмоскопія з широкою зіницею)	1 раз на рік, за показаннями – частіше
Консультація невролога	За показаннями
Рентгенографія грудної клітки	1 раз на рік

Диференціальна діагностика ЦД 1-го та 2-го типів представлена в табл. 9.

Таблиця 9.

Ознака	ЦД 1-го типу	ЦД 2-го типу
1	2	3
Вік пацієнта в дебюті захворювання	Частіше до 25-30 років	Частіше після 35-40 років
Характер початку захворювання	Раптовий (швидкий)	Поступовий (часто виявляється випадково)
Ожиріння	Немає	Наявне в 60-80% пацієнтів
Динаміка маси тіла після маніфестації ЦД	Різде схуднення від моменту початку захворювання	Можлива незначна втрата маси тіла
Випадки захворювання в родині	Можливі	Наявні
Асоціація з HLA- гаплотипами (B8, DR3, B15, DR4)	Є	Немає
Поєднання з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає

Продовження таблиці 9

1	2	3
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Антитіла до декарбоксілази глютамінової кислоти	Визначаються	Не визначаються
Вміст інсуліну та С- пептиду в плазмі крові	Знижений або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є	Немає
Потреба в інсуліні	Є (інсулін життєво необхідний)	Немає
Позитивний ефект від застосування цукрознижувальних препаратів	Відсутній	Наявний

Особи з порушеннями регуляції глюкози та/або безсимптомною м'якою гіперглікемією можуть мати **цукровий діабет не 1-го типу** (наприклад, ранній початок цукрового діабету 1-го типу, інші синдроми резистентності до інсуліну, діабет в молодому віці і молекулярні / ферментативні порушення).

ЦД-1 сумнівний якщо пацієнт:

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

1.4. Лікування цукрового діабету 1-го типу

Основним принципом лікування цукрового діабету є нормалізація порушення обміну речовин, а критеріями компенсації порушень обміну слугують аглюкозурія та нормалізація рівня цукру в крові протягом доби. Поряд із нормалізацією показників вуглеводного обміну в цьому випадку покращуються показники жирового, білкового та водно-сольового обмінів.

Основні цілі лікування:

- нормалізація обміну глюкози;
- усунення клінічних симптомів ЦД;
- оптимізація дієти з метою підтримання нормальної маси тіла;
- оптимізація метаболічного контролю;
- підвищення якості життя хворого;
- запобігання гострим ускладненням ЦД;
- профілактика судинних та неврологічних ускладнень.

Ключові принципи лікування:

- дієта;
- індивідуальні фізичні навантаження;
- цукрознижувальні лікарські препарати;
- інсулінотерапія;
- навчання хворих.

Дієтотерапія

Незалежно від етіології, давності, характеру перебігу діабету неодмінною умовою ефективного лікування є фізіологічна дієта, яка передбачає покриття всіх енергетичних витрат залежно від характеру праці. На 1 кг ідеальної маси тіла хворого за легкої фізичної праці витрачається 130 кДж (1 ккал = 4,3 кДж), при фізичній праці середньої тяжкості або розумовій праці – 200 кДж, при тяжкій фізичній праці – до 300 кДж.

Загальні вимоги до дієти:

1. Фізіологічна за складом продуктів.
2. Ізокалорійна (35-40 ккал на 1 кг ідеальної маси) при цукровому діабеті типу 1 і гіпокалорійна (20-25 ккал на 1 кг ідеальної маси) при цукровому діабеті типу 2.
3. 4-5-кратний прийом їжі протягом доби. Рекомендується 3 основні прийоми їжі + перекушування (обов'язковий другий сніданок через 2-2,5 години після першого сніданку, якщо хворий вводить короткий і про-

лонгований інсулін уранці; другу вечерю рекомендується в разі, якщо пацієнт перед вечерею вводить простий та подовжений інсулін).

4. Години прийому їжі повинні бути чітко окреслені.
5. Виключення легкозасвоюваних вуглеводів.
5. Достатня кількість клітковини, волокон.
6. Близько 40-50% жирів – жири рослинного походження.

Співвідношення основних інгредієнтів **не відрізняється від такого для здорової людини**: 50-60% вуглеводів, 25% жирів та 15% білків. Багаторазовий прийом їжі протягом доби дозволяє адекватно моделювати відношення між рівнем інсуліну і вмістом глюкози в крові, близьке до показників здорової людини. Спосіб приготування особливого значення не має. Що стосується якісного складу, то існують такі обмеження:

1. Різде зменшення аж до повної заборони вживання **легкозасвоюваних вуглеводів**: цукор, варення, цукерки, напої, що містять цукор, солодкі вина, пиво, банани, виноград, фініки, тістечко, печиво. Замість них рекомендують **продукти, що містять вуглеводи, які повільно всмоктуються**: чорний хліб, каші, картопля, спеціально приготовлені хлібобулочні вироби.

2. Обмежують страви з жирних сортів м'яса, риби та інших продуктів, багатих на холестерин (жовтки яєць, мозок, печінка). Молоко та молочні продукти повинні бути зі зниженим вмістом жиру.

3. Вживання в їжу овочів, багатих на клітковину: капуста, морква, бруква, бруква, ріпа. При вживанні фруктів необхідно враховувати вуглеводи, що містяться в них.

4. Для задоволення смакових якостей рекомендується включати **цукроза-мінники**. Вони бувають 2 типів: рівні за енергетичною цінністю глюкозі (фруктоза, сорбіт) і некалорійні (аспартам, цикломат і лист стевії). Прийом цукроза-мінників дозволяється лише за нормоглікемії.

5. Для заміни вуглеводів користуються **хлібною одиницею**. За одну хлібну одиницю приймається кількість продуктів, що містить 10-12 г вуглеводів. Не рекомендується включати в основні прийоми їжі (сніданок, обід, вечерю) більше 5-7 ХО, а на перекушування – більше 1-2 ХО. Потреба інсуліну на 1 ХО – індивідуальна. Критерієм правильного співвідношення прийому ХО та дози інсуліну є нормальна глікемія через 2 години після прийому їжі.

6. Лібералізована дієта – більш вільний режим харчування для хворих на ЦД, який дозволяє прийом легкозасвоюваних вуглеводів. Таке харчування можливе обмеженій групі добре компенсованих хворих із високим рівнем знань про ЦД, які мають засоби самоконтролю, що навчені підраховувати кількість ХО та змінювати дозу інсуліну в різних ситуаціях.

Дозоване фізичне навантаження

Дозоване фізичне навантаження при цукровому діабеті сприяє збільшенню афінності інсулінових рецепторів, зниженню глікемії, вмісту кетонових тіл, скороченню потреби в інсуліні. При фізичному навантаженні поглинання глюкози м'язом, що працює, збільшується майже у 20 разів порівняно з періодом відносного спокою. Це пов'язано з викидом катехоламінів, які збільшують швидкість глікогенолізу та окислення жирних кислот у м'язі, що працює, підвищуючи тим самим ефективність впливу інсуліну й утилізацію глюкози в скелетних м'язах.

Таким чином, дозоване фізичне навантаження сприяє зниженню рівня глюкози в сироватці крові як у період навантаження, так і після нього. Дослідження показали, що при регулярних фізичних навантаженнях спостерігається достовірне зниження рівня глікозильованого гемоглобіну в крові, покращення профілю ліпідів, зниження маси тіла і навіть збільшення м'язової маси.

Інсулінотерапія

Показання до інсулінотерапії:

- кетоацидоз, прекоматозний стан, гіперкетонемічна, гіперлактацидемічна, гіперосмолярна коми; ЦД типу 1;
- значна декомпенсація цукрового діабету, зумовлена різними факторами (стресові ситуації, інфекції, травми, оперативні втручання, загострення соматичних захворювань); при усуненні провокуючих моментів (за наявності показань) проводиться індивідуальний підбір пероральних гіпоглікемізуючих засобів;
- діабетична нефропатія з порушенням азотовидільної функції нирок (нефросклеротична стадія діабетичного гломерулосклерозу);
- тяжкі ураження печінки: діабетична гепатопатія з наявністю жирової інфільтрації печінки, порушення функціональної можливості печінки (гепатит, цироз);
- вагітність та пологи;
- тяжкі дистрофічні ураження шкіри (карбункули, фурункули, трофічні виразки, некробіоз);
- значне виснаження хворого; інсулін сприяє до нормалізації жирового та вуглеводного обмінів, підвищує утворення жиру із вуглеводів;
- відсутність ефекту від дієтотерапії та прийому пероральних гіпоглікемізуючих засобів, а також за наявності протипоказань до їх застосування;

- тяжкі хірургічні втручання, особливо порожнинні; травми, що призводять до значної декомпенсації цукрового діабету і нерідко до кетоацидозу;
- тривалий запальний процес у будь-якому органі (туберкульоз легень, пієлонефрит тощо); призначення інсуліну приводить до більш сприятливого результату супутніх захворювань.

Цілями інсулінотерапії є:

- нормалізація обміну глюкози та жирового обміну;
- підтримання нормальної маси тіла;
- забезпечення нормального, вільного способу життя;
- зведення до мінімуму судинних та неврологічних ускладнень цукрового діабету.

Препарати інсуліну

Інсулін – єдиний гормон, що знижує рівень глюкози в крові, впливаючи на всі органи і тканини, а особливо печінку, м'язову та жирову тканини. Свій вплив на метаболізм вуглеводів інсулін надає шляхом:

- стимуляції перетворення глюкози в глікоген у печінці;
- підвищення захоплення й утилізації глюкози м'язовою та жировою тканинами;
- пригнічення утворення глюкози з жирів і білків у печінці.

Крім того, інсулін підвищує синтез білка і ліпідів, гальмує їх розпад. Він реалізує свою дію шляхом зв'язування зі специфічним рецептором. Сьогодні у світі налічується понад 200 комерційних препаратів інсуліну. Вони відрізняються між собою клініко-фармакологічними характеристиками, тривалістю дії, ступенем очищення.

Залежно від тривалості дії інсуліни поділяються на 4 групи: інсуліни ультракороткої, короткої (простої) дії, інсуліни середньої тривалості дії, тривалої та подовженої дії, а також комбіновані препарати інсуліну (табл. 10).

Близько 85% **препаратів інсуліну** виробляються провідними фармацевтичними компаніями світу: Ново Нордск (Данія), Санофі-Авентіс (Німеччина), Біотон (Польща), Ліллі Франс (Франція). Промислове виробництво інсуліну в Україні почалося в 1999 році на заводі «Індар», а потім і «Фармак», «Дарниця», «Артеріум Галичфарм». Якість інсуліну залежить від його виду і ступеня очищення, виражається в ppm (particles per million) – кількість частинок домішок на 1 млн частинок інсуліну. Сучасні технології дозволяють отримати високоочищені монокомпонентні інсуліни з незначним вмістом домішок. Згідно з вимогами Європейської фармакопеї, ppm для монокомпонентних інсулінів має бути менше 10. Крім того, рН препаратів інсуліну повинна бути нейтральною. Препарати інсуліну вважаються якісними, якщо вони: моноком-

понентні за ступенем очищення; мають нейтральну рН; допускається змішування препаратів різної тривалості дії в одному шприці.

У зв'язку з наявністю на вітчизняному ринку препаратів інсуліну різних фірм використовувати препарати короткої дії і середньої тривалості одночасно можна тільки в тому випадку, якщо вони виробляються однією і тією самою фірмою, адже виробники використовують у препаратах інсуліну як консерванти та інші обов'язкові компоненти різні добавки, які можуть конкурувати одна з одною і справляти небажаний вплив на організм хворого.

Для лікування ЦД1 та профілактики судинних ускладнень застосовуються **генно-інженерні інсуліни людини** або **аналоги інсуліну людини**.

В останні десятиліття стали отримувати високоефективні **препарати людського інсуліну методом генної інженерії**. Сутність методу полягає в тому, що з молекули ДНК виділяється ген, що передає інформацію про інсулін. Потім цей ген вбудовується в ДНК кишкової палички. Наступне розмноження цієї бактерії веде до продукції людського інсуліну.

Аналоги інсуліну. Останні роки характеризуються новим напрямом у лікуванні цукрового діабету – створенням аналогів людського інсуліну (тривалої та швидкої дії) з використанням генно-інженерної технології з новими фармакокінетичними властивостями.

Швидкодійними аналогами інсуліну є Лізпро (Хумалог), Новорапід (Аспарт), Глулізин (Епайдра). Аналоги отримують шляхом заміни амінокислот у В-ланцюзі інсуліну. Зміна амінокислотної послідовності не змінює біологічну активність В-ланцюга, але сприяє дисоціації комплексів інсуліну та прискорює його всмоктування. Початок дії інсулінових аналогів через 10-15 хв після введення, максимум дії – 1,5-2 години, тривалість дії – 3-4 години. Перевагою цих інсулінів є те, що вони вводяться безпосередньо до або після їди. За їх використання можна за бажанням уникнути частих перекусів. Швидкий початок і коротку тривалість дії інсулінових аналогів успішно використовують при інтенсифікованій інсулінотерапії, під час захворювань, що супроводжуються лихоманкою. Це дозволяє індивідуалізувати лікування інсуліном і забезпечує більшу свободу життя. При використанні звичайного інсуліну пацієнт приймає інсулін залежно від кількості хлібних одиниць (ХО), яку він передбачає з'їсти. Доза інсулінових аналогів підбирається адекватно кількості та якості вже з'їдених харчових продуктів.

Швидкодійні аналоги інсуліну широко **використовуються в інсулінових помпах**. Це спеціальний апарат, який прикріплюється на тіло хворого, і хворий 24 години безперервно отримує свою індивідуально підібрану дозу інсуліну.

Таблиця 10. Характеристика інсулінів, рекомендованих до застосування у хворих на цукровий діабет в Україні

Вид інсуліну	Міжнародна непатентована назва	Торгові назви, зареєстровані в Україні	Дія		
			Початок	Пік	
Ультракороткої дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін лізпро	Хумалог (Ліллі Франс, Франція)	через 5-15 хв	через 1-2 год	4-5 год
	Інсулін аспарт	Новорапід (Ново Нордікс, Данія)			
	Інсулін глутизин	Епайдра (Санofi-Авентіс, Німеччина)			
Короткої дії	Інсулін розчинний людський генно-інженерний	<ul style="list-style-type: none"> • Фармасулін Н (Фармак, Україна) • Актрапід НМ (Ново Нордікс, Данія) • Хумодар Р (Індар, Україна) • Генсулін Р (Біотон, Польща) • Хумулін R (Ліллі Франс, Франція) • Інсуман Рапід (Санofi-Авентіс, Німеччина) • Інсулар Актив (Артеріум Галичфарм, Україна) 	через 20-30 хв	через 2-4 год	5-6 год
Середньої тривалості дії* та тривалої дії	Інсулін-ізофан людський генно-інженерний	<ul style="list-style-type: none"> • Фармасулін НР (Фармак, Україна) • Протафан НМ (Ново Нордікс, Данія) • Хумодар В (Індар, Україна) • Генсулін Н (Біотон, Польща) • Інсуман Базал (Санofi-Авентіс, Німеччина) • Інсулар Стабіль (Артеріум Галичфарм, Україна) 	через 2 год	через 6-10 год	12-16 год
		<ul style="list-style-type: none"> • Хумулін Ультраленте (Ліллі Франс, Франція) • Ультратард НМ (Ново Нордікс, Данія) 	через 3-4 год	через 8-18 год	28-34 год

Продовження таблиці 10

Тривалості дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін гларгін	Лантус (Санofi-Авентіс, Німеччина)	через 1-2 год	не вираженій	до 29 год
		<ul style="list-style-type: none"> • Айлар (Біокон Лімітед/Фармак, Індія/Україна) • Тоже солостар (Санofi-Авентіс, Німеччина) 			до 36 год
Подовженої дії (аналоги інсуліну людини)	Інсулін дегемір	Левемір (Ново Нордікс, Данія)	через 30-90 хв	відсутній	до 24 год
	Інсулін деглудек	Тресіба (Ново Нордікс, Данія)			більше 42 г
Готові суміші інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів*	Інсулін двофазний людський генно-інженерний	<ul style="list-style-type: none"> • Фармасулін Н 30/70 (Фармак, Україна) • Хумулін 30/70 (Ліллі Франс, Франція) • Мікстард 30 НМ (Ново Нордікс, Данія) • Інсуман Комб 25 (Санofi-Авентіс, Німеччина) • Генсулін М 30 (Біотон, Польща) • Хумодар К 25 (Індар, Україна) 	Такі самі, як в інсулінів короткої дії і НПХ-інсулінів, тобто в суміші вони діють окремо		
		<ul style="list-style-type: none"> • Хумалог Мікс 25 (Ліллі Франс, Франція) • Хумалог Мікс 50 (Ліллі Франс, Франція) • Новомікс 30 (Ново Нордікс, Данія) 	Такі самі, як в аналогів інсуліну ультракороткої дії і НПХ-інсулінів, тобто в суміші вони діють окремо		
Готові суміші аналогів інсуліну ультракороткої дії і протамінованих аналогів інсуліну ультракороткої дії*	Інсулін ліпро двофазний	Райзодег (Ново Нордікс, Данія)	Такі самі, як в аналогів інсуліну подовженої дії та аналогів інсуліну ультракороткої дії, тобто в комбінації вони діють окремо		
		Новомікс 30 (Ново Нордікс, Данія)			
Готові комбінації аналогів інсуліну подовженої дії та аналогів інсуліну ультракороткої дії	Інсулін деглудек + інсулін аспарт у співвідношенні 70/30	Райзодег (Ново Нордікс, Данія)	Такі самі, як в аналогів інсуліну подовженої дії та аналогів інсуліну ультракороткої дії, тобто в комбінації вони діють окремо		
		Новомікс 30 (Ново Нордікс, Данія)			

Примітка. *Перед введенням слід ретельно перемішати. Інсуліни Хумалог, Новорапід, Лантус, Айлар, Левемір дозволені до застосування в дітей із 2 років і вагітних пацієнток. Інсулін Тресіба дозволений до застосування з 1 року. Інсулін Райзодег дозволений до застосування з 18 років.

У міру вдосконалення інсулінотерапії стало очевидним, що інсуліни тривалої дії, такі як НПХ або ультраленте, не в змозі забезпечити досить плавний, стабільний базальний рівень інсуліну у хворих на цукровий діабет. Недоліками цих інсулінів є досить виражені піки після ін'єкції, тривалість дії менше 24 годин і варіабельність поглинання, що досягає 25-50%. Ці інсуліни діють надто коротко і не досягають необхідного базального рівня протягом дня, тоді як збільшення концентрації їх під час сну може призвести до нічної гіпоглікемії. Остання обставина викликає особливе занепокоєння в дітей та підлітків, які більш схильні до гіпоглікемії.

Наступним кроком у діабетології стало застосування **безпикових тривалих аналогів інсуліну**: Гларгін (Лантус, Тожео, Айлар), Детемір (Левемір), інсулін подовженої дії Деглюдек (Тресіба). **Інсулін Гларгін** відрізняється від людського інсуліну трьома амінокислотними залишками. Інсулін Гларгін повільно всмоктується з підшкірної жирової тканини, має тривалий ефект і забезпечує практично постійну базальну концентрацію інсуліну протягом 24 годин. Лантус може бути введений у будь-який час доби. Початкова доза становить 80% від загальної добової дози інсуліну тривалої дії. Подальша титрація дози здійснюється на підставі визначення цукру в крові натще і в нічний час, перед сном. Рівень глюкози крові після сніданку, у другій половині дня та ввечері регулюється введенням інсуліну швидкої дії чи аналога інсуліну.

Тривалість дії **інсуліну Детемір** становить близько 17 годин у відповідних терапевтичних дозах. Рекомендується вводити цей інсулін один або двічі на день до досягнення стабільного базального рівня.

Базальний **інсулін Деглюдек ультраподовженої дії**. Деглюдек вводять як 1 раз на день, так і 3 рази на тиждень. Інсулін **Деглюдек (Тресіба)** – новий ін'єкційний (для підшкірного введення) інсулін подовженої (до 40 годин) дії. Призначений для лікування діабету 1-го і 2-го типів у дорослих.

На сьогодні в Україні зареєстровано новий препарат, що містить молекулу інсуліну гларгін, **Тожео** солостар® (Санofi-Авентіс, Німеччина). Однак на відміну від Лантуса (100 Од/мл) концентрація гларгіну в ньому становить 300 Од/мл.

Двофазний інсулін аспарт (НовоМікс) на 30% складається з інсуліну аспарт і на 70% – протамінізованого інсуліну. НовоМікс 30 має виражений гіпоглікемічний ефект самостійно або в комбінації з пероральними цукрознижувальними препаратами. Його призначають 1-2 рази на добу. Він істотно знижує ризик гіпоглікемії.

Двофазний інсулін Хумалог Мікс 25 містить 25% інсуліну лізпро і 75% інсуліну лізпро протамінової суспензії, а Хумалог Мікс 50 містить відповідно 50% лізпро і 50% лізпро з протаміновою суспензією.

Інсулін **Райзодег 70/30** (Данія, Ново Нордкіс) являє собою комбінацію розчинних аналогів інсуліну – базального інсуліну подовженої дії (Деглюдек) і швидкодіючого прандіального інсуліну (Аспарт).

Комбінації інсуліну і пероральних цукрознижувальних засобів:

А. Інсулін Гларгін + Ліксисенатид «Соліква». Дія препарату спрямована на зниження концентрації глюкози в крові натще і постпрандіальної концентрації глюкози в крові (покращує глікемічний контроль у пацієнтів ЦД 2-го типу та мінімізує збільшення маси тіла і ризик розвитку гіпоглікемії). Інсулін Гларгін - регулює метаболізм глюкози, знижує концентрацію глюкози крові за рахунок збільшення споживання глюкози периферійними тканинами і зменшення утворення її в печінці та пригнічує ліполіз і протеоліз, збільшує синтез білка. Ліксисенатид є агоністом рецепторів ГПП1 (потенціює глюкозозалежну секрецію інсуліну β-клітинами і пригнічує секрецію глюкагону α-клітинами підшлункової залози).

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

Аерозольні препарати інсуліну трапляються у вигляді порошка або рідини. Біодоступність інгаляційних інсулінів становить 10-15% порівняно з підшкірними ін'єкціями. 1 мг інгаляційного інсуліну містить 2-3 Од інсуліну короткої дії. Пацієнти зазвичай схвально сприймають інгаляційний метод введення інсуліну. Початок його дії – 30 хв, пік – 2-2,5 год, тривалість – 6-8 год. У кровеносне русло всмоктується близько 1/6 дози, що вдихається. Даний вид інсуліну використовується при якісному глікемічному контролі в комбінації з підшкірними ін'єкціями. Застосування інгаляційних інсулінів не показано в пацієнтів із супутніми хронічними захворюваннями легенів (бронхіальна астма, хронічний обструктивний бронхіт).

Методика інсулінотерапії ЦД 1-го типу

Інсулінотерапія при ЦД типу 1 носить замісний характер і повинна проводитися так, щоб змодельювати у хворого найбільш близькі до фізіологічного співвідношення рівнів інсулінемії та глікемії протягом доби.

Визначення адекватної середньої добової дози

Потреба в інсуліні в кожного хворого на ЦД типу 1 – є індивідуальною, тому добова і разова дози інсуліну розраховуються з урахуванням клінічних особливостей захворювання, рівнів глікемії та глюкозурії. За інших рівних умов особливої обережності слід дотримуватися при визначенні доз інсуліну у випадках ураження нирок.

Хворим із нововиявленим ЦД 1-го типу призначають інсулін у дозі 0,5 Од на 1 кг маси тіла на добу; **у період ремісії** (так званого «медового місяця») – 0,4 Од/кг, а хворим **із незадовільною компенсацією діабету** – до 0,7-0,8 Од/кг на добу. Як правило, добова доза інсуліну більше 1 Од/кг на добу свідчить про передозування інсуліну, за винятком III триместру вагітності та пубертату, коли для підтримки вуглеводного обміну потрібна підвищена кількість інсуліну. Через погане всмоктування та часткове руйнування інсуліну в місці ін'єкції не слід вводити за раз більше 30 Од. Зазвичай простий інсулін вводять підшкірно, попередньо добре масажуючи місце ін'єкції для кращого всмоктування. Приймати їжу потрібно не пізніше ніж за 30 хв після введення інсуліну. При застосуванні аналогів інсуліну – Хумалого, Епайдри – прийом їжі можна поєднувати з ін'єкцією або з різницею в часі не більше 15 хв. Рекомендується щодня чергувати місця введення інсуліну.

Створення оптимального раціонального режиму інсулінотерапії

У фізіологічних умовах у здорової людини на добу виробляється від 23 до 60 Од інсуліну (від 0,6 до 1,0 Од/кг маси тіла). Ця секреція складається з **базальної (постійної) секреції**, що забезпечує підтримку основного обміну (становить приблизно 1 Од на годину; 24 Од на добу), та **пікової («болюсної») секреції**, яка є посиленням вивільненням інсуліну у відповідь на прийом їжі або гіперглікемію, викликану викидом контр-інсулярних гормонів у відповідь на стресову ситуацію. Стимульована їжею секреція інсуліну становить від 1,0 до 2,0 Од інсуліну на кожні 10-12 г вуглеводів (1 ХО).

Найбільш оптимальним режимом є **режим базисно-болюсної терапії**, що передбачає комбінацію інсулінів короткої та пролонгованої дії. Інсуліни пролонгованої дії забезпечують базальну інсулінемію. Препарати інсулінів короткої чи швидкої дії вводяться перед їдою та імітують постпрандіальну

гіперінсулінемію (болюсна терапія інсуліном). При розподілі добової дози інсуліну необхідно враховувати більш високу потребу в інсуліні в денний час, особливо після їди, і відносно низьку потребу в нічні години. Режим багаторазового введення інсуліну дозволяє запобігти або призупинити прогресування діабетичних нейро- та ангіопатій: ретинопатії – на 76%, нейропатії – на 60%, альбумінурії – на 54%. Однак частота гіпоглікемії зростає втричі.

Методика **базисно-болюсної терапії** вважається найбільш оптимальною. При цьому інсулін тривалої (добової) дії вводиться перед сніданком у дозі, що дорівнює 1/3 добової дози, інші 2/3 добової дози вводяться у вигляді інсуліну короткої дії (він розподіляється перед сніданком, обідом та вечерою в співвідношенні 3:2:1).

Даний режим введення інсуліну передбачає підрахунок ХО, зміну дози інсуліну залежно від дієти:

- 1,5-2,0 Од інсуліну на 1 ХО перед сніданком
- 0,8-1,2 Од інсуліну на 1 ХО перед обідом
- 1,0-1,5 Од інсуліну на 1 ХО перед вечерою

Під час введення болюсної дози враховується вихідна глікемія. За наявності гіперглікемії перед їдою дозу інсуліну підвищують для корекції цукру крові. 1 Од інсуліну знижує глікемію приблизно на 2,22 ммоль/л. 12 г глюкози підвищує глікемію на 2,77 ммоль/л.

Підрахунок ХО та проведення самоконтролю є обов'язковою умовою інтенсифікованої інсулінотерапії.

1 ХО = 10-12 г вуглеводів = 1 склянка молока = 1 середнє яблуко = 2 столові ложки каші = 1/2 банана і т. ін.

Орієнтовна потреба в ХО:

- Люди з дефіцитом маси тіла, зайняті важкою фізичною працею – 25-30.
- Люди з нормальною вагою, що виконують середньотяжку роботу, – 20-22.
- Люди із сидячою роботою – 15-18.
- Малорухливі пацієнти з помірно надмірною вагою – 12-14.
- Пацієнти з надмірною вагою – 10.
- Пацієнти з ожирінням – 6-8.

Режим дворазового введення інсуліну. Режим дворазового введення інсуліну зручний для учнів та хворих, що працюють. Уранці та ввечері (перед сніданком і вечерою) вводять інсуліни короткої дії в поєднанні з інсулінами середньої або тривалої дії. При цьому 2/3 загальної добової дози вводять уранці і 1/3 – увечері, 1/3 кожної розрахованої дози становить інсулін короткої дії, а 2/3 – подовженої.

При недостатній компенсації діабету збільшують або зменшують дозу інсуліну залежно від рівня глікемії не більше ніж на 2-4 Од одноразово.

Методи введення інсулінів: підшкірний; внутрішньом'язовий; внутрішньовенний (тільки препарати короткої дії).

Техніка ін'єкцій інсуліну:

- Інсулін короткої дії вводиться за 30 хвилин до їди в п/ж клітковину живота.
- Інсулін ультракороткої дії вводиться безпосередньо перед їдою, у разі потреби під час чи відразу після їди.
- Рекомендується щоденна зміна місць введення інсуліну в межах однієї ділянки з метою запобігання розвитку ліподистрофій.

Орієнтовний розподіл дози інсуліну: перед сніданком та обідом – 2/3 добової дози, перед вечерею та сном – 1/3 добової дози.

Пристрої для ін'єкції інсуліну

Ефективність інсулінотерапії залежить від правильності виконання ін'єкцій інсуліну. Для введення інсуліну використовуються спеціальні пристрої **шприц-ручки**, які значно полегшують процедуру ін'єкції. Цей пристрій нагадує авторучку, де замість резервуара з чорнилом знаходиться спеціальний резервуар (патрон, Пенфіл, картридж) з інсуліном. Зазвичай патрони або картриджі містять 1,5-3 мл інсуліну з концентрацією 100 Од/мл. Хворим рекомендується мати 2 шприц-ручки – одну для інсуліну короткої дії, іншу – для інсуліну подовженої дії. При змішуванні інсуліну короткої і подовженої дії переважно слід використовувати препарат однієї фірми-виробника, першим у шприц набирати простий інсулін, флакон із непрозорим інсуліном розгортають між долонями для рівномірного розподілу суспензії.

Інсулінова помпа

Відомо, що на сьогодні найбільш оптимальним є інтенсифікований режим введення інсуліну. Проте навіть він не дозволяє повністю імітувати фізіологічну секрецію ендогенного інсуліну через невідповідність їй профілю дії підшкірно введених інсулінів. Інсуліни, що вводяться, працюють суворо за «заданою програмою», маючи початок, пік дії, які не завжди збігаються з потребою організму в інсуліні в певний період доби. Використання у вигляді болюсного інсуліну швидкодіючих аналогів дозволило поліпшити відповідність препарату, що вводиться, фізіологічним потребам організму. Безпечі

аналоги базального інсуліну також мають низку клінічних переваг перед традиційними пролонгованими інсулінами.

Ідеальним варіантом інсулінотерапії на сьогодні є використання **інсулінової помпи** (дозатора, що носитья). **Помпа** – це пристрій, який постачає інсулін у такий спосіб, який найповніше імітує роботу нормальної підшлункової залози, тобто здійснюється безперервне надходження інсуліну з базальною швидкістю 24 години на добу, але під час їди вводиться «болюсна доза». Такий метод безперервного підшкірного введення інсуліну (БПВІ) дає змогу відмовитись від введення подовженого інсуліну. В інсуліновій pompі використовуються тільки інсуліни короткої або аналоги інсуліну ультракороткої дії (Новорапід або Хумалог) зі швидкістю введення 0,1 ОД або більше щогодини.

В Україні використовуються помпи Парадигма компанії «Медтронік». Найбільшою перевагою Paradigm Real-Time є зниження ризику гіпоглікемій. Якщо рівень глюкози крові знижується до 5 ммоль/л або нижче, то помпа відключається на 2 години.

Введення інсуліну дозатором здійснюється у двох режимах: безперервної подачі інсуліну в мікродозах із кроком 0,1 ОД (базальний режим) та введення інсуліну на прийом їжі або при високому рівні глікемії (болюсний режим). На тлі використання БПВІ необхідно підтримувати такі самі показники глікемії, як у здорової людини:

- натще – 4,4-6,0 ммоль/л;
- через 2 години після їди – менше 8,0 ммоль/л;
- перед сном – 6,0-7,0 ммоль/л;
- о 3 годині ночі – понад 5,0 ммоль/л.

Переваги методу БПВІ:

- найкращі показники глікемії;
- режим введення інсуліну максимально наближений до фізіологічної секреції;
- можливість комбінувати різні режими запровадження короткого чи ультракороткого інсуліну, імітуючи циркадний ритм нормальної секреції інсуліну;
- гнучкість регулювання вмісту глюкози в крові при зміні режиму харчування, фізичного навантаження тощо;
- досягнення точності дозування;
- зменшення периферичної гіперінсулінемії, що дозволяє уникати розвитку передозування інсуліну;
- ведення більш активного способу життя;

- покращення соціальної адаптації пацієнта за рахунок керування дозатором за допомогою пульта дистанційного керування.

Показання до застосування БПВІ:

- часті гіпоглікемії;
- безсимптомні гіпоглікемії;
- лабільний перебіг ЦД;
- вагітність та планування вагітності;
- перенесена трансплантація нирок;
- висока чутливість до інсуліну в разі, коли потрібні малі дози інсуліну;
- відсутність компенсації вуглеводного обміну на тлі багаторазових ін'єкцій інсуліну (HbA1c тримається вище 7,0%, у дітей – вище 7,5%);
- феномен «ранкової зорі»;
- дитячий вік – у США близько 80% дітей-діабетиків використовують інсулінові помпи, в Європі – близько 70%.

Помпова інсулінотерапія, теоретично, підходить для всіх пацієнтів із ЦД, кому потрібне введення інсуліну, зокрема при автоімунному ЦД із пізнім початком і при моногенних формах діабету.

Можливі ускладнення БПВІ у вигляді діабетичного кетоацидозу, змін у місцях встановлення катетера, гіпоглікемії.

Ускладнення інсулінотерапії

1. Алергічні реакції. Вони проявляються:

а) у місцевій формі – еритематозна, злегка свербляча та гаряча на дотик папула або обмежене помірно болюче затвердіння на місці введення;

б) у генералізованій формі, що характеризується у виражених випадках кроп'янкою (раніше з'являється і більше виражена на шкірі обличчя та шиї), свербінням шкіри, ерозивними ураженнями слизових оболонок рота, носа, очей, нудотою, блювотою та абдомінальними болями, а також підвищенням температури тіла й ознобом.

У поодиноких випадках спостерігається розвиток **анафілактичного шоку**.

Для попередження подальшого прогресування як місцевих, так і генералізованих алергічних проявів у переважній більшості випадків досить замінити інсулін, що застосовувався, іншим видом або замінити препарати інсуліну однієї фірми на аналогічні препарати, але виробництва іншої фірми.

Алергічні реакції, особливо місцеві, часто виникають у результаті неправильного введення інсуліну: надмірна травматизація (надто товста або затупле-

на голка), введення сильно охолодженого препарату, неправильний вибір місця для ін'єкції тощо.

2. Інсулінові набряки. Інсулінові набряки зазвичай виникають на початку інсулінотерапії та пов'язані із затримкою натрію і води, а також із відновленням нормального об'єму позаклітинної рідини мірою зниження глюкозурії та осмотичного діурезу. Набряки зазвичай минають самостійно і лікування не потребують.

3. Гіпоглікемічні стани. При неправильному розрахунку дози інсуліну (її перебільшенні), недостатньому прийомі вуглеводів незабаром або через 2-3 години після ін'єкції простого інсуліну різко знижується концентрація глюкози в крові і настає тяжкий стан, аж до гіпоглікемічної коми. При використанні препаратів інсуліну подовженої дії гіпоглікемія розвивається в години, що відповідають максимальній дії препарату.

Визначальне значення для розвитку гіпоглікемії має не стільки рівень глюкози в крові, скільки швидкість його зниження. Так, перші ознаки гіпоглікемії можуть з'явитися вже при рівні глюкози 5,55 ммоль/л (100 мг/100 мл), якщо його зниження було дуже швидким; в інших випадках при повільному зниженні глікемії хворий може почуватися відносно добре при вмісті цукру в крові близько 2,78 ммоль/л (50 мг/100 мл) чи навіть нижче.

У період гіпоглікемії з'являються виражене почуття голоду, пітливість, серцебиття, тремтіння рук і всього тіла. Надалі спостерігається неадекватність поведінки, судоми, сплутаність або повна втрата свідомості. При початкових ознаках гіпоглікемії хворий повинен з'їсти 100 г булки, 3-4 шматочки цукру або випити склянку солодкого чаю. Якщо стан не покращується або навіть погіршується, то через 4-5 хв слід з'їсти стільки ж цукру.

Гіпоглікемічні стани небезпечні через можливість настання раптової смерті (особливо у хворих похилого віку з тим чи іншим ступенем ураження судин серця або мозку).

При гіпоглікемії, що часто повторюється, розвиваються незворотні порушення психіки та пам'яті, знижується інтелект, з'являється або посилюється вже наявна ретинопатія, особливо в осіб похилого віку. Виходячи із цих міркувань, у випадках діабету, з лабільним перебігом, доводиться допустити мінімальну глюкозурію і незначну гіперглікемію.

4. Інсулінорезистентність. У деяких випадках діабет супроводжується станами, при яких відзначається зниження тканинної чутливості до інсуліну, та для компенсації вуглеводного обміну потрібно 100-200 ОД інсуліну і більше. Інсулінорезистентність розвивається не тільки внаслідок зниження кількості або афінності рецепторів до інсуліну, але і з появою антитіл

до рецепторів чи інсуліну (імунний тип резистентності), а також у результаті руйнування інсуліну протеолітичними ферментами або зв'язування з імунними комплексами. У деяких випадках інсулінорезистентність розвивається внаслідок підвищення секреції контрінсулінових гормонів, що спостерігається при дифузному токсичному зобі, феохромоцитомі, акромегалії та гіперкортицизмі.

Санация вогнищ хронічної інфекції (отит, гайморит, холецистит та ін.), заміна одного виду інсуліну іншим або сумісне з інсуліном застосування одного з пероральних цукрознижувальних препаратів, активне лікування наявних захворювань залоз внутрішньої секреції дають хороші результати. Останнім часом при інсулінорезистентності застосовується сульфатований інсулін, який менш алергенний, не реагує з антитілами до інсуліну, але має в 4 рази більш високу біологічну активність, ніж простий інсулін. При зміні типу інсуліну на сульфатований інсулін необхідно мати на увазі, що такого інсуліну потрібно лише 1/4 від дози простого інсуліну, що вводиться.

5. Постінсулінові ліподистрофії. З клінічної точки зору розрізняють ліподистрофії гіпертрофічні та атрофічні.

Безперечно, певне значення має при цьому неправильне введення інсуліну (часті ін'єкції в ті самі ділянки, введення холодного інсуліну та подальше охолодження ділянки його введення тощо). Іноді ліподистрофії супроводжуються більш-менш вираженою інсулінорезистентністю. При схильності до утворення ліподистрофій слід з особливою педантичністю дотримуватися правил введення інсуліну, правильно чергуючи місця його щоденних ін'єкцій.

6. Постгіпоглікемічна гіперглікемія (феномен Сомоджі). Хронічне передозування активує контррегуляторні гормони (глюкагон, адреналін, кортизол, гормони росту). Це призводить до появи «рикошетної» гіперглікемії, яка може тривати дві доби і навіть перерости у важкий кетоацидоз. Для попередження розвитку феномену Сомоджі визначають рівень глюкози о 3 годині ночі. Нічна гіпоглікемія вказує на можливість розвитку «рикошетної» гіперглікемії в ранкові години. У такому випадку слід знизити дозу інсуліну в другій половині дня.

7. Ортостатична гіпотензія. Вважається, що автономна нейропатія у хворих на діабет спричиняє ефект вазодилатації з подальшим розвитком гіпотензії. Ортостатична гіпотензія часом нагадує гіпоглікемію через потіння і тремор.

8. Інсулінова пресбіопія проявляється порушенням зору, виникає на початку інсулінотерапії, зумовлена порушенням рефракції та змінами фізичних властивостей кристалика. Вона минає самостійно через 2-3 тижні, про що необхідно попередити хворого.

Самоконтроль та навчання пацієнтів – це самостійне регулярне вимірювання рівня цукру в крові та підтримання цього рівня в межах, максимально близьких до норми або показників, які визначив лікар.

Протипоказання: значне зниження зору і слуху; психічні розлади, хронічна ниркова недостатність, тяжкі супутні захворювання. Самоконтроль та самостійне управління своїм захворюванням – невід’ємна частина терапії ЦД.

Експрес-визначення глюкози в крові проводиться за допомогою точних портативних приладів – **глюкометрів**. Окрім показників вуглеводного обміну, необхідно контролювати рівень ліпідів і артеріальний тиск.

На сьогодні для експрес-визначення глікемії використовуються **фотометричні й електрохімічні прилади**. Основними ферментами, що використовуються в глюкометрах, є глюкозооксидаза і глюкоздегідрогеназа. Ферменти тест-смужок у фотометричних глюкометрах (Betachek, Accu-Check Active) реагують із глюкозою досліджуваної крові, у результаті чого пропорційно рівню глікемії змінюється колір тестової зони; зміна забарвлення реєструється за допомогою спектрометра. В інших глюкометрах (One Touch-Ultra, Ultra Easy, Select, Select Simple, Contour Plus, Accu-Check Performa, IME-DC, Gamma, Bionime) використовуються електрохімічні методи. У більшості електрохімічних систем застосовується технологія амперометрії, під час якої вимірюється сила струму, що виникає за хімічної реакції між ферментом тестової зони і глюкозою крові.

Досягненням в удосконаленні глікемічного контролю є Система тривалого моніторингу глюкози – **CGMS System Gold (Continuous Glucose Monitoring System)**. Прилад для реалізації системи (Medtronic, Minimed, USA) складається з підшкірного сенсора для постійного моніторингу глюкози протягом трьох днів, монітора для реєстрації показників глікемії і комп’ютера. Отримані криві порівнюються з прийомом їжі, ін’єкціями інсуліну. Система вимірює цукор крові кожні 5 хвилин, тобто 288 вимірів за добу. Дослідження триває 3 дні, за цей час проводиться майже 850 вимірів, що дозволяє оцінити ефективність терапії.

На сьогодні у світі використовуються також: **Система моніторингу глікемії FreeStyle Libre**, **глюкометри Dexcom G4 PLATINUM та G5 Mobile, Dexcom G4-7 PLATINUM і G5 Mobile, Dexcom G6** тощо.

Прамлінтид. *Прамлінтид* – синтетичний аналог аміліну – засіб, що сповільнює випорожнення шлунка, пригнічує секрецію глюкагону підшлунковою залозою і сприяє почуттю насичення. Препарат схвалений FDA для призначення дорослим пацієнтам із ЦД 1-го типу. Доведено, що він сприяє втраті маси тіла і зниженню дозування інсуліну. Зниження прандіальної дози інсуліну, у свою чергу, необхідно для зменшення ризику тяжкої гіпоглікемії.

Трансплантація підшлункової залози та β -клітин

На сьогодні розроблені та застосовуються методи алотрансплантації підшлункової залози цілком або тільки ізольованих острівців. У деяких європейських країнах досить успішно проводиться одномоментна трансплантація підшлункової залози та нирки. При пересадці цілого органа виникають дві суттєві проблеми:

- імунні реакції на пересадку чужої підшлункової залози;
- функціонування екзокринної частини підшлункової залози, розвиток панкреатиту та автолізу.

Нині у світі практикується трансплантація стовбурових клітин для лікування цукрового діабету. Цей напрямок перебуває у фазі розробки та клінічного випробування, тому говорити про його ефективність і віддалені результати поки що зарано.

1.5. Лікування цукрового діабету 2-го типу

Цілі:

1. Попередження гострих ускладнень діабету.
2. Усунення суб'єктивних симптомів гіперглікемії.
3. Досягнення компенсації вуглеводного обміну.
4. Корекція дисліпідемії.
5. Профілактика або уповільнення прогресування діабетичних макро- та мікроангіопатій.
6. Лікування та профілактика супутніх захворювань.
7. Попередження синдрому діабетичної стопи та його ускладнень.

Складові терапії:

1. Дієтотерапія.
2. Фізичні навантаження.
3. Пероральні цукрознижувальні препарати та інкретиноміметики.
4. Інсулінотерапія.
5. Навчання хворого, самоконтроль та психологічна адаптація до захворювання.

Дієтотерапія

1. При надмірній масі тіла – низькокалорійна дієта (≤ 1800 ккал); при нормальній масі тіла – ізокалорійна дієта.

2. Обмеження легкозасвоюваних вуглеводів (солодоші, мед, солодкі напої).
3. Дробне харчування 5-6 разів на день із наступним розподілом добового раціону: 20% – сніданок, 10% – другий сніданок, 40% – обід, 10% – полудень, 20% – вечеря.
4. Достатнє споживання клітковини.
5. Обмеження споживання насичених жирів.
6. Помірне вживання цукрозамінників.
7. Алкоголь – не більше 20 г на день.
8. При АГ обмеження кухонної солі до 3 г/добу.

Дієта у вигляді монотерапії проводиться доти, доки на тлі її застосування вдається підтримувати повну компенсацію ЦД.

Дотримання дієти є необхідною складовою лікування хворого на ЦД 2-го типу незалежно від варіанта цукрознижувальної терапії.

Контроль маси тіла

Контролю ваги в рекомендаціях ADA- 2023 приділено набагато більше уваги, ніж у попередніх. Наголошується, що ожиріння є хворобою, яка потребує менеджменту, а також рекомендується перехід від глюкоцентричного лікування діабету до більш інтегрованих підходів, які розглядають контроль глікемії і лікування ожиріння як однаково важливі компоненти.

Особи з ЦД і надмірною вагою або ожирінням можуть отримати користь від помірної або більшої втрати ваги. Відносно невелика втрата ваги (приблизно 3-7% від початкової) поліпшує рівень глікемії та інших проміжних факторів СС ризику (рівень доказовості А). Більша втрата ваги (>10%) зазвичай дає більші переваги, зокрема впливає на захворювання, може спричинити ремісію ЦД 2-го типу і позитивно вплинути на віддалені СС результати та зменшити смертність (рівень доказовості В).

Фізичні навантаження:

1. Повинні бути індивідуалізовані з урахуванням віку хворого, ускладнень ЦД та супутніх захворювань.
2. Повинні бути регулярними: щоденні прогулянки по 30 хв, плавання 1 год 3 рази на тиждень.
3. Режим навантажень необхідно відпрацьовувати при самоконтролі глікемії, корекції доз інсуліну, адже інтенсивні фізичні навантаження можуть викликати гострий або відстрочений гіпоглікемічний стан.
4. При глікемії понад 13-15 ммоль/л фізичні навантаження протипоказані, адже викликають підвищення цукру крові та посилюють кетогенез.

Лікування пероральними гіпоглікемізуючими засобами

Гіпоглікемізуючі засоби, що застосовуються для лікування ЦД 2-го типу, поділяються на такі групи:

- похідні сульфонілсечовини (ПСС);
- бігуаніди;
- інгібітори α -глюкозидази;
- тiazолідиндіони;
- глініди;
- інкретини;
- інгібітори натрій-глюкозного транспортного білка 2 (SGLT2).

Механізм дії цукрознижувальних препаратів та їх характеристика пред-ставлені в табл. 11, 12.

Таблиця 11. Групи цукрознижувальних препаратів і механізм їх дії

Групи препаратів	Механізм дії
1	2
Похідні сульфонілсечовини (ПСС)	• Стимуляція секреції інсуліну
Бігуаніди (метформін)	• Зниження продукції глюкози печінкою • Зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини
Глініди (меглітинід)	• Стимуляція секреції інсуліну
Тiazолідиндіони (глітазони)	• Зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини • Зниження продукції глюкози печінкою
Інгібітори α -глюкозидази	• Уповільнення всмоктування вуглеводів у кишечнику
Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1)	• Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну • Глюкозозалежне зниження секреції глюкагону і зменшення продукції глюкози печінкою • Уповільнення спорожнення шлунка • Зменшення споживання їжі • Зниження маси тіла
Інгібітори дипептидилпептидази 4 (гліптини) (іДПП-4)	• Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну • Глюкозозалежне пригнічення секреції глюкагону • Зниження продукції глюкози печінкою • Не викликають уповільнення спорожнення шлунка • Нейтральна дія на масу тіла

Продовження таблиці 11

1	2
Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (гліфлозини)	<ul style="list-style-type: none"> • Зниження реабсорбції глюкози в нирках • Зниження маси тіла • Інсулінонезалежний механізм дії
Інсуліни	<ul style="list-style-type: none"> • Усі механізми, властиві ендогенному інсуліну

Таблиця 12. Характеристика різних груп пероральних цукрознижувальних засобів

Механізм дії	Назва препарату		
	Хімічна	Міжнародна	Торгова
1	2	3	4
1. Стимуляція інсулінової секреції (секретогоги)	Секретогоги інсуліну		
	1. Похідні сульфонілсечовини		
	I генерація	Толбутамід	Бутамід
		Ацетогексамід	Димелор
		Карбутомід	Букарбан
		Толазамід	Толіназ
		Хлорпропамід	Діагенез
	II генерація	Гліквідон	Глюренорм
		Гліклазид	Діаглізид MR Діабетон Гліклада Гліклазид Діанорм MR
		Гліпізид	Мінідіаб
		Глібенкламід	Глібенкламід Манініл
	III генерація	Глімепірид	Амарил
	2. Меглітиніди (глініди)		
	Похідні бензойної кислоти	Репаглінід	Новонорм
Похідні фенілаланіну	Натеглінід	Старлікс	

Продовження таблиці 12

1	2	3	4
2. Підвищення чутливості тканин до інсуліну, зменшення інсулінорезистентності та гальмування глюконеогенезу	Сенситаيزери		
	1. Бігуаніди	Метформін	Діаформін Метформін Мегліфорт Мефарміл Інсуфор Сіофор Діанормет Глюкофаж
	2. Тіазолідиндіони	Піоглітазон	Актос Піоглар Глютазон
		Розиглітазон	Авандія
3. Сповільнення всмоктування глюкози в кров	Інгібітори α -глюкозидаз	Акарбоза	Глюкобай
		Міргітол	Діастабол
4. Регуляція глюкозозалежної секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози	Інкретин-модулятори:		
	1. Інкретиноміметики (агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1)	Ексенатид Ліраглутид Дулаглутид Семаглутид	Баєта Віктоза Саксенда Трулісіті Оземпik
	2. Інкретин-енхансери (інгібітори дипептидилпептидази 4)	Ситагліптин Саксагліптин Вілдагліптин Лінагліптин	Янувія Онглаза Гальвус, Айгліп Тражента
5. Уповільнення випорожнення шлунка, гальмування секреції глюкагону	Аналог людського аміліну	Прамлінтид	
6. Пригнічення реабсорбції глюкози в нирках та збільшення її екскреції із сечею	Інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози	Дапагліфлозин Емпагліфлозин Канагліфлозин Ертугліфлозин	Форсіга Джардінс Інвокана Стіглатра

При лікуванні ЦД 2-го типу насамперед необхідно знизити **інсулінорезистентність**. Найбільш простим способом підвищення чутливості до інсуліну є зниження маси тіла, проте потрібно відзначити, що в більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу зміна способу життя не дозволяє досягти цільових параметрів вуглеводного обміну. У такій ситуації при вихідному рівні HbA1c 6,5-7,5% починають лікування з **монотерапії** засобами з мінімальним ризиком гіпоглікемій – **препаратами першого ряду** (метформін, аГПП-1, інгібітори SGLT2). Найбільш доступним і ефективним засобом, що знижує інсулінорезистентність, на сьогодні є **метформін**.

Бігуаніди

Слід зазначити, що в лікуванні ЦД 2-го типу бігуаніди почали застосовуватися понад 50 років тому. Однак у зв'язку з частими випадками виникнення лактатацидозу при прийомі фенформіну і буформіну, похідні гуанідину практично були виключені з терапії хворих на діабет. Відомо, що частота розвитку даного ускладнення в різних препаратах неоднакова. **Єдиним препаратом із цієї групи, дозволеним до застосування в багатьох країнах, є метформін.**

Бігуаніди мають такі гіпоглікемічні механізми:

- посилюють поглинання глюкози скелетними м'язами;
- пригнічують глюконеогенез у печінці, що знижує продукцію глюкози печінкою, особливо вночі;
- уповільнюють швидкість абсорбції глюкози з кишківника, що покращує біологічний ефект інсуліну;
- збільшують кількість рецепторів до інсуліну в периферичних тканинах;
- потенціюють пострецепторні механізми дії інсуліну;
- стимулюють ліполіз та гальмують ліпогенез, сприяють зменшенню маси тіла;
- посилюють анаеробний гліколіз;
- мають анорексигенний ефект;
- активують фібриноліз;
- зменшують вміст холестерину та атерогенних ліпопротеїнів у крові.

Бігуаніди, як і похідні сульфонілсечовини, чинять гіпоглікемізуючу дію лише за наявності в організмі ендогенного або екзогенного інсуліну, потенціуючи його дію.

Показання до призначення бігуанідів:

- ЦД типу 2 середньої тяжкості у хворих із надмірною масою тіла без схильності до кетоацидозу;
- ЦД типу 2 легкого ступеня тяжкості у хворих із надмірною масою тіла, якщо дієтотерапія не усуває гіперліпідемію і не приводить до нормалізації маси тіла;
- вторинна резистентність до гіпоглікемічних препаратів сульфонілсечовини або непереносимість цих препаратів; у цьому випадку бігуаніди призначають на додаток до оптимальних доз сульфаніламідів.

Побічні дії бігуанідів

1. Диспептичні явища: металевий присмак у роті, нудота, біль у животі, іноді блювання, діарея. Ці явища значно зменшуються після зниження дози препарату, іноді доводиться скасовувати бігуаніди на кілька днів, після чого часто вдається продовжити лікування в меншій дозі.

2. Шкірні алергічні реакції (розвиваються рідко).

3. Гіпоглікемія при лікуванні бігуанідами може спостерігатися при призначенні великих доз або поєднанні препарату з ПСС або інсуліном.

4. Розвиток кетоацидозу (без різко вираженої гіперглікемії) зумовлено інтенсивним ліполізом.

5. Розвиток молочнокислого ацидозу є найважчим ускладненням при лікуванні бігуанідами і пов'язаний із посиленням анаеробного гліколізу. При розвитку лактатацидозу бігуаніди негайно скасовують. Препарат групи диметилбігуанідів метформін та його аналоги майже не викликають накопичення молочної кислоти.

6. Розвиток V_{12} -дефіцитної анемії у зв'язку з порушенням всмоктування в кишечнику вітаміну V_{12} та фолієвої кислоти. Дефіцит вітаміну V_{12} посилює перебіг діабетичної полінейропатії.

Противпоказаннями до призначення бігуанідів є:

- основним протипоказанням до призначення метформіну є порушення функції нирок (зниження кліренсу креатиніну нижче 50%);
- кетоацидоз;
- коматозні й прекоматозні стани;
- вагітність та лактація;
- гострі інфекції й загострення хронічних інфекційно-запальних захворювань будь-якої локалізації;
- гострі хірургічні захворювання та оперативні втручання;
- захворювання печінки (гострі та хронічні гепатити); при діабетичному гепатостеатозі зі збереженою функціональною здатністю лікування бігуанідами допустимо;

- захворювання серцево-судинної системи з розвитком недостатності кровообігу або вираженої гіпоксії;
- хвороби легень із розвитком гіпоксемії (хронічний обструктивний бронхіт, бронхіальна астма, емфізема легень із вираженою дихальною недостатністю).

Слід пам'ятати, що схильність до молочнокислого ацидозу при лікуванні бігуанідами посилюють саліцилати, антигістамінні засоби, барбітурати, фруктоза. Зазначені препарати недоцільно застосовувати під час лікування бігуанідами.

Серед препаратів метформіну в нашій країні використовуються:

Діаформін, Діанормет, Метформін-Тева, Метформін-Астрафарм, Інсуфор, Мефарміл, Сіофор, Глюкофаж, Метамін, Мегліфорт, Метамін, Трипрайд (окрім метформіну (500 мг), містить глімепірид (2 мг), піоглітазон (15 мг)), Комбогліза (окрім метформіну, містить саксагліптин), Сінджарді (поєднання метформіну 1000 мг та емпагліфлозину 12,5 мг) тощо.

Похідні сульфонілсечовини

Зниження рівня глікемії під впливом ПСС здійснюється за рахунок стимуляції секреції інсуліну. Механізм дії ПСС максимально реалізується тільки при збереженій функції інсулярного апарату підшлункової залози. У 5-20% хворих на ЦД 2-го типу трапляється вторинна резистентність до ПСС, пов'язана зі зниженням залишкової секреції інсуліну. На сьогодні в клінічній практиці використовуються препарати сульфонілсечовини **другого** (глібенкламід, гліклазид, гліпізид) і **третього** (глімепірид) **покоління**. При виборі препарату акцентують увагу на таких його характеристиках, як цукрознижувальна активність, тривалість дії препарату, здатність викликати гіпоглікемічні стани і збільшення маси тіла, а також безпека препарату. При застосуванні ПСС як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами найбільш частим небажаним ефектом стає розвиток гіпоглікемічного стану. У більшій зоні ризику перебувають літні пацієнти, хворі, які приймають глібенкламід, що дотримуються посту, а також пацієнти зі зниженою ШКФ.

Механізм дії ПСС:

- зв'язуються специфічними рецепторами, розташованими на мембранах β -клітин, підвищують внутрішньоклітинний вміст цАМФ шляхом стимуляції аденілатциклази та пригнічення фосфодієстерази; підвищений рівень цАМФ збільшує вміст кальцію в цитоплазмі β -клітин, що стимулює секрецію ендогенного інсуліну β -клітинами;

- збільшують кількість інсулінових рецепторів в інсулінозалежних тканинах і підвищують чутливість тканин до інсуліну;
- нормалізують пострецепторний механізм дії інсуліну на метаболізм глюкози всередині клітини та на транспорт її в клітину;
- потенціюють дію ендогенного інсуліну на печінку, збільшують утилізацію в ній глюкози та утворення глікогену, зменшують утворення глюкози в печінці;
- зменшують надходження глюкагону в кров у зв'язку з інгібуванням його секреції α -клітинами.

Показання до призначення ПСС:

- ЦД2 в осіб, старших за 35 років;
- тривалість захворювання не більше 15 років;
- нормальна чи надмірна маса тіла;
- дієтотерапія – без ефекту;
- цукровий діабет без схильності до кетоацидозу;
- за наявності протипоказань до бігуанідів.

Протипоказання до призначення ПСС:

- діабетичний кетоацидоз, кетоацидотична прекома і кома;
- гіперосмолярна та гіперлактацидемична прекома та кома;
- вагітність будь-яких термінів і період лактації у хворих на цукровий діабет;
- ЦД типу 1, якщо лікування сульфаніламидами передбачається як монотерапія;
- поєднання цукрового діабету з дифузними ураженнями печінки та нирок із порушеннями їх функцій;
- поєднання цукрового діабету з хворобами крові, гострими інфекціями, токсико-алергічними станами;
- необхідність порожнинного хірургічного втручання (у цьому випадку доцільно тимчасово перевести хворого на інсулін або проводити поєднане лікування сульфаніламидами та інсуліном).

Глібенкламід (Манініл) – гіпоглікемізуючий препарат II генерації. Початок дії препарату – через 1 годину після прийому їжі, максимальний гіпоглікемізуючий ефект розвивається через 4-6 год, тривалість дії – близько 8-12 год. Максимальна добова доза манінілу становить 3 таблетки (0,015 г). Добову дозу препарату, якщо вона не більше 0,01 г, можна призначати в 1 або 2 прийоми. Метаболізм манінілу здійснюється переважно в печінці шляхом перетворення його у два неактивні метаболіти, один з яких виділяється із сечею, а другий – через ШКТ.

Гліклазид (Діабетон, Гліклада, Діанорм) – препарат сульфонілсечовини II генерації, що має, крім гіпоглікемізуючої дії, виражений вплив на реологічні властивості крові, систему гемостазу й мікроциркуляцію. Гліклазид зменшує агрегацію тромбоцитів та еритроцитів, покращує стан системи мікроциркуляції, зменшує пресорну дію катехоламінів на периферичні судини, має ангіопротекторну дію. Препарат метаболізується в печінці і виводиться нирками. Гліклазид повністю всмоктується зі ШКТ, максимальна концентрація його в крові спостерігається через 2-6 годин після прийому препарату, тривалість дії – близько 12 годин. Ангіопротекторний ефект гліклазиду проявляється через 3 місяці після початку лікування і найбільш чітко виражений через 6-12 місяців. Ангіопротекторний та антиагрегаційний ефекти гліклазиду перешкоджають розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету. На сьогодні поширення отримав пролонгований гліклазид – Діабетон MR (з модифікованим вивільненням). Препарат призначають за 5-10 хв до сніданку або під час сніданку.

Глюренорм (Гліквідон) – похідний сульфонілсечовини II генерації, що відрізняється від інших препаратів тим, що 95% прийнятих усередину ліків виділяється через ШКТ і лише 5% – через нирки. Отже, глюренорм є препаратом вибору при ураженні нирок (діабетичний гломерулонефрит або супутні захворювання нирок). Гіпоглікемізуюча дія глюренорму починається через 1 год після прийому, досягає максимуму через 2-3 год і триває 8-12 год. Глюренорм приймається внутрішньо за 30-40 хв до їди 1-3 рази на день. Допустимо підвищення добової дози до 4 таблеток (тобто 0,12 г).

Глімепірид (Амарил) – препарат III генерації, швидкодіючий секретоген інсуліну, таб. 1 мг, 2 мг, 3 мг, 4 мг, максимальна добова доза – 6 мг. Приймати 1 раз на день.

До побічних ефектів ПСС належать: гіпоглікемія, збільшення маси тіла, шкірні висипання, свербіж, шлунково-кишкові розлади, порушення складу крові, гіпонатріємія, гепатотоксичність.

Комбінована терапія ЦД 2-го типу похідними сульфонілсечовини та бігуанідами

Оскільки похідні сульфонілсечовини стимулюють секрецію інсуліну, а бігуаніди потенціюють дію інсуліну, обидві ці групи добре комбінуються і доповнюють гіпоглікемічну дію один одного. Комбінована терапія ПСС і бігуанідами показана за відсутності гіпоглікемізуючого ефекту від монотерапії цими препаратами, а також при поганий переносимості та розвитку побічних дій у ході лікування.

- *Амарил М* (Глімепірид + Метформін)
- *Глібомет* (Глібенкламід + Метформін)

Комбінація цих препаратів дозволяє застосовувати їх у меншій дозі і, отже, попередити побічні явища чи зменшити їх виразність.

Інгібітори α -глюкозидаз кишківника

Це третя група пероральних цукрознижувальних препаратів, які широко застосовуються для лікування діабету останніми роками з метою зниження всмоктування з кишечника вуглеводів та основна дія яких пов'язана з пригніченням активності ферментів, що беруть участь у перетравленні вуглеводів. Відомо, що вуглеводи їжі, понад 60% яких представлені крохмалем, у ШКТ спочатку гідролізуються специфічними ферментами (глікозидазами: β -глюкуронідаза, β -глюкозамінідаза, α -глюкозидаза та ін.), а потім розпадаються до моносахаридів. Останні абсорбуються через слизову оболонку кишечника і надходять до центрального кровообігу. Нещодавно було показано, що крім основної дії – інгібування глюकोзидаз – **Акарбоза** (Глюкобай) покращує периферичне використання глюкози за допомогою збільшення експресії гена ГЛЮТ-4. Акарбоза знижує абсорбцію більшості вуглеводів, таких як крохмаль, декстрини, мальтоза та сахароза. Цей препарат знижує постпрандіальне підвищення глюкози в крові. Акарбоза добре переноситься хворими і може застосовуватись для лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу в тому випадку, коли не вдається досягти компенсації вуглеводного обміну лише за допомогою дієти й адекватного фізичного навантаження.

Звичайні дози Акарбози становлять від 50 мг на день при поступовому підвищенні її до 50 мг 3 рази на день, а потім до 100 мг 3 рази на день. У цьому випадку вдається уникнути таких небажаних явищ, як дискомфорт ШКТ, метеоризм, діарея. Препарат необхідно приймати з першим ковтком їжі (тобто під час їди). При монотерапії Акарбозою відсутня гіпоглікемія. Якщо препарат застосовується в поєднанні з препаратами сульфонілсечовини або інсуліном, ризик гіпоглікемії вищий, ніж тільки при прийомі зазначених препаратів.

Міглітол (Діаастабол) – таблетки по 50 мг, 100 мг. Пригнічує альфа-глюкозидази на щітковій каймі епітелію тонкої кишки, уповільнює розщеплення ді-, оліго- і полісахаридів до глюкози і пригнічує її абсорбцію. Знижує постпрандіальний рівень глюкози.

Глініди

Репаглінід (Новонорм) – секретагог, тобто стимулятор секреції інсуліну.

Властивості:

- Зв'язується з рецепторами сульфонілсечовини β -клітин, закриває АТФ-чутливі калієві канали.
- Швидко всмоктується зі ШКТ.
- У печінці перетворюється на неактивні метаболіти та виводиться з жовчю.
- Період напіврозпаду менше 1 години, унаслідок чого дія короточасна, викликає швидку секрецію інсуліну. Приймається безпосередньо до їди.
- Можна призначати з бігуанідами.
- Основна побічна дія – гіпоглікемія.

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

Тіазолідиндіони (глітазони)

Препарати цієї групи належать до класу пероральних цукрознижувальних агентів, що діють на рівні рецепторів, які активуються проліферацією пероксисом (PPAR). Ці рецептори знаходяться в основному в ядрах клітин жирової та м'язової тканини. PPAR-у активація підвищує чутливість до інсуліну на рівні печінки, м'язової та жирової тканини. До препаратів цієї групи відносяться глітазони або тіазолідиндіони (**піоглітазон** – Піоглар, Глютазон, **розиглітазон** – Авандія). Тіазолідиндіони **поліпшують** дію інсуліну в печінці, жировій і м'язовій тканинах, знижують гіперглікемію та інсулінемію у хворих на ЦД типу 2, а також покращують толерантність до глюкози у хворих на ожиріння.

Тіазолідиндіони **протипоказані** пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу й серцевою недостатністю III-IV класу за NYHA, при підвищенні печінкових трансаміназ у 3 рази вище від верхньої межі норми, вагітності та лактації.

Під час 46-го конгресу Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) Європейське медичне агентство заявило про **призупинення дозволу на поширення в Європі препаратів, що містять розиглітазон, таких як Авандія, Авандамет, Аваглім**. Це рішення було засновано на аналізі даних, отриманих у результаті проведених протягом останніх років клінічних досліджень і метааналізу, у яких були дані про можливе **збільшення серцево-судинного ризику, асоційованого з використанням розиглітазону**. Водно-

час US FDA рекомендує лише значно обмежити застосування цього препарату в пацієнтів із ЦД 2-го типу. У США розиглітазон залишиться доступним, але з додатковим маркуванням безпеки обмеження для використання. Дозволено вперше призначити розиглітазон тільки в разі, якщо не вдається досягти цільового рівня глікемії, використовуючи інші цукрознижувальні препарати. Пацієнти, які вже приймають розиглітазон, зможуть продовжити лікування за умови ефективності препарату. Але всі хворі повинні бути сповіщені про підвищення серцево-судинного ризику на тлі прийому розиглітазону.

Інкретини

У кишечнику виробляються гормонально-активні речовини (інкретини), здатні підвищувати ендокринну секрецію підшлункової залози.

Відомо два види інкретинів:

1. Глюкозозалежний інсуліноподібний поліпептид (ГІП).
2. Глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП-1).

Вони посилюють секрецію бета-клітинами інсуліну за наявності глюкози. До того ж ГПП-1 зменшує секрецію глюкагону, а також уповільнює спорожнення шлунка, викликаючи відчуття насичення, що приводить до зниження маси тіла. Під дією ферменту дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) інкретини швидко руйнуються.

Створено групу протидіабетичних препаратів, яка включає **агоністи ГПП-1** та **інгібітори протеолітичної активності ферменту дипептидилпептидази 4** (ДПП-4).

На сьогодні представлені наступні **агоністи ГПП-1** – ексенатид, ліраглутид, дулаглутид та семаглутид, а також **інгібітори ДПП-4**, такі як відлагліптин, сітагліптин, саксагліптин і лінагліптин.

Ексенатид (Баєта) – агоніст рецепторів до ГПП-1. Форма випуску у вигляді підшкірних ін'єкцій 5-10 мг 2 рази на день. Стартова доза ексенатиду – 5 мг два рази на добу протягом 60 хвилин перед сніданком і перед вечерею. Через 1 місяць від початку терапії дозу можна збільшити до 10 мг два рази на добу. **Основним побічним явищем** є нудота легкого або помірного ступеня тяжкості, що минає через 1-2 тижні.

Ліраглутид (Віктоза) – агоніст рецепторів до ГПП-1. Препарат використовують один раз на добу будь-коли, незалежно від прийому їжі, його можна вводити у вигляді підшкірної ін'єкції в живіт, стегно або плече. Початкова доза препарату становить 0,6 мг на день. Після застосування препарату протягом щонайменше одного тижня дозу слід збільшити до 1,2 мг. Можливе збіль-

шення дози препарату до 1,8 мг. *Ліраглутид* значно покращує глікемічний контроль, знижує масу тіла. У терапії хворих на ЦД типу 2 він використовується як монотерапія або в комбінації з глімепіридом, метформіном. Препарат вводиться підшкірно один раз на добу.

Ліраглутид (Саксенда) - р-н для підшкірного введення 6 мг/1 мл, шприц-ручка 3 мл - зв'язується і активує рецептор ДПП-1 (ГПП-1Р).

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

Семаглутид (Оземпик) – р-н для підшкірного введення 1,34 мг/1 мл, шприц-ручка) – аналог ДПП-1, діє як агоніст ГПП-1. Знижує концентрацію глюкози крові, масу тіла і масу жирової тканини хворого, зменшуючи споживання енергії. Знижується також інсулінорезистентність (зменшення маси тіла). На відміну від нативного ДПП-1, продовжений T1/2 семаглутида (близько 1 тижня) дозволяє застосовувати його п/ш 1 раз на тиждень. Зв'язування з альбуміном є основним механізмом тривалої дії семаглутида, що призводить до зниження виведення його нирками і захищає від метаболічного розпаду. Стабільний відносно розщеплення ферментом дипептидилпептидазою-4.

Інгібітори ДПП-4 застосовуються у вигляді таблетованих препаратів: **вілдагліптин** (Гальвус, Айгліп) по 50 мг 2 рази на день, **ситагліптин** (Янувія) – 100 мг 1 раз або 50 мг 2 рази на день, **саксагліптин** (Онглаза) – 5 мг 1 раз на день.

Лінагліптин (Тражента) – таблетки по 5 мг – інгібітор ферменту дипептидилпептидази-4 (ДПП4), який інактивує ДПП-1 і ГІП. Підтримує концентрацію глюкози на фізіологічному рівні. ДПП-1 і ГІП підсилюють біосинтез інсуліну і його секрецію β-клітинами підшлункової залози при нормальній або підвищеній концентрації глюкози крові. Крім того ДПП-1 знижує секрецію глюкагону α-клітинами підшлункової залози, що призводить до зменшення продукції глюкози в печінці. Активно зв'язується з ферментом ДПП-4, що викликає стійке підвищення концентрації інкретинів і тривале збереження їх активності. Збільшує глюкозозалежну секрецію інсуліну і знижує секрецію глюкагону, що призводить до нормалізації рівня глюкози в крові.

Подальше підвищення зазначених дозувань не призводить до зростання ефективності терапії. Монотерапія гліптинами нині, згідно з консенсусом діабетологів США та Європи, не рекомендується.

Проводяться дослідження щодо застосування цих препаратів у дітей із цукровим діабетом 2-го типу. Інкретини не викликають гіпоглікемії. Застосовуються як монотерапія або у вигляді комбінації (найефективніше з метформіном).

Готові комбінації: *Янумет* (ситагліптин + метформіну гідрохлорид), *Гальвусмет*, *Айглімет* (вілдагліптин + метформіну гідрохлорид), *Джентадуето* (лінагліптин + метформін). Ці комбіновані препарати призначаються по 1 таб. після сніданку і вечері. Слід зазначити, що комбіновані препарати інгібіторів ДПП-4 з метформіном у зазначених дозах можна застосовувати також при лікуванні хворих на ЦД 2-го типу, які отримують інсулін (базальний або аналоговий інсулін – Лантус, Левемір).

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (інгібітори SGLT2), або гліфлозини

Новий клас антидіабетичних лікарських засобів – інгібітори натрій-глюкозного транспортера білка 2 (SGLT2).

Механізм дії препаратів – це зниження ниркової реабсорбції і тим самим підвищення екскреції глюкози із сечею, зниження рівня глюкози в плазмі та посилення втрати маси тіла. На фармацевтичному ринку зареєстровані три представники даного класу препаратів: дапагліфлозин, емплагліфлозин і канагліфлозин. У зв'язку з тим, що препарати викликають сечогінний ефект, вони можуть знижувати інтраваскулярний об'єм, призводячи до ортостатичної гіпотензії. Найбільш поширеними виявленими **побічними ефектами** є дріжджові вагінальні інфекції та інфекції сечовивідних шляхів.

Дапагліфлозин (Форксіга) – 10 мг 1 раз на добу, це потужний селективний інгібітор натрій-глюкозного транспортера в нирках людини. Біодоступність препарату становить понад 80%.

Канагліфлозин (Інвокана) – 100 мг чи 300 мг 1 раз на добу.

Емплагліфлозин (Джардінс) – 10 мг 1 раз на добу.

Ертугліфлозин (Стіглатра) – таблетки по 5 мг, 15 мг на добу.

Комбіновані препарати, що мають у своєму складі як інгібітори натрій-глюкозного транспортера, так і інші складові: **Інвокамет** (канагліфлозин і метформін), **Ксідую** (дапагліфлозин та метформін), **Сінджарді** (емпагліфлозин і метформін) та Гліксамбі (емпагліфлозин і ліпагліптин).

Нераціональні комбінації цукрознижувальних препаратів

- ПСС + глініди
- аГПП-1 + іДПП-4
- Два препарати ПСС
- Тіазолідиндіон + інсулін
- Інсулін короткої дії + іДПП-4, або аГПП-1, або глініди, або ПСС

Загальні принципи лікування ЦД 2-го типу

1. Відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association – ADA) та Європейського кардіологічного товариства (The European Society of Cardiology – ESC), **метформін** признають як першу лінію терапії ЦД 2 типу з 2009 року завдяки високій ефективності, безпеці і доступності. У 2019 році ADA рекомендувала метформін як препарат першого ряду для терапії ЦД на додаток до модифікації способу життя.

У консенсусній доповіді Американської діабетичної асоціації (ADA) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) від 2022 року викладено нові алгоритми лікування гіперглікемії. Нові, неймовірно важливі рекомендації, розроблялися з метою більш персоналізованого підходу до лікування діабету, і вони наразі забезпечують чіткий алгоритм дій. У новому документі описані численні зміни у веденні діабету 2-го типу, зокрема у фармакотерапії. Не єдине важливе, але чи не найбільш знакове нововведення: метформін перестав бути безумовним «препаратом №1». Принаймні не для пацієнтів із **високим кардіоренальним ризиком**. При ухваленні рішення про призначення лікарських засобів рекомендується оцінювати індивідуальні особливості кожного пацієнта.

Якщо пацієнт перебуває в **групі високого ризику** або вже має серцево-судинне захворювання (ССЗ), йому рекомендується призначити агоніст глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) із доведеною ефективністю стосовно зниження ризиків ССЗ або інгібітор натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT2) із доведеною ефективністю стосовно зниження таких ризиків.

Для пацієнтів із **дуже високим ризиком** розвитку атеросклеротичних серцево-судинних подій (АССП) доцільно комбінувати обидва препарати. Рекомендація використовувати ці лікарські засоби зберігається незалежно від того, чи досяг пацієнт цільового рівня глікованого гемоглобіну, чи ні. Пацієн-

ту необов'язково приймати метформін для того, щоб отримати користь від цих ліків.

Пацієнти із серцевою недостатністю зі зниженою чи збереженою фракцією викиду повинні приймати гліфозин, тобто інгібітор SGLT2.

Хронічна хвороба нирок, яка визначається розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) 60 мл/хв/1,73 м² або співвідношенням альбуміну до креатиніну 30. У такому випадку переважно призначення інгібітору натрій-залежного переносника глюкози 2-го типу (SGLT). Пацієнтам, які з будь-якої причини не можуть приймати інгібітор SGLT2, слід призначати агоністи глюкагоноподібного рецептора пептиду (ГПП-1).

Метформін не рекомендований при розрахунковій ШКФ нижче 30 мл/хв на 1,73 м².

Таким чином, цілі лікування ЦД сьогодні все більше зміщують фокус із глюкозоцентричності до більш інтегрованих підходів, які враховують контроль глікемії.

2. При HbA1c >9% вирішується питання про початок *подвійної комбінованої терапії* для більш швидкого досягнення цільових показників HbA1c. Інсулін може справити ефект там, де інші препарати будуть неефективними, тому його потрібно враховувати як частину комбінованої терапії при важкій гіперглікемії, особливо з катаболічними проявами (втрата ваги, кетоз). Також *комбінована ін'єкційна інсулінотерапія* розглядається при глікемії >16,7 ммоль/л або HbA1c 10% чи за наявності симптомів гіперглікемії (поліурія або полідипсія). Після закінчення ситуації схема лікування може бути спрощена.

3. Якщо цільові показники не досягнуті за 3 місяці лікування і в пацієнта відсутнє атеросклеротичне ураження судин (АВС), вирішується питання про **доповнення метформіну** препаратом із таких груп: ПСС, тіазолідиндіон, інгібітори ДПП-4, інгібітори SGLT2, агоністи рецепторів ГПП-1 або базальний інсулін; вибір залежить від властивостей препаратів і особливостей пацієнта. Для пацієнтів з АВС оптимальним буде препарат, здатний знизити серцево-судинний ризик, звичайно ж, з урахуванням інших властивостей препарату та особливостей пацієнта. Якщо і в цьому випадку цільовий показник HbA1c не досягається протягом 3 місяців подвійної терапії, то переходять до терапевтичної схеми, що включає **три препарати**.

4. У подальшому, при неефективності цього лікування протягом 3 місяців, призначається **комбінована ін'єкційна терапія**.

Ін'єкційна терапія (ADA-2023)

Передусім важливо, що в настанові застосовують термін саме «ін'єкційна», а не «інсулінотерапія». Це підкреслює пріоритетність застосування арГПП 1 у пацієнтів із ЦД 2-го типу в разі потреби ін'єкційної терапії для зниження рівня HbA_{1c} (рівень доказовості А).

Алгоритм інтенсифікації ін'єкційної терапії відображений на рисунку.

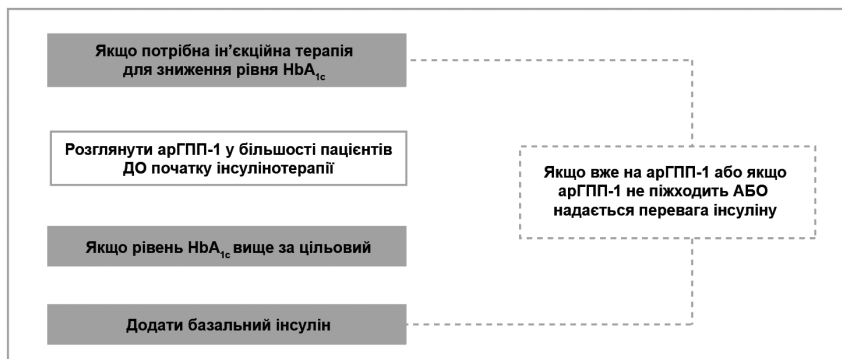


Рис. Алгоритм інтенсифікації ін'єкційної терапії

Рекомендації щодо застосування арГПП 1 як першої ін'єкції пояснюються вищим співвідношенням користь-ризик порівняно з інсуліном. Зокрема, арГПП 1 ефективно контролюють глікемію, не підвищуючи при цьому ризик – гіпоглікемії, позитивно впливають на масу тіла та мають переваги щодо СС та ниркових наслідків.

Сучасні дослідження підтверджують доцільність застосування арГПП 1 у людей, які не досягли цільового рівня глікемії. У клінічних дослідженнях додавання ін'єкційного арГПП 1 або інсуліну особам, які потребують подальшого зниження рівня глюкози, глікемічна ефективність ін'єкційного арГПП 1 була подібною або вищою за таку базального інсуліну. Застосування арГПП 1 у цих дослідженнях супроводжувалося меншим ризиком гіпоглікемії та сприятливим впливом на масу тіла порівняно з інсуліном, хоча і з сильнішими шлунково-кишковими побічними ефектами. Отже, результати досліджень підтверджують, що арГПП 1 є кращим варіантом для осіб, які потребують ефективної ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози.

Показання до призначення інсулінотерапії при ЦД 2-го типу:

- Декомпенсація ЦД, зумовлена різними факторами (травми, стрес, інфекція, інтеркурентні захворювання).
- Діабетичний кетоз, кетоацидоз, прекома, гіперлактацидемічна, гіперосмолярна коми.
- Вагітність і лактація.
- Оперативне втручання.
- Значне виснаження хворого.
- Важкі ураження органів та систем у хворого (діабетична нефропатія, діабетична гепатопатія з жировим гепатозом, дистрофічні ураження шкіри, діабетична ангіонейропатія, діабетична стопа).
- Відсутність ефекту від дієтотерапії та пероральних цукрознижувальних засобів.

Мета інсулінотерапії при ЦД 2-го типу: глікемія натще $\leq 6,5$ ммоль/л; глікемія через 2 години після їди $< 9,0$ ммоль/л.

Схеми інсулінотерапії при ЦД 2-го типу:

- **Комбінована терапія** – додавання інсуліну до пероральних цукрознижувальних препаратів.
- **Монотерапія** – відміна пероральних цукрознижувальних препаратів.
- **Транзиторна (тимчасова) інсулінотерапія** – призначення інсуліну на деякий час.

До застосування при ЦД 2-го типу рекомендовані:

1. Базальний інсулін. Монотерапія базальним інсуліном є найбільш частим варіантом первинної терапії, починаючи з 10 Од на день або 0,1-0,2 Од/кг/день залежно від ступеня вираженості гіперглікемії. Зазвичай базальний інсулін призначається в комбінації з метформіном і іноді з ще одним неінсуліновим препаратом. При додаванні базального інсуліну до антигіперглікемічних препаратів, що приймаються пацієнтами із ЦД 2-го типу, можна використовувати тривалодіючий базальний аналог (U-100 Гларгін або Детемір) замість НПХ для зниження ризику симптоматичної і нічної гіпоглікемії. Використання тривалодіючого базального аналога інсуліну (U-300 Гларгін або Деглюдек) може додатково сприяти зниженню ризику гіпоглікемії порівняно з U-100 Гларгіном при використанні в комбінації з пероральними антигіперглікемічними препаратами.

2. Болюсний інсулін. Багатьом пацієнтам із ЦД 2-го типу може бути необхідне болюсне введення прандіального інсуліну на додаток

до базального інсуліну. Слід віддавати перевагу швидкодіючим аналогам завдяки швидкому розвитку ефекту після застосування. У вересні 2017 р. FDA було схвалено новий більш швидкодіючий варіант інсуліну Аспарт. Рекомендована стартова доза прандіального інсуліну – 4 Од, 0,1 Од/кг або 10% базальної дози. При HbA1c <8% на момент початку прийому прандіального болюсного інсуліну потрібно розглянути можливість зниження дози базального інсуліну.

3. Премікс-інсулін. Премікс-інсулін містить і базальний, і прандіальний компоненти, компенсуючи і базальні, і прандіальні потреби однією ін'єкцією. НПХ/Звичайний інсулін 70/30, наприклад, складається із 70% інсуліну НПХ і 30% звичайного інсуліну.

4. Концентровані інсуліни. На сьогодні використовується кілька варіантів концентрованого інсуліну. Звичайний інсулін U-500, виходячи з назви, у п'ять разів більш концентрований, ніж U-100, має відстрочений розвиток ефекту і більш тривалу дію, маючи властивості і прандіального, і базального інсуліну. Гларгін U-300 та Деглюдек U-200 відповідно у три і два рази більш концентровані, ніж форми U-100, і дозволяють ввести більшу дозу базального інсуліну в тому самому об'ємі ін'єкції. Гларгін U-300 має більш подовжену дію, ніж гларгін U-100. FDA також було схвалено концентрований варіант швидкодіючого інсуліну Лізпро – U-200 (200 Од/мл). Подібні концентровані препарати більш зручні для пацієнтів і можуть поліпшити прихильність до лікування пацієнтів з інсулінорезистентністю, що потребують підвищеної дози інсуліну. Звичайний інсулін U-500 доступний як у шприц-ручках, так і флаконах (готові для ін'єкцій шприци були схвалені FDA в липні 2016 р.), тому інші концентровані інсуліни наявні тільки у вигляді готових до ін'єкції шприц-ручок для зменшення ризику помилок дозування.

5. Комбінована ін'єкційна терапія. Якщо доза базального інсуліну відтитрована до прийняттого рівня глюкози крові натще (або якщо доза становить >0,5 Од/кг/день), а HbA1c залишається поза цільового рівня, необхідно розглянути можливість комбінованої ін'єкційної терапії. Починаючи комбіновану ін'єкційну терапію, необхідно зберегти прийом метформіну, тоді як застосування інших пероральних препаратів може бути припинено для усунення небажаних сполучень (наприклад, додавання четвертого компонента антигіперглікемічної терапії). Агоністи рецепторів ГПП-1 найчастіше не доводиться скасовувати з початком застосування базального інсуліну. ПСС, інгібітори ДПП-4 та агоністи рецепторів ГПП-1 зазвичай змінюють при призначенні більш складних, ніж базальний інсулін, варіантів інсулінотерапії. У пацієнтів із субоптимальним контролем рівня глюкози, особливо за необхідності під-

вищених доз інсуліну, ситуацію може поліпшити і знизити дозу інсуліну доповнення лікування тіазолідиндіонами або інгібіторами SGLT2, хоча потрібно враховувати можливість розвитку побічних ефектів.

FDA було схвалено два варіанти комбінації двох компонентів із фіксованою дозою і прийомом один раз на день, що містять базальний інсулін та агоніст рецепторів ГПП-1: інсулін Гларгін + ліксисенатид і інсулін Деглудек + ліраглутид. В Україні у 2018 році зареєстровано комбінований препарат для лікування хворих на ЦД 2-го типу Соліква, що складається зі 100 Од/мл інсуліну Гларгін і 50 мкг/мл ліксисенатиду (Санofi-Авентіс, Німеччина).

Інші способи інтенсифікації терапії включають додавання однієї ін'єкції швидкодіючого аналога інсуліну (Ліспро, Аспарт або Глюлізин) перед основним прийомом їжі або ж припинення прийому базального інсуліну і перехід на премікс (або біфазний) інсулін (НПХ/звичайний інсулін 70/30; аспарт мікс 75/25 або Ліспро мікс 50/50) двічі на день, зазвичай перед сніданком та обідом. Кожен із підходів має свої переваги й недоліки. У разі неефективності одного способу лікування (наприклад, базальний інсулін + агоністи рецепторів ГПП-1) слід переключитися на інший для досягнення поставлених цілей щодо HbA1c (наприклад, базальний інсулін + одна ін'єкція швидкодіючого інсуліну або премікс-інсулін два рази на день).

Профілактика та лікування уражень серцево-судинної системи у хворих на цукровий діабет

Насамперед профілактика уражень серця полягає в максимальній компенсації цукрового діабету, при багаторазовому введенні низьких доз інсуліну або 2-разовому введенні пролонгованого інсуліну при ЦД 1-го типу. При цьому необхідно уникати хронічного передозування інсуліну, що спричиняє гіперінсулінемію. У профілактиці й попередженні коронарних захворювань важливу роль відіграє і усунення таких факторів ризику, як гіпертонія та гіперглікемія. Обидва більш виражені в пацієнтів з ожирінням, тому обмеження добової калорійності їжі має велике значення в усуненні цих додаткових факторів ризику атеросклерозу.

Європейське товариство кардіологів (ESC) оновило керівництво з профілактики та лікування серцево-судинних захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом. Документ був представлений на щорічному Конгресі ESC 2023, що відбувся в Амстердамі. Нові рекомендації щодо ССЗ та ЦД призначені для профілактики та лікування проявів ССЗ у пацієнтів із ЦД, містять чіткі

алгоритми того, як знизити серцево-судинний ризик у пацієнтів із ЦД та як лікувати пацієнтів із ЦД та клінічними проявами серцевих та ниркових захворювань, таких як атеросклеротичні серцево-судинні захворювання, серцева недостатність, фібриляція передсердь та хронічна хвороба нирок.

У своєму керівництві ESC рекомендує віддавати перевагу використанню препаратів із доведеною серцево-судинною користю. Призначаються інгібітори SGLT2 та/або агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1) пацієнтам із ЦД 2-го типу та атеросклеротичною хворобою серця (*із дуже високим ризиком*) за шкалою SCORE2-DIABETES для зменшення серцево-судинних подій незалежно від початкового рівня HbA1c і незалежно від супутнього цукрознижувального препарату (Class 1).

Пацієнтам із *високим ризиком* без встановленої атеросклеротичної хвороби серця чи з високим ризиком розвитку (за шкалою SCORE2-DIABETES >10%) рекомендовано призначати метформін та/або SGLT2 та/або GLP-1 (Class 1b).

У разі *середнього та низького ризику*, пацієнтам без встановленої атеросклеротичної хвороби серця чи з ризиком розвитку (за шкалою SCORE2-DIABETES <10%) при необхідності контролювати глікемію, пропонується призначати метформін (Class 1a).

Додаток SCORE2-Diabetes, представлений на конгресі Європейського товариства кардіологів в Амстердамі, призначений для розрахунку ризику розвитку серцево-судинних захворювань протягом десяти років у пацієнтів із діабетом 2-го типу. Ця шкала розроблялася для прийняття рішень про модифікацію інтенсифікації гіполіпідемічної терапії та призначення препаратів із кардіопротекторною дією.

При поєднанні **цукрового діабету з гіпертонією застосовуються препарати, інгібітори АПФ** (каптоприл, еналаприл, лізиноприл, раміприл, периндаприл тощо). Крім антагоністів АПФ, застосовуються також **блокатори рецепторів ангіотензину II** (лозартан). За наявності тахікардії або при порушенні ритму серцевих скорочень, гіпертонічній хворобі використовують **селективні β-адреноблокатори** (атенолол, метопролол, бісопролол тощо). Призначення цих препаратів не рекомендується хворим на цукровий діабет зі схильністю до гіпоглікемії, адже вони пригнічують симпато-адреналову відповідь на гіпоглікемію, яка є головним клінічним проявом переважно гіпоглікемії.

При лікуванні хворих використовуються **селективні блокатори кальцію** групи верапаміл, ніфедипін, дилтіазем, які істотно не впливають на вуглеводний обмін.

За відсутності достатнього гіпотензивного ефекту від блокаторів АПФ можлива комбінація з β -блокаторами або антагоністами кальцію. Слід зазначити, що блокатори АПФ мають **нефропротекторну дію** і в малих дозах використовуються на початкових стадіях артеріальної гіпертензії. Усі гіпотензивні препарати в процесі лікування хворих поєднуються з **обмеженням у дієті кухонної солі** до 5,5-6 г, а також із сечогінними засобами. Калійзберігаючі препарати не показані хворим із діабетичною нефропатією, що супроводжується гіперкаліємією (гіпоренінемічний гіпоальдостеронізм).

Застосування **діуретиків тіазинового ряду** часто викликає порушення толерантності до глюкози шляхом пригнічення звільнення інсуліну. Проте ступінь виразності збільшення глікемії може бути різним, що загалом не перешкоджає їх застосуванню.

Лікування гіпертензії при цукровому діабеті має починатися якомога раніше, і АТ бажано підтримувати на рівнях, що не перевищують 130/80 мм рт. ст.

У профілактиці та попередженні прогресування атеросклерозу важливу роль відіграє і корекція гіперліпідемії, що є однією з додаткових причин, яка погіршує його перебіг. Для цього необхідно усунути ожиріння, гіпотиреоз та захворювання нирок, відмовитися від алкоголю. Терапія **статинами** рекомендується пацієнтам із ЦД обох типів при дуже високому ризику із цільовим рівнем ХС ЛПНЩ <1,8 ммоль/л або зі зниженням його рівня більше ніж на 50%.

За наявності у хворих **ішемічної коронарної хвороби серця** рекомендується застосування **β -блокаторів, інгібіторів АПФ і АРА** (антагоністи рецепторів ангіотензину), **статинів, інгібіторів рецепторів АДФ тромбоцитів** для зниження ризику серцево-судинних подій. Лікування гострого коронарного синдрому проводиться загальноприйнятими засобами. Через те що в більшості випадків під час гострого інфаркту міокарда у хворих на діабет збільшується гіперглікемія, доцільно (у разі потреби) на тлі основної терапії пероральними препаратами вводити **малі дози короткої чи ультракороткої дії інсуліну** в 3-4 ін'єкціях.

1.6. Хронічні ускладнення цукрового діабету Діабетичні ангіопатії

Діабетична ангіопатія – генералізоване ураження судин при цукровому діабеті, що поширюється як на дрібні судини (мікроангіопатія), так і на артерії великого та середнього калібру (макроангіопатія). Це пізні ускладнення цукрового діабету, що розвиваються через кілька років (у середньому 10-15) після маніфестації захворювання.

Діабетична мікроангіопатія – специфічне для цукрового діабету поширене ураження дрібних судин (капілярів, прекапілярів, артеріол, венул).

Діабетична макроангіопатія – ураження артерій великого і середнього калібру у хворих на цукровий діабет у вигляді атеросклерозу та рідше – кальцифікуючого склерозу Менкеберга або дифузного фіброзу інтими.

При цукровому діабеті порушується функціональний стан компонентів базальної мембрани, що різко збільшує її проникність. Діабетичні ангіопатії класифікуються залежно від локалізації та клінічних проявів.

Класифікація ангіопатії при цукровому діабеті

1. Мікроангіопатія:

- Діабетична ретинопатія
- Діабетична хвороба нирок (діабетична нефропатія)
- Діабетична нейропатія.

2. Макроангіопатія:

- 2.1. Атеросклероз аорти та коронарних артерій (*ІХС, інфаркт міокарда*).
- 2.2. Атеросклероз церебральних артерій (*гостре порушення мозкового кровообігу, атеросклеротична енцефалопатія*).
- 2.3. Атеросклероз периферичних артерій, зокрема нижніх кінцівок (*діабетична стопа*).

3. Універсальна ангіопатія — поєднання макро- та мікроангіопатії (наприклад, кардіопатія).

Діабетична мікроангіопатія

Мікроангіопатія відіграє провідну роль у порушенні функції всіх органів і систем, особливо нирок та очей, при цукровому діабеті.

Діабетичні мікроангіопатії при ретельному обстеженні виявляються в 45-90% хворих, причому частіше і раніше при ЦД типу 1 порівняно із ЦД типу 2.

Основні патогенетичні фактори:

- генетична схильність;
- наявність гіперглікемії;
- активація інсуліннезалежного сорбітолового шунта метаболізму глюкози;
- глікозилювання білків;
- автоімунні реакції в судинній стінці;
- активізація перекисного окиснення ліпідів;
- дисфункція ендотелію та підвищення агрегації тромбоцитів;
- активація глюкуронатного шляху метаболізму глюкози;
- гіперпродукція контрінсулярних гормонів;
- підвищення активності системи ренін-ангіотензин-альдостерону.

1.6.1. Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія є основною причиною сліпоти у хворих на цукровий діабет. Сліпота настає у хворих на цукровий діабет у 25 разів частіше, ніж у загальній популяції. Ризик розвитку діабетичної ретинопатії залежить від тривалості декомпенсації вуглеводного обміну та типу цукрового діабету. Через 20 років від початку захворювання 98% хворих на ЦД типу 1 мають діабетичну ретинопатію. Близько 30% хворих на ЦД типу 2 мають ретинопатію при встановленні діагнозу захворювання.

Факторами ризику розвитку діабетичної ретинопатії є:

- тривалість цукрового діабету;
- часта декомпенсація діабету;
- стійка гіперліпопротеїнемія;
- діабетична нефропатія;
- автономна вегетативна нейропатія;
- артеріальна гіпертензія.
-

Клінічні прояви

Суб'єктивно діабетична ретинопатія проявляється миготінням перед очима мушок, плям, відчуттям туману, нечіткістю предметів, зниженням гостроти зору. Об'єктивні прояви діабетичної ретинопатії залежать від її стадії.

На сьогодні в більшості країн використовується **класифікація діабетичної ретинопатії**, відповідно до якої розрізняють наступні стадії діабетичної ретинопатії.

1. Непроліферативна ретинопатія. До цієї стадії відносять початкову діабетичну та препроліферативну діабетичну ретинопатії. Характерними ознаками цієї стадії є наявність у сітківці **мікроаневризм, крововиливів, набряку, твердих ексудатів**. Ранньою ознакою діабетичної ретинопатії часто є капілярні мікроаневризми.

Крововиливи мають вигляд невеликих точок або плям округлої форми темного кольору, вони розташовуються в центральній зоні очного дна або по ходу великих вен у глибоких шарах сітківки. Крововиливи не впливають на гостроту зору. «Тверді» та «м'які» ексудати розташовуються переважно в центральній частині очного дна. «Тверді» ексудати зумовлені ексудацією плазми через стінку капілярів і виглядають як жовтувато-білі осередки з чіткими межами. Поява «твердих» ексудатів у макулярній зоні може знижувати гостроту зору (**макулопатія**). «М'які» («ватні») вогнища зумовлені порушенням струму аксоплазми внаслідок локальної ішемії сітківки та мають вигляд осередків сіро-білого кольору з нечіткими межами. Поява «ватних» вогнищ свідчить про порушення мікроциркуляції в сітківці. У центральній (макулярній) ділянці або по ходу великих судин виявляється набряк сітківки. Його не видно при звичайній офтальмоскопії, але можна запідозрити, якщо гострота зору знижується більш ніж на 2 лінії за таблицею Снеллена.

Препроліферативна діабетична ретинопатія характеризується змінами вен сітківки (чіткоподібність, звивистість, петлі, подвоєння, коливання калібру судин), великою кількістю «твердих» і «м'яких» («ватних») ексудатів, ретинальних геморагій.

2. Препроліферативна діабетична ретинопатія характеризується змінами вен сітківки (чіткоподібність, звивистість, петлі, подвоєння, коливання калібру судин), велика кількість «твердих» і «м'яких» («ватних») ексудатів, ретинальних геморагій.

3. Проліферативна ретинопатія. Ця стадія характеризується появою **нових судин** у ділянці диска зорового нерва та в інших відділах сітківки, частими й обширними крововиливами в сітківку, що призводить до її відшарування, інтенсивним утворенням сполучної тканини.

Крім ретинопатії, при цукровому діабеті спостерігаються також інші види патології органів зору – **рубеоз райдужної оболонки** (новоутворення судин райдужної оболонки, що може призвести до розвитку вторинної, рубеозної глаукоми), помутніння кришталика (**катаракта**) внаслідок накопичення в ньому сорбітолу та води, вторинна **глаукома, кон'юнктивіт**, при різких коливаннях глікемії порушується рефракція й акомодация, з'являється **далекозорість або короткозорість**.

Ознаки проліферуючого ретиніту з'являються через 15 років після початку цукрового діабету 1-го типу і через 6-10 років при цукровому діабеті 2-го типу. Вираженість процесу залежить від віку маніфестації. Проліферуючий ретиніт часто поєднується з діабетичною нефропатією.

Дослідження включають: *визначення гостроти зору, поля зору, кольорового зору, офтальмоскопію, офтальмохромоскопію, біомікроскопію очного дна*. Особливо інформативні дослідження очного дна за допомогою скануючої *лазерної офтальмоскопії*. Про стан судин переднього сегмента ока можна судити за допомогою *біомікроскопії і флуоресцентної ангіографії*. Широко використовують інструментальні методи дослідження: *оптичну когерентну томографію й ехобіометрію*. Ультразвукові та електрофізіологічні методи дослідження особливо корисні в разі неможливості детального візуального дослідження очного дна (наприклад, при катаракті, геморагії або помутнінні склоподібного тіла).

Надійних методів **первинної профілактики** діабетичної ретинопатії у хворих на цукровий діабет не існує. Водночас раннє виявлення цукрового діабету, диспансерний контроль за хворим (включаючи і самоконтроль), своєчасне й адекватне лікування як основного, так і супутніх захворювань дозволяють затримати виникнення діабетичної ретинопатії, уповільнити її прогресування і в більшості випадків попередити сліпоту та інвалідність щодо зору. Хворих на цукровий діабет без клінічних ознак діабетичної ретинопатії повинен оглядати офтальмолог щороку. Після появи у хворого симптомів діабетичної ретинопатії слід встановити індивідуальні терміни відвідувань офтальмолога, але не рідше ніж 1-2 рази на рік. Погіршення зору потребує негайного огляду окуліста. Велике значення надається навчанню хворого на цукровий діабет методам самоконтролю, правильній дієті, фізичним вправам, відмові від куріння та вживання алкоголю, зменшенню стресових навантажень.

1.6.2. Діабетична хвороба нирок (діабетична нефропатія)

Діабетична хвороба нирок (діабетична нефропатія) є провідною причиною високої інвалідизації та смертності хворих на цукровий діабет. Частота розвитку її коливається від 40 до 50% у хворих на ЦД типу 1 і від 15 до 30% у хворих на ЦД типу 2. Морфологічною основою діабетичної нефропатії є **нефроангіосклероз ниркових клубочків**. Він буває двох видів – **вузликаний та дифузний**.

Найчастіше спостерігається **дифузний гломерулосклероз** із досить рівномірним потовщенням базальної мембрани клубочків усієї нирки, зміни прогресують повільно і досить пізно призводять до розвитку хронічної ниркової недостатності.

Вузликаний гломерулосклероз описаний Кіммельстілом та Вілсоном. Він розвивається досить рано після появи симптомів діабету і швидко прогресує. Ця форма діабетичної хвороби нирок (ДХН) характеризується розвитком гломерулокапілярних мікроаневризм по периферії або в центрі клубочків. Надалі ці мікроаневризми трансформуються в гіалінові вузлики, відбувається запустіння судин, обтурація їх просвіту. Вузликаний гломерулосклероз специфічний для цукрового діабету.

Як при дифузному, так і при вузликовому гломерулосклерозі поряд з ураженням клубочкових капілярів, потовщенням їх базальної мембрани спостерігається ураження артеріол, потовщення їх інтими, зумовлене накопиченням мукополісахаридів. На сьогодні у світі найбільш доведеною вважається гемодинамічна теорія розвитку ДХН.

Гемодинамічні порушення, що відбуваються:

- розвивається внутрішньоклубочкова гіпертензія у зв'язку з розширенням артеріоли, що приносить кров, і звуженням артеріоли, що виносить кров, а також у зв'язку з розвитком системної артеріальної гіпертензії; внутрішньоклубочкова гіпертензія сприяє втраті негативного заряду базальної мембрани та підвищує її проникність;
- збільшується (на початковій стадії захворювання) швидкість клубочкової фільтрації, знижується функціональний нирковий резерв, однак у міру прогресування нефропатії та системної артеріальної гіпертензії клубочкова фільтрація знижується.

Клінічні та лабораторні прояви

1. Суб'єктивні прояви ДХН (діабетичної нефропатії) на початкових стадіях відсутні. Вони характерні тільки для клінічно вираженої стадії і характеризуються головними болями, зниженням зору (за наявності артеріальної гіпертензії), скаргами на набряклість обличчя, загальну слабкість, зниження апетиту, диспептичні явища (при розвитку хронічної ниркової недостатності). Підступність цього ускладнення цукрового діабету полягає в тому, що воно розвивається поступово та довгий час залишається непоміченим, тому що на початкових стадіях не викликає у хворих відчуття дискомфорту.

2. Діабетична хвороба нирок в клінічно виражених стадіях проявляється:

- наростаючою протеїнурією;
- артеріальною гіпертензією;
- нефротичним синдромом (приблизно в 30% хворих);
- прогресуючим зниженням клубочкової фільтрації та розвитком клініки хронічної ниркової недостатності.

3. Найбільш ранньою ознакою розвитку ДХН є мікроальбумінурія. Мікроальбумінурія – це екскреція альбуміну із сечею, що перевищує нормальні значення, але не досягає ступеня протеїнурії. У нормі за добу із сечею виділяється не більше 30 мг альбуміну. При розвитку **протеїнурії** екскреція альбуміну із сечею за добу перевищує 300 мг. Діапазон **мікроальбумінурії** становить від 30 до 300 мг/добу. Поява у хворого на цукровий діабет постійної мікроальбумінурії свідчить про те, що протягом найближчих 5-7 років сформується клінічно виражена стадія діабетичної нефропатії. З прогресуванням ДХН протеїнурія посилюється і стає стійкою (середня тривалість діабету до виникнення явної протеїнурії становить близько 17 років). Термінальна стадія ниркової недостатності в середньому розвивається через 7 років після початку протеїнурії. Якщо стійка протеїнурія не розвивається протягом 25-30 років, то розвиток та прогресування ДХН малоімовірно.

4. Підвищення швидкості клубочкової фільтрації (гіперфільтрація) є одним із найбільш ранніх наслідків впливу гіперглікемії на функцію нирок. Гіперфільтрація сприяє подальшому пошкодженню нирок. **Гіперфільтрацією** позначається підвищення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) більше 140 мл/хв \times 1,73 м² (більше 150 мл/хв). Зі збільшенням тривалості через захворювання ШКФ прогресивно знижується пропорційно до збільшення протеїнурії та вираженості артеріальної гіпертензії. Рівень креатиніну в крові починає підвищуватися через рік після появи протеїнурії, коли ШКФ знижено на 50-75%. У більшості випадків ШКФ визначають, використовуючи пробу Реберга – Тарєєва, засновану на дослідженні *кліренсу ендогенного креатиніну*. Класифікація категорій ШКФ представлена в табл. 13.

5. Артеріальна гіпертензія характерна для клінічно вираженої ДХН. Хворі на цукровий діабет з АТ >140/90 мм рт. ст. потребують гіпотензивного лікування. Гіпотензивна терапія може відстрочити настання летального результату після початку нефропатії на 10 років. Інгібітори АПФ затримують розвиток нефропатії або запобігають ДХН навіть у хворих на цукровий діабет із нормальним артеріальним тиском і стійкою мікроальбумінурією.

Таблиця 13. Класифікація KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), Градації ШКФ (KDIGO)

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

При **УЗД нирок** виявляється дифузний характер ураження, прогресуюче зменшення їх розмірів. УЗД дозволяє також припустити наявність супутнього хронічного пієлонефриту на підставі деформації чашково-лоханкової системи.

Пізні стадії діабетичної хвороби нирок характеризуються такою симптоматикою:

- протеїнурія постійна (як правило, при незміненому осаді сечі);
- зниження швидкості клубочкової фільтрації;
- наростання азотемії (прогресуюче підвищення вмісту в крові креатиніну та сечовини);
- посилення й стабілізація артеріальної гіпертензії;
- розвиток *нефротичного синдрому* (у 30% хворих), що характеризується масивною протеїнурією (>3,5 г/добу); гіпоальбумінемією, гіперхолестеринемією, набряклістю, аж до анасарки.

При клінічно виражених стадіях ДХН, особливо при розвитку нефротичного синдрому і ХНН, можливе зменшення *глюкозурії* (у зв'язку зі зниженням фільтраційної здатності нирок для глюкози та збільшенням її реабсорбції в канальцях); спонтанне зниження рівня глікемії та потреби в інсуліні (у зв'язку зі зниженням активності інсулінази нирок та зменшенням руйнування інсуліну в нирках, зменшенням утворення антитіл до інсуліну).

Стадії розвитку діабетичної хвороби нирок (діабетичної нефропатії) представлені в табл. 14.

Таблиця 14. Класифікація стадій розвитку діабетичної хвороби нирок

Стадії ДХН	Клініко-лабораторна характеристика	Терміни розвитку
I стадія – гіперфункції нирок	Збільшення ШКФ Збільшення ниркового кровообігу Гіпертрофія нирок Нормоальбумінурія (<30 мг/добу)	Розвивається в дебюті захворювання
II стадія – початкових структурних змін у нирках	Потовщення базальних мембран капілярів клубочків Розширення мезангіуму Зберігається висока ШКФ Нормоальбумінурія (<30 мг/добу)	2-5 років від початку діабету
III стадія – ДХН, що розпочинається	Мікроальбумінурія (від 30 до 300 мг/добу) ШКФ висока або нормальна	5-10 років від початку діабету
IV стадія – вираженої ДХН	Склероз 50-75% клубочків Протеїнурія ШКФ нормальна або помірно знижена Стабільна артеріальна гіпертензія, набряки	10-20 років від початку діабету
V стадія – уремії	Тотальний дифузний або вузликочковий гломерулосклероз Зниження ШКФ <10 мл/хв Артеріальна гіпертензія, набряки Порушення азотовидільної функції нирок (збільшення креатиніну, сечовини) Симптоми інтоксикації	Більше 15-20 років від початку діабету або 5-7 років від появи протеїнурії

Ускладнення діабетичної хвороби нирок представлені в табл. 15.

Таблиця 15. Ускладнення хронічної хвороби нирок

Ускладнення	Медичне та лабораторне обстеження
Підвищений артеріальний тиск більше 140/90 мм.рт.ст	Артеріальний тиск, маса тіла
Гіперволемія	Анамнез, фізикальне обстеження, маса тіла
Електролітні розлади	Електроліти сироватки крові
Метаболічний ацидоз	Електроліти сироватки крові
Анемія	Гемоглобін, визначення вмісту заліза за показами
Метаболічна хвороба кісток	Сироватковий кальцій, фосфор, паратгормон, холекальциферол
Ускладнення хронічної діабетичної хвороби нирок зазвичай є поширеними при зниженні швидкості клубочкової фільтрації нижче 60 мл/хв/1,73 м ² і стають більш поширеними та важчими в міру прогресування ДХН.	

1.6.3. Діабетична нейропатія

Діабетична нейропатія – це хронічне ускладнення цукрового діабету, зумовлене гіперглікемією, що характеризується прогресуючою морфологічною деструкцією периферичної нервової системи (внаслідок ураження мікросудин) та втратою її функції. Проявляється випадінням дистальної чутливості, зменшенням сили м'язів, глибоких сухожильних рефлексів та дисфункцією вегетативної нервової системи.

Основні патогенетичні фактори:

1. Активізація поліолового (сорбітолового) шляху метаболізму глюкози й накопичення сорбітолу та фруктози в нервових волокнах, що веде до їх набуття, набряку і демієлінізації.
2. Дефіцит α -міоїнозиту та Ca^{2+} - K^{+} -АТФази на нервових волокнах сприяє погіршенню їх активного стану.
3. Ферментативне та неферментативне глікозування білків нервових волокон.

4. Порушення обміну ліпідів у нервових волокнах (зниження синтезу цереброзидів, зменшення активності оцтової тіокінази, активація перекисного окислення ліпідів) сприяє демієлінізації нервових волокон.

5. Ендоневральна мікроангіопатія (проліферація ендотелію, потовщення базальної мембрани, ущільнення дрібних судин) сприяє погіршенню кровопостачання нервів (уповільнення капілярного кровотоку, «гіпоксія аксонів»).

6. Атеросклероз епіневральних артерій та погіршення кровопостачання нервів.

7. Розвиток аутоімунних реакцій у нервових волокнах (виявлено антитіла до фосфоліпідів нервових клітин, фактора зростання нервових волокон).

Класифікація

A. Центральна нейропатія

1. Гострі нервово-психічні порушення при гіпоглікемічних, кетоацидотичних, гіперосмолярних та лактацидотичних станах, гострі порушення мозкового кровообігу.

2. Неврозоподібні й психопатоподібні стани.

3. Енцефалопатія.

4. Мієлопатія.

B. Периферична нейропатія

1. Полінейропатія черепно-мозкових нервів.

2. Полінейропатія спинномозкових нервів:

- дистальна полінейропатія;
- нейроміалгія (при декомпенсації цукрового діабету);
- проксимальна аміотрофія;

3. Автономна вісцеральна нейропатія:

- нейропатія органів кровообігу;
- нейропатія органів травлення;
- нейропатія органів дихання;
- нейропатія статевих та сечовивідних органів;
- нейропатія периферичних ендокринних залоз.

Полінейропатія черепно-мозкових нервів

Патологія черепно-мозкових нервів спостерігається частіше в осіб із тривалим діабетом і виявляється, як правило, на тлі дистальної полінейропатії, має тривалий прогресуючий перебіг.

Основні симптоми ураження черепно-мозкових нервів:

1-ша пара – нюховий нерв (ураження спостерігається в 53-60% хворих):

- зниження нюху, зазвичай помірного характеру, частіше буває у хворих, старших від 50 років із тривалим діабетом;

2-га пара – зоровий нерв (ураження спостерігається в 0,16-5% хворих на ЦД):

- зазвичай перебігає як двосторонній хронічний ретробульбарний неврит;
- зір падає повільно;

3-тя, 4-та, 6-та пари – група окорухових нервів (патологія спостерігається в 0,5-5% хворих на ЦД):

- парези окорухових м'язів зазвичай виникають швидко, як правило, бувають односторонніми і супроводжуються болями в очниці та скроневій ділянці;
- розлади зіниць, нерівномірність зіниць, слабка реакція зіниць на мідріатики.

5-та пара – трійчастий нерв. Ураження трійчастого нерва проявляється тригемінальною невралгією і рідше невритом.

7-ма пара – лицевий нерв. Ураження при ЦД проявляється невритом і паралічем лицевого нерва.

8-ма пара – слуховий та вестибулярний нерви. Ураження цих нервів проявляється зниженням слуху, а також запамороченням, ністагмом, атаксією, блюванням.

9-та і 10-та пари – язикоглотковий і блукаючий нерви. Ураження проявляються порушенням ковтання, нерухомістю м'якого піднебіння, поперхуванням, зниженням смакової чутливості, гіпомоторно-гіпотонічними порушеннями шлунково-кишкового тракту (ураження дистальних відділів блукаючого нерва).

У зв'язку з ураженням п. гессигенс (гілочки п. vagus) можливе порушення функції гортані – захриплість, осиплість голосу.

Дистальна полінейропатія

Дистальна полінейропатія – основний вид ураження периферичних нервів. Найважливіші її прояви такі:

- **больовий синдром** – тупий дифузний, тягнучий біль у симетричних ділянках кінцівок, іноді настільки інтенсивний, що порушує нічний сон. Локалізується частіше в дистальних відділах кінцівок. Спочатку біль ви-

никає вночі, рано-вранці, не відчувається при ходьбі і вдень, потім стає постійним;

- **парестезії**, що проявляються відчуттям поколювання, повзання мурашок, оніміння, мерзлякуватості, «гудіння», «паління»;
- часто відчуються болючі **тонічні судоми** в ікроножних м'язах, дещо рідше – у м'язах стоп, стегон та кистей. Зазвичай вони виникають у спокої, вночі (частіше після втоми ніг при фізичному навантаженні, тривалій ходьбі, бігу тощо);
- відчуття **слабкості та тяжкості** в нижніх кінцівках, болючість м'язів;
- **зниження й зникнення сухожильних та періостальних рефлексів**, в основному ахіллових і колінних (раніше та частіше ахіллових, рідше – колінних). Зміни рефлексів на верхніх кінцівках спостерігаються рідше;
- **порушення чутливості** характеризуються гіпестезією за типом «шкарпеток та рукавичок». Найчастіше і раніше за інших страждає вібраційна чутливість. Порушується також чутливість больова, тактильна та температурна;
- **рухові порушення** характеризуються зниженням м'язової сили, гіпотрофією м'язів дистальної групи, частіше нижніх кінцівок;
- **вегетативно-трофічні порушення**: порушення виділення поту, витончення та лущення шкіри, погіршення росту волосся на ногах, порушення трофіки нігтів.

Діабетична автономна (вісцеральна) нейропатія

Діабетична автономна (вісцеральна) нейропатія – найважливіший прояв ураження нервової системи. В основі її лежить ураження парасимпатичного та симпатичного відділів вегетативної нервової системи. Клінічні форми діабетичної автономної нейропатії представлені в класифікації.

Класифікація

А. Гастроінтестинальна форма

I. Атонія шлунка.

II. Атонія жовчного міхура.

III. Діабетична ентеропатія:

- закреп;
- діарея;
- нетримання калу.

В. Кардіоваскулярна форма

- I. Ортостатична гіпотензія.
- II. Синдром патологічної кардіоваскулярної відповіді.
- III. Синдром серцевої денервації.

С. Урогенітальна форма

- I. З порушенням функції сечового міхура.
- II. З порушенням статевої функції.

Д. Порушення функції зіниці***Е. Порушення функції потових залоз***

- I. З дистальним ангідрозом і компенсаторним центральним гіпергідрозом.
- II. Gastastory-синдром – профузне потовиділення при вживанні пряної їжі.

Ф. Нейропатія мозкового шару надниркових залоз

Автономна (вегетативна) нейропатія розвивається через 5-10 років від початку ЦД, має безсимптомний перебіг, поки патологічні зміни не стануть стійкими. Спричиняє порушення рухової і сенсорної функції різних органів і систем.

Клініка.

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

Нейропатія сечового міхура (урогенітальна форма): атонія, зменшення частоти сечовипускань, нетримання сечі, збільшення залишкового об'єму сечового міхура, сечові інфекції, еректильна дисфункція, ретроградна еякуляція й порушення больової іннервації яєчок, порушення зволоження піхви; еректильна дисфункція (50% хворих на ЦД), ретроградна еякуляція й порушення больової іннервації яєчок, порушення зволоження піхви;

Гастроінтестинальна форма. Нейропатія шлунка: гастропарез - відчуття переповнення шлунка, нудота, блювання, анорексія. **Діабетична ентеропатія, діабетична діарея:** безболісна діарея, виникає ввечері та вночі, запори, проноси, атонія жовчного міхура й дискінезія жовчних шляхів зі схильністю до холелітіазу, реактивний панкреатит, абдомінальний больовий синдром.

Порушення системи дихання – апноє, гіпервентиляційний синдром, порушення контролю ЦНС за диханням, зниження вироблення сурфактанта;

Порушення органів зору – зменшення діаметра зіниці, зниження й зникнення спонтанних осциляцій зіниці, уповільнення реакції зіниці на світло, порушення сутінкового зору;

Порушення функції потових залоз – дистальний гіпо- та ангідроз, гіпергідроз при прийманні їжі;

Порушення функції мозкового шару надниркових залоз – бессимптомна гіпоглікемія;

Порушення терморегуляції – субфебрильна температура;

Діабетична хахексія – прогресуюче виснаження.

Центральна нейропатія

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

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

Дисциркуляторні розлади судинного генезу: головокружіння, шум у вухах, порушення психіки, мнестичні порушення, дисфоричні розлади.

1.6.4. Діабетична стопа

Синдром діабетичної стопи – патологічний стан стоп хворого на цукровий діабет, що виникає на тлі ураження периферичних нервів, судин, шкіри, м'яких тканин, кісток і суглобів та проявляється гострими й хронічними виразками, кістково-суглобовими та гнійно-некротичними процесами. Синдром діабетичної стопи трапляється в різній формі в 30-80% хворих на цукровий діабет, а діабетичні виразки стоп – у 6-12% хворих. Ампутації нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет проводяться в 15 разів частіше, ніж у решти населення. 20-25% хворих на цукровий діабет мають ризик розвитку синдрому діабетичної стопи.

Основні групи факторів ризику:

А. Периферична нейропатія (основний фактор ризику):

- сенсорна;
- моторна;
- автономна;

В. Периферична ангіопатія:

- макроангіопатія;
- мікроангіопатія;

С. Деформація стопи:

- носіння невідповідного взуття;
- збільшення плантарного тиску.

У **патогенезі** синдрому діабетичної стопи провідну роль відіграють три основні фактори: нейропатія, ангіопатія нижніх кінцевок, інфекція. Виділяють **три клінічні форми діабетичної стопи**: нейропатична, ішемічна, змішана.

Нейропатична форма. Існують три клінічні варіанти нейропатичної стопи:

1. Нейропатичний набряк.
2. Нейропатична виразка.
3. Остеоартропатія (з подальшим розвитком суглоба Шарко).

1. Нейропатичний набряк

Щодо походження нейропатичного набряку мають значення вазомоторні порушення, зокрема артеріовенозне шунтування, підвищення гідродинамічного тиску в мікроциркуляторному руслі. Стопа і гомілка набряклі, на набряковій тканині залишаються сліди здавлювання, але може бути і щільний набряк. Шкіра гомілки та стопи тепла, забарвлення її не змінюється, болючості немає. Нейропатичний набряк слід диференціювати з набряками при нирковій патології та серцевій недостатності.

2. Нейропатична виразка

Нейропатична виразка – це виразка безболісного характеру на місці підвищеного тиску та механічного пошкодження, що виникає на тлі периферичної нейропатії. **Факторами, що провокують розвиток виразки, є:** потертості взуттям, врослі нігті, травма шкіри стопи (неправильне обрізання нігтів, подряпини тощо), опіки стопи та гомілки. Нейропатична виразка розвивається на ділянках стопи, які зазнають найбільшого тиску, у точках максимального прикладання ваги, особливо часто на підошовній поверхні і в міжпальцевих проміжках. Нерідко розвиток виразки пов'язаний із плоскостопістю або іншими вродженими індивідуальними особливостями будови стопи. Довготривала полінейропатія призводить до деформації стопи, що, у свою чергу, спричиняє надмірний тиск на її окремі ділянки, зокрема в ділянки головок метатарзальних кісток. У місцях підвищеного тиску, що несуть найбільше навантаження, спостерігаються гіперкератоз, оmozолілість. Крім того, механічне навантаження при ходьбі, особливо в незручному взутті, призводить до запального автолізу м'яких тканин, гематом або накопичення в цих місцях серозної рідини. Далі настає розрив гіперкератозованої тканини, формується виразковий дефект.

Нейропатична виразка має такі характерні **клінічні особливості**:

- розвивається в **місці підвищеного тиску** (частіше в ділянці головок II-III метатарзальних кісток);
- супроводжується вираженим **гіперкератозом**;
- спостерігається сухість шкіри (атрофія потових залоз);
- **болі відсутні або незначні** (у зв'язку з полінейропатією та порушенням больової чутливості). Нейропатична виразка **часто інфікується** стафілококами, стрептококами, колібактеріями, нерідко приєднується анаеробна інфекція. Це призводить до **поширення некрозу** на підшкірно-жирову клітковину, м'язову тканину, кістково-зв'язувальний апарат, сприяє **мікротромбуванню** в системі мікроциркуляції і залученню у виразково-некротичний процес нових великих ділянок м'яких тканин стопи. Анаеробна флора може спричинити утворення газу в м'яких тканинах стопи (газова гангрена).

Класифікація виразкових дефектів при синдромі діабетичної стопи представлена в табл. 16.

Таблиця 16. Класифікація виразкових дефектів при синдромі діабетичної стопи (по F.W. Wagner)

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

3. Діабетична остеоартропатія стопи

Діабетична остеоартропатія – це синдромокомплекс асептичної деструкції кісток суглобів при цукровому діабеті, проявляється клінічною та рентгенологічною симптоматикою, що розвивається на тлі периферичної нейропатії (стопа Шарко). У розвитку діабетичної остеоартропатії важливе значення мають нейропатія та мікротравматизація стопи.

Основними проявами діабетичної остеоартропатії є:

- **почервоніння та набряклість стопи;**
- у подальшому – випинання та **деформація кісток стопи**, стопа стає плоскою, відзначаються патологічні рухи, дезорганізація суглобів (образне порівняння англійських авторів – «мішок, наповнений кістками»); нерідко стопа набуває кубічної форми або форми каталки;
- часто виникають **спонтанні переломи кісток стопи;**
- **відсутність болю в ураженій стопі** (у зв'язку із сенсорними порушеннями завдяки полінейропатії).

Ішемічна форма

У розвитку ішемічної форми діабетичної стопи має значення **поєднана взаємодія діабетичної макроангіопатії нижніх кінцівок** (атеросклероз або кальциноз артерій) **та мікроангіопатії**.

При ішемічній формі синдрому діабетичної стопи **шкіра на стопах холодна, бліда або ціанотична**; рідше має рожево-червоний відтінок через розширення поверхневих капілярів у відповідь на ішемію. Виразкові дефекти виникають за типом **акральних некрозів** – на кінчиках пальців, крайової поверхні п'ят. Характеризуються крайньою **болючістю**. **Пульс** на артеріях стопи, підколінних і стегнових артеріях **ослаблений або не пальпується**. У типових випадках пацієнти пред'являють скарги на **«хромоту, що перемежується»**. Тяжкість ішемічного ураження кінцівки визначається **трьома основними факторами**: тяжкістю стенозу, розвитком колатерального кровотоку, станом згортання крові.

Диференціальна діагностика нейропатичної та ішемічної форм діабетичної стопи представлена в табл. 17

Таблиця 17. Диференціально-діагностичні критерії нейропатичної та ішемічної форм діабетичної стопи

Нейропатична форма	Ішемічна форма
Тривалий перебіг ЦД і/або наявність в анамнезі трофічних виразок стоп, ампутацій стоп	Гіпертонія і/або дисліпідемія, наявність в анамнезі серцево-судинних захворювань, атеросклеротичного ураження судин головного мозку
Шкіра суха, ділянки гіперкератозу в місцях надмірного навантаження на стопи	Колір шкіри блідий або ціанотичний, шкіра атрофічна, часто – тріщини
Специфічна деформація стоп, пальців, гомілковостопних суглобів	Неспецифічний характер деформації пальців, стопи
Пульсація на артеріях стоп збережена з обох сторін	Пульсація на артеріях стоп знижена або відсутня
Безболісні виразкові дефекти в ділянках надмірного навантаження	Акральні некрози, різко болючі
Відсутність скарг	Переміжна кульгавість

Змішана форма

Змішана форма діабетичної стопи являє собою **поєднання нейропатичної та ішемічної форм** (нейроішемічна) і зумовлена макро- й мікроангіопатіями, нейропатією, ураженням кісток і суглобів стопи.

Діабетична макроангіопатія

Основним морфологічним проявом діабетичної макроангіопатії є *атеросклероз артерій великого та середнього калібру*. Механізми його розвитку аналогічні таким у осіб, які не мають цукрового діабету. Особливістю слід вважати глікозування (неферментативне з'єднання з глюкозою) ліпопротеїнів низької щільності. Вони не розпізнаються відповідними нормальними рецепторами і період їхнього напівжиття в плазмі крові зростає. В результаті створюються більш сприятливі умови для їх проникнення в стінку судини. Поряд із цим відбувається глікозування ліпопротеїнів високої щільності, що призводить до зменшенню транспорту холестерину з уражених ділянок артерії.

Периферична макроангіопатія нижніх кінцівок часто є причиною

смерті хворих на цукровий діабет, оскільки її фіналом є *гангрена* та *сепсис*. Частота ураження периферичних артерій у хворих на цукровий діабет у 5 разів вище, ніж у загальній популяції. При тривалому перебігу цукрового діабету часто розвивається кальцифікуючий склероз Менкеберга та дифузний фіброз. Ці поразки частіше розвиваються в судинах таза та нижніх кінцівок.

Клінічна картина

- мерзлякуватість ніг, слабкість у ногах при ходьбі, тривалому стоянні;
- *синдром переміжної кульгавості* – біль у ділянці ікроніжних м'язів, що з'являється або посилюється при ходьбі та що зменшується у спокої, що змушує хворого переривати ходьбу та зупинятися;
- у міру прогресування ураження артерій біль стає постійним;
- *трофічні зміни та сухість шкіри гомілок та стоп*, похолодання стоп; темні сухі нігті, часто уражені грибковою інфекцією, болючі глибокі тріщини шкіри на п'ятах;
- мармуровість шкіри стоп та гомілок;
- атрофія м'язів гомілок;
- випадання волосся на гомілках;
- ціаноз пальців;
- ослаблення чи відсутність пульсу на а. Tibialis post. та а. Dorsalis pedis;
- крайній ступінь порушення кровообігу в стопах – *розвиток гангрен*, що зазвичай локалізується в ділянці пальців.

Ступені тяжкості цукрового діабету

Традиційно виділяють ступені тяжкості цукрового діабету, що має важливе значення при проведенні експертизи працездатності хворого. У зарубіжній літературі ступені тяжкості цукрового діабету не виділяються.

Критерії ступеня тяжкості ЦД 1-го типу

Середній ступінь тяжкості – неускладнений перебіг захворювання або наявність ретинопатії (початкових проявів) без порушень гостроти зору, нефропатії (доклінічної або стадії нефропатії, що починається), периферичної нейропатії (без вираженого больового синдрому і трофічних виразок).

Тяжкий ступінь – наявність тяжких клінічних проявів діабетичної нейропатії (периферичної полінейропатії, автономної вегетативної нейропатії, енцефалопатії), мікро- та макроангіопатії з трофічними виразками, гангреною,

синдромом діабетичної стопи, ретинопатії з прогресуючою втратою зору (аж до сліпоти), нефропатії з прогресуючою ХНН.

Критерії ступеня тяжкості ЦД 2-го типу

Легкий ступінь – цукровий діабет компенсується дієтою, можливі слабо-виражені, початкові прояви ретинопатії, нейропатії, ангіопатії нижніх кінцівок, доклінічні стадії нефропатії.

Середній ступінь тяжкості – цукровий діабет компенсується дієтою, пероральними гіпоглікемізуючими засобами; клінічні прояви нейропатії, ретинопатії, ангіопатії виражені, але не викликають тяжких порушень функції уражених органів та систем.

Важкий ступінь – коли є виражені порушення з боку уражених органів.

Лікування хронічних ускладнень цукрового діабету

Профілактика та лікування ускладнень цукрового діабету насамперед полягають у максимальній компенсації цукрового діабету.

Лікування діабетичної ретинопатії

Лікування ретинопатії, крім компенсації ЦД, включає усунення гемореологічних порушень, застосування гіпотензивних, гіполіпідемічних препаратів та вітамінотерапії.

Ангіопротектори – не мають поширеного використання при проліферативній стадії діабетичної ретинопатії. При непроліферативній стадії ангіопротектори використовують для лікування мікроаневризм і спазмів судин очного дна.

Найбільш ефективним методом є **лазерна фотокоагуляція**: локальна, фокальна, панретинальна. Використовується лазер- і криокоагуляція (у проєкції циліарного тіла), вітректомія з ендолазеркоагуляцією.

Лікування діабетичного набряку сітківки

Інтравітреальні ін'єкції антиваскулярного ендотеліального фактора росту (anti-VEGF) показані як лікування першої лінії для більшості пацієнтів із діабетичним макулярним набряком, який залучає фовеальний центр і погіршує гостроту зору.

Макулярна фокальна/сіткова фотокоагуляція та інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів є адекватними методами лікування очей зі стійким діабетичним макулярним набряком, незважаючи на попередню терапію антиваскулярним ендотеліальним фактором росту, або пацієнти, які не є кандидатами для цього підходу в якості першої лінії.

Лікування та профілактика діабетичної хвороби нирок (діабетичної нефропатії)

Лікування клінічної форми діабетичної хвороби нирок на виражених стадіях (протеїнурії) та хронічної ниркової недостатності (уремії) спрямовано на усунення артеріальної гіпертензії, електролітних порушень, гіперліпідемії, інфекції сечових шляхів та покращення азотовидільної функції нирок.

За наявності ускладнень потрібно досягти максимальної компенсації ЦД. Максимальна компенсація вуглеводного обміну у хворих на ЦД 1-го типу досягається за рахунок інтенсивної інсулінотерапії (багаторазові ін'єкції інсуліну короткої дії) або комбінації інсулінів подовженої дії зі швидкодіючим інсуліном. Хворих на діабет 2-го типу переводять на комбінацію інсуліну з таблетованими цукрознижувальними препаратами.

Гіпотензивна терапія гальмує зменшення ШКФ та знижує протеїнурію. АТ намагаються підтримувати на рівні, що не перевищує 130/80 мм рт. ст. Із цією метою застосовують **блокатори АПФ** (каптоприл, еналаприл, раміприл, лізиноприл та ін.), **кардіоселективні β-блокатори**, **антагоністи кальцію** (ніфедитин, верапаміл, амлодипін та ін.), **альфа-блокатори** (празозин, доксазозин), **блокатори ангіотензинових рецепторів** (лозартан, валсартан).

Артеріальна гіпертензія у хворих значною мірою супроводжується попередньою гіперволемією внаслідок затримки натрію, тому в комплексній терапії використовують зменшення рівня солі до 3-5 г на день, **діуретики, переважно калійзберігаючі**, оскільки в пацієнтів часто спостерігається гіперкаліємія.

Ліпідознижувальна терапія сприяє зменшенню протеїнурії і прогресуванню патологічного процесу в нирках. Оскільки спостерігаються різні варіанти гіперліпідемії (гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та змішані форми), у 70-80% пацієнтів для лікування використовується **гіпохолестеринова дієта**, а також **стати́ни, фі́брати** або їх комбінація. **Дієта з низьким вмістом білка** передбачає обмеження білка до 0,8 г/кг маси тіла. За наявності ожиріння – гіпокалорійна дієта та помірне фізичне навантаження (з виключенням ІХС).

Враховуючи високу частоту циститу, атипового пієлонефриту, безсимптомної бактеріурії, доцільно періодично проводити загальний аналіз сечі, а в разі потреби – за Нечипоренком. Регулярно проводити антибактеріальну терапію за даними посіву сечі. Супутній пієлонефрит погіршує функціональний стан нирок і може викликати інтерстиціальний нефрит.

Лікування на стадії хронічної ниркової недостатності (уремії).

Прогресування стадії протейнурії призводить до хронічної ниркової недостатності. Підвищення рівня креатинину крові від 120 до 500 ммоль/л відповідає стадії процесу, на якій можлива консервативна терапія.

Компенсація вуглеводного обміну ускладнюється тим, що у хворих можуть виникати *гіпоглікемії* через зменшення потреби в інсуліні, зменшення деградації інсуліну нирковим ферментом інсуліназою і збільшення тривалості циркуляції введеного інсуліну.

Інтенсивна інсулінотерапія показана хворим на цукровий діабет 1-го типу при частому контролі глікемії для своєчасного зниження необхідної дози інсуліну.

Пацієнтам рекомендується **знижити білок** до 0,6-0,8 г/кг маси тіла та збільшити вміст вуглеводів у раціоні.

Інгібітори АПФ застосовуються при рівні креатинину не вище 300 мкмоль/л.

Лікування нефротичного синдрому. Цей стан характеризується протейнурією >3,5 г/добу, гіпоальбумінемією, набряком і гіперліпідемією.

Лікувальні заходи включають **інфузійні розчини лазиксу, гіполіпідемічні препарати.**

Корекція кальцієвого і фосфорного обміну. Гіпокальціємія (результат зниження синтезу вітаміну D₃ нирками) є причиною вторинного гіперпаратиреозу та остеодистрофії нирок. При лікуванні використовується дієта з обмеженим вмістом фосфору, додаються препарати кальцію і вітамін D₃.

Ентеросорбція у вигляді активованого вугілля, іонообмінних смол використовується для видалення токсичних речовин із кишківника.

Лікування термінальної стадії хронічної ниркової недостатності. Гемодіаліз або перитонеальний діаліз призначають при зниженні ШКФ до 15 мл/хв і підвищенні рівня креатинину >600 мкмоль/л.

Трансплантація нирки показана при ШКФ <10 мл/хв та рівні креатинину крові >500 мкмоль/л.

Лікування діабетичної нейропатії

Основним пріоритетом у профілактиці та лікуванні діабетичної нейропатії має стати суворий контроль глікемії у пацієнтів з ЦД, оскільки саме рівень глюкози в крові та тканинах визначає прогноз та ймовірність розвитку всіх діабетичних ускладнень.

Крім того, в сучасному лікарському арсеналі є ефективні засоби для додаткового впливу на патогенетичні ланки та симптоми діабетичної поліней-

ропатії. Це **препарати липосвої кислоти** (тіогама, еспа-ліпон, берлітійон), **нейротропні вітаміни** та **засоби, що зменшують прояви больового синдрому**.

Добова доза **α -ліпосвої кислоти** для початкового лікування діабетичної нейропатії повинна становити 600-1200 мг, курс лікування парентеральними препаратами – 2-4 тижні з переходом на прийом таблетованої форми (600-1800 мг/добу одноразово вранці натще) тривалістю мінімум 2 міс.

До нейротропних вітамінів відносяться насамперед **тіамін (вітамін B₁)**, **піридоксин (вітамін B₆)** та **ціанокобаламін (вітамін B₁₂)**.

При вираженому больовому синдромі призначають **анальгетики, седативні препарати, препарат із групи антиконвульсантів габапентин**. Одночасно рекомендуються **фізіотерапевтичні процедури**, наприклад, електрофорез мурашиною кислотою, йодидом калію тощо.

За наявності клінічних синдромів, характерних для вегетативної (автономної) нейропатії, використовуються додаткові лікувальні заходи. У лікуванні ортостатичної гіпотонії застосовуються **мінералокортикоїдні препарати: ДОКСА** в ін'єкціях, **фторгідрокортизон** у дозах 0,0001-0,0004 г на добу. Гарний ефект дає бинтування ніг еластичним бинтом для зменшення венозного об'єму крові. При гастропатії застосовують **холіноміметики, інгібітори холінестерази, метоклопрамід**, що підсилюють тонус і рухову активність гладкої мускулатури шлунка і надають протиблювотну дію. У тяжких випадках виконують резекцію шлунка.

Атонія сечового міхура нерідко поєднується з **висхідною інфекцією сечових шляхів**, через що лікування має включати **антибіотики** відповідно до чутливості бактеріальної флори.

При нейроартропатії основні лікувальні засоби - профілактика та видалення мозолів, лікування нейротрофічних виразок, а також застосування ортопедичного взуття.

Лікування синдрому діабетичної стопи

При розвитку синдрому діабетичної стопи призначається **антибактеріальна терапія**: антибактеріальні засоби, антибіотики, антисептики. Вибір препаратів і тривалість лікування залежать від результатів аналізу крові та бактеріологічного дослідження вмісту рани. Проводиться хірургічна обробка виразкових дефектів: видалення пошкоджених тканин; розвантаження ураженої кінцівки: використання спеціальних апаратів і пов'язок; терапевтичні заходи щодо покращення кровотоку (дезагреганти, судинорозширюючі пре-

парати, антикоагулянти); фізіотерапевтичні методи: найчастіше проводяться після хірургічного лікування з метою реабілітації та включають магнітотерапію, світлолікування, УВЧ-терапію та ін.

Профілактика синдрому діабетичної стопи є вкрай важливою для пацієнтів із цукровим діабетом. *Необхідні заходи:*

- постійний контроль глікемії;
- щоденний огляд стоп;
- відмова від шкідливих звичок (куріння, алкоголь);
- відмова від ходіння босоніж, навіть удома;
- використання спеціального терапевтичного ортопедичного взуття;
- максимально можливий захист від опіків і переохолодження стоп;
- нормалізація харчування;
- виконання лікувальної та дихальної гімнастики (для поліпшення стану серцево-судинної системи, нормалізації маси тіла, покращення лімфотону);
- регулярне проходження медичних оглядів;
- виключення самолікування.

Контроль судинного ризику

Фактори судинного ризику слід оцінювати щорічно, і оцінка повинна включати рівні екскреції альбуміну, куріння, контроль рівня глюкози в крові, артеріальний тиск, повний ліпідний профіль (включаючи ЛПВЩ і холестерину ЛПНЩ і тригліцеридів), вік, сімейний анамнез уражень судин, абдомінальне ожиріння.

Пацієнти з підвищеною швидкістю екскреції альбуміну або з двома чи більше ознаками метаболічного синдрому повинні лікуватися як категорія найвищого ризику (як ніби в них цукровий діабет 1-го типу або відоме серцево-судинне захворювання).

Таблиця контролю судинних ризиків представлена нижче (табл. 18).

Пацієнти, які не відносяться до групи найвищого ризику, але мають спадкову схильність до хвороб серцево-судинної системи, порушення ліпідного обміну та порушення артеріального тиску (вік понад 35 років) повинні знаходитись під наглядом лікарів та спостерігатись як група від помірного до високого ризику.

У пацієнтів без додаткових факторів ризику артеріальної гіпертензії регулювання рівня ліпідів та артеріального тиску повинно проводитись як у загальної популяції, згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Пацієнтам із ЦД 1-го типу, які вживають тютюнові вироби, під час планового огляду слід рекомендувати **відмову від тютюнокуріння** згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги. Молодим пацієнтам, які не вживають тютюнові вироби, слід рекомендувати ніколи не починати їх вживати.

Ацетилсаліцилову кислоту (75 мг на день) призначати пацієнтам із ризиком від високого до найвищого.

Стандартну дозу **статинів** призначати пацієнтам із ризиком від помірного до високого. Терапію не слід припиняти, якщо аланінамінотрансфераза підвищується щонайменше в три рази від верхньої межі референтного рівня.

Фібрати слід рекомендувати пацієнтам із гіпертригліцеридемією згідно з місцевими настановами з гіполіпідемії і статусом ризику серцево-судинного захворювання.

Пацієнти, у яких був інфаркт міокарда чи інсульт, повинні отримувати інтенсивну терапію, згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги. За наявності стенокардії або іншої форми ішемічної хвороби серця, **бета-адренергічні блокатори** повинні бути розглянуті.

Таблиця 18. Таблиця контролю судинних ризиків

Цільовий артеріальний тиск (мм рт.ст.)	18-65 років		Більше 65 років
	При хорошій переносимості <130/80, але не менше 120/70 мм рт.ст.		130-139/70-79 мм рт.ст., якщо переноситься
Сироватковий ЛПНЩ (ммоль/л)	Дуже високий ризик	Високий ризик	Помірний ризик
	<1,4 ммоль/л або зниження показника більше, ніж на 50% від вихідного	<1,8 ммоль/л або зниження показника більше, ніж на 50% від вихідного	<2,6
Тригліцериди сироватки (ммоль/л)	<1,7 ммоль/л		

1.7. ГОСТРІ УСКЛАДНЕННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

1.7.1. Кетоацидоз та кетоацидотична кома

Незважаючи на величезні успіхи в лікуванні цукрового діабету, досі кетоацидоз і кетоацидотична кома реєструються в 1-6% усіх госпіталізованих із приводу даного захворювання. Діабетична кетоацидотична кома є гострою декомпенсацією цукрового діабету, що загрожує життю хворого.

Кетоацидотична кома – гостре ускладнення цукрового діабету, зумовлене наростаючим дефіцитом інсуліну і декомпенсованим кетоацидозом, дегідратацією та порушенням електролітного балансу.

Кетоацидоз – ізольовані біохімічні зміни без клінічних симптомів.

Кетоацидотичний стан – виражені біохімічні зміни і низка зумовлених ними клінічних ознак.

Етіологія

1. Недостатня доза інсуліну, що екзогенно вводиться, або необґрунтоване припинення введення інсуліну.
2. Неправильне зберігання інсуліну (заморожений), порушення техніки введення інсуліну (у місця ліподистрофій).
3. Порушення дієти (вживання алкоголю, надлишкової кількості жирів, вуглеводів).
4. Підвищення потреби в інсуліні (інтеркурентні захворювання, стреси, травми, оперативні втручання, вагітність).
5. Серцево-судинні катастрофи (інфаркт, інсульт).

Кетоацидотична кома розвивається поступово, *виділяють три стадії її розвитку*: легкий, виражений та важкий кетоацидотичні стани.

1. Легкий кетоацидотичний стан

Патогенез

В основі патологічного процесу лежить дефіцит інсуліну, що спричиняє зниження проникності клітинної мембрани для глюкози, гіперглікемію, а отже, зниження аеробного гліколізу. Гіперглікемія сприяє збільшенню осмотичного тиску плазми та дегідратації клітин. При гіперглікемії, що перевищує нирковий поріг для глюкози (9-12 ммоль/л), виникає глюкозурія, а отже, і поліурія.

Внутрішньоклітинний дефіцит глюкози призводить до енергетичного дефіциту в організмі. Компенсаторно підвищується інкреція контрінсулярних гормонів (соматотропного гормону (СТГ), адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу), які зумовлюють посилення продукції вуглеводів (розпад глікогену, активація глюконеогенезу). Але при дефіциті інсуліну це посилює гіперглікемію і не усуває дефіцит енергії.

Для покриття енергетичного дефіциту активується ліполіз із накопиченням у крові вільних жирних кислот, тригліцеридів, фосфоліпідів, холестерину. При дефіциті інсуліну відбувається неповне окислення жирів із накопиченням кетонових тіл, які є токсичними речовинами і зміщують гомеостаз до ацидозу.

Порушення електролітного балансу супроводжуються як внутрішньоклітинним, так і сироватковим дефіцитом калію.

Клініка

Кетоацидоз унаслідок декомпенсації цукрового діабету розвивається повільно, протягом однієї чи кількох діб. На тлі поліурії та полідипсії відзначається зниження працездатності, слабкість, стомлюваність, зниження апетиту, нудота, може бути блювання, біль у животі.

Під час огляду шкіра суха, запах ацетону з рота, відзначається гіпотонія м'язів, прискорене дихання, слабкий частий пульс, артеріальний тиск нормальний або знижений. Може пальпуватися збільшена болюча печінка.

Лабораторні критерії

- 1. Гіперглікемія** (18-20 ммоль/л); глюкозурія.
- 2. Кетонурия++.**
- 3. Рівень калію** в сироватці крові нормальний, але завжди є внутрішньоклітинний дефіцит калію.
- 4. рН** 7,3-7,25.

Лікування

При вперше виявленому цукровому діабеті необхідна госпіталізація до ендокринологічного відділення. При розвитку кетоацидозу у хворих зі стажем хвороби можна призначити лікування в домашніх умовах.

Основні напрямки лікування:

1. Виключення з раціону жирів та збільшення дози легкозасвоюваних вуглеводів (до 70-80%) за рахунок фруктів, фруктових соків.

2. Оральна регідратація (негазована лужно-бікарбонатна мінеральна вода).

3. Корекція гіперглікемії багаторазовими (5-6 разів на добу) ін'єкціями інсуліну короткої або ультракороткої дії (Новорапід, Хумалог, Епайдра, Актрапід, Хумулін) підшкірно. Добова доза інсуліну – 0,7-1,8 Од/кг маси тіла.

II. Виражений кетоацидотичний стан (передкома)**Патогенез**

Відбувається посилення патологічних процесів: наростає гіперглікемія, поліурія, дегідратація. Зниження об'єму циркулюючої крові (ОЦК) призводить до ішемії нирок та порушення продукції бікарбонат-іонів. Розвивається метаболічний ацидоз із зниженням рН до 7,0.

Дефіцит енергії веде до розпаду структурних білків та азотемії. Гіперглікемія, накопичення продуктів розпаду, токсичних речовин порушує мікроциркуляцію та збільшує в'язкість крові. Найбільшу загрозу для життя пацієнта становлять ацидоз та гіпокаліємія.

Клініка

Спостерігається погіршення загального стану, прогресує спрага, м'язова слабкість, інтоксикація, з'являється загальмованість свідомості.

Дихання глибоке і часте **Куссмауля, зумовлене ацидозом**. З'являється постійна блювота, посилюється біль у животі, виникає біль у серці, печінка збільшена, болісна. Сечовипускання часте, рясне. Пульс частий, малий, знижений артеріальний тиск. Язик сухий, малинового кольору або обкладений бурим нальотом, різкий запах ацетону із рота.

Виділяють **кілька клінічних варіантів перебігу** передкоми.

Абдомінальна форма характеризується псевдоперитонеальними явищами та **симптомами «гострого живота»**. Спостерігається виражений тонус м'язів передньої черевної стінки. Болі можуть бути оперізувального характеру і супроводжуватися блюванням, шлунково-кишковою кровотечею, лейкоцитозом. Ці симптоми можуть бути пов'язані з роздратуванням соняч-

ного сплетіння кетонівими тілами та іншими токсичними продуктами. При вираженій гіпокаліємії може виникати парез та здуття шлунка і кишечника.

Для диференційної діагностики абдомінальної форми кетоацидозу із синдромом «гострого живота» необхідно провести регідратацію. Адекватна регідратація приводить до поліпшення стану при кетоацидозі і практично не змінює клінічні прояви при гострій хірургічній патології.

Кардіоваскулярна форма пов'язана із зменшенням ОЦК унаслідок дегідратації. На перший план виступають **явища колапсу**. Вени спалися, кінцівки холодні, ціаноз, тахікардія з порушенням ритму, різке падіння АТ. Дихання Курсмауля змінюється прискореним, поверхневим. Цей стан необхідно диференціювати з інфарктом міокарда.

При **нирковій формі** на перший план виступає **сечовий синдром**: поява білка та формених елементів у сечі, гіпоізостенурія, анурія за рахунок падіння АТ, азотемія. Клінічні прояви нагадують гостру ниркову недостатність.

Енцефалопатична форма розвивається внаслідок інтоксикації, стазу крові в судинах мозку, дрібновогнищевих крововиливів. Ці зміни можуть нагадувати **геморагічний інсульт**.

Лабораторні критерії передкоми

- 1. Гіперглікемія** (20-30 ммоль/л); глюкозурія.
- 2. Кетонурія** +++++.
- 3. Осмолярність плазми підвищується** (у нормі осмолярність 285-300 мосмоль/л).
- 4. Гіпокаліємія** (норма 3,4-5,3 ммоль/л).
- 5. Резервна лужність крові** менше 40 об'ємних відсотків, зниження HCO_3 до 10-12 ммоль/л, рН знижено до 7,24-7,0.
- 6. Збільшення вмісту сечовини та креатиніну в крові.**
Важкий кетоацидотичний стан (кома)

Патогенез

При ненаданні допомоги в прекомі через 1-2 години розвивається власне кома з відсутністю свідомості. Наростає гіповолемія, порушується кровопостачання життєво важливих органів. Виражений ацидоз, дефіцит електролітів посилюють гіпоксію, активується анаеробний гліколіз, накопичується молочна кислота. Відбувається глибоке порушення функцій кори головного мозку.

Клініка

При огляді хворий непритомний, шкіра суха, бліда, сухий обкладений язик. Різкий **запах ацетону в приміщенні, де перебуває хворий**. Дихання прискорене, поверхневе. Пульс ниткоподібний, частий, АТ низький, гіпотонія м'язів, зіниці звужені, знижені рефлексі. Живіт здутий, м'язи передньої черевної стінки напружені, печінка збільшена. Можлива оліго-, анурія.

Лабораторні критерії

1. **Гіперглікемія** (до 30-40 ммоль/л), значно зростає глюкозурія.
2. **Кетонурія** +++++.
3. Підвищено ефективну **осмолярність крові**.
4. Наростає **дефіцит електролітів, особливо калію**.
5. **Збільшується вміст сечовини, креатиніну, залишкового азоту**.
6. **pH нижче 7,0**, різко зменшується резервна лужність крові (до 30% і більше) при нормі 55-75%.
7. **Збільшується вміст лактату** (норма 0,56-1,67 ммоль/л).

Лікування

Госпіталізація до відділення інтенсивної терапії.

1. Інсулінотерапія проводиться інсулінами короткої або ультракороткої дії (Новорапід, Актрапід, Хумалог, Хумулін). Інсулін вводиться внутрішньовенно, чи ніоматом із розрахунку 0,1 Од/кг на годину, при зниженні глікемії до 14 ммоль/л – 0,05 Од/кг на годину. Якщо через 2 години від початку лікування рівень глікемії не змінився, дозу подвоюють. Оптимальна швидкість зниження глікемії – 3-4 ммоль/годину.

Після регідратації та досягнення рівня глікемії 11 ммоль/л можна перейти на підшкірне введення інсуліну в дозі 1 Од/кг на добу. Щогодини проводять контроль рівня глікемії.

2. Регідратація – життєво важливий захід, метою якого є боротьба з гіповолемією та ацидозом. У дорослих регідратація має здійснюватися протягом двох діб.

Внутрішньовенно вводиться ізотонічний розчин NaCl зі швидкістю: перші 2 години – по 1 л/год, у наступні 2 години – по 0,5 л/год.

У разі вираженої дегідратації в першу добу необхідно ввести 4-6 л рідини: за перші 6 годин – 50%, наступні 6 годин – 25%.

Після усунення ацидозу швидкість інфузії – 0,3 л/год.

При гіперосмолярності з метою регідратації можна використовувати гіпотонічний 0,45% розчин хлориду натрію. При досягненні рівня глікемії 14 ммоль/л для поліпшення метаболізму і припинення кетогенезу показано введення 5% розчину глюкози.

3. Корекція електролітних порушень. Гіпокаліємія може визначатися початково, а може проявитися на тлі регідратації. Рівень калію в крові слід підтримувати в межах 4,5-5 ммоль/л. Якщо вміст його нижче 4 ммоль/л, призначається розчин KCl одночасно з регідратацією та інсулінотерапією. Доза залежить від рівня калію в сироватці крові.

При **рівні калію менше 3 ммоль/л** розрахункова доза становить 3 г/год KCl;

- **від 3 до 4 ммоль/л** – 2 г/год KCl;
- **від 5 до 6 ммоль/л** – 1 г/год KCl;
- **вище від 6 ммоль/л** введення KCl припиняється.

Несвоєчасна та неправильна корекція гіпокаліємії може призвести до загибелі хворого.

4. Боротьба з ацидозом. На тлі регідратації при відновленні ОЦК у нирках починає вироблятися гідрокарбонатний буфер, і введення лужних розчинів недоцільно. Необхідність у введенні содового розчину виникає при зниженні рН нижче 7,0. Об'єм 2,5% розчину соди **розраховується за формулою:**

NaHCO_3 ммоль/л = $M \times 0,15$ BE, де BE – дефіцит буферних основ (норма від +2,3 до -2,3); M – маса тіла хворого (кг).

Спочатку потрібно запровадити половину розрахованого об'єму, через 2-4 години визначити рН і в разі потреби ввести об'єм, що залишився.

5. Додаткові заходи.

Якщо немає діурезу протягом 4 годин, необхідно **катетеризувати сечовий міхур.**

Якщо хворий у комі, необхідне **безперервне видалення рідини зі шлунка зондом.** Симптоматичне лікування за показаннями.

При своєчасному та правильному лікуванні глікемія нормалізується через 6-8 годин, кетоацидоз усувається через 12-24 години, водно-електролітний баланс відновлюється протягом 2 діб.

Наступної доби можливе пероральне харчування з переважанням у раціоні легкозасвоюваних вуглеводів (фрукти, манна каша, фруктові соки та пюре) та обмеженням білків і жирів.

1.7.2. Гіперосмолярна кома

Гіперосмолярна кома – це гостра декомпенсація цукрового діабету, яка зумовлена гіперглікемією, гіперосмолярністю, дегідратацією та гіперкоагуляцією. Гіперосмолярна кома частіше спостерігається при цукровому діабеті типу 2 в осіб похилого віку.

Етіологія

Розвитку гіперосмолярної коми сприяють фактори, що зумовлюють втрату рідини на тлі відносного дефіциту інсуліну:

1. Тривалий прийом сечогінних препаратів, імунодепресантів, глюкокортикоїдів.
2. Гострі шлунково-кишкові захворювання, що супроводжуються блювотою та діареєю.
3. Великі опіки.
4. Масивні кровотечі.
5. Гемодіаліз чи перитонеальний діаліз.
6. Надмірне споживання вуглеводів.
7. Введення гіпертонічних розчинів глюкози.

Патогенез

На тлі дегідратації значно зростає гіперглікемія, а, отже, глюкозурія та поліурія. Це сприяє виходу рідини із клітин у позаклітинний простір. На тлі осмотичного діурезу розвивається гіповолемія з різким зниженням ниркового кровотоку.

Зменшується секреція АДГ, знижується реабсорбція, і в результаті значної втрати рідини посилюється дегідратація, знижується кровотік в органах, зокрема в нирках, що спричиняє оліго- і анурію після періоду масивної поліурії. Дегідратація супроводжується стазом формених елементів крові, агрегацією тромбоцитів та еритроцитів, гіперкоагуляцією з можливістю розвитку тромбозів і тромбоемболій.

Для компенсації гіповолемії підвищується секреція альдостерону та іони натрію затримуються в крові. При оліго- або анурії виведення натрію знижується. В умовах гіперглікемії та дегідратації різко зростає осмолярність крові. Також підвищується осмолярність ліквору, що порушує мембранний потенціал нейронів головного мозку і зумовлює неврологічну симптоматику та порушення свідомості.

Відсутність кетоацидозу при гіперосмолярній комі пояснюється наявністю ендogenousного інсуліну при цукровому діабеті типу 2, який пригнічує ліполіз і, отже, утворення кетонів. А в печінці продукція глюкози підвищується за рахунок глікогеногенезу.

Клінічні прояви розвиваються повільно, протягом кількох діб. Наростаючи поліурія супроводжується полідипсією, **сухістю шкірних покривів і слизових**, зниженням тургору шкіри, головними болями. Температура тіла може підвищуватися. Дихання стає поверховим, прискореним. АТ знижується, спостерігається тахікардія, екстрасистолія. Поліурія змінюється олігоурією, анурією.

Неврологічні розлади значною мірою визначають клінічну картину гіперосмолярної коми. Відзначаються сонливість, сопор, галюцинації, ністагм, судоми, парези, паралічі, менингеальні симптоми, вестибулярні розлади. Ці прояви нестійкі, мінливі, оборотні при нормалізації осмолярності.

Можлива поява клініки **тромбозів та тромбоемболій**.

Лабораторні дані

1. Гіперглікемія вище 50 ммоль/л.

2. Гіпернатріємія (понад 145 ммоль/л). При гіперглікемії важливо визначити скоригований рівень натрію в сироватці крові за формулою: $Na_{кор.} = Na \text{ (ммоль/л)} + 1,6 \text{ (глікемія} - 5,5) / 5,5 \text{ (ммоль/л)}$.

3. Осмолярність крові до 500 мосмоль/л (при нормі 285-300 мосмоль/л).

Формула осмолярності крові (мосмоль/л) = глікемія (ммоль/л) + сечовина (ммоль/л) + 2 x (К + Na) (ммоль/л) + 0,03 x білок г/л.

4. Відсутність кетонів у крові та сечі.

5. У коагулограмі зсув у бік **гіперкоагуляції** (знижені протромбіновий час та активний частковий тромбoplastиновий час).

Лікування

На догоспітальному етапі потрібна екстрена корекція гемодинаміки для забезпечення транспортування хворого. У всіх випадках необхідна термінова госпіталізація до реанімаційного відділення.

Лікування складається з таких заходів.

1. Регідрація. Здійснюється внутрішньовенним введенням 0,45% розчину хлориду натрію при підвищеній концентрації скоригованого рівня натрію. При зниженні його <145 ммоль/л переходять на введення ізотонічного

розчину натрію хлориду. При концентрації скоригованого натрію більше 165 ммоль/л введення сольових розчинів протипоказано, рекомендовано введення 2% розчину глюкози.

Об'єм регідратації: 1 година – 1 л; 2 год – 0,5-1 л; 3 год – 0,5-1 л; 4 год – 0,3-0,5 л; 5 год – 0,3-0,5 л під контролем центрального венозного тиску (ЦВТ). Добовий об'єм інфузії – 8-10 л. Темпи зниження осмолярності повинні бути в межах 3-5 мосмоль/л на годину. Різкіше зниження осмолярності небезпечне розвитком набряку мозку.

2. Інсулінотерапія проводиться малими дозами короткого чи ультракороткого інсуліну (0,02-0,05 Од/кг), внутрішньовенно протягом перших 3 годин. Через 3 години від початку лікування тактика визначається рівнем глікемії і відповідає методиці інсулінотерапії, розглянутої в розділі кетоацидотичної коми. Оптимальне зниження глікемії – 3-4 ммоль/л на годину. Надалі підтримують глікемію на рівні 6-11 ммоль/л.

3. Корекція електролітів. Гіпернатріємія усувається введенням гіпотонічного розчину NaCl. Якщо в процесі регідратації розвивається гіпокаліємія, то корекція калію проводиться за описаною раніше схемою лікування кетоацидотичної коми.

4. Усунення гіперкоагуляції. У перші 3 години в поєднанні з гіпотонічним розчином хлориду натрію вводять 6000 Од гепарину. Повторне введення під контролем коагулограми.

Профілактика гіперосмолярної коми спрямована на забезпечення адекватної терапії та досягнення стійкої компенсації цукрового діабету. Попередження дегідратації шляхом обережного призначення діуретиків, своєчасне заповнення втраченої рідини при захворюваннях і станах, що супроводжуються дегідратацією.

1.7.3. Лактацидемічна кома

Лактацидемічна кома – це гостре ускладнення цукрового діабету, зумовлене надмірним накопиченням в організмі молочної кислоти. Лактацидемічна кома може розвинутиись протягом кількох годин.

Етіологія

1. Порушення функції печінки та нирок.
2. Застосування алкоголю.
3. Застосування бігуанідів при протипоказаннях, передозування бігуанідів.
4. Інфекційні та запальні захворювання, що супроводжуються метаболічною гіпоксією.
5. Тяжкі захворювання серцево-судинної системи.

Патогенез

Основним пусковим моментом є *розвиток тканинної гіпоксії*, що виникає при дії перелічених факторів. В умовах гіпоксії інгібується активність ферментів аеробного окислення глюкози, тому *активується анаеробний гліколіз* з утворенням *молочної кислоти*. Утилізація молочної кислоти в умовах гіпоксії знижена внаслідок блокування синтезу глікогену, у зв'язку з чим відбувається надмірне *накопичення лактату та розвиток метаболічного ацидозу*, що загрожує життю організму.

Молочна кислота також є цитотоксичною отрутою, що призводить до руйнування мембран клітин, яке проявляється некрозом тканин. Молочна кислота, блокуючи адренорецептори, викликає парез судин із розвитком *периферичної вазодилатації, артеріальної гіпотензії, колапсу, появою симптомів гострої серцево-судинної недостатності*, що може призвести до швидкої загибелі пацієнта.

Клініка

До погіршення загального стану виникають *міалгії*, спричинені накопиченням лактату в організмі. Також можуть бути *диспептичні розлади*: анорексія, нудота, блювання, діарея. Потім з'являється прогресуюча *серцево-судинна недостатність*, сплутаність свідомості.

Шкіра суха, бліда, холодна на дотик, можуть бути синюшні плями некрозу. Дотики до хворого, пальпація м'язів дуже болючі. На тлі метаболічного аци-

дозу наростає **задишка**, приєднується **дихання Куссмауля**. Гіпоксія міокарда стимулює стенокардичні болі. Прогресує серцево-судинна недостатність (частий ниткоподібний пульс, аритмії, низький АТ) аж до колапсу. Порушується свідомість (сопор, кома).

Лабораторні критерії

1. Помірна **гіперглікемія** (12-16 ммоль/л).
2. Ступінь глюкозурії залежить від функціонального стану нирок.
3. **Кетони в сечі негативні** або слабо позитивні (+).
4. **Зниження рН** нижче 7,5.
5. **Зменшення бікарбонатів крові** (нижче за 2 ммоль/л).
6. **Збільшення лактату** більше 1,6 ммоль/л.

Лікування

Обов'язкова госпіталізація до реанімаційного відділення.

1. Найефективнішим методом лікування є **гемодіаліз із безлактатним буфером**.

2. **Штучна вентиляція легень** (ШВЛ).

3. **Стимуляція переходу лактату в піруват**: 1% розчин метиленового синього 50-100 мл (2,5 мг на 1 кг маси хворого).

4. Внутрішньовенне **введення 0,9% розчину хлориду натрію** для відновлення тканинної перфузії. При рН нижче 7 можна вводити **4% розчин гідрокарбонату натрію**.

5. Хворий із будь-якого виду цукрознижувальної терапії переводиться на **лікування препаратами інсуліну** короткої або ультракороткої дії. Внутрішньовенно краплинно вводяться невеликі дози інсуліну та 5% розчин глюкози для стимуляції аеробного гліколізу. Контроль глікемії щогодини. Оптимальний рівень підтримки глікемії – 6-8 ммоль/л.

6. **Боротьба із судинною недостатністю** загальноприйнятими засобами.

1.7.4. Гіпоглікемічна кома

Гіпоглікемічна кома – це стан, викликаний різким зниженням рівня глікемії, що характеризується гострим порушенням енергетичного забезпечення нейронів головного мозку.

Етіологія

1. Передозування інсуліну.
2. Несвоєчасний прийом їжі, недостатня кількість вуглеводів у раціоні.
3. Підвищене фізичне навантаження (супроводжується збільшеною витратою глюкози).
4. Стрес.
5. Хронічна ниркова недостатність (зменшується потреба в інсуліні за рахунок кумуляції гіпоглікемічних препаратів).
6. Захворювання печінки (знижується активність інсуліназ, дефіцит глікогену в гепатоцитах).
7. Хвороби ШКТ із порушенням всмоктування вуглеводів.
8. Відносно передозування інсуліну при одужанні від інфекцій, при виведенні хворого з кетоацидозу.
9. Прийом великих доз алкоголю (алкоголь стимулює вивільнення ендогенного інсуліну, що інгібує глюконеогенез, блокує вихід глюкози з печінки, потенціює цукрознижувальну дію сульфаніламідів).
10. Хвороби ендокринної системи, які супроводжуються дефіцитом контрінсулярних гормонів.

Патогенез та клінічні прояви

В основі гіпоглікемічних станів **лежить зниження утилізації глюкози клітинами головного мозку**. При цьому насамперед страждає кора, гіпоталамус, потім більш стійкі до гіпоксії відділи мозку. Тривале вуглеводно-кисневе голодування супроводжується не тільки функціональними, а й структурними змінами, аж до некрозів окремих ділянок мозку. Гіпоглікемія є подразником гіпоталамуса та мозкового шару надниркових залоз. У відповідь підвищується функція АКТГ-глюкокортикоїдної системи, зростає продукція СТГ, адреналіну. Адреналін, у свою чергу, стимулює викид глюкагону, у результаті чого посилюється глікогеноліз у печінці, активується глюконеогенез.

Завдяки цьому хворий іноді виходить із гіпоглікемічного стану самостійно. Тяжкість гіпоглікемічного стану визначається індивідуальною чутливістю ЦНС до дефіциту глюкози. Класифікація гіпоглікемії представлена в табл. 19.

Таблиця 19.

Класифікація гіпоглікемії	
Рівень 1	Глюкоза <70 мг/дл (3,9 ммоль/л) або ≥54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 2	Глюкоза <54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 3	Важка подія, що характеризується зміною психіки та/або фізичного стану, що потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

Завдяки цьому хворий іноді виходить із гіпоглікемічного стану самостійно. Тяжкість гіпоглікемічного стану визначається індивідуальною чутливістю ЦНС до дефіциту глюкози. Прояви гіпоглікемії клінічно проявляються при рівні глікемії нижче 3,33-2,77 ммоль/л, важка гіпоглікемія розвивається при значенні глікемії 2,76-1,66 ммоль/л, кома виникає при рівні глікемії нижче 1,65 ммоль/л або при різкому падінні рівня глікемії (на 10 і більше ммоль/л).

Розвиток коми перебігає через стадії гіпоксії різних відділів головного мозку.

Легкий гіпоглікемічний стан зумовлений **гіпоксією кори головного мозку** та проявляється симптомами **нейроглюкопенії**: головним болем, дратівливістю або, навпаки, підвищеною стомлюваністю, пригніченістю, зміною поведінки. Не завжди є почуття голоду. При цьому стані хворим достатньо з'їсти 2 ХО у вигляді білого хліба, каші, картоплі, печива.

Розвиток подальшого гіпоглікемічного стану зумовлений **гіпоксією гіпоталамуса**. Клінічно це проявляється нейрогенними, тобто **вегетативними симптомами, руховим збудженням**. У хворих з'являється тремор, дратівливість, виражена тахікардія, артеріальна гіпертензія, нічні кошмари, що зумовлено активацією адренергічної системи. Холінергічні симптоми – підвищена пітливість, парестезії, почуття голоду не завжди можуть проявлятися. Для усунення подібних явищ хворому необхідно дати 2 ХО легкозасвоюваних вуглеводів у рідкому вигляді (2 ст. ложки цукру на пів склянки води, глюкоза в таблетках, солодкий сік, компот, мед, варення). Прийом вуглеводів у разі потреби повторити через 10-15 хвилин до зникнення клінічних ознак гіпоглікемії.

Виражений гіпоглікемічний стан виникає при порушенні функціональної активності **середнього мозку**. Цей стан характеризується появою тоніко-клонічних судом, які нагадують епілептичний напад. Розвивається оглушеність, що швидко переходить у сопор. **Для діагностики** цього стану необхідно визначити рівень глікемії глюкометром чи лабораторно.

Для усунення гіпоглікемії необхідно підшкірно або внутрішньом'язово ввести **0,5-1 мл 0,1% розчину адреналіну або 1 мл глюкагону**.

Гіпоглікемічна кома пов'язана з порушенням функцій, що регулюються **верхнім відділом довгастого мозку**. Хворий перебуває без свідомості, сухильні та періостальні рефлекси підвищені, зіниці розширені, тонус очних яблук підвищений.

Надалі розвивається вкрай тяжкий стан у зв'язку з **гіпоксією нижніх відділів довгастого мозку**. При розвитку цього стану артеріальний тиск падає, можливе порушення дихання центрального генезу, реакція зіниць на світ відсутня, брадикардія, гіпотермія, м'язова атонія, арефлексія.

У цей період можливий **летальний наслідок через зупинку дихально-го та судиннорухового центрів**. При тяжких гіпоглікеміях рекомендована госпіталізація до стаціонару для надання допомоги та корекції дози інсуліну або інших цукрознижувальних засобів.

Невідкладна допомога пацієнтам із гіпоглікемічною комою:

- При гіпоглікемії з втратою свідомості з/або без судом (зокрема, з блюванням) ввести 1 мл глюкагону.
- У разі відсутності глюкагону, при порушенні свідомості показано в/в введення розчину 40% глюкози 0,2 мл/кг до виходу з коми, припинення судом.
- При відновленні свідомості дати вуглеводи, що легко засвоюються через рот.
- При збереженні порушення свідомості та судамах – повторити введення 40% глюкози до 5 мл/кг.
- При нормалізації глікемії хворий може досить довго перебувати в комі. Якщо свідомість відновлена, переходять на внутрішньовенне краплинне введення 5% розчину глюкози з контролем глікемії. За такої ситуації рівень глікемії необхідно підтримувати в межах 8–10 ммоль/л. При підвищенні більше 12 ммоль/л підключають введення інсуліну короткої дії у невеликих дозах, оскільки чутливість щодо нього значно підвищена.

Важким ускладненням гіпоглікемії є **набряк мозку**. Виникає на пізніх стадіях коми, при передозуванні 40% глюкози, помилковому передозуванні інсуліну. **Клінічно** приєднуються менінгеальні симптоми, підвищується темпера-

тура тіла, порушується дихання та серцевий ритм.

Для запобігання цьому стану при застосуванні інфузійної терапії рекомендується проводити офтальмоскопію. Також для профілактики набряку мозку показано внутрішньовенне введення **5-10 мл 25% розчину сульфату магнію** або **15-20% розчину манітолу** 0,5-1,0 г/кг маси тіла.

Наслідки гіпоглікемії можуть бути ранніми (гіміпарез, геміплегія, афазія, судинні катастрофи, повторні гіпоглікемії) і пізніми (енцелофалопатія, при тяжких комах – декортикація).

Після виведення хворого з коми рекомендується застосування засобів, що покращують мікроциркуляцію та метаболізм вуглеводів і білків у клітинах ЦНС. Необхідно також зменшити дозу інсуліну та таблетованих цукрознижувальних препаратів, оскільки чутливість до них збільшена.

Диференційно-діагностичні критерії коматозних станів при цукровому діабеті представлено в наступній таблиці (табл. 20).

Таблиця 20. Клінічні критерії диференціальної діагностики коматозних станів

Ознаки	Кетоацидотична кома	Гіперосмолярна кома	Лактацидемична кома	Гіпоглікемічна кома
1	2	3	4	5
Темп розвитку	Від доби до кількох днів	Від доби до кількох днів	6-8 годин	Від кількох хвилин до 2 годин
Причини розвитку	Дефіцит інсуліну	На тлі дегідратації	На тлі метаболічної гіпоксії	Надлишок інсуліну
Стан шкіри	Суха, холодна, тургор знижений	Суха, тургор знижений	Суха, бліда, осередки некрозів	Волога
Температура тіла	Нормальна	Підвищена	Нормальна	Нормальна
Тонус очних яблук	Знижений	Різко знижений	Нормальний	Підвищений
Зіниці	Звужені	Нормальні	Нормальні	Широкі

продовження таблиці 20

1	2	3	4	5
Тонус м'язів	Знижений	Знижений, судоми	Болісні при огляді	Підвищений
Судоми	Не характерні	Характерні	Не характерні	Характерні
Сухожильні рефлекси	Знижено	Підвищено	Знижено	Підвищено
Дихання	Шумне глибоке (Куссмауля)	Поверхове, часте	Гучне глибоке (Куссмауля)	Звичайне
АТ	Знижений	Знижений	Значно знижений	Нормальний або підвищений
Глікемія	До 20-40 ммоль/л	Вище 50 ммоль/л	14-16 ммоль/л	Менше 3 ммоль/л
Ацетонурія	++++	-	+ або ++	-
Загальний аналіз крові	Лейкоцитоз, збільшення ШОЕ	Підвищений гематокрит	Лейкоцитоз, підвищення ШОЕ	Без змін
Загальний аналіз сечі	Протеїнурія, циліндрурія, мікрогематурія	Протеїнурія, циліндрурія	Без змін	Без змін
pH крові	Менше 7,2	Норма	Менше 7,2	Норма
Рівень калію в крові	Знижений	Знижений	Нормальний або підвищений	Нормальний
Рівень натрію в крові	Нормальний або знижений	Підвищений	Нормальний	Нормальний
Рівень сечовини в крові	Підвищений	Підвищений	Нормальний чи підвищений	Нормальний

1.8. Цукровий діабет та вагітність

Гестаційний цукровий діабет (діабет вагітних) – це порушення толерантності до глюкози, що виникає вперше під час вагітності. Гестаційний цукровий діабет може перебігати з мінімальними порушеннями вуглеводного обміну, латентно і з вираженими порушеннями, які трансформуються в цукровий діабет.

Крім гестаційного цукрового діабету, розрізняють також **вагітність на тлі ЦД** 1-го або 2-го типу. У 80% жінок, які страждають на цукровий діабет, вагітність перебігає з ускладненнями, особливо на тлі декомпенсації захворювання.

Особливості перебігу вагітності при цукровому діабеті

1. Небезпека переривання вагітності на ранніх термінах має місце в 30% хворих. Основними причинами мимовільних викиднів є: декомпенсація цукрового діабету, дисфункція яєчників, що передуює вагітності (особливо порушення прогестеронової фази менструального циклу), функціональна недостатність плаценти, інфекції сечостатевої шляхів або їх загострення.

2. Токсикоз другої половини вагітності розвивається в 60% жінок. Причинами цього є: вузький таз, діабетична мікроангіопатія судин плаценти та матки, естрогенна недостатність. Розвинений токсикоз призводить до декомпенсації цукрового діабету.

3. Багатоводдя виявляється в 30-60% вагітних, які страждають на цукровий діабет. Багатоводдя ускладнює перебіг вагітності та підвищує ризик мертвонародження плода. Багатоводдя зумовлено підвищеною продукцією навколоплідних вод із боку амніону у відповідь на проходження крізь плаценту великої кількості глюкози. Багатоводдя погіршує харчування плода, знижує його життєздатність, сприяє розвитку дистрес-синдрому легень, смерті плода.

4. Діабетична фетопатія є характерною особливістю вагітності на тлі цукрового діабету. Вона має такі прояви:

- Дитина народжується з великою вагою тіла – 4000 г і більше.
- У таких дітей виявляються великі розміри нирок і підшлункової залози. Макросомія плода зумовлена проходженням через плаценту великої кількості глюкози, розвитком у плода гіперінсулінізму, що призводить до підвищення ліпогенезу, затримки рідини, збільшення маси тіла. Має значення також анаболічний вплив інсуліну і плацентарного лактогену, а також збільшення синтезу глікогену, який, як гідрофільна речовина, сприяє затримці рідини.

- *Новонароджені з діабетичною фетопатією* набряклі, пасивні, ціанотичні, з круглим обличчям, широкими плечима, мають маленький розмір голови і множинні крововиливи на шкірному покриві. Такі діти насилу беруть груди, повільно набирають вагу, часто хворіють на респіраторні захворювання (пневмонії, ателектаз легень, порушення дихання – тахіпноє, апноє). Причиною респіраторних захворювань є недостатня продукція сурфактанту, що має антиателектатичну здатність. Це зумовлено тим, що при гіперінсулінізмі інгібується дія кортизолу на ферменти, які беруть участь у процесі синтезу сурфактанту з лецитину. Має значення також недостатність ферментів надниркових залоз і, отже, зниження синтезу кортизолу. При діабетичній фетопатії надниркова недостатність проявляється поганою адаптацією новонародженого до умов зовнішнього середовища та вираженою схильністю до інфекційно-запальних захворювань.

Діабетична фетопатія часто супроводжується вадами розвитку: нервової системи, серця, кінцівок, хребта та вродженими вадами інших органів. У 15% новонароджених спостерігається жовтяниця, що затягнулася, у 6% – гіпокальціємія, у 12% на момент народження відзначається виражена гіпоглікемія (пов'язана з гіперінсулінізмом).

5. Перинатальна (до пологів, під час пологів, після пологів) смертність при цукровому діабеті становить 8-35%. Це зумовлено дихальним дистрес-синдромом, множинними вадами розвитку, багатоводдям, впливом на нервову систему токсичної дії кетонових тіл, які проникають через плацентарний бар'єр у разі кетоацидозу в матері, гіпоглікемією в плода під час пологів, а також при великих розмірах плода, патологічними пологоами.

Особливості перебігу цукрового діабету під час вагітності

При цукровому діабеті типу 1 протягом першого триместру вагітності потреба в інсуліні знижується, часто виникають гіпоглікемічні стани, підвищується схильність до кетоацидозу. Зі зниженням потреби в інсуліні зумовлено підвищення споживання глюкози з боку плода. Протягом другого та третього триместрів вагітності підвищується контрінсулярний вплив плацентарних гормонів і потреба в інсуліні зростає у 2-3 рази. У жінок, які страждають на цукровий діабет під час вагітності, можливе ускладнення перебігу ретинопатії та ДХН.

Ведення вагітності у хворих на ЦД

- **Дотримання адекватної дієти:** харчування з достатньою кількістю вуглеводів (у середньому 175 г вуглеводів на добу) для попередження «голодного» кетозу, відмова від легкозасвоюваних вуглеводів, додатковий прийом вуглеводів (≈12-15 г) перед сном або в нічний час при появі

кетонурії або підвищенні кетонемії. Рівномірний розподіл добового обсягу їжі на 4-6 прийомів.

- **Будь-які пероральні цукрознижувальні засоби протипоказані.** Використання препаратів інсуліну людини короткої та середньої тривалості дії, аналогів інсуліну ультракороткої дії і тривалої дії дозволено.
- **Забораються під час вагітності використання біоподібних інсулінових препаратів,** які не пройшли повної процедури реєстрації лікарських засобів і реєстраційних клінічних випробувань у вагітних. Усі інсулінові препарати повинні бути призначені вагітним з обов'язковим зазначенням торгового найменування.
- **Щоденний самоконтроль глікемії:** не менше 7 разів на добу (перед і через 1 годину після їди, на ніч), при поганому самопочутті, у разі потреби (ризик гіпоглікемії, титрації дози пролонгованого інсуліну) – о 3 і 6 год.

Мета лікування по глікемії: глюкоза плазми натще / перед їдою / перед сном / о 3 год <5,1 ммоль/л; глюкоза плазми через 1 годину після їди <7,0 ммоль/л; HbA1c <6,0%.

- Самоконтроль кетонурії або кетонемії вранці натще 1 раз на тиждень.
- Контроль HbA1c – 1 раз на місяць до досягнення рівня <6%, далі – 1 раз на 2-3 місяці.
- Фолієва кислота 500 мкг на добу до 12-го тижня включно; йодид калію 250 мкг на добу протягом усієї вагітності – за відсутності протипоказань.
- Огляд офтальмолога (очне дно з розширенням зіниці) – 1 раз на триместр, при розвитку проліферативної ретинопатії або вираженому погіршенні препроліферативної ретинопатії – невідкладна лазеркоагуляція.
- Спостереження акушера-гінеколога, ендокринолога (вимір маси тіла, АТ, оцінка рівня глікемії, корекція інсулінотерапії) – не менше ніж 1 раз на 4 тижні.
- Загальний аналіз сечі, аналіз сечі на співвідношення альбумін/креатинін, ШКФ (проба Реберга) – 1 раз на триместр.

За наявності ознак хронічних ускладнень ЦД, приєднанні супутніх захворювань, появі додаткових факторів ризику питання про частоту спостереження й обстежень вирішується індивідуально.

- Антибіотикотерапія при виявленні інфекції сечовивідних шляхів (пеніциліни в I триместрі, пеніциліни або цефалоспорини – у II або III триместрах).

- Антенатальна оцінка стану плода (УЗД, кардіотокографія за призначенням акушера-гінеколога).

Під час вагітності ПРОТИПОКАЗАНІ:

- будь-які таблетовані цукрознижувальні препарати;
- інгібітори АПФ і БРА;
- гангліоблокатори;
- антибіотики (аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди та ін.);
- статини.

Антигіпертензивна терапія під час вагітності

- Препарат вибору – метилдопа.
- При недостатній ефективності метилдопи можуть призначатися: блокатори кальцієвих каналів; β_1 -селективні адреноблокатори.
- Діуретики – за життєвими показаннями (олігурія, набряк легенів, серцева недостатність).

Ведення пологів при ЦД

- Планова госпіталізація.
- Оптимальний термін розродження – 38-40 тижнів.
- Оптимальний метод розродження – пологи через природні пологові шляхи з контролем глікемії під час (щогодини) і після пологів

Діагностика гестаційного цукрового діабету (ГЦД)

Виявлення жінок, які мають **фактори ризику щодо гестаційного цукрового діабету**. До цієї групи відносяться вагітні, які:

- мають родичів, які хворіють на цукровий діабет;
- страждають на ожиріння, гіперліпідемію, артеріальну гіпертензію;
- попередня вагітність супроводжувалася гестаційним цукровим діабетом;
- в анамнезі відзначають великий плід і глюкозурію у вагітної;
- мають несприятливий акушерський анамнез: уроджені аномалії розвитку, мертвонародження, смерть новонародженого, довільні викидні, особливо на пізніх термінах вагітності, багатоводдя;
- наявна макросомія плода під час попередніх і даної вагітності.

У вищезгаданих групах необхідно провести скринінг під час першого візиту до жіночої консультації. Усім іншим жінкам скринінг призначається на **24-28-му тижні вагітності**, адже саме в цей період активно діють контрінсулярні гормони плаценти.

Граничні значення глюкози венозної плазми для діагностики ГЦД

ГЦД, при первинному зверненні – глюкоза венозної плазми (ммоль/л) натщесерце $\geq 5,1$, але $< 7,0$.

ГЦД, пероральний глюкозотолерантний тест із 75 г глюкози (проводиться з 24-го по 28-й тиждень вагітності) – глюкоза венозної плазми (ммоль/л) через 1 год $\geq 10,0$, через 2 год $\geq 8,5$, але $< 11,1$.

Досліджується тільки рівень глюкози у венозній плазмі. Використання зразків цільної капілярної крові не рекомендується.

За результатами тесту для встановлення діагнозу ГЦД достатньо хоча б одного значення рівня глюкози венозної плазми з трьох, яке було б рівним або вищим за порогове. При отриманні аномальних значень у вихідному вимірі навантаження глюкозою не проводиться; при отриманні аномальних значень у другій точці третього виміру не потрібно.

Граничні значення глюкози венозної плазми і HbA1c для діагностики маніфестного (вперше виявленого) ЦД під час вагітності

Маніфестний (вперше виявлений) ЦД у вагітних – глюкоза венозної плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л, глюкоза венозної плазми через 2 год під час перорального глюкозотолерантного тесту із 75 г глюкози $\geq 11,1$ ммоль/л, HbA1c $\geq 6,5\%$; глюкоза венозної плазми незалежно від часу доби і прийому їжі за наявності симптомів гіперглікемії $\geq 11,1$ ммоль/л.

Якщо аномальні значення були отримані вперше і немає симптомів гіперглікемії, то попередній діагноз маніфестного ЦД під час вагітності повинен бути підтверджений рівнем глюкози венозної плазми натще або HbA1c із використанням стандартизованих тестів. За наявності симптомів гіперглікемії для встановлення діагнозу ЦД достатньо одного визначення в діабетичному діапазоні (глікемії або HbA1c).

У разі виявлення маніфестного ЦД він повинен бути в найближчі терміни кваліфікований у будь-яку діагностичну категорію відповідно до чинної класифікації ВООЗ, наприклад ЦД 1-го типу, ЦД 2-го типу тощо.

Якщо глюкоза венозної плазми натще $< 5,1$ ммоль/л і через 1 год під час перорального глюкозотолерантного тесту $< 10,0$ ммоль/л, а через 2 год $\geq 7,8$ ммоль/л і $< 8,5$ ммоль/л, що відповідає порушеній толерантності до глюкози в невагітних, то для вагітних це буде варіантом норми.

Показання до інсулінотерапії:

- Неможливість підтримки цільових значень глікемії (два і більше нецільових значення глікемії) протягом 1-2 тижнів за допомогою тільки дієтотерапії.
- Наявність ознак діабетичної фетопатії за даними УЗД, яка є непрямим свідченням хронічної гіперглікемії.

У стандартах ADA підкреслюється, що під час вагітності найкращим методом лікування є **інсулінотерапія при ЦД як 1-го, так і 2-го типів**. Нова рекомендація полягає в тому, що у всіх вагітних жінок із ЦД 1-го і 2-го типів має бути розглянуто призначення аскорбінової кислоти в дозі 60-150 мг/добу (звичайна доза 81 мг/добу) з кінця I триместру і до народження дитини з метою зниження ризику розвитку прееклампсії.

Тактика після пологів у пацієнтки з ГЦД

1. Після пологів у всіх пацієнток із ГЦД скасовується інсулінотерапія. Протягом перших трьох діб після пологів необхідне обов'язкове вимірювання рівня глюкози венозної плазми з метою виявлення можливого порушення вуглеводного обміну.

2. Пацієнтки, що перенесли ГЦД, є групою високого ризику щодо його розвитку в наступні вагітності і ЦД 2-го типу в майбутньому. Отже, ці жінки **повинні перебувати під постійним контролем із боку ендокринолога та акушера-гінеколога**.

3. Через 6-12 тижнів після пологів **усім жінкам із рівнем глюкози венозної плазми натще <7,0 ммоль/л проводиться тест із 75 г глюкози** (дослідження глюкози натще і через 2 години після навантаження) для рекласифікації ступеня порушення вуглеводного обміну.

4. Необхідно інформувати педіатрів та підліткових лікарів про контроль за станом вуглеводного обміну і профілактику ЦД 2-го типу в дитини, мати якої перенесла ГЦД.

Розділ 2. ЗАХВОРЮВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

2.1. Анатомо-фізіологічні особливості щитоподібної залози

Щитоподібна залоза (ЩЗ) розташована на шії. Вона складається з двох часток, які з'єднані перешийком. Частки розташовуються по боках гортані, а перешийок – спереду і нижче від перснеподібного хряща. ЩЗ утворюється випинанням нижньої поверхні язика і по тиреоглоссальному тракці мігрує на місце свого розташування. Із залишку тиреоглосального тракту нерідко утворюється додаткова частка ЩЗ – пірамідальна. Вона відходить від перешийка догори, у вигляді пальця, але пальпувати її вдається лише при збільшенні залози. Вага залози коливається від 10 до 20 г. Об'єм залози в жінок перевищує 18 мл, у чоловіків – 25 мл. Довжина кожної частки коливається від 2,5 до 4 см, ширина – 1,5-2 см, товщина – 1-1,5 см, на задній поверхні кожної частки розташовується по парі прищитоподібних залоз. Залоза рясно *забезпечується кров'ю з верхньої і нижньої тиреоїдних артерій*, венозна кров відтікає по однойменних венах (системи верхньої порожнистої вени). Кровотік у залозі становить 5 мл/м/хв. При гіперфункції залози кровотік у ній різко зростає і його можна відчуту при пальпації залози у вигляді вібрації. *Іннервація* ЩЗ здійснюється завдяки гілці блукаючого нерва і шийних вузлів симпатичного стовбура. *Лімфовідтік* відбувається в глибоких бічних шийних, пре- і навколотрахеїдних лімфатичних вузлах.

Структурно-функціональною одиницею ЩЗ є фолікул. Його стінка має один шар епітеліальних клітин – тиреоцитів, а в просвіті міститься колоїд. Епітеліальні клітини представлені 3 типами:

Тип А – активні фолікулярні клітини, що вистилають фолікул і беруть участь у метаболізмі йоду та синтезі тиреоїдних гормонів.

Тип В – малодиференційовані (камбіальні) клітини, що є попередниками при утворенні А-клітин;

Тип С – парафолікулярні клітини, розташовані між фолікулярними клітинами, беруть участь у синтезі кальцитоніну.

При гіперфункції залози тиреоїдні клітини набувають циліндричної форми, при гіпофункції клітини стають плоскими. Численні мікрворсинки відходять від внутрішньої поверхні клітин у просвіт фолікула. У тиреоїдних клітинах синтезується особливий **білок тиреоглобулін**, котрий шляхом ендоцитозу надходить у просвіт фолікула. Тиреоглобулін є глікопротеїном із великою молекулярною вагою 660 000. У кожній молекулі ваговий вміст становить 0,1-1%. У тиреоглобуліні в клітинно-колоїдному просторі здійснюється синтез гормонів ЩЗ – *трийодтироніну* (T_3) і *тироксину* (T_4). Поряд із фолікулами розташовуються великі клітини – парафолікулярні, або С-клітини, у яких синтезується *тиреокальцитонін*.

ЩЗ секретує три основних гормони: *трийодтиронін* (T_3), *тироксин* (T_4) і *кальцитонін*. Основними компонентами, необхідними для утворення гормонів, є йод і амінокислота тирозин. Йод надходить в організм з їжею, водою. У крові сполуки йоду утворюють йодиди калію і натрію, які проникають в епітелій фолікулів залози. У клітинах фолікулів іони йоду перетворюються на атомарний йод під дією пероксидази і приєднуються до тиреоглобуліну або тирозину. Йодований тирозин не має гормональної активності і є субстратом для утворення тиреоїдних гормонів T_3 , T_4 (результат з'єднання двох йодованих форм тирозину).

ЩЗ продукує *кальцитонін* – поліпептид, що містить 32 амінокислоти. Безпосередньо впливає на метаболізм фосфору і кальцію, є інгібітором активності остеокластів та активує остеобласти, тим самим перешкоджає резорбції кісток. Механізм дії кальцитоніну пов'язаний із впливом на специфічні рецептори остеобластів.

Фізіологія щитоподібної залози

ЩЗ синтезує гормони, такі як: *трийодтиронін* (T_3), *тироксин* (T_4) і *кальцитонін*. **Тироксин** продукується А-клітинами ЩЗ із тирозину та атомів йоду. Лише незначна частина (0,03%) перебуває у вільній формі, але саме він зумовлює біологічну активність гормону. Максимальна концентрація тироксину протягом дня визначається з 8:00 до 12:00 години, мінімальна – вночі з 23:00 до 3:00 години. У чоловіків концентрація тироксину вища, ніж у жінок. Протягом року максимальна концентрація тироксину спостерігається влітку, а мінімальна – у період із вересня по лютий. **Трийодтиронін**. Близько 80% загальної кількості трийодтироніну утворюється в результаті дейодування тироксину в периферичних тканинах (печінки і нирках), а 20% секретується ЩЗ. Вміст вільного трийодтироніну становить близько 0,3% від загального вмісту гормону в

сироватці, трийодтиронін в основному пов'язаний із тироксинзв'язувальним глобуліном. Трийодтиронін має сезонні зміни, а саме максимальна концентрація спостерігається з вересня по лютий, улітку ж мінімальна. Фізіологічне зниження трийодтироніну в чоловіків і жінок спостерігається після 65 років.

Обмін йоду. Для синтезу гормонів ЩЗ необхідний йод, який надходить у вигляді неорганічного йоду з їжею і водою. Неорганічний йод може надходити з ліками або контрастними речовинами, що використовуються для дослідження нирок, печінки, легенів. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, добова потреба в неорганічному йоді становить 150 мкг/добу. При недостатньому надходженні йоду (<50 мкг/добу) у ЩЗ зменшується синтез гормонів. Це веде до розвитку зоба і, у кінцевому підсумку, до гіпотиреозу. У нормі в позаклітинній рідині підтримується постійний пул неорганічного йоду (100-150 мкг), який весь час оновлюється. Неорганічний йод надходить з їжею, водою, ліками, швидко всмоктується в кишечнику і надходить у позаклітинну рідину в пул неорганічного йоду. З нього надходить у ЩЗ, де використовується для синтезу гормонів. Із ЩЗ невеликі кількості неорганічного йоду (20-30 мкг), не використані для синтезу гормонів, або ті, що вивільнилися при катаболізмі моно- і дийодтирозинів, поповнюють позаклітинний пул. Окрім того, у позаклітинний пул надходить йод, що звільнився при метаболізмі T_3 і T_4 в органах та тканинах. Таким чином підтримується постійний пул неорганічного йоду в позаклітинній рідині. Найбільш великий пул неорганічного йоду знаходиться в ЩЗ, у запасених у тиреоглобуліні йодованих тирозинах і тиреоїдних гормонах, і становить 6000-80 000 мкг йоду. У циркулюючих у крові тиреоїдних гормонах міститься 500-600 мкг неорганічного йоду. При постійному обміні йоду між неорганічним пулом, ЩЗ, йодом, що вивільняється при метаболізмі гормонів, зберігається рівновага між кількістю неорганічного йоду, що надійшов, і рівнем його виведення з організму. У нормі 85-95% йоду виводиться через нирки і 10-15% – із калом. При нестачі йоду пул неорганічного йоду зменшується, ЩЗ забирає більше йоду та виділення його із сечею зменшується. Навпаки, при надлишку йоду ЩЗ забирає менше йоду та екскреція його із сечею збільшується.

Дейодиназа. У периферичних тканинах (м'язи, печінка, нирки, серцевий м'яз, щитоподібна залоза) знаходиться ензим **1,5'-дейодиназа**, який дейонізує тироксин, відщеплює від нього одну молекулу йоду в положенні 1,5' і перетворює його в трийодтиронін. Трийодтиронін у 3-4 рази активніший за тироксин і розглядається як істинний гормон, а T_4 – як прогормон. Функція 1,5'-дейодинази полягає в підтримці нормального рівня T_3 в сироватці крові. У ЩЗ утворюється лише 20% T_3 , а решта 80% – у периферичних тканинах під

впливом 1,5'-дейодинази. У ЩЗ 1,5'-дейодиназа дейонізує моно- і дийодтироніни при гідролізі тиреоглобуліну в тиреоїдних клітинах. Активність тиреоїдної 1,5'-дейодинази збільшується при гіпертиреозі, і, таким чином, концентрація T_3 в сироватці крові підтримується в межах норми при низькому рівні T_4 .

У мозку і гіпофізі знаходиться **2,5'-дейодиназа**. Роль цього ензиму полягає в підтримці нормальної внутрішньоклітинної кількості T_3 в мозку і гіпофізі. Зменшення в сироватці крові тироксину призводить до підвищення активності 2,5'-дейодинази й утворення внутрішньоклітинного T_3 в мозку. Припускають, що 2,5'-дейодиназа є «монітором», за допомогою якого гіпоталамус і гіпофіз підтримують нормальний рівень тироксину в сироватці крові.

Активність 1,5'-дейодинази в периферичних тканинах та перетворення T_4 , T_3 зменшують пропілтіоурацил, неселективні β -адреноблокатори, йодовмісні контрастні речовини, глюкокортикоїди. На активність 2,5'-дейодинази в мозку ці препарати не впливають.

Синтез тиреоїдних гормонів – трийодтироніну (T_3) і тироксину (T_4)

Синтез тиреоїдних гормонів відбувається в тиреоглобуліні з амінокислоти тирозин шляхом йодування її фенольного кільця. Неорганічний йод проходить через базальну мембрану тиреоїдних клітин шляхом активного транспорту з участю Na^+K^+ATP і білка, який знаходиться всередині клітинної мембрани і називається Na^+/I^- -симпортер. Активний транспорт I^- в ЩЗ дозволяє підтримувати в ній концентрацію вільного йоду в 30-40 разів більше, ніж у сироватці крові. У клітинній мембрані тиреоїдних клітин знаходяться пероксидазні ензими, які окислюють неорганічний йод, що надійшов у залозу, в активний органічний. Окислення й органіфікація йодиду відбувається в колоїдній частині фолікулярної клітини. Цей процес, можливо, являє собою перетворення йоду і каталізується ферментом **тиреопероксидазою**. I^- має велику реакційну здатність і швидко зв'язується з кільцем тирозинового залишку тиреоглобуліну.

Йодування тирозинових залишків тиреоглобуліну. Йодування відбувається в просвіті фолікула і, отже, є позаклітинною реакцією. Якщо один атом вуглецю в тирозиновому кільці йодований, утворюється 3-монойодтирозин (MIT). Якщо в тирозиновому кільці йодовані два атоми вуглецю, утворюється 3,5-дийодтирозин (DIT). При взаємодії MIT і DIT відбувається зчеплення йодтирозинів (у молекулі тиреоглобуліну). Якщо відбувається зчеплення MIT і DIT, то утворюється T_3 . Якщо з'єднується DIT і DIT, то утворюється T_4 .

Транспорт тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони T_3 і T_4 після їх секреції в кров зв'язуються своїми транспортними білками. Практично весь T_4 знаходиться в сироватці крові у зв'язаному з білком стані і лише 0,04% – у вільному біологічно активному стані. Білок, що зв'язує T_4 , синте-

зується в печінці і називається **тироксинзв'язувальним глобуліном**. Він пов'язує 70-75% T_4 , а решта T_4 зв'язується **преальбуміном** – 5-10% і **альбуміном** – 15-25%. Вільний трийодтиронін у сироватці крові становить 4%, а 96% зв'язано з білками: 70-75% – із тироксинзв'язувальним глобуліном і 25-30% – з альбуміном. Загальний тироксин і загальний трийодтиронін включають у себе вільний і зв'язаний із білком. Однак про функціональний стан ЩЗ можна належною мірою судити за концентрацією вільних T_3 , T_4 . На рівень пов'язаних із білком T_4 , T_3 впливає ціла низка фізіологічних та патологічних станів, ліків. При цьому може збільшуватися синтез білків, що зв'язують T_4 , T_3 , їх зв'язувальна здатність, що веде до збільшення концентрації загальних T_3 , T_4 в сироватці крові, тоді як вільні T_3 , T_4 перебувають у межах норми. В інших випадках кількість зв'язувальних T_3 , T_4 білків може зменшуватися або знижується їх зв'язувальна здатність. У цих умовах загальні T_3 , T_4 будуть низькими, тоді як вільні T_3 , T_4 в нормі. Тому важливо знати, які стани зменшують або збільшують загальний T_3 , T_4 . **Збільшують** концентрацію тироксинзв'язувального глобуліну: гіперестрогенемія (вагітність, лікування естрогенами), гострий інфекційний гепатит, гіпотиреоз. **Зменшують** – андрогени, глюкокортикоїди, погане харчування, нефротичний синдром, гіпертиреоз, тяжкі соматичні хвороби.

Метаболізм. Метаболізм тиреоїдних гормонів T_3 , T_4 відбувається в печінці, нирках та інших периферичних тканинах під впливом 1,5'-дейодинази, яка перетворює лівообертальний T_4 в правообертальний, потім відщеплює від нього йод, який надходить у кровотік і поповнює позаклітинний пул неорганічного йоду, частина якого надходить у ЩЗ. Нейодована частина молекули тирозину, що залишилася, дезамінується. Інший шлях метаболізму T_4 – це перетворення його в T_3 і реверсивний (правообертальний) T_3 . У печінці він з'єднується з глюкуроноювою кислотою та виводиться з жовчю.

Механізм дії тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони, подібно до стероїдних гормонів, мають рецептори всередині клітини, в ядрі. Вони вільно проходять через клітинну мембрану і в клітинному ядрі зв'язуються зі своїм рецептором. Однак перед надходженням в ядро T_4 під впливом 1,5'-дейодинази перетворюється в T_3 . Тільки T_3 має рецептор у клітинному ядрі. В ядрі є два гени для трийодтироніну. T_3 активує гени, а транспортна рибонуклеїнова кислота (тРНК) знімає з них інформацію, властиву ефектам T_3 , T_4 , і переносить її в цитоплазму клітини.

Регуляція функції щитоподібної залози. Регуляція функції ЩЗ здійснюється за механізмом **негативного зворотного зв'язку**. Тиреотропний гормон (ТТГ) гіпофіза стимулює функцію залози, а надлишок тироксину, пе-

ретворюючись у гіпофізі в трийодтиронін, гальмує синтез і секрецію ТТГ. ТТГ синтезується в тиреотрофах гіпофіза. Він є глікопротеїном і складається з двох субодиниць – α і β . α -субодиниця не чинить біологічної дії, як і подібні їй α -субодиниці інших глікопротеїнових гормонів (ФСГ, ЛГ), β -субодиниця ТТГ володіє всіма його біологічними ефектами. ТТГ перебуває під контролем *тиреотропін-рилізинг-гормону (ТРГ)*, який синтезується в гіпоталамусі. ТРГ є трипептидом, синтезується в нейронах супраоптичних і паравентрикулярних ядер гіпоталамуса. По аксонах цих нейронів ТРГ надходить усередину гіпоталамуса, звідти по ворітній вені гіпофіза – у гіпофіз до тиреотрофів, на яких є до нього рецептори. Він зв'язується з ними та стимулює синтез і секрецію ТТГ. На плазмовому боці мембран тиреоїдних клітин ЩЗ знаходяться рецептори ТТГ. Зв'язуючись із ними, ТТГ надає свої ефекти. ТТГ стимулює всі функції ЩЗ. Він стимулює системи перенесення неорганічного йоду в залозу, активність $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$, внутрішнього мембранного білка Na^+/I^- -симпортера. ТТГ активує в тиреоїдних клітинах синтез тиреоглобуліну, пероксидазних і лізосомальних ферментів та їх активність. ТТГ активує окислення йоду, йодинацію тирозинів у тиреоглобуліні й синтез T_3 , T_4 . Він стимулює абсорбцію колоїдних везикул із тиреоглобуліном у тиреоїдній клітині, гідроліз тиреоглобуліну та надходження T_3 , T_4 в кров. ТТГ стимулює дейодинацію моно- і дийодтирозинів, стимулює ріст залози та проліферацію тиреоїдних клітин. У свою чергу, *секреція ТТГ і ТРГ гальмується підвищенням рівня T_3 , T_4 в сироватці крові*. Гальмування або стимуляція секреції ТРГ і ТТГ здійснюється трийодтироніном, який утворюється в гіпофізі та гіпоталамусі шляхом дейодинації – відщеплення однієї молекули йоду від тироксину.

Механізм авторегуляції щитоподібної залози. Поряд із гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдною регуляторною системою, існує механізм авторегуляції функції ЩЗ. Цей механізм не залежить від ТТГ і пов'язаний із доступністю неорганічного йоду. При нестачі йоду (<50 мкг/добу) ЩЗ може підтримувати нормальну функцію за рахунок збільшення надходження в неї неорганічного йоду, утворення більш потентного гормону трийодтироніну та підвищення ефективності метаболічної секреції гормону. Навпаки, при надлишку йоду в організмі надходження йоду в залозу зменшується, знижується активність пероксидазних ензимів, зв'язування ТТГ його рецепторами на тиреоцитах і, відповідно, синтез та секреція T_3 , T_4 . Такий механізм авторегуляції дозволяє підтримувати до певної межі нормальну функцію залози як при нестачі, так і надлишку йоду.

Фізіологічні ефекти тиреоїдних гормонів. Тиреоїдні гормони (T_4 і T_3) володіють численними ефектами та впливають на функцію всіх органів і сис-

тем. Тиреоїдні гормони необхідні для нормального росту і розвитку плода, у тому числі головного мозку. Вони справляють істотний вплив на діяльність ЦНС, серцево-судинної, дихальної систем, шлунково-кишковий тракт, ендокринну та гемопоетичну системи, скелетні м'язи. Більшість своїх ефектів тиреоїдні гормони здійснюють за рахунок двох фундаментальних механізмів. Одним із них є *тропна дія на мітохондрії*. Під впливом T_3 мітохондрії збільшуються в розмірах, підвищується їх активність, клітинне дихання, споживання кисню й утворення багатих на енергію АТФ. Таким чином, тиреоїдні гормони забезпечують всі органи і тканини енергією. Друга фундаментальна дія тиреоїдних гормонів полягає в *пермесивній дії на катехоламіни*. Вони збільшують активність катехоламінів за рахунок збільшення кількості рецепторів. Тиреоїдні гормони збільшують кількість β -адренорецепторів у міокарді, скелетних м'язах, жировій тканині, на лімфоцитах. Поряд із цим вони зменшують кількість α -адренорецепторів у міокарді. Дія тиреоїдних гормонів *на серце* проявляється збільшенням потреби в кисні, підвищенням скоротливої здатності міокарда, збільшенням частоти серцевих скорочень і швидкості проведення імпульсів у провідній системі міокарда. *Дія на шлунково-кишковий тракт* полягає в збільшенні моторики кишечника, *на дихальну систему* – у підтримці нормальної функції дихального центру, рівноваги між гіпоксією і гіперкапнією. *Дія T_3 , T_4 на м'язову тканину* виражається збільшенням синтезу структурних білків. При гіпертиреозі синтез білка в м'язах зменшується, порушуються енергетичні процеси і нерідко розвивається тиреотоксична міопатія.

2.2. Оцінка фізикального дослідження щитоподібної залози

Оцінка фізикального обстеження починається із **зовнішнього огляду**. Зовнішній огляд дозволяє встановити характерні для порушення функції ЩЗ (тиреотоксикоз, гіпотиреоз) клінічні прояви. А саме, **вигляд хворого** – спокійне обличчя при еутиреоїдному стані, амімічне, одутле при гіпотиреозі, неспокійне, худорляве з широко розплющеними очима і переляканим поглядом – при тиреотоксикозі. При огляді пацієнта із загруднинним зобом іноді видно набухання підшкірних вен шиї, *синдром Бернара – Горнера* (птоз, міоз, енофтальм) при здавлюванні симпатичного стовбура.

Способи огляду щитоподібної залози

Слід попросити пацієнта стояти або сидіти, дивлячись уперед. М'язи шиї повинні бути розслаблені, а шия – злегка розігнута. Необхідно почати огляд

шиї на 2 см вище від ключиць, намагаючись побачити нижні краї ЩЗ між груднинно-ключично-соскоподібним м'язом. Потім варто оглянути перешийок залози (нижче від перснеподібного хряща). На завершення можна побачити верхні краї ЩЗ (поряд із виступаючим щитоподібним хрящем).

Попросіть хворого трохи закинути голову (розігнувши шию приблизно на 10°). При цьому низько розташована ЩЗ піднімається вгору, шкіра над нею натягується, і заліза найкраще візуалізується.

Огляд залози збоку дозволяє помітити можливі аномалії або випинання. На завершення потрібно оцінити стан вен шиї і зазначити всі можливі патологічні зміни.

При огляді ЩЗ можна визначити:

- розташування залози;
- її розміри;
- форму;
- симетричність;
- стан поверхні;
- ступінь рухливості залози при ковтанні.

Симптоми, які спостерігаються при захворюваннях щитоподібної залози

Симптом Мараньйона – це почервоніння (іноді зі сверблячкою) шкіри, розташованої безпосередньо над ЩЗ. Симптом спостерігається при ДТЗ.

Симптом Пембертона. Для перевірки цього симптому слід попросити пацієнта підняти руки над головою. Якщо протягом трьох хвилин нічого не відбувається, симптом вважається *негативним*. Навпаки, симптом вважається *позитивним*, якщо у хворого розвивається синюшне або рожеве забарвлення шиї та/або обличчя внаслідок венозного застою, відчуття тяжкості в голові, запаморочення або закладеність у вухах. Це зумовлено обструкцією верхньої порожнистої вени позаключичним зобом. Іншими словами, зоб закриває вхід у порожнину грудної клітки і перешкоджає венозному відтоку.

Пальпація щитоподібної залози виконується різними способами, включаючи пальпацію однією або двома руками з переднього чи заднього доступу. Більшість спеціалістів віддають *перевагу пальпації ЩЗ із переднього доступу*. Стоячи обличчям до хворого, пальпують кожну часточку залози великим і вказівним пальцями однієї руки або двома руками. Залозу можна пальпувати двома руками із *заднього доступу*. Лікар стає за спиною хворого та кладе кінчики другого і третього пальців обох рук на середню лінію шиї.

Вони повинні розташовуватися на ширину пальця (2 см) вище від вирізки груднини і на 1,5 см усередину від медіального краю груднинно-ключично-соскоподібного м'яза. Із цього положення спочатку намагаються визначити перешийок (нижче від перснеподібного хряща і вище від вирізки груднини), а потім пальпують частки ЩЗ.

Як і при візуальному огляді, невелике згинання і поворот шиї можуть сприяти виявленню інфільтрату, вузла або асиметрії залози. Наприклад, щоб краще пальпувати праву частку ЩЗ, слід попросити хворого зігнути голову і повернути її ліворуч. Протилежна дія виконується при пальпації лівої частки. І, нарешті, можна попросити пацієнта зробити кілька ковтальних рухів, одночасно пальпуючи залозу, яка рухається. Пальпувати нормальну ЩЗ не завжди вдається. ЩЗ масою 15-20 г (верхня межа норми) важко пальпується, а меншою масою (10-15 г) залоза зовсім не пальпується.

Проводячи пальпацію ЩЗ, слід звернути увагу на такі характеристики:

- розміри залози;
- характер збільшення ЩЗ (дифузне, вузлове або змішане);
- властивості поверхні – гладка або неоднорідна;
- консистенція (м'яко-еластична або щільна);
- рухливість;
- спаяність із навколишніми тканинами;
- відчуття пацієнта при проведенні пальпації.

Класифікація розмірів зоба (ВООЗ, 2001 р.)

0 ступінь – зоба немає. Нормальні розміри ЩЗ – пальпаторно кожна частка ЩЗ не перевищує розмір дистальної фаланги великого пальця обстежуваного.

I ступінь – ЩЗ не видно на око, але видима при ковтанні. Розміри кожної частки більші за дистальну фалангу великого пальця. При цьому пальпується один або декілька вузлів на тлі збільшеної залози.

II ступінь – зоб пальпується і видимий оком.

Перкусія щитоподібної залози. З її допомогою визначають межі і локалізацію залози. Найбільш інформативний цей метод обстеження в пацієнтів із загруднинним і внутрішньогрудним зобом.

Під час діагностики захворювань ЩЗ **аускультация** має обмежене значення. Аускультацию проводять над ділянкою ЩЗ фонендоскопом. Наявність шумів спостерігається при тиреотоксикозі, які зумовлені посиленням кровотоку. У хворих на тиреотоксикоз аускультативно вислуховується постійний шум на рівні верхнього полюса залози, що посилюється під час систоли. При здавлюванні збільшеною залозою трахеї аускультативно визначається свистячий звук.

2.3. Методи лабораторної та інструментальної діагностики

У складі патології ЩЗ є захворювання: з гіперфункцією (гіпертиреоз), недостатністю функції (гіпотиреоз), запаленням (тиреоїдит), збільшенням (зоб) і появою в ній злякисних новоутворень. Автоімунні ураження ЩЗ посідають особливе місце. Враховуючи високу поширеність захворювань ЩЗ, важливо-го значення набуває їх своєчасна і повноцінна діагностика.

На сьогодні оцінка функціонального статусу ЩЗ включає низку методів: клінічних, лабораторних та інструментальних (ультразвукових, радіологічних, патоморфологічних). **Лабораторні методи дослідження щитоподібної залози** поділяють на такі групи:

- **Маркери функціонального стану:**

ТТГ, загальний T_4 , вільний T_4 , загальний T_3 , вільний T_3

- **Маркери автоімунної патології:**

АТ-ТГ (антитіла до тиреоглобуліну), АТ-ТПО (антитіла до тиреопероксидази), АТ-ТТГ (антитіла до рецепторів тиреотропного гормону)

- **Маркери онкологічної патології:**

Тиреоглобулін (ТГ), кальцитонін (КТ)

При захворюваннях ЩЗ усі лабораторні дослідження поділяються на діагностичні тести різних рівнів:

- *діагностичні тести першого рівня* визначають рівень ТТГ, необхідний для диференціювання стану еутиреозу від гіпо- і гіпертиреозу;
- *діагностичні тести другого рівня* визначають рівень вільного T_4 , необхідний для підтвердження наявності гіпо- і гіпертиреозу;
- *діагностичні тести третього рівня* визначають рівень загально-го T_3 або вільного T_3 , необхідний тільки для діагностики рідкісного T_3 -тиреотоксикозу.

Ключовими гормональними маркерами захворювань щитоподібної залози є ТТГ, вільний T_4 і вільний T_3 . За допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА) визначається концентрація цих гормонів у сироватці крові. Рівень ТТГ у крові – стратегічний маркер функціонального стану ЩЗ.

Тиреотропний гормон (ТТГ) є гормоном, що синтезується клітинами передньої частки гіпофіза під впливом рилізінг-факторів гіпоталамуса. Його синтез регулюється під впливом системи зворотного зв'язку до рівня активних форм тиреоїдних гормонів.

Показаннями до призначення визначення в крові вмісту ТТГ є: скринінгове дослідження ТТГ (його рекомендується проводити не тільки у вагітних

і новонароджених, а в дорослих віком старше від 35 років (жінки) і 50 років (чоловіки) з інтервалом у 5 років); діагностика порушень функцій ЩЗ; підтвердження діагнозу й диференціювання форм центрального і периферичного гіпо- або гіпертиреозу; підозра на аутоімунний тиреоїдит та рак ЩЗ (у динаміці захворювання); скринінг вродженого гіпотиреозу.

Тироксин (T_4) синтезується А-клітинами ЩЗ із тирозину та атомів йоду. Лише незначна частина (0,03% T_4) перебуває у вільній формі, але саме він зумовлює біологічну активність гормону. Вміст у крові загального тироксину (T_4) у здорових осіб перебуває в діапазоні 64-146 нмоль/л. Концентрація вільного T_4 не залежить від концентрації зв'язувальних білків і становить 11-25 нмоль/л.

Показаннями до призначення визначення в крові вмісту тироксину T_4 є: діагностика гіпер- або гіпофункції ЩЗ; спостереження за станом хворого під час лікування.

Клінічне значення визначення рівня тироксину (T_4) в діагностиці захворювань ЩЗ: при гіпертиреозі концентрація вільного T_4 підвищена, концентрація ТТГ – знижена; при «ізолізованому» T_3 гіпертиреозі концентрація вільного T_4 може бути підвищена, а концентрація загального T_4 не перевищує норми; на початковій стадії гіпотиреозу концентрація вільного T_4 знижується раніше за концентрацію загального T_4 . Діагноз підтверджується при підвищенні концентрації ТТГ або позитивній відповіді на ТРГ-стимулюючий тест.

Трийодтиронін (T_3). Близько 80% загальної кількості T_3 утворюється в результаті дейодування T_4 в периферичних тканинах (печінці і нирках), а 20% секретується ЩЗ. Вміст вільного T_3 становить близько 0,3% від загального вмісту гормону в сироватці, як і у випадку вільного T_4 , вміст вільного T_3 не залежить від концентрації зв'язувальних білків. T_3 в основному пов'язаний із тироксинзв'язувальним глобуліном. Вміст у крові загального T_3 у здорових осіб перебуває в діапазоні 1,8-2,8 нмоль/л. Концентрація вільного T_3 не залежить від концентрації зв'язувальних білків і становить 4,49-9,3 нмоль/л.

Маркери аутоімунних патологій – тиреоїд-специфічні антитіла. Більшість гіпер- і гіпофункцій ЩЗ є аутоімунними захворюваннями. Найбільш відомими компонентами ЩЗ є тиреоглобулін (ТГ), фермент тиреоїдна пероксидаза (ТПО) і рецептори до ТТГ, у яких відбуваються подібні імунні реакції та виробляються антитіла.

АТ-ТГ – це антитіла до ТГ – попередника гормонів ЩЗ (T_3 , T_4). Антитіла пов'язують тиреоглобулін, порушуючи синтез гормонів і викликаючи тим самим гіпотиреоз. Визначення антитіл до ТГ проводиться для оцінки виразності аутоімунних реакцій при захворюваннях ЩЗ. Антитіла до ТГ є маркером аутоімунного хронічного тиреоїдиту (хвороба Хашимото), хвороби Грейвса та

ідіопатичної мікседеми. Антитіла до тиреоглобуліну виявляються у хворих на рак ЩЗ за наявності регіонарних метастазів.

Антитіла до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО). Тиреоїдна пероксидаза – це білок, який відіграє важливу роль у процесі йодування гормонів T_3 , T_4 та є основним компонентом тиреоїдного мікросомального антигена. За допомогою тиреопероксидази і перекису водню йодид повинен бути окислений до активної форми для подальшого використання для синтезу тиреоїдних гормонів. Активований таким чином йодид (J^+) здатний йодувати молекулу тирозину з утворенням монойодтирозину або дийодтирозину. Інгібування специфічними автоантитілами (анти-ТПО) активності пероксидази знижує синтез тиреоїдних гормонів і, таким чином, призводить до гіпотиреозу.

Показаннями до призначення визначення в крові вмісту АТ-ТПО та АТ-ТГ є: хронічний тиреоїдит (типу Хашимото); гіпертиреоз у новонароджених; гіпертиреоз (базедова хвороба).

Антитіла до рецепторів ТТГ. Антитіла до рецепторів ТТГ відіграють помітну роль у патогенезі аутоімунних запальних процесів у ЩЗ і можуть безпосередньо стимулювати її функцію або блокувати біологічні ефекти ТТГ. Тест визначення АТ-рТТГ має високу специфічність (97-100%).

Основні показання для визначення рівня АТ-рТТГ: диференційна діагностика причин тиреотоксикозу; тиреотоксикоз у вагітних; у жінок із ремісією гіпертиреозу, які планують вагітність; неонатальний гіпертиреоз; для вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів із гіпертиреозом; для прогнозування строків і тривалості консервативної терапії.

Це дослідження незамінне при прогнозуванні перебігу захворювання та вибору оптимальної тактики лікування. Так, при проведенні консервативної терапії тиреотоксикозу в пацієнтів контроль АТ-рТТГ дозволяє визначити ймовірність настання ремісії або рецидиву. Ризик рецидиву зростає при підвищеному рівні даних антитіл. Особливе значення має підвищення рівня АТ-рТТГ у III триместрі вагітних із гіпертиреозом, тому що ці антитіла можуть проникати через фетоплацентарний бар'єр, впливаючи на плід, сприяти розвитку пренатального та неонатального гіпотиреозу. Дослідження титрів АТ-рТТГ у новонароджених використовується для диференційної діагностики імунного неонатального гіпотиреозу з іншими формами цього захворювання.

Маркери онкологічної патології. Тиреоглобулін (ТГ). Тиреоглобулін – це білковий субстрат при утворенні гормонів. Визначення рівня ТГ дуже важливе для моніторингу лікування диференційованого раку ЩЗ – його вміст при рецидиві та метастазуванні підвищується. Після тотальної тиреоїдектомії вміст ТГ у сироватці крові різко знижений і становить менше 5 нг/мл. Підви-

щення в післяопераційному періоді рівня ТГ у сироватці крові вище 10 нг/мл свідчить про рецидив або появу метастазів раку ЩЗ.

Кальцитонін. Для діагностики медулярного раку ЩЗ виняткове значення має визначення кальцитоніну. Визначення кальцитоніну застосовується як скринінговий тест у членів сім'ї, хворих на цей вид раку (20% випадків цієї форми раку мають сімейний характер). Зміни рівня кальцитоніну у хворих на медулярний рак ЩЗ може свідчити про нерадикальність операції або наявність віддалених метастазів чи рецидив захворювання після операції.

Маркером йододефіцитних станів є **оцінка кількості йоду**, що виділяється із сечею (йодурія) – визначається медіана екскреції йоду. Даний метод рекомендований тільки для характеристики секреції йоду в епідеміологічних дослідженнях.

Інструментальні методи. До інструментальних методів обстеження хворих із патологією ЩЗ належать ультразвукове дослідження (УЗД), сцинтиграфія, пункційна біопсія, рентгенологічне дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, ларингоскопія. Далі ми більш детально зупинимось на характеристиках кожного із цих методів дослідження.

УЗД щитоподібної залози. Основний інструментальний метод безпечний і неінвазивний, що дозволяє з великою точністю визначити розміри щитоподібної залози, провести розрахунки її об'єму, маси та ступеня кровопостачання. Також встановлюється наявність вузлів і кістозного ураження. Застосовується не тільки для оцінки поширеності зоба в популяції, але й для спостереження за динамікою лікування або профілактики.

Методика УЗД. Під час проведення УЗД щитоподібної залози пацієнт лежить на кушетці із злегка відкинутою назад головою. На оголену ділянку шиї наноситься гель, сканування проводиться ультразвуковим датчиком при мінімальному тиску на шкіру. УЗД щитоподібної залози не викликає болісних відчуттів, може проводитися багаторазово.

Але за допомогою тільки самого УЗД неможливо встановити морфологічну структуру виявлених змін. Важливим питанням, на яке дає відповідь УЗД, є оцінка об'єму щитоподібної залози. Найбільш поширеною методикою УЗД визначення об'єму щитоподібної залози є **методика Бруна** (1981). Оцінка об'єму часток здійснюється за формулою розрахунку об'єму еліпсоїда, при цьому об'єм кожної частки підраховується шляхом множення товщини (Т), ширини (Ш) і довжини (Д) з коефіцієнтом корекції (0,479): Об'єм = [(Т1 * Ш1 * Д1) + (Т2 * Ш2 * Д2)] * 0,479.

Згідно з міжнародними нормативами, у дорослих зоб діагностується, якщо об'єм ЩЗ у жінок перевищує 18 см³, а в чоловіків – 25 см³.

При оцінці УЗД щитоподібної залози стоїть кілька основних завдань:

- оцінка розташування залози (типове, низьке, аберантне – тобто патологічне – наприклад, у корені язика);
- оцінка будови залози;
- оцінка контурів залози (чіткі, нечіткі; нечіткі контури характерні для запальних захворювань або для пухлинного процесу);
- оцінка розмірів залози;
- оцінка структури залози (у нормі – однорідна, має характерну зернистість, при запальних процесах стає помірно або виражено неоднорідною);
- оцінка ехогенності ЩЗ (ехогенність – це «колір» тканини щитоподібної залози на екрані УЗД-апарата);
- опис наявних у щитоподібній залозі вогнищевих утворень (вузлів, кальцинатів або кіст);
- опис будови регіонарних шийних лімфовузлів.

Рентгенологічне дослідження. Рентген шії та органів грудної клітки дозволяє діагностувати симптоми здавлення чи зміщення трахеї і стравоходу при загруднинному зобі або підтвердити чи виключити наявність метастазів у легені.

Комп'ютерна томографія (КТ) – метод, що поєднує в собі переваги УЗД і звичайного рентгена. Застосовується рідше за інші через високу вартість устаткування і самої процедури.

Сцинтиграфія. Основною перевагою сцинтиграфії є можливість оцінки функціональної активності різних ділянок тканини щитоподібної залози. В основі методу лежить принцип нерівномірного накопичення ізотопів у функціонуючих і нефункціонуючих ділянках ЩЗ. За характером накопичення радіофармпрепарату виділяють «гарячі», «теплі» і «холодні» типи вузлів. «Гарячий» або автономно функціонуючий вузол діагностується, коли він накопичує радіофармпрепарат більше, ніж нормальна тканина. «Теплі» вузли мають такий самий рівень накопичення ізотопу, як і оточуюча тканина. Такі вузли мають нормальну або помірно підвищену функцію. «Холодні» вузли визначаються як дефект накопичення ізотопу. Як правило, мають понижену активність.

Радіоізотопне сканування є найбільш чутливим методом для діагностики загруднинного зоба, аномалії розвитку щитоподібної залози і метастазів високодиференційованих карцином. Вибір ізотопу залежить від кількох факторів: ^{99m}Tc-пертехнетат, найбільш поширений і вживаний ізотоп, із коротким періодом напіврозпаду (6 год), який, подібно йоду, активно накопичується в щитоподібній залозі, але на відміну від нього не піддається органіфікації і

дає можливість оцінити динаміку кровотоку через залозу та швидкість акумуляції ізотопу. Однак не дозволяється використовувати препарат для виявлення загруднинного зоба, аномалії розвитку ЩЗ і метастазів раку. Із цією метою використовують ізотопи йоду. На сьогодні ^{131}I через відносно велике променеве навантаження застосовують дуже рідко і тільки для виявлення метастазів раку щитоподібної залози.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) дозволяє отримати зображення ЩЗ без променевого навантаження і контрастних речовин, але за інформативністю порівняно з УЗД не є основним методом діагностики. В основному призначається при загруднинному зобі. Крім того, МРТ використовується для діагностики й оцінки ефективності лікування ендокринної офтальмопатії.

Біопсія. Тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії належить провідна роль у морфологічній діагностиці захворювань щитоподібної залози. Процедура не має серйозних ускладнень. Відзначаються лише поодинокі випадки гематом, і описані поодинокі спостереження проколу трахеї.

Принцип проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії. У 2017 році розроблена стандартизована шкала оцінки змін ЩЗ (шкала ACR TIRADS), рекомендації для виконання тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) та повторних досліджень. Класифікація TIRADS розроблена American College of Radiology (ACR) і використовується для подальшого визначення тактики ведення пацієнтів, у яких виявили вузлові зміни ЩЗ. За результатами ТАПБ вузла щитоподібної залози цитологічний висновок може бути таким:

- TIRADS 1 – нормальна ЩЗ.
- TIRADS 2 – доброякісні зміни ЩЗ.
- TIRADS 3 – ймовірно доброякісні зміни ЩЗ.
- TIRADS 4 – підозрілі на злоякісні зміни ЩЗ. Дана група класифікується на 4a, 4b, 4c залежно від збільшення ризику злоякісності.
- TIRADS 5 – найімовірніше злоякісні зміни ЩЗ (понад 80% ймовірність злоякісності).
- TIRADS 6 – попередня біопсія довела злоякісність.

Ларингоскопія. За допомогою ларингоскопа оцінюється порушення обсягу руху голосових зв'язок через пухлини. Проводиться здебільшого перед операцією з видалення ракової пухлини щитоподібної залози. Це дозволяє знизити ймовірність ускладнень на голосові зв'язки після операції.

Класифікація захворювань щитоподібної залози (Міжнародна класифікація хвороб десятого перегляду (МКХ-10))

(E00-E07) Хвороби щитоподібної залози

- (E00) Вроджений синдром йодної недостатності
 - (E00.0) Вроджений синдром йодної недостатності, неврологічний тип
 - (E00.1) Вроджений синдром йодної недостатності, мікседематозний тип
 - (E00.2) Вроджений синдром йодної недостатності, змішаний тип
 - (E00.9) Вроджений синдром йодної недостатності, неуточнений
- (E01) Хвороби ЩЗ та близькі стани, пов'язані з йодною недостатністю
 - (E01.0) Дифузний (ендемичний) зоб унаслідок йодної недостатності
 - (E01.1) Багатовузликівий (ендемичний) зоб унаслідок йодної недостатності
 - (E01.2) Зоб (ендемичний) унаслідок йодної недостатності, неуточнений
 - (E01.8) Інші порушення щитоподібної залози та близькі стани, пов'язані з йодною недостатністю
- (E02) Субклінічний гіпотиреоз унаслідок йодної недостатності
- (E03) Інші форми гіпотиреозу
 - (E03.0) Вроджений гіпотиреоз із дифузним зобом
 - (E03.1) Вроджений гіпотиреоз без зоба
 - (E03.2) Гіпотиреоз, викликаний медикаментами та іншими екзогенними речовинами
 - (E03.3) Постінфекційний гіпотиреоз
 - (E03.4) Атрофія ЩЗ, (набута)
 - (E03.5) Мікседематозна кома
 - (E03.8) Інший уточнений гіпотиреоз
 - (E03.9) Гіпотиреоз, неуточнений
- (E04) Інші різновиди нетоксичного зоба
 - (E04.0) Нетоксичний дифузний зоб
 - (E04.1) Нетоксичний одиничний тиреоїдний вузлик
 - (E04.2) Нетоксичний багатовузликівий зоб
 - (E04.8) Інший уточнений нетоксичний зоб
 - (E04.9) Нетоксичний зоб, неуточнений
- (E05) Тиреотоксикоз (гіпертиреоз)
 - (E05.0) Тиреотоксикоз із дифузним зобом
 - (E05.1) Тиреотоксикоз із токсичним одиничним тиреоїдним вузлом
 - (E05.2) Тиреотоксикоз із токсичним багатовузликівим зобом
 - (E05.3) Тиреотоксикоз, пов'язаний з ектопічною тиреоїдною тканиною
 - (E05.4) Тиреотоксикоз штучний

- (E05.5) Тиреотоксичний криз чи пароксизм
- (E05.8) Інший тиреотоксикоз
- (E05.9) Тиреотоксикоз, неуточнений
- (E06) Тиреоїдит
- (E06.0) Гострий тиреоїдит
- (E06.1) Підгострий тиреоїдит
- (E06.2) Хронічний тиреоїдит із транзиторним тиреотоксикозом
- (E06.3) Автоімунний тиреоїдит
- (E06.4) Тиреоїдит, викликаний лікарським препаратом
- (E06.5) Інший хронічний тиреоїдит
- (E06.9) Тиреоїдит, неуточнений
- (E07) Інші розлади ЩЗ
- (E07.0) Гіперсекреція кальцитоніну
- (E07.1) Дисгормонально-генетичний зоб
- (E07.8) Інші уточнені порушення ЩЗ
- (E07.9) Порушення ЩЗ, неуточнене

Значення йоду для організму

Цикл йоду в природі. Основним резервуаром йоду в природі є Світовий океан. У процесі еволюції Землі значну кількість йоду було змито з поверхні ґрунту льодовиками, снігом, дощем і унесено вітром та річками в море. З океану сполуки йоду, розчинені в морській воді, потрапляли в атмосферу і переносилися вітрами назад на землю. Проте повернення йоду відбувалося повільно і у відносно малій, порівняно з втратами, кількості. Мабуть, ці процеси призвели до перерозподілу йоду в природі. На сьогодні йодний дефіцит характерний для всіх височин, де спостерігається часте випадання дощів зі стоком води в річки. Однак дефіцит йоду також спостерігається і в областях, розташованих нижче від рівня моря. Крім цього, і тип, і структура ґрунту впливають на вміст у ньому йоду. Максимальна кількість йоду міститься в чорнозёмних ґрунтах, мінімальна – у підзолистих. Концентрація йоду в місцевій питній воді відображає концентрацію йоду в ґрунті. *Зазвичай у йододефіцитних регіонах концентрація йоду у воді становить менше 2 мкг/л.* Однак вода, як правило, не є основним джерелом надходження йоду в організм людини. Більша частина цього мікроелемента *надходить з їжею.* Найбільш висока концентрація йоду, близько 800-1000 мкг/кг, спостерігається в морепродуктах, особливо багаті на йод морські водорості, гребінці, трепанги. Велика кількість йоду міститься в риб'ячому жирі. Овочі, фрукти, злакові

рослини не мають здатності концентрувати йод, як це роблять представники морської флори і фауни, тому вміст йоду в них повністю залежить від мікроелементного складу ґрунту. Таким чином, вміст йоду в рослинах, вирощених на ґрунті, збідненому йодом, також знижено та часто не перевищує 10 мкг/кг порівняно з 1000 мкг/кг сухої ваги в рослинах, вирощених на ґрунті з достатнім вмістом йоду. Тому люди, що живуть в основному за рахунок натурального і напівнатурального господарства, практично постійно відчувають дефіцит йоду і страждають від йододефіцитних захворювань. Для утворення необхідної кількості гормонів потрібне і достатнє надходження йоду в організм. Щоденна потреба в йоді залежить від віку та фізіологічного стану. *Норми споживання йоду (ВООЗ, 2007), мкг/добу:* діти дошкільного віку (від 0 до 59 місяців) – 90, діти шкільного віку (від 6 до 12 років) – 120, дорослі та діти, старші від 12 років, – 150, вагітні і жінки в період грудного вигодовування – 250.

Протягом життя людина споживає всього 3-5 грамів йоду (приблизно одна чайна ложка). *Підвищена потреба в йоді в період вагітності зумовлена* такими основними факторами:

1) збільшеною потребою в тироксині (T_4) для підтримки нормального метаболізму організму матері;

2) наявністю перенесення T_4 і йоду від матері до плода і, можливо, підвищеними втратами йоду в період вагітності за рахунок збільшеного ниркового кліренсу.

За рахунок дії цих факторів потреба організму вагітної жінки в йоді збільшується на 100-150 мкг/добу. Таким чином, оптимальна потреба в йоді *в період вагітності становить від 250 до 300 мкг на добу*. Потреба в йоді також підвищується до 250-350 мкг/добу в жінок у період грудного вигодовування за рахунок щоденних втрат йоду з молоком, які становлять від 75 до 200 мкг. Експертами ВООЗ уперше були встановлені рівні споживання йоду, понад які не слід очікувати додаткового позитивного впливу на функціональний стан ЩЗ – *верхня межа безпечного рівня споживання йоду становить 1000 мкг/добу*.

Рівень споживання йоду, понад якого не очікується додаткового позитивного впливу на здоров'я (ВООЗ, 2005), мкг/добу: діти віком до 24 місяців – понад 180, діти, старші від 24 місяців, підлітки, дорослі особи – не встановлено, вагітні жінки – понад 500, жінки, які годують груддю, – понад 500.

Можна відшкодувати добову потребу в йоді за рахунок включення в раціон харчових продуктів, мкг йоду на 100 грамів продукту: морепродукти після кулінарної обробки – 5-400, прісноводна риба (сира) – 243, прісноводна риба (приготована) – 74, оселедець свіжий – 66, оселедець у соусі – 6, креветки свіжі – 190, креветки смажені – 11, макрель свіжа – 100, сирі устриці –

60, устричні консерви – 5, форель – 3,5, молочні продукти – 4-11, м'ясо – 3, курячі яйця – 10, хліб – 6-9, картопля – 4, зелень – 6-15, овочі – 1-10, фельд-салат – до 60.

Соціальна значущість і актуальність проблеми йододефіцитних захворювань

Дефіцит йоду в навколишньому середовищі і зумовлені ним захворювання формують широкий спектр медико-соціальних проблем в усьому світі у зв'язку з високою поширеністю й серйозними клінічними наслідками. Понад 2 млрд жителів Землі проживають на територіях, збіднених вмістом йоду, 740 млн осіб мають збільшення ЩЗ (ендемичний зоб), 43 млн страждають на розумову відсталість, що розвинулася в результаті йодної недостатності. Дослідження останніх років показали, що в осіб, народжених в умовах йодного дефіциту, коефіцієнт інтелектуального розвитку (IQ) на 10-15 пунктів нижчий, ніж в їх однолітків із йодобезпечних районів. Про кретинізм, після проведення широкомасштабних заходів щодо усунення йодного дефіциту, стали забувати. Зоб – найбільш очевидний прояв йодної недостатності. Водночас дефіцит йоду в організмі призводить до формування захворювань не тільки з явними клінічними проявами. Деякі ефекти йодної недостатності важко розпізнати. *Проявами йодного дефіциту є* розумова відсталість, жіноче безпліддя, порушення репродуктивної функції тощо. На думку експертів ВООЗ, подолання йодного дефіциту стане такою самою перемогою охорони здоров'я, як усунення натуральної віспи та поліомієліту. Світове співтовариство ставить за мету викоринити йододефіцитні захворювання в глобальному масштабі.

2.4. Йододефіцитні захворювання

Йододефіцитні захворювання, за визначенням ВООЗ (2001), складаються з патологічних станів, що розвиваються в результаті йодного дефіциту та можуть бути попереджені при нормалізації споживання йоду. Щоденна потреба людини в цьому мікроелементі залежить від віку та фізіологічного стану. Чимало досліджень щодо вмісту йоду в харчових раціонах, при яких не відбувався розвиток зоба, дали змогу встановити нормативи його споживання. Недостатнє надходження йоду в організм призводить до розгортання ланцюга послідовних пристосувальних процесів, спрямованих на підтримання нормального синтезу і секреції гормонів ЩЗ. Якщо дефіцит йоду зберігається протягом тривалого часу, відбувається зрив механізмів адаптації з подальшим розвитком йододефіцитної патології. Термін «*йододефіцитні захворювання*» був введений ВООЗ у 1983 р., тим самим було підкреслено,

що захворювання ЩЗ є далеко не єдиним і не найбільш важким наслідком йодної недостатності.

Спектр проявів, асоційованих із дефіцитом йоду (ВООЗ, 2001):

1. Внутрішньоутробний період: аборти, мертвонародження, вроджені аномалії, підвищення перинатальної смертності, підвищення дитячої смертності, неврологічний кретинізм: розумова відсталість, глухонімота, косоокість; мікседематозний кретинізм (гіпотиреоз, карликовість): розумова відсталість, низькорослість, гіпотиреоз; психомоторні порушення.

2. Новонароджені: неонатальний гіпотиреоз.

3. Діти і підлітки: порушення розумового та фізичного розвитку, ендемічний зоб, гіпотиреоз.

4. Дорослі: зоб, гіпотиреоз, порушення когнітивної функції, підвищення поглинання радіоактивного йоду, репродуктивні порушення, ризик народження дитини з кретинізмом.

Існує чимало захворювань, які становлять серйозну небезпеку для здоров'я мільйонів людей, що проживають у йододефіцитних районах. Очевидно, що найбільш несприятливі наслідки виникають на ранніх етапах становлення організму, починаючи від внутрішньоутробного періоду і завершуючи віком статевого дозрівання. Йододефіцитний зоб часто перебігає з явищами *гіпотиреозу*. Дефіцит тиреоїдних гормонів унаслідок дефіциту йоду в плоді та ранньому дитячому віці може призвести до незворотного зниження розумового розвитку, аж до кретинізму. Від дефіциту йоду страждає не тільки мозок дитини, але і його слух, зорова пам'ять і мова.

Йододефіцитні захворювання включають патологічні стани, пов'язані з порушенням функції ЩЗ, зумовленим зниженням споживання йоду. Найбільш часто в цій групі захворювань трапляється *ендемічний зоб*, або збільшення ЩЗ, яке розвивається внаслідок йодної недостатності в осіб, які проживають у йододефіцитних регіонах.

Під терміном «зоб» слід розуміти патологічне збільшення ЩЗ без уточнення її функціонального стану

- *Дифузний зоб* – дифузне збільшення ЩЗ без порушення її функції.
- *Вузловий/багатовузловий зоб* – збільшення ЩЗ за рахунок вузлів.
- *Дифузно-вузловий зоб* – поєднання дифузного збільшення ЩЗ із вузлами ЩЗ.

Найбільш явним проявом йодного дефіциту та недостатнього надходження йоду в організм є дифузний зоб.

2.4.1. Дифузний еутиреоїдний зоб

Дифузний еутиреоїдний зоб – це збільшення ЩЗ, зумовлене дефіцитом йоду, у частини населення, що проживає в певному регіоні. Це найпоширеніше захворювання, частота якого в минулому розглядалася як основний маркер напруги йодного дефіциту. Патогенез збільшення ЩЗ унаслідок йодного дефіциту досить складний. Збільшення ЩЗ при йодному дефіциті є компенсаторною реакцією для забезпечення синтезу достатньої кількості тиреоїдних гормонів в умовах нестачі «будівельного матеріалу» – йоду. Збільшення ЩЗ пояснюється її компенсаторною гіперплазією у відповідь на низьке надходження йоду в організм, недостатнє для нормальної секреції тиреоїдних гормонів. У відповідь на зниження рівня тиреоїдних гормонів у крові спостерігається підвищення секреції ТТГ, яке є причиною спочатку дифузної гіперплазії залози, а потім і розвитку вузлових форм зоба. В умовах важкого йодного дефіциту зоб може досягати гігантських розмірів.

Ендемічний зоб поширений у гірських і деяких рівнинних районах України (Карпати). Поширеність зобної ендемії визначається за низкою показників: 1) співвідношення чоловіків і жінок, хворих на зоб (показник Ленца-Бауера; чим він ближчий до одиниці, тим важча ендемія); 2) переважання вузлових форм зоба над іншими його формами; 3) наявність кретинізму; 4) зоб у тварин; 5) кількість осіб із гіперплазією ЩЗ.

Ендемія вважається важкою, якщо частота ураження населення вища за 60%, індекс Ленца-Бауера 1/3-1/1, а частота вузлових зобів вища за 15%, трапляються випадки кретинізму.

При **легкій ендемії** частота ураження населення вища за 10%, індекс Ленца-Бауера 1/6, вузлові форми трапляються в 5% випадків.

2.4.2. Вузловий та багатовузловий еутиреоїдний зоб

Вузловий зоб – збірне клінічне поняття, яке об'єднує всі пальповані вогнищеві утворення в ЩЗ, що мають різні морфологічні характеристики. Іншими словами, йдеться про попередній діагноз, який, по суті, лише констатує наявність у ЩЗ якогось утворення. Цими утвореннями можуть бути: вузлові утворення; пухлини ЩЗ (доброякісні та злоякісні). Згідно з клінічними рекомендаціями більшості ендокринологічних і тиреоїдологічних асоціацій, *клінічне значення мають вузлові утворення, які доступні пальпації та/або перевищують у діаметрі 1 см за даними УЗД щитоподібної залози*. Поглиблене обстеження пацієнтів (насамперед за допомогою УЗД), у яких у ЩЗ

не пальпуються вузлові утворення, з метою їх цілеспрямованого пошуку, не показано. У зв'язку з тим, що йодний дефіцит призводить до гіперстимуляції всієї ЩЗ, процес вузлоутворення, як правило, не обмежується однією ділянкою або часткою, у результаті утворюється багатовузловий зоб.

Діагностика йододефіцитних станів

1. Пальпація є основним методом дослідження структури ЩЗ. Усі інші методи дослідження структури і функції ЩЗ повинні проводитися тільки за спеціальними показаннями. Якщо на підставі пальпації лікар робить висновок про наявність у пацієнта збільшення ЩЗ або пальпує в ній вузлові утворення, пацієнту показано ультразвукове дослідження ЩЗ.

2. УЗД щитоподібної залози дозволяє визначити її об'єм, оцінити структуру тканини, виявити і визначити розміри вузлових утворень.

3. Визначення гормонального фону – ТТГ і T_4 у крові (за показаннями). У разі потреби визначення рівня АТ до ТПО.

4. Пункційна біопсія утворення – у разі наявності вузла в ЩЗ. Проводять диференційну діагностику з пухлинами ЩЗ та автоімунним тиреоїдитом.

5. Дослідження екскреції йоду із сечею (йодурії) – показник оцінки йодного дефіциту в популяції, у нормі вона становить понад 100 мкг/л.

6. Визначення рівня тиреоглобуліну в плазмі крові – обернено пропорційний йодній забезпеченості організму, медіана концентрації його рівня повинна бути менше 19 нг/мл.

Лікування йододефіцитних захворювань

За наявності в пацієнта збільшення ЩЗ необхідні терапевтичні заходи. Використання таблетованих препаратів йоду гарантує регулярне надходження певної дози мікроелемента в організм. На тлі лікування йодом відбувається зменшення і нормалізація розмірів ЩЗ. До таких препаратів відносяться *препарати калію йодиду* в дозах по 100 і 200 мкг. У разі потреби в лікуванні можуть бути використані препарати, що містять гормони ЩЗ.

Дифузний еутиреоїдний зоб. На першому етапі лікування переважній більшості дітей, підлітків показано призначення йоду в дозі 100-200 мкг на день, дорослим – 200-400 мкг на добу, що приводить до досить швидкого пригнічення гіпертрофічного компонента зоба (збільшення розмірів тиреоцитів).

Переваги терапії йодом: етіотропний характер лікування, безпека, відсутність потреби в підборі дози та проведенні частих гормональних досліджень.

Добре себе зарекомендувала в клінічних дослідженнях **комбінована терапія препаратами йоду і левотироксину натрію** (200 мкг йоду і 100-150 мкг тироксину). Основна перевага комбінованої терапії – швидке досягнення зменшення об'єму ЩЗ за рахунок тироксину і відсутність феномена відміни препарату (рецидив зоба) за рахунок йоду, який запобігає зниженню інтратиреоїдного вмісту йоду, що виникає при монотерапії тироксином. Рівень ТТГ необхідно підтримувати в межах 0,1-0,4 мкОД/мл.

Вузловий/багатовузловий еутиреоїдний зоб. Динамічне спостереження – найбільш поширений підхід з огляду на відсутність інших ефективних і безпечних методів. Динамічне спостереження полягає в періодичному (1 раз на 1-2 роки) УЗД щитоподібної залози та визначенні рівня ТТГ і кальцитоніну крові.

Тонкогolgкова аспіраційна біопсія ЩЗ не є методом динамічного спостереження доброякісних утворень ЩЗ. **Показаннями до оперативного лікування при доброякісному укладенні ТАПБ є:** синдром компресії трахеї, встановлений на підставі комп'ютерної томографії; функціональна автономія з маніфестним або субклінічним тиреотоксикозом у разі неможливості лікування радіоактивним йодом; косметичний дефект, який не задовільняє пацієнта.

Медикаментозне лікування вузлового зоба здійснюється йодидами для усунення йодної недостатності, призначаються 200 мкг на добу постійно. Також використовується L-тироксин для лікування гіпотиреозу та зупинення подальшого росту вузлів. При рівні ТТГ більше ніж 1 мкОД/мл доза тироксину становить 75-100 мкг на добу протягом пів року. Далі спостерігають за станом пацієнта. Якщо відсутні ознаки тиреотоксикозу, а вузли не збільшуються, то лікування тироксином продовжують, контролюють вміст рівня ТТГ. Якщо його рівень сягне 0,1 мкОД/мл, то терапію тироксином скасовують на декілька місяців.

Протипоказання для призначення тироксину: довготривалий багатовузловий зоб, наявність кістоподібної дегенерації вузла, якщо при багатовузловому зобі є хоча б один вузол діаметром понад 30 мм, ІХС, серцева недостатність, порушення ритму серця.

Профілактика йододефіцитних захворювань

Україна, як і більшість країн континентальної Європи, є регіоном йодного дефіциту. На думку фахівців, надходження йоду в організм за добу в Україні не перевищує 40-80 мкг, що приблизно у 2-3 рази менше за добову потребу. Недостатнє споживання йоду створює серйозну загрозу здоров'ю населення і потребує проведення заходів масової, групової та індивідуальної йодної про-

філактики. Здійснення профілактики – є значно ефективнішим, ніж лікування наслідків йодного дефіциту, тим більше, що деякі з них (розумова відсталість, кретинізм) практично незворотні.

1. Масова йодна профілактика є найбільш ефективним методом профілактики, котрий полягає в додаванні солей йоду в продукти масового споживання (сіль, вода, хліб, молочні продукти та ін.), що забезпечує адекватне надходження йоду в організм. Середнє споживання солі з приготовленою вдома їжею становить 5-6 г на день (ще 5-6 г солі потрапляє в організм із готовими продуктами). При середньому вмісті 40 мкг йоду в 1 г солі (5-6 г солі) можуть, теоретично, забезпечити від 200 до 240 мкг йоду на день. На практиці ж втрати йоду при зберіганні та термічній обробці їжі становлять близько 40%. Таким чином, надходження йоду з харчуванням, за рахунок використання йодованої солі, може становити від 120 до 140 мкг. Особи, яким рекомендовано обмежене споживання солі за медичними показаннями, можуть використовувати йодовану сіль із пониженим вмістом натрію.

2. Групова йодна профілактика включає в себе використання спеціальних препаратів, що містять *калію йодид* (у таблетках по 50-300 мкг), певними групами людей із найбільшим ризиком розвитку йододефіцитних захворювань (діти і підлітки, вагітні та жінки).

3. Індивідуальна йодна профілактика передбачає використання препаратів, що містять йод, в індивідуальному порядку. Згідно з рекомендацією ВООЗ, усім людям, які проживають у йододефіцитних регіонах, показаний додатковий прийом йоду.

Слід зазначити, що використання біологічно активних добавок до їжі, що містять нестандартизовану дозу йоду, не може бути рекомендовано як групова та індивідуальна йодна профілактика, особливо в осіб із підвищеним ризиком розвитку йододефіцитної патології.

2.5. Гіпотиреоз

Гіпотиреоз – клінічний синдром, викликаний стійким дефіцитом гормонів ЩЗ або зниженням їхнього біологічного ефекту на тканинному рівні.

Етіологія

Первинний гіпотиреоз :

1. Руйнування або недолік функціонально активної тканини ЩЗ:

- хронічний аутоімунний тиреоїдит;
- оперативне видалення ЩЗ;

- терапія радіоактивним I-131;
- транзиторний гіпотиреоз при підгострому, післяпологовому і «безболітовому» тиреоїдиті;
- агенезія і дисгенезія ЩЗ.

2. Порушення синтезу тиреоїдних гормонів:

- вроджені дефекти біосинтезу тиреоїдних гормонів;
- важкий дефіцит або надлишок йоду;
- медикаментозні і токсичні впливи (тиреостатичні препарати, літій, калію перхлорат).

Центральний гіпотиреоз (гіпоталамо-гіпофізарний, вторинний і третинний)

1. Руйнування або дефіцит клітин, що продукують ТТГ та/або тироліберин:

- пухлини гіпоталамо-гіпофізарної ділянки;
- травматичне або променеве пошкодження;
- судинні порушення;
- інфекційні та інфільтративні процеси;
- хронічний лімфоцитарний гіпофізит;
- вроджені порушення (гіоплазія гіпофіза).

2. Порушення синтезу ТТГ та/або тироліберину:

- мутації, що зачіпають синтез рецептора тироліберину, β -субодиниці ТТГ;
- фармакологічні та токсичні дії.

Тканинний гіпотиреоз (транспортний, периферичний)

- Генералізована резистентність до гормонів ЩЗ
- Часткова (гіпофізарна) резистентність до тиреоїдних гормонів
- Інактивація циркулюючих T_3 , T_4 або ТТГ.

У 95% хворих спостерігається первинний гіпотиреоз, у 5% випадків – інші форми гіпотиреозу. Периферична форма гіпотиреозу найменш вивчена і важко піддається лікуванню.

Патогенез

При дефіциті тиреоїдних гормонів, необхідних для нормального функціонування практично кожної клітини, розвиваються важкі зміни всіх, без винятку, органів і систем. При важкому гіпотиреозі розвивається **муцинозний набряк (мікседема)** унаслідок надмірного накопичення в інтерстиціальних тканинах гіалуронової кислоти та інших глікозаміногліканів, які через гідро-

фільність затримують надлишок води. Акумуляція глікозаміногліканів, найімовірніше, зумовлена випаданням інгібування ефектів тиреоїдних гормонів на синтез фібробластами гіалуронової кислоти, фібронектину та інших структур колагену.

Обмін речовин. При гіпотиреозі відбувається зниження споживання кисню тканинами, зниження витрачання енергії та утилізації енергетичних субстратів. **Рівень основного обміну** може знижуватися на 35-40%. Усе це в поєднанні зі зниженням апетиту може призвести до помірного набирання ваги. При гіпотиреозі відбувається **зниження синтезу і метаболізму білка**, при цьому в більшості пацієнтів відзначається позитивний азотистий баланс і підвищення вмісту сироваткового альбуміну. Спостерігається також **зниження кишкової абсорбції глюкози**, яке зумовлює низький глікемічний пік при проведенні глюкозотолерантного тесту.

Нервова система. У пацієнтів із довготривалим важким гіпотиреозом були виявлені атрофія нейронів, гліоз, фокуси дегенерації, а також скупчення муцинозного матеріалу та круглих глікогенових тілець. При гіпотиреозі спостерігають порушення обміну й продукції медіаторів. Депресію, що розвивається як при субклінічному, так і при маніфестному гіпотиреозі, пов'язують зі зниженням активності в ЦНС 5-гідрокситриптаміну.

Опорно-рухова система. Зміни характеризуються уповільненням кісткового ремоделювання, наявністю гіпотиреоїдної рабдоміопатії, генералізованої гіпертрофії скелетної мускулатури, що поєднується з помірною м'язовою слабкістю і повільністю в рухах.

Серцево-судинна система. Тиреоїдні гормони справляють позитивний інотропний та хронотропний ефекти на серце і підвищують споживання міокардом кисню. T_3 знижує системний опір за рахунок розширення резистивних артеріол на периферії. При гіпотиреозі виникає брадикардія і м'яка артеріальна гіпертензія в 10-50% хворих, в інших спостерігається нормальний чи знижений артеріальний тиск. Відбувається зниження ударного об'єму, ЧСС, скоротливості міокарда і серцевого викиду. Однак серцева недостатність виникає тільки при важкому гіпотиреозі, адже одночасно зі зниженням об'єму циркулюючої крові знижується і потреба в кисні.

Дихальна система. При гіпотиреозі спостерігають зниження максимальної ємності легень та вентиляційної відповіді на CO_2 . Основною причиною альвеолярної гіповентиляції вважається слабкість м'язів діафрагми.

Гіпотиреоїдна дермопатія і синдром ектодермальних порушень. Розвиток цього синдрому пов'язаний із порушенням обміну глікозаміногліканів в умовах дефіциту тиреоїдних гормонів, наслідком чого є підвищення гід-

рофільності тканин. Характерний мікседематозний щільний набряк на обличчі і кінцівках, великі губи і язик, із відбитками зубів на латеральних краях. Шкіра товста, суха, холодна, бліда з жовтуватим відтінком (унаслідок порушення обміну β -каротину), на ліктях лущиться. Волосся тьмяне, ламке, випадає на голові, бровах, кінцівках, повільно росте. Іноді спостерігається тотальна алопеція. Нігті тонкі, з поздовжньою або поперечною смугастістю.

Шлунково-кишковий тракт. Спостерігається зниження апетиту, що пов'язано зі зменшенням потреби в енергетичних субстратах на тлі сповільненого метаболізму. Наявність закрепів свідчить про уповільнення перистальтики кишечника та зменшення надходження їжі. При гіпотиреозі знижується скоротливість і виникає дискінезія жовчного міхура та жовчних протоків, що призводить до утворення каменів.

Видільна система і водно-сольовий обмін. У зв'язку зі зниженням серцевого викиду та об'єму циркулюючої крові об'єм ниркового кровотоку і ШКФ знижені, що веде до підвищення рівня креатиніну. Для гіпотиреозу характерна затримка в організмі натрію через зв'язування із зовнішньоклітинними мукополісахаридами. Рівень сироваткового натрію знижується через синдром неадекватної продукції АДГ, що призводить до гіпоосмолярності.

Дисфункція органів почуттів. Утруднення носового дихання (через набухання слизової оболонки носа), порушення слуху (набряк слухових труб і органів середнього вуха). Голос хворих стає низьким і грубим (унаслідок набряку і потовщення голосових зв'язок).

Репродуктивна система. Характерне зниження рівня загального тестостерону та естрадіолу за рахунок зниження секс-стероїд-глобуліну. Гіперпродукція тиреотропін-релізінг-гормону при первинному гіпотиреозі призводить до підвищення секреції як ТТГ, так і пролактину. Лакторея як симптом первинного гіпотиреозу трапляється приблизно в 5% хворих і 65% жінок із вторинною аменореєю та безпліддям.

Система крові і гемостазу. Причиною анемії при гіпотиреозі може бути зниження кістково-мозкового кровотворення внаслідок дефіциту тиреоїдних гормонів, а також наслідки мено- і метрорагій. Порушення тромбоцитарного паростка призводить до зниження агрегації тромбоцитів, що в поєднанні зі зниженням у плазмі рівня факторів VIII і IX, а також із підвищеною ламкістю капілярів посилює кровоточивість.

Клінічна картина

Гіпотиреоз може спостерігатися в будь-якому віці, частіше хворіють жінки. Хворі пред'являють характерні **скарги**, що дозволяє запідозрити захворювання:

- прогресуюча загальна та м'язова слабкість; підвищена стомлюваність;
- відчуття постійної мерзлякуватості;
- сонливість;
- збільшення маси тіла;
- зниження пам'яті;
- набряк обличчя, рук, нерідко всього тіла;
- закрепи;
- утруднення мовлення;
- сухість шкіри;
- випадання волосся;
- порушення статевої функції;
- зміна тембру голосу на низький, грубий;
- зниження слуху (у зв'язку з набряком євстахієвої труби і структур середнього вуха).

Фізикальне обстеження

При **огляді** хворих звертають на себе увагу такі прояви захворювання:

- хворі адинамічні, апатичні, загальмовані, сонливі, повільні;
- шкіра має блідо-жовтуватий відтінок (блідість зумовлена анемією, жовтуватий відтінок пов'язаний зі зниженням утворення вітаміну А з каротину); холодна на дотик;
- виражене лущення шкіри і гіперкератоз переважно в ділянці ліктьових, колінних суглобів, п'яtkової ділянки;
- одутле обличчя з вираженим періорбітальним набряком;
- температура тіла знижена;
- руки і ноги набряклі, не залишається поглиблення після натискання, на відміну від серцевих набряків;
- волосся тьмяне, ламке, випадає на голові, бровах (симптом Хертога), кінцівках; нігті тонкі, легко ламаються, тьмяні, з поздовжньою або поперечною смугастістю;
- мова сповільнена, хворі насилу вимовляють слова (багато в чому це зумовлено значним збільшенням язика, що викликає дизартрію), голос низький, грубий (за рахунок набряку голосових зв'язок);

- можлива поява симптомів офтальмопатії (як правило, при автоімунній формі захворювання).

Описані вище синдроми в сукупності утворюють характерну клінічну картину зниження функції ЩЗ.

Ураження органів та систем

Серцево-судинна система

Клініка ураження серцево-судинної системи зумовлена тривалістю та вираженістю гіпотиреозу. Найбільші зміни виявляються при виражених і довготривалих формах. Зміни серцево-судинної системи спостерігаються завжди і зумовлені дефіцитом тиреоїдних гормонів.

Клінічні ознаки ураження серцево-судинної системи:

- кардіалгія, можливі типові напади стенокардії;
- порушення ритму серцевої діяльності – у переважної більшості хворих наявна брадикардія, екстрасистолічна аритмія та лише в 5-10% хворих можлива тахікардія (імовірно, за рахунок анемії і вираженої недостатності кровообігу);
- збільшення меж серця (зумовлено розвитком міокардіодистрофії та кардіомегалії, а також гідроперикардом);
- глухість тонів серця, інтенсивний систолічний шум у ділянці верхівки серця;
- при тяжкому ураженні міокарда та вираженому гідроперикарді розвивається недостатність кровообігу;
- на ЕКГ, окрім брадикардії, спостерігається низький вольтаж зубців, зниження сегмента ST донизу від ізолінії;
- артеріальний тиск підвищений у 10-50% хворих, в інших може бути нормальним чи зниженим.

Шлунково-кишковий тракт

При гіпотиреозі розвивається атрофія та набряк слизової оболонки шлунка і кишечника, а також зниження моторної функції шлунково-кишкового тракту. Клінічно це проявляється хронічним гастритом (зниження апетиту, почуття тяжкості в епігастрії після їди, відрижка повітрям, зниження кислотності та об'єму шлункового соку), порушенням всмоктувальної здатності кишечника.

Порушення моторної функції шлунково-кишкового тракту призводить до нудоти, блювоти, розтягу шлунка, кишечника, виражених закріпів, у важких випадках – мегаколону і навіть паралітичної кишкової непрохідності.

Нирки

Функція нирок при гіпотиреозі порушується. Зменшується швидкість ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації, що призводить до зниження діурезу, затримки рідини та натрію в організмі. В аналізах сечі відзначається протеїнурія. Хворі схильні до розвитку хронічного пієлонефриту.

Органи дихання

У зв'язку з набуханням слизової оболонки носа утруднено носове дихання. Часто спостерігається вазомоторний риніт. Хворі схильні до розвитку пневмоній і гострих респіраторних вірусних захворювань.

Нервова система

У 80% хворих спостерігається ураження периферичної нервової системи у вигляді мононейропатії. Проявляється це парестезіями, онімінням рук, ніг, характерне зниження сухожильних рефлексів.

Порушення функціонального стану головного мозку проявляється зниженням пам'яті, розумової працездатності, некритичністю до себе, оточуючих, загальмованістю, сонливістю. У тяжких випадках можливі порушення психіки: депресія, галюцинації.

Ендокринні залози

У хворих на гіпотиреоз часто спостерігаються ознаки ураження багатьох ендокринних залоз. Відзначається зниження функціональних резервів гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Характерне зниження утворення кортизолу та зменшення його метаболізму. Порушується функція статевих залоз у жінок: спостерігається аменорея, безпліддя. При первинному гіпотиреозі часто є поєднання гіперпролактинемії, галактореї та аменореї. У чоловіків зникає *libido sexualis*, розвивається статева слабкість.

Система кровотворення

У хворих, як правило, розвивається гіпохромна анемія (що зумовлено зниженням всмоктування заліза в тонкому кишечнику та відсутністю стимулюючого впливу тиреоїдних гормонів на еритропоез), рідше – B_{12} -дефіцитна анемія (внаслідок порушення всмоктування вітаміну B_{12} у кишечнику).

Лабораторні та інструментальні дані

- 1. ЗАК:** гіпохромна анемія, тенденція до лейкопенії, лімфоцитоз, збільшення ШОЕ.
- 2. ЗАС:** можлива протеїнурія, зменшення діурезу.
- 3. БАК:** збільшення вмісту в крові холестерину, тригліцеридів.
- 4. ЕКГ:** брадикардія, низький вольтаж зубців, зниження інтервалу ST до низу від ізолінії.

5. Ехокардіографія: збільшення розмірів серця, ознаки зниження скорочувальної здатності міокарда, наявність гідроперикарда.

6. УЗД щитоподібної залози: зменшення розмірів при первинному гіпотиреозі (атрофічна форма аутоімунного тиреоїдиту, струмектомія).

7. Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія головного мозку: виявлення збільшення гіпофіза, якщо вторинний гіпотиреоз зумовлений пухлинним ураженням гіпофіза.

8. Дослідження функціонального стану ЩЗ: показники значно знижені (табл. 21).

Таблиця 21. Показники рівня тиреоїдних гормонів і тиреотропіну в крові залежно від етіологічної форми гіпотиреозу

Показник	Первинний гіпотиреоз	Вторинний гіпотиреоз	Третинний гіпотиреоз	Периферичний гіпотиреоз
Вміст у крові ТТГ	Підвищений	Знижений	Знижений	Нормальний
Вміст у крові T_4 (вільного та загального)	Знижений	Знижений	Знижений	При сімейній резистентності до тиреоїдних гормонів збільшено вміст вільного T_4 та T_3 ; при вибірковій резистентності до T_4 підвищений вміст вільного та загального T_4
Вміст у крові T_3 (вільного та загального)	Знижений	Знижений	Знижений	При вибірковій резистентності до T_4 підвищено вміст загального та вільного T_3
Захоплення I-131 ЩЗ	Знижений	Знижений	Знижений	Нормальний

Діагностичні критерії гіпотиреозу залежно від етіологічної форми

У переважній більшості випадків гіпотиреоз є первинним, тобто зумовлений ураженням ЩЗ. Вторинний гіпотиреоз трапляється значно рідше, він пов'язаний із патологією гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Досить рідко трапляється тканинний або периферичний гіпотиреоз, зумовлений резистентністю тканин до тиреоїдних гормонів або порушенням транспорту, метаболізму і дії тиреоїдних гормонів. Окремо виділяють вроджені форми гіпотиреозу, рівень ураження при яких також може бути первинним, центральним, периферійним.

Діагностика первинного гіпотиреозу. Сучасна лабораторна діагностика гіпотиреозу ґрунтується на визначенні рівня ТТГ і вільного T_4 . Пріоритет тестування в діагностиці гіпотиреозу віддається насамперед визначенню ТТГ. Визначення T_3 для діагностики гіпотиреозу не має додаткового значення. За результатами дослідження виділяють дві форми гіпотиреозу: маніфестний (ТТГ підвищений, вільний T_4 знижений) і субклінічний (ТТГ підвищений, вільний T_4 – норма).

Діагностика вторинного гіпотиреозу. Розвиток вторинного гіпотиреозу може бути пов'язаний із патологією гіпофіза внаслідок руйнування пухлиною, оперативним втручанням, опроміненням або порушенням кровообігу чи з патологією гіпоталамо-гіпофізарної ділянки. Вторинний гіпотиреоз рідко буває ізольованим. Як правило, він супроводжується дефіцитом інших тропних гормонів гіпофіза, зокрема АКТГ, ФСГ, пролактину, та відповідними клінічними проявами. У низці випадків вторинний гіпотиреоз може супроводжуватися клінікою нецукрового діабету внаслідок недостатності АДГ. Діагностика вторинного гіпотиреозу ґрунтується на визначенні зниженого рівня вільного T_4 . Рівень ТТГ при вторинному гіпотиреозі може бути зниженим, нормальним або навіть перевищувати верхню межу норми, при цьому його біологічна активність буде знижена.

У хворих загалом у біохімічному аналізі крові може спостерігатися норма або гіпохромна анемія, у низці випадків B_{12} -дефіцитна анемія. Підвищення рівня холестерину, ЛПНЩ, тригліцеридів, збільшення рівня креатиніну, гіпонатріємія, гіпоосмолярність, зниження клубочкової фільтрації, підвищення вмісту в крові ферментів (креатинінфосфокінази, аспартат-трансамінази, лактатдегідрогенази).

Клінічні маски гіпотиреозу

Неспецифічність клінічної картини, порушення функції різних органів і систем, що маскують основні прояви хвороби, довічна замісна терапія формують, з одного боку, уявлення про гіпотиреоз як про важке захворювання, з іншого – досить проста гормональна діагностика й адекватне лікування дозволяють попередити розвиток серйозних ускладнень, забезпечити профілактику раннього розвитку атеросклерозу та інфаркту міокарда, поліпшити репродуктивне здоров'я, підвищити якість і тривалість життя пацієнта. Різноманітність клінічних проявів гіпотиреозу і властиве цьому захворюванню ураження різних систем призводять до того, що хворі зі зниженою функцією ЩЗ потрапляють у поле зору фахівців різного профілю. Тому лікарі різних спеціальностей повинні пам'ятати, що існує ціла низка захворювань і синдромів, під маскою яких може ховатися гіпотиреоз.

Основні захворювання, з якими доводиться **диференціювати** гіпотиреоз у дорослих:

1. Терапевтичні: поліартрит, полісерозит, ІХС, НЦД, міокардит, гіпертонічна хвороба, гломерулонефрит, пієлонефрит, гепатит, гіпокінезія сечовивідних шляхів та кишечника.

2. Гастроентерологічні: закрепи, дискінезія жовчних шляхів, жовчнокам'яна хвороба, хронічний гепатит.

3. Неврологічні: тунельні синдроми, синдром карпального каналу, синдром каналу малогомілкового нерва.

4. Ревматологічні: поліартрит, полісиновіїт, прогресуючий остеоартроз.

5. Хірургічні: жовчнокам'яна хвороба.

6. Гінекологічні: аменорея, гіпоменструальний синдром, безпліддя, полікістоз яєчників, міоми матки, мено- і метрорагії.

7. Ендокринологічні: ожиріння, синдром галактореї-аменореї, пролактинома, акромегалія, затримка статевого розвитку, гірсутизм.

8. Дерматологічні: алопеція.

9. Психіатричні: астеноневротичний синдром, депресії, гіперсомнія, деменція.

10. Кардіологічні: діастолічна гіпертензія, дисліпідемія, гідроперикард.

11. Респіраторні: синдром апное уві сні, плевральний випіт, хронічний ларингіт.

12. Гематологічні: анемії: залізодефіцитна, перніціозна, нормохромна

У всіх випадках необхідне ретельне цілеспрямоване виявлення симптомів, характерних переважно для гіпотиреозу: щільні набряки обличчя і кін-

цівок, амімія та адинамія, гіпотермія, брадикардія. При цьому особливе діагностичне значення має поєднання цих симптомів в одного хворого. Результати гормональної діагностики допомагають підтвердити діагноз.

Гіпотиреоз і вагітність

Вагітність підвищує потребу в тиреоїдних гормонах і сприяє розвитку відносної й одної недостатності; ці обидва фактори збільшують тяжкість вже існуючого гіпотиреозу і призводять до декомпенсації субклінічного гіпотиреозу. Некомпенсований гіпотиреоз впливає на зачаття і збільшує частоту спонтанних абортів та мертвонароджень. Порушення зачаття може бути наслідком вторинної гіперпролактинемії, що викликає ановуляторний стан. Некомпенсований гіпотиреоз призводить до безпліддя, передчасного переривання вагітності, а в разі доношування вагітності народжуються неповноцінні діти. Неадекватне лікування материнського гіпотиреозу може призвести до таких ускладнень вагітності, як спонтанні викидні, загроза переривання вагітності в різні терміни гестації, внутрішньоутробна загибель плода, залізодефіцитна анемія, ранній токсикоз, гестоз, фетоплацентарна недостатність, прееклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, післяпологові кровотечі. Компенсований гіпотиреоз не є протипоказанням до планування вагітності. На предгравідарному етапі проводиться визначення рівня ТТГ і T_4 у сироватці крові, корекція дози тироксину. Вважається, що адекватна компенсація гіпотиреозу на стадії планування вагітності відповідає рівню ТТГ 0,4-2,0 мОд/л та рівню вільного T_4 ближче до верхньої межі норми.

Лікування гіпотиреозу

Основними методами лікування первинного, вторинного та третинного гіпотиреозу є замісна тиреоїдна терапія гормонами і препаратами, що їх містять. Переважно застосовується **левотироксин натрію: L-тироксин (еутирокс)** – натрієва сіль лівообертального тироксину, що випускається в таблетках від 25 до 150 мкг. Дія L-тироксину (еутироксу) після прийому внутрішньо проявляється через 24-48 годин, період напіввиведення становить 6-7 днів.

Монотерапія левотироксином на сьогодні залишається єдиним стандартом лікування гіпотиреозу відповідно до всіх останніх рекомендацій. На українському фармацевтичному ринку відсутні T_3 -вмісні препарати (трийодтиронін), тому терапія цими препаратами є взагалі недоступною.

Крім того, використовують **комбіновані препарати**, такі як *Новотирал* – 1 таблетка препарату містить 120 мкг T_4 та 20 мкг T_3 . Немає вірогідних доказів переваги комбінованої терапії над монотерапією левотироксином. Тому не рекомендується стандартне застосування комбінованої терапії T_3 і T_4 з метою замісної терапії первинного гіпотиреозу.

Основні принципи лікування тиреоїдними препаратами гіпотиреозу

1. Замісна терапія тиреоїдними препаратами проводиться протягом усього життя, за винятком тимчасових форм гіпотиреозу (при передозуванні тиреостатичних засобів під час лікування токсичного зоба або в ранньому післяопераційному періоді після субтотальної резекції щитоподібної залози).

2. Підбір доз тиреоїдних препаратів повинен проводитись поступово та обережно з урахуванням віку хворих, супутніх захворювань, ступеня тяжкості гіпотиреозу та тривалості його лікування. При лікуванні хворих похилого віку із супутньою ІХС початкові дози тиреоїдних препаратів повинні бути мінімальними і підвищення їх повинно проводитися повільно, під контролем ЕКГ. Великі дози препаратів та швидке збільшення доз можуть викликати загострення ІХС, можливий розвиток безбольової ішемії міокарда.

3. Призначення наступної дози проводиться після прояву повного ефекту від попередньої дози (для прояву повного ефекту T_3 потрібно 2-2,5 тижні, T_4 – 4-6 тижнів).

Препаратом вибору лікування гіпотиреозу є L-тироксин (еутирокс) через такі обставини:

- негативна кардіотропна дія L-тироксину значно менш виражена, ніж у трийодтироніну і препаратів, що його містять;
- постійна конверсія тироксину в трийодтиронін забезпечує мінімальні коливання рівня в крові трийодтироніну – біологічно активнішого гормону.

Початкова доза тироксину здебільшого становить 1,6 мкг/кг 1 раз на добу (загалом 100-125 мкг на добу). Враховуючи можливість безбольової ішемії міокарда, літнім хворим L-тироксин призначають по 25-50 мкг один раз на добу. Добову дозу препарату слід збільшувати поступово, на 25-50 мкг кожні 4 тижні, до повної компенсації недостатності щитоподібної залози. Лікування проводиться під контролем рівня T_4 та ТТГ у крові і динаміки клінічних проявів. Рівень ТТГ при первинному гіпотиреозі підвищений та під час лікування гіпотиреозу нормалізується повільно.

Зазвичай доза тироксину, необхідна для досягнення еутиреозу, становить 150-200 мкг на добу. Проте ця доза не може бути однаковою для всіх хворих. Доза тироксину, що забезпечує еутиреоїдний стан, індивідуальна і може значно відрізнятись від вказаної.

При пероральному використанні всмоктується 60-80% тироксину, пік всмоктування настає через 6-8 годин. Період напіврозпаду препаратів становить 6-8 днів, латентний період (до прояву перших ознак клінічного ефекту) триває 2-3 дні, а тривалість дії сягає 1-3 тижні. Усю добову дозу тироксину приймають внутрішньо 1 раз на добу за 30 хвилин до сніданку, запиваючи водою. Також розглядається використання препарату у вечірній час через 3 години після вечері. Після нормалізації рівня ТТГ контрольні дослідження в перші кілька років проводяться з інтервалом 1 раз на 6 місяців, потім 1 раз на рік.

Лікування вторинного гіпотиреозу

При лікуванні хворих на вторинний гіпотиреоз препарати тиреотропіну майже не використовуються, адже вони мають алергізуючі властивості. До цих препаратів виробляються антитіла, які знижують їх ефективність. Основним методом лікування вторинного гіпотиреозу також є замісна терапія тиреоїдними препаратами. Принципи лікування такі самі, як і при первинному гіпотиреозі, однак слід враховувати, що вторинний гіпотиреоз часто поєднується з гіпокортицизмом через недостатню продукцію кортикотропіну та швидке збільшення дози тиреоїдних гормонів може викликати гостру недостатність надниркових залоз. У зв'язку із цим замісна терапія тиреоїдними препаратами в перші 2-4 тижні має супроводжуватися прийомом невеликих доз преднізолону (5-10 мг на добу), особливо при тяжкому перебігу гіпотиреозу. У поодиноких випадках вторинного гіпотиреозу (пухлина гіпоталамо-гіпофізарної зони, інфекційно-запальний процес у цій зоні) етіологічне лікування (променева терапія, протизапальне лікування) може сприяти одужанню. При лікуванні **третинного гіпотиреозу** лікування тиреоїберином особливого поширення не набуло, і основою терапії є застосування тиреоїдних препаратів.

Крім замісної терапії тиреоїдними препаратами, хворі на гіпотиреоз повинні отримувати **полівітамінні комплекси**, необхідно також проводити корекцію порушень ліпідного обміну та приймати засоби, що покращують функціональний стан головного мозку (пірацетам, ноотропіл).

Лікування гіпотиреозу проводиться довічно. Після підбору оптимальної гормональної дози препарату хворий повинен обстежуватися щорічно, при цьому обов'язковим є дослідження вмісту в крові тиреоїдних гормонів і тиреотропіну. Оптимальною дозою тироксину вважається така, що забезпечує еутиреоїдний стан та нормальний рівень тиреотропіну в крові.

У лікуванні периферичної форми гіпотиреозу на сьогодні рекомендується застосування плазмаферезу та гемосорбції, що дозволяє в низці випадків видалити з крові антитиреоїдні антитіла та відновити чутливість тканин до тиреоїдних гормонів.

На вибір тактики лікування гіпотиреозу величезний вплив справляє вік хворого та наявність супутньої патології.

Лікування хворих молодого віку. Стандартна замісна доза левотироксину натрію варіює від 1,6 до 2,5 мкг/кг/добу. Таку дозу можна призначати із самого початку лікування. Необхідно пояснювати хворому, що його стан буде поступово поліпшуватися, протягом декількох тижнів, а повного терапевтичного ефекту (тобто еутиреозу) можна очікувати через 2-3 місяці. Ефективність лікування оцінюють за клінічними ознаками (частота пульсу, рівень артеріального тиску, вираженість набряків, змін шкіри і ЦНС), динамікою ЕКГ та результатами дослідження рівня ТТГ, який знижується до норми поступово протягом 2-3 місяців. Якщо після закінчення цього терміну рівень ТТГ не нормалізується, дозу левотироксину збільшують на 12,5-25 мкг кожні 2-4 тижні.

Хворим з ІХС або хронічними захворюваннями легень лікування починають із малих доз (25-50 мкг/добу) із подальшим поступовим збільшенням (на 25 мкг на місяць). Вибір такої тактики визначається тим, що міокард хворих із гіпотиреозом високочутливий до тиреоїдних гормонів, а швидке досягнення еутиреозу призводить до значного збільшення потреби міокарда в кисні, що може спричинити загострення ІХС і виникнення небезпечних для життя аритмій.

Лікування літніх хворих. Особливої обережності слід дотримуватися при призначенні тиреоїдних гормонів особам похилого віку, адже в багатьох літніх хворих на ІХС є і інші захворювання, що супроводжуються гіпоксією. Як правило, замісну терапію починають із низьких доз (не більше 50 мкг/добу, частіше 12,5-25 мкг/добу). Нарощування дози проводиться дуже повільно (на 25 мкг 1-2 місяці). Підвищення дози можливе лише за відсутності стенокардії, підвищення артеріального тиску і негативної динаміки ЕКГ. При появі клінічних або електрокардіографічних ознак погіршення коронарного кровообігу дозу тироксину зменшують до попередньої. У разі виникнення тахікардії або болю в ділянці серця для поліпшення адаптації до тиреоїдної терапії додають малі дози β -блокаторів. Необхідно пам'ятати, що з віком добова потреба в тиреоїдних гормонах знижується, в осіб, старших за 65 років, вона становить у середньому 1,5 мкг/кг/добу. Після досягнення цієї дози подальший підбір здійснюють під контролем клініки, даних ЕКГ і гормональних досліджень (ТТГ або T_4).

Лікування гіпотиреозу під час вагітності. Материнський T_4 важливий для розвитку плода. Дослідження показали, що значення коефіцієнта інтелекту IQ у дітей, матері яких мали некомпенсований гіпотиреоз під час вагітності, були істотно нижчими порівняно з дітьми, матері яких приймали адекватну дозу левотироксину натрію. Для своєчасної діагностики гіпотиреозу необхідно проводити дослідження рівня ТТГ у всіх вагітних при первинному зверненні або на етапі планування вагітності. При виявленні у вагітної як маніфестного, так і субклінічного гіпотиреозу їй відразу показано призначення повної замісної дози левотироксину натрію з розрахунку 2,3 мкг/кг. Якщо жінка до вагітності приймала левотироксин натрію, доза останнього повинна бути збільшена приблизно на 50%. Оцінка ефективності лікування гіпотиреозу під час вагітності повинна проводитися насамперед за рівнем вільного T_4 , адже показник ТТГ змінюється повільно. Рекомендується підтримувати рівень ТТГ менше 2,0 мОд/л і рівень вільного T_4 ближче до верхньої межі норми в I триместрі вагітності. Контроль рівня ТТГ і вільного T_4 здійснюється кожні 8-10 тижнів. У II і III триместрах рівень ТТГ повинен бути нижчим за 3 мОд/л. Після пологів доза левотироксину натрію знижується до звичайної замісної (1,6-1,8 мкг/кг).

Лікування субклінічного гіпотиреозу. При субклінічному перебігу гіпотиреозу питання про замісну терапію вирішується індивідуально. Беручи до уваги високу частоту дисліпідемій, а також підвищений ризик розвитку атеросклерозу та інфаркту міокарда, вважається виправданим призначення препаратів левотироксину натрію. Перш ніж почати лікування, слід переконатися, що субклінічний гіпотиреоз не носить транзиторний характер. Із цією метою рекомендується повторити дослідження ТТГ і вільного T_4 через 3-6 місяців. Якщо виявлено субклінічний гіпотиреоз під час вагітності, терапія левотироксином натрію в повній замісній дозі призначається негайно. У більшості хворих клінічні прояви гіпотиреозу відсутні. Мета лікування – нормалізація рівня ТТГ, що, як правило, досягається призначенням тироксину в дозі не більше 1 мкг/кг/добу, тобто 50-75 мкг на день (у низці випадків досить і 25-50 мкг/добу).

2.5.1. Гіпотиреоїдна кома

Гіпотиреоїдна кома – ургентний, вкрай важкий стан у результаті довгостроково некомпенсованого гіпотиреозу. Гіпотиреоїдна кома може розвиватися при гіпотиреозі будь-якого генезу, проте значно частіше її діагностують при первинному гіпотиреозі. Летальність висока, досягає 50-80%, своєчасна діа-

гностика та адекватне лікування дозволяють знизити летальність до 20-30%. Захворюваність становить 0,22 на мільйон населення на рік. У 80% випадків трапляється в жінок, старших за 60 років. Однак також спостерігається серед молодих осіб. Різка погіршення стану хворого з довготривалим некомпенсованим гіпотиреозом зазвичай розвивається під впливом провокуючих факторів.

Етіологічні фактори гіпотиреїдної коми: інфекція, септицемія (найчастіше пневмонія і сечові інфекції); переохолодження; інтоксикація; травма; інфаркт міокарда, ГПМК, важка серцева недостатність; лікарські засоби (анестетики, транквілізатори, аміодарон, літій); хірургічні втручання, кровотеча; вживання алкоголю; стресові ситуації.

Клінічні прояви. Довготривалий некомпенсований гіпотиреоз часто не має визначених клінічних проявів, розвивається повільно і перебігає під масками інших захворювань, тому в більшості випадків гіпотиреїдну кому діагностують пізно. Оскільки гіпотиреїдна кома частіше розвивається в пацієнтів літнього віку переважно в холодну пору року, клінічні симптоми захворювання сприймають як природні вікові зміни організму. Крім того, відсутність суб'єктивних даних, нечіткі прояви гіпотиреозу та поліморбідність, характерні для захворювань людей літнього віку, також не дозволяють своєчасно встановити правильний діагноз. Вкрай скрутний діагноз гіпотиреїдної коми за відсутності анамнестичних відомостей про гіпотиреоз. Розвитку гіпотиреїдної коми передують *прекоматозний стан*, що різко погіршує всі симптоми гіпотиреозу: виражена сухість шкіри, рідке волосся, осиплість голосу, періорбітальний набряк і щільний набряк кінцівок, макрогліосія, уповільнення глибоких сухожильних рефлексів, гіпотермія. Клінічні прояви, як правило, з'являються поступово протягом декількох тижнів або місяців.

Специфічні клінічні симптоми гіпотиреїдної коми – порушення толерантності до холоду і гіпотермія (ректальна температура $<36^{\circ}\text{C}$). Гіпотермія спостерігається практично у всіх пацієнтів, у нерідких випадках може бути глибокою ($<26^{\circ}\text{C}$), часто це перший клінічний симптом.

Інші симптоми: наростаюча сонливість, відсутність словесного контакту, гіпорексія. Характерне зростаюче пригнічення ЦНС від загальмованості і дезорієнтації до коми; стан серцево-судинної системи характеризується прогресуючою брадикардією та артеріальною гіпотонією; дихальна недостатність, диспноє; характерна ознака – гіпотиреїдний полісерозит із накопиченням рідини в плевральній, перикардіальній і черевній порожнинах; часто виникає гостра затримка сечі й динамічна або механічна кишкова непрохідність, часті шлунково-кишкові кровотечі; гіпотиреїдна кома може ускладнюватися важкою гіпоглікемією.

Діагностичні та диференційно-діагностичні заходи. Бажано діагностувати і почати лікування на тій стадії захворювання, коли пригнічення функцій ЦНС ще не досягло граничного ступеня. Предикторами поганого результату є літній вік пацієнта, наявність серцево-судинних захворювань і пригнічення свідомості. Гіпотиреоїдну кому необхідно виключати у всіх пацієнтів в ослабленому або непритомному стані з гіпонатріємією, особливо в поєднанні з гіпотермією та гіповентиляцією.

Діагностика включає дослідження електролітного балансу і концентрації вільних фракцій тиреоїдних гормонів у сироватці крові. Підстава для початку терапії – значуще зниження вмісту вільних фракцій T_4 і T_3 в сироватці крові. Різке підвищення вмісту ТТГ також може свідчити про довготривалий некомпенсований гіпотиреоз, однак у випадку вторинного гіпотиреозу вміст ТТГ принципового значення не має. Пацієнти з важкими нетиреоїдними системними захворюваннями можуть мати схожу симптоматику, що імітує гіпотиреоїдний синдром. Результати гормонального дослідження допоможуть диференціювати ці стани.

Лабораторні дослідження:

- 1. ЗАК:** анемія, лейкопенія.
- 2. БАК:** гіпонатріємія, гіпохлоремія, гіпоглікемія, підвищення концентрації креатиніну, ліпідів, активності креатинінфосфокінази, трансаміназ.
- 3. Дослідження кислотно-лужного балансу:** гіпоксія, гіперкапнія, ацидоз.
- 4. Гормональні дослідження:** вільні фракції T_3 , T_4 істотно знижені, вміст ТТГ у більшості випадків значно підвищений ($>15-20$ мОд/л).

Інструментальні дослідження:

- 1. ЕКГ:** синусова брадикардія, низький вольтаж зубців, зниження та інверсія зубця Т, депресія сегмента ST.
- 2. Ехокардіографія:** кардіомегалія, дилатація шлуночків, перикардіальний випіт, зниження серцевої скоротливості, зниження ударного і хвилинного об'єму.

Лікування

Невідкладні лікувальні заходи при гіпотиреоїдній комі включають у себе заміщення гормонами ЩЗ, інфузійну терапію, глюкокортикостероїдну терапію, корекцію гіпотензії та електролітних порушень, інтенсивну терапію з оксигенацією і вентиляцією легень, корекцію провокуючих факторів.

Введення тиреоїдних гормонів. Можливі внутрішньовенний та пероральний засоби введення тиреоїдних гормонів. Внутрішньовенний шлях введення супроводжується швидким підвищенням концентрацій тиреоїдних гормонів до субнормальних показників, подальше повільне збільшення вмісту гормонів відбувається протягом 5-7 днів. Інтенсивна внутрішньовенна терапія левотироксином натрію в перші години (100-500 мкг протягом 1 години) різко зменшує смертність. У першу добу левотироксин натрію вводять внутрішньовенно крапельно в дозі 300-1000 мкг/добу, у подальшому застосовують підтримувальні дози – 50-100 мкг/добу. При поліпшенні самопочуття хворого, появи можливості самостійного використання препарату здійснюють перехід на прийом усередину. За відсутності розчинів левотироксину натрію для парентерального введення хворим у непритомному стані препарат вводять через шлунковий зонд. При прийомі левотироксину натрію всередину, незважаючи на повільне підвищення концентрацій тиреоїдних гормонів у крові, клінічне поліпшення спостерігають вже через 24-72 години. Всмоктування левотироксину натрію при пероральному введенні варіює, але клінічна реакція розвивається швидко навіть при мікседематозному ураженні кишечника.

Введення глюкокортикоїдів. Введення глюкокортикоїдів передуює або його проводять одночасно з введенням тиреоїдних гормонів. Вводять 50-100 мг/добу гідрокортизону внутрішньовенно крапельно кожні 6 годин. Через 2-4 дні залежно від динаміки клінічної симптоматики дозу глюкокортикоїдів поступово зменшують.

Протишокові заходи. Вводять плазмозамінники, 5% розчин декстрози (глюкози), сольові розчини. Загальний об'єм не повинен перевищувати 1 л на добу, щоб уникнути перевантаження міокарда і наростання гіпонатріємії. Остання усувається в міру збільшення концентрації тиреоїдних гормонів. При гіпоглікемії вводять 20-30 мл 40% розчину декстрози (глюкози) внутрішньовенно болюсно.

Зігрівання хворого. Рекомендують пасивне зігрівання (підвищення кімнатної температури на один градус за годину, обгортання ковдрами). Швидко, активне зігрівання хворого протипоказано у зв'язку з погіршенням гемодинаміки в результаті швидкої периферичної вазодилатації з розвитком колапсу та аритмій.

Оксигенотерапія і штучна вентиляція легень. Оксигенотерапію необхідно проводити всім хворим із метою усунення респіраторного ацидозу. Апаратної вентиляції легень потребують більшість пацієнтів незалежно від причини гіповентиляції. Оксигенотерапію та/або штучну вентиляцію легень

потрібно проводити протягом декількох днів навіть після початку терапії тиреоїдними гормонами.

Лікування супутніх захворювань, що спровокували розвиток гіпотиреоїдної коми або розвинулися на її тлі. Проводять терапію інфекційних та інших супутніх захворювань, які спричинили декомпенсацію гіпотиреозу. При супутній інфекції проводять лікування антибіотиками широкого спектра. З іншого боку, розвиток гіпотиреоїдної коми і її терапія можуть ускладнитися розвитком аритмій, інфаркту міокарда і важкої серцевої недостатності. Слід уникати призначення седативних засобів навіть при збудженні хворого, яке пригнічують терапією тиреоїдними гормонами. Терапія тиреоїдними гормонами без корекції інших метаболічних розладів неадекватна. Через потенційно високу смертність усіх пацієнтів необхідно поміщати в блок інтенсивної терапії з метою моніторингу стану дихальної та серцево-судинної систем, центрального венозного тиску і тиску в легеневій артерії. Після виходу з критичного стану пацієнта необхідно перевести на пероральну терапію тиреоїдними гормонами. Причини виникнення гіпотиреоїдної коми повинні бути ретельно розглянуті й усунені.

2.5.2. Вроджений гіпотиреоз

Вроджений гіпотиреоз – одне з найчастіших захворювань ЩЗ у дітей. Частота народження коливається від 1 випадку на 4000-5000 новонароджених в Європі до 1 на 6000-7000 випадків в Японії. У дівчат трапляється у 2 рази частіше, ніж у хлопчиків. У переважній більшості випадків (85-90%) має місце первинний гіпотиреоз, в основі якого лежить дисгенезія ЩЗ. Для цієї форми характерне підвищення ТТГ та формування зоба. Набагато рідше (5-10%) трапляється вторинний вроджений гіпотиреоз, що проявляється ізольованим дефіцитом ТТГ або в складі пангіпопітуїтаризму.

Особливою формою гіпотиреозу є *транзиторий гіпотиреоз новонароджених*. Ця форма трапляється в йододефіцитних зонах або на тлі прийому матір'ю під час вагітності препаратів, що призводять до порушення синтезу тиреоїдних гормонів ЩЗ плода.

Дефіцит тиреоїдних гормонів грубо порушує процеси зростання, диференціювання всіх тканин та систем організму. Більше за інші від нестачі тиреоїдних гормонів страждає ЦНС. Запобігти розумовій відсталості в дітей із вродженим гіпотиреозом можливо лише за допомогою призначення адекватної замісної терапії в перший місяць життя.

Клінічні симптоми

1. У ранньому постнатальному періоді (до 1 місяця):

- перенесена вагітність понад 40 тижнів;
- велика маса тіла при народженні понад 3500 г;
- ознаки незрілості при доношеній за терміном вагітності;
- набряки у вигляді щільних подушок у надключичних ямках, на тильних поверхнях кистей, стоп;
- набрякле обличчя, губи, відкритий рот із широким розпластаним язиком;
- низький, грубий голос під час плачу;
- пізнє відходження меконію;
- жовтуха, що затягнулася.

2. На 3-4-му місяці життя:

- знижений апетит, утруднення при ковтанні;
- погане збільшення в масі;
- метеоризм, закрепи;
- сухість, блідість, лущення шкірних покривів;
- м'язова гіпотонія.

3. На 5-6-му місяці життя:

- затримка психомоторного, фізичного розвитку;
- широке, запале перенісся, гіпертелоризм, пізніше закриття тім'ячків;
- запізнюється прорізування та зміна зубів;
- брадикардія, зниження артеріального тиску, кардіомегалія.

На сьогодні проводиться як рутинний метод **скринінг на вроджений гіпотиреоз**. У всіх новонароджених на 4-5-й день життя (у недоношених на 7-14-й день) береться кров із п'яти і у вигляді крапель наноситься на спеціальний папір, який потім скеровується до спеціальної лабораторії, де визначається рівень ТТГ.

Як додаткові методи в дітей старшого віку можуть бути використані:

- **рентгенологічне дослідження кінцівок** для визначення кісткового віку. Патогномонічним є епіфізарний дисгенез;
- **ЗАК** (анемія, іноді прискорення ШОЕ);
- **БАК** (гіперхолестеринемія);
- **ЕКГ** (синусова брадикардія).

Після встановлення діагнозу необхідно відразу ж розпочати замісну терапію. У більшості країн лікування починають не пізніше першого місяця життя, оскільки вважається, що терапія, розпочата пізніше 2-го тижня життя, не в змозі повністю відновити інтелектуальні втрати.

Препарат, що застосовується для терапії, – **L-тироксин**. Початкове дозування становить 12,5-25-50 мкг на добу (новонародженим – 150-200 мкг/м² поверхні тіла, дітям старше – 100-150 мкг/м² поверхні тіла). Усю добову дозу необхідно давати вранці за 30 хв до сніданку. Як контроль за адекватністю дози орієнтуються на клінічний стан, рівні ТТГ і Т₄ у сироватці крові. Рівень ТТГ оптимально підтримувати в діапазоні 0,5-2 мОд/л.

Критерії адекватності лікування вродженого гіпотиреозу на першому році життя:

- рівень Т₄ (нормалізується через 1-2 тижні від початку лікування);
- рівень ТТГ (нормалізується через 3-4 тижні від початку лікування);
- нормальне збільшення росту і маси тіла;
- відсутність закрепів;
- нормальний нервово-психічний розвиток.

Критерії адекватності лікування ВГ після року:

- нормальний рівень ТТГ;
- нормальний рівень Т₄;
- нормальна динаміка зростання;
- показники диференціювання скелета;
- відсутність закрепів;
- частота пульсу;
- нормальний нервово-психічний розвиток.

Прогноз тим сприятливіший, ніж раніше розпочато лікування.

2.6. Дифузний токсичний зоб

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) – автоімунне захворювання ЩЗ, що розвивається в генетично схильних до нього осіб та характеризується дифузним збільшенням і гіперфункцією ЩЗ, а також токсичними змінами органів та систем унаслідок гіперпродукції тиреоїдних гормонів (*тиреотоксикоз*). Зоб найчастіше розвивається у віці 20-50 років, хворіють переважно жінки (у 5-7 разів частіше за чоловіків).

Етіологія та патогенез

На сьогодні ДТЗ розглядається як спадкове автоімунне захворювання, яке передається багатофакторним (полігенним) шляхом. ДТЗ часто поєднується з носієм антигенів HLA-B8, DR3, W3. Наявність HLA-B8 підвищує ризик розвитку ДТЗ у 2,6 раза, а HLA-DW3 та HLA-DR3 – у 3,9 та 5,9 раза відповідно.

Факторами, що провокують розвиток ДТЗ, є психічні травми, інфекційно-запальні захворювання, черепно-мозкова травма, захворювання носоглотки.

Основні патогенетичні фактори ДТЗ

1. Вроджений дефіцит Т-супресорної функції лімфоцитів сприяє розвитку автоімунних реакцій відносно антигенів щитоподібної залози.

2. Експресія на поверхні тиреоцитів (клітин фолікулярного епітелію ЩЗ) HLA-DR-антигенів. Індукція цієї експресії відбувається під впливом інтерферону та інтерлейкінів, що виробляються лейкоцитами. Після експресії HLA-DR-антигенів тиреоцити стають антиген-представляючими клітинами, які починають розпізнаватись Т-лімфоцитами як чужі.

3. Поява (згідно з теорією Вольпе) в умовах дефіциту Т-супресорної функції лімфоцитів форбідних («заборонених») клонів Т-лімфоцитів, які поведуться як Т-лімфоцити-хелпери і сприяють синтезу антитіл до компонентів ЩЗ. На сьогодні встановлено, що це антитіла до рецепторів тиреотропного гормону на поверхні тиреоцитів. *Найбільше патологічне значення при ДТЗ мають два види антитіл* – тривалий тиреостимулятор (LATS-фактор) та імуноглобуліни, що стимулюють зростання ЩЗ – рістстимулюючі імуноглобуліни (РСІ).

LATS-фактор – тривалий тиреостимулятор – є імуноглобуліном класу G із молекулярною масою 150 000 Д. Він вступає у взаємодію з рецепторами тиреотропіну і стимулює функцію ЩЗ. При цьому різко збільшується продукція гормонів ЩЗ T_3 та T_4 , що й зумовлює розвиток клініки токсичного зоба (тиреотоксикозу).

Імуноглобуліни, що стимулюють зростання ЩЗ, взаємодіють із рецептором, відмінним від рецептора до тиреотропіну, а саме з рецептором до інсуліноподібного фактора росту I типу або до соматомедину C, що призводить до дифузного збільшення ЩЗ. Окрім вищезгаданих антитіл, при ДТЗ часто виявляються антитіла до інших тиреоїдних антигенів (до тиреоглобуліну, другого колоїдного антигена, мікросомальної фракції, нуклеарного компонента).

4. Підвищення чутливості серцево-судинної системи до дії катехоламінів під впливом надлишку тиреоїдних гормонів. Це призводить до тахікардії, підвищення АТ та інших змін із боку серцево-судинної системи. Абсолютна концентрація катехоламінів у крові при ДТЗ не зростає.

5. Підвищення конверсії тироксину в трийодтиронін на периферії. Це посилює клініку тиреотоксикозу, оскільки трийодтиронін має більшу біологічну активність, ніж тироксин.

6. Розвиток надниркової недостатності у зв'язку з підвищеним катаболізмом глюкокортикоїдів.

Патогенез офтальмопатії

Офтальмопатія – найважливіший клінічний прояв ДТЗ. На сьогодні сформувалася точка зору, згідно з якою офтальмопатія розвивається внаслідок автоімунного ураження екстраокулярних очорухових м'язів. Передбачається, що антигеном очних м'язів є рецептори тиреотропіну, що знаходяться у фібробластах ендомізію. Взаємодія антитіл з антигеном викликає збільшення продукції глікозаміногліканів та інших сполучнотканинних компонентів у ретробульбарній клітковині, розвиток у ній набряку, а у важких стадіях – фіброзу. У розвитку офтальмопатії велику роль відіграє також поява клону форбідних цитотоксичних Т-лімфоцитів, що ушкоджують ретробульбарну клітковину.

Тиреотоксикоз – синдром, зумовлений надлишковим вмістом у крові гормонів T_3 , T_4 . Тиреотоксикоз не є самостійним захворюванням, а є симптомокомплексом, характерним для низки захворювань ЩЗ та гіпофіза, а також розвивається внаслідок надмірного введення гормонів ЩЗ із метою проведення замісної терапії при гіпотиреозі.

Приблизно у 80% випадків тиреотоксикоз зумовлений ДТЗ. Так само тиреотоксикоз може розвинути внаслідок гормонально-активної аденоми гіпофіза, що секретує ТТГ; при тиреотоксичній аденомі ЩЗ (вузловому утворенні ЩЗ, яке автономно продукує надмірну кількість тиреоїдних гормонів); на тлі підгострого або хронічного тиреоїдиту (запального процесу в ЩЗ); у низці випадків тиреотоксикоз спостерігається в новонароджених, які народилися від жінок, які страждають на тиреотоксикоз.

У всіх хворих із тиреотоксикозом підвищений основний обмін, розвивається «*катаболічний синдром*»: при підвищеному апетиті спостерігається прогресуюче зниження маси тіла (у поодиноких випадках – підвищення маси тіла «жирний Базедов»), зниження м'язової сили.

Надмірна дія тиреоїдних гормонів на тканини-мішені проявляється:

- підвищеною психічною збудливістю, дратівливістю, занепокоєнням, метушливістю, неможливістю концентрувати увагу;
- відчуттям тиску в ділянці шиї; утрудненням при ковтанні;
- відчуттям постійного серцебиття, іноді – перебоїв у ділянці серця;
- постійною дифузною пітливістю;
- постійним почуттям жару;
- появою тремтіння рук, що заважає виконувати тонку роботу, писати; часто хворі відзначають зміну почерку;
- прогресуючим схудненням, незважаючи на добрий апетит;
- при тяжких формах токсичного зоба: задишкою за рахунок вираженого

ураження міокарда; проносами у зв'язку з ураженнями кишківника; порушеннями функції статевих залоз, що призводить до статевої слабкості в чоловіків, порушеннями менструального циклу в жінок;

- загальною м'язовою слабкістю;
- появою вип'ячування очей, сльозотечею, світлобоязню.

Фізикальне обстеження хворих виявляє такі характерні ознаки захворювання:

- метушлива поведінка хворих, вони роблять багато зайвих рухів;
- емоційна лабільність, плаксивість, швидка зміна настрою, квапливе мовлення;
- дифузне рівномірне **збільшення щитоподібної залози** різних ступенів; ЩЗ м'яка, іноді щільнувато-еластична, в окремих випадках над нею прослуховується систолічний шум дуючого характеру. Тяжкість захворювання не залежить від розмірів зоба. Можливий важкий тиреотоксикоз при невеликих розмірах ЩЗ;
- **шкіра** м'яка (тонка, еластична, бархатиста), гаряча, волога, гіперемована. Кисти та стопи теплі; можлива пігментація шкіри як прояв надниркової недостатності. У деяких хворих з'являється **претибіальна мікседема** – шкіра в ділянці гомілок і стоп потовщена, ущільнена, коричнево-помаранчевого забарвлення, волосся на шкірі гомілок грубе («свиняча шкіра»). Претибіальна мікседема зумовлена накопиченням у шкірі мукополісахаридів у надмірній кількості;
- **маса тіла** знижена у всіх хворих у зв'язку з катаболічним та ліполітичним ефектом тиреоїдних гормонів;
- **м'язи** атрофічні, їх сила та тонус знижені. М'язова слабкість пов'язана з катаболічним ефектом тиреоїдних гормонів (**тиреотоксична міопатія**) і може мати генералізований та локальний характер. Найчастіше слабкість виражена в м'язах стегон і тулуба. Рідко може спостерігатися короткочасний м'язовий параліч. При настанні еутиреоїдного стану м'язова слабкість зникає.

Зміни з боку очей і навколишніх тканин дуже характерні, виявляються такі симптоми:

- блиск очей;
- розширення очної щілини, що створює враження здивованого погляду;
- **симптом Грефе**: при фіксації поглядом предмета, що повільно опускається вниз, оголюється ділянка склери між верхньою повікою і краєм райдужної оболонки;
- **симптом Кохера** – те саме при переміщенні предмета знизу вгору;

- **симптом Дельрімпля** – те саме при фіксації предмета зором у горизонтальній площині.

В основі цих симптомів лежить підвищення тону м'яза Мюллера, що піднімає верхню повіку і іннервується симпатичним нервом. Другий м'яз, що піднімає верхню повіку, *m. levator palpebrae*, іннервується *n. oculomotorius*, забезпечує довільне підняття повіки:

- **симптом Розенбаха** – тремор повік при заплющених очах;
- **симптом Жофруа** – нездатність утворити складки на лобі;
- **симптом Штельвага** – рідкісне миготіння;
- **симптом Мебіуса** – відходження очного яблука назовні при фіксації поглядом предмета, що підноситься до ділянки перенісся; свідчить про слабкість конвергенції внаслідок змін у *m. rectusinternus*;
- **симптом Стасинського**, або «червоного хреста» – виявляється у вигляді ін'єкції судин склер. Відходження ін'єктованих судин вгору, вниз, вправо, вліво від райдужки створює враження червоного хреста, у центрі якого розташована зіниця.

Офтальмопатія характеризується порушенням метаболізму екстраокулярних тканин, розвитком екзофтальму, порушенням функції окорухових м'язів. Тяжка прогресуюча офтальмопатія призводить до втрати зору. Офтальмопатія найчастіше буває двосторонньою, але спочатку можливий односторонній її прояв.

Ознаки офтальмопатії:

- екзофтальм;
- припухлість повік із згладжуванням пальпеброорбітальної складки;
- кон'юнктивіт (набухання та почервоніння кон'юнктиви, почуття різі, «піску» в очах, сльозотеча, світлобоязнь);
- порушення функції окорухових м'язів (порушення рухів очного яблука в боки);
- порушення змикання повік, сухість рогівки при дуже вираженому екзофтальмі, розвиток у ній трофічних порушень, кератиту. Приєднання інфекції викликає нагноюючий процес в оці, що може призвести до симпатичного запалення другого ока;
- підвищення внутрішньоочного тиску (глаукома) при значному екзофтальмі, надалі настає атрофія зорового нерва.

Розрізняють 4 ступені офтальмопатії:

I. Помірний екзофтальм, припухлість повік.

II. Те саме, що в I ст., + неважкі зміни кон'юнктиви + помірне порушення функції окорухових м'язів.

III. Різко виражений екзофтальм + різко виражений кон'юнктивіт + різко виражені зміни очорухових м'язів + нетяжке ураження рогівки + початкові явища атрофії зорових нервів.

IV. Виражені трофічні зміни кон'юнктиви, рогівки, зорового нерва із загрозою або втратою зору та очей.

Зміни з боку органів та систем

Нервова система зазнає великих змін. Характерна підвищена активність її симпатичного відділу, психічна збудливість, дратівливість, занепокоєння, метушливість, нетерпимість тощо. Психози трапляються рідко, тільки при тяжкому тиреотоксикозі.

Характерний **симптом Марі** – дрібний симетричний тремор пальців витягнутих рук, а також **«симптом телеграфного стовпа»** – виражене тремтіння хворого, яке відчувається лікарем при пальпації грудної клітки. Виражені форми захворювання супроводжуються порушенням терморегуляції, що проявляється субфебрилітетом (рідкісний симптом). У деяких хворих відзначається підвищення сухожильних рефлексів.

Серцево-судинна система вражається у всіх хворих, спостерігаються такі характерні прояви:

- постійна тахікардія, що зберігається навіть під час сну. Спочатку пульс ритмічний, при довготривалому тиреотоксикозі з'являється **екстра-систоля**, а надалі – **миготлива аритмія** (спочатку пароксизмальна форма). Описані пароксизми миготливої аритмії як єдиний симптом тиреотоксикозу. У молодих пацієнтів миготлива аритмія зумовлена прямим токсичним впливом на міокард надлишку тиреоїдних гормонів. У літніх хворих на тиреотоксикоз, окрім цього, має значення також виразність кардіосклерозу;
- серцевий поштовх, що піднімається, зміщений уліво (за рахунок гіпертрофії лівого шлуночка);
- при **аускультатії серця** – тахікардія, посилення першого тону; над усіма відділами серця, особливо над верхівкою та легеневою артерією, прослуховується систолічний шум;
- при **перкусії** відзначається розширення лівої межі серця при середньому ступені тяжкості та тяжкому тиреотоксикозі;
- **ЕКГ**: у неважких початкових стадіях захворювання відзначається збільшення амплітуди зубців Р і Т («збуджена» ЕКГ), надалі настає зниження амплітуди зубців Р та Т;
- при середній тяжкості й тяжкому тиреотоксикозі є тенденція до підвищення систолічного та зниження діастолічного АТ. При важких формах

захворювання діастолічний АТ може різко знизитися аж до нуля (*феномен нескінченного тону*). Зниження діастолічного АТ є одним із показників ступеня тяжкості тиреотоксикозу. *Пульсовий тиск* підвищується. У тяжких випадках розвивається «*тиреотоксичне серце*», що проявляється миготливою аритмією, недостатністю кровообігу, розвитком надалі кардіального цирозу печінки.

Органи дихання – зазвичай відзначається прискорене дихання, можлива аритмія дихання. Характерна схильність до частих пневмоній.

Органи травлення – відзначається зниження кислотності шлункового соку, у тяжких випадках прискорена моторика кишечника, часто буває неформлений кал, проноси.

Печінка. При ДТЗ розвивається жирова дистрофія печінки, а при тривалому тяжкому перебігу можливі жовтяниця та розвиток цирозу печінки. Клінічно ураження печінки проявляється збільшенням її меж при перкусії та пальпації, порушенням функціональних проб.

Нирки та сечовивідні шляхи істотно не страждають. Можливі порушення функціональних проб нирок.

Кісткова система – при довготривалому тиреотоксикозі розвивається *остеопороз* унаслідок катаболічного ефекту тироксину та вимивання з кісток кальцію і фосфору. Можливі болі в кістках, рентгенологічні ознаки остеопорозу, рідко – пальці у вигляді «барабаних паличок».

Надниркові залози беруть певну участь у розвитку захворювання. У тяжких випадках можуть мати місце клінічні (пігментація, слабкість, схуднення) та лабораторні ознаки недостатності кори надниркових залоз (зниження резервних можливостей при пробі з АКТГ).

Виділяють такі **ступені тяжкості тиреотоксикозу**:

Легкий ступінь:

- ознаки тиреотоксикозу виражені незначно, переважає неврозоподібна симптоматика, дратівливість;
- зменшення маси тіла трохи більше ніж 10%;
- тахікардія не більше 100 за 1 хв, межі серця та АТ нормальні;
- симптоми офтальмопатії відсутні;
- працездатність незначно збережена або обмежена.

Середній ступінь:

- ознаки тиреотоксикозу чітко виражені;
- зниження маси тіла становить від 10 до 20%;
- тахікардія від 100 до 120 за 1 хв; межі серця збільшені вліво, систолічний артеріальний тиск підвищено до 130-150 мм рт. ст.; діастолічний АТ нормальний або трохи знижений;

- виражена офтальмопатія;
- працездатність знижена.

Тяжкий ступінь:

- різко виражені всі симптоми тиреотоксикозу, відзначаються явища тяжкого ураження внутрішніх органів (печінки, серця);
- зниження маси тіла перевищує 20%, кахексія;
- тахікардія перевищує 120 за 1 хв, межі серця значно розширені, часто є миготлива аритмія та недостатність кровообігу, систолічний АТ підвищений до 150-160 мм рт. ст., діастолічний АТ значно знижений;
- значно виражена офтальмопатія;
- виражені порушення нервової системи;
- повна втрата працездатності.

До тяжкого ступеня захворювання завжди відносяться форми, ускладнені миготливою аритмією, серцевою недостатністю, психозами, гепатитом.

Лабораторні та інструментальні дані

1. ЗАК: іноді спостерігається дуже помірна нормохромна анемія, невеликий ретикулоцитоз, схильність до лейкопенії, відносний лімфоцитоз.

2. БАК: можливе зниження вмісту холестерину, ліпопротеїнів, загального білка, альбуміну.

3. Імунологічне дослідження крові: підвищення вмісту імуноглобулінів, виявлення тиреостимулюючих імуноглобулінів, антитіл до тиреоглобуліну, мікросомального антигена.

4. УЗД щитоподібної залози: дифузне збільшення, можлива нерівномірна зміна ехогенності.

5. Радіоізотопне сканування ЩЗ дозволяє виявити в ЩЗ функціонально активну тканину, визначити форму та розміри залози, наявність у ній вузлів. На сьогодні радіоізотопне сканування ЩЗ проводиться зазвичай з ^{99m}Tc -пертехнетатом. Для ДТЗ характерне збільшене зображення ЩЗ із підвищеним захопленням ізотопу.

6. Визначення вмісту в крові T_3 , T_4 , ТТГ (радіоімунним методом): збільшення рівня T_3 та T_4 , найбільш значуще визначення вільної фракції гормонів. Вміст ТТГ знижується.

7. Рефлексометрія (непрямий метод визначення функції ЩЗ) – визначення часу рефлексу ахіллового сухожилля, що характеризує периферичну дію тиреоїдних гормонів. Час рефлексу ахіллового сухожилля значно вкорочений.

Атипові варіанти тиреотоксикозу

1. Трийодтироніновий тиреотоксикоз. T_4 в нормі, T_3 підвищений. Клінічні прояви класичні. Спостерігається в 5% хворих на ДТЗ та 50% хворих на токсичну аденому.

2. «Апатичний тиреотоксикоз». Трапляється, як правило, у літніх хворих. Спостерігається пригнічення нервової системи з апатією, депресією, схудненням, м'язовою слабкістю. Екзофтальм розвивається дуже рідко. Часто відсутнє збільшення ЩЗ. Тиреотоксикоз перебігає субклінічно. Домінують ознаки ураження міокарда – важкі порушення ритму, мерехтлива аритмія, швидко розвивається серцева недостатність, рефрактерна до медикаментозної терапії. Рівень тиреоїдних гормонів може бути нормальний – виражена гіперчутливість тканин до тиреоїдних гормонів.

3. Ювенільний тиреотоксикоз. У дітей і підлітків особливістю клінічного перебігу ДТЗ є відсутність класичних ознак захворювання й офтальмопатії. Щитоподібна залоза не досягає розмірів, характерних для ДТЗ у дорослих. Доволі рідко ДТЗ трапляється в дітей дошкільного віку, частота захворювання збільшується в підлітковому віці, причому в дівчаток ДТЗ спостерігається в 5-7 разів частіше, ніж у хлопчиків. Такі хворі мають скарги на підвищену стомлюваність і загальну слабкість, зниження здатності до концентрації уваги. Підлітки починають погано вчитися, пропускають школу, спостерігаються зміни в поведінці. У дівчаток пізніше, ніж зазвичай, з'являється менархе і встановлюється менструальний цикл.

Диференційна діагностика. До захворювань, що супроводжуються синдромом гіпертиреозу, крім ДТЗ, відноситься **токсична аденома** (хвороба Плюммера), **токсичний багатовузловий зоб** (синдром Marine – Lenhart), а також більш рідкісні форми гіпертиреозу – **артифікаційний**, зумовлений прийомом тиреоїдних гормонів із метою стимуляції, продукція тиреоїдних гормонів **ектопованою в яєчник ЩЗ** (struma ovarii), **фолікулярний рак ЩЗ**, гормонально-активні **аденоми гіпофіза, підгострий тиреоїдит, кордароніндукований тиреотоксикоз**, гіпертиреоз, що розвивається **на тлі прийому йоду**, який містять фармакологічні та контрастні речовини, полівітаміни, бензодарони.

Високий рівень T_4 , що виявляється в *літніх хворих із вираженою декомпенсацією соматичного захворювання*, які перебувають у важкому стані.

Диференційно-діагностичними ознаками **токсичної аденоми** є: відсутність екзофтальму, збільшення однієї частки залози при пальпації, УЗД та скануванні. Особливо показовою є проба з внутрішньом'язовим введенням

ТТГ і повторним скануванням (частина, що раніше не візуалізується, поглинає ізотоп і чітко зображується на сканограмі).

2.7. Токсична аденома щитоподібної залози

Токсична аденома ЩЗ (хвороба Пламмера) – захворювання, що характеризується наявністю вузла (аденоми), який автономно гіперпродукує тиреоїдні гормони, і гіпоплазією та зниженням функції решти щитоподібної залози.

Етіологія захворювання невідома. Токсична аденома може виникати в раніше існуючому нетоксичному вузлі, у зв'язку із цим вузловий еутиреоїдний зоб розглядається як фактор ризику розвитку токсичної аденоми. В основі **патогенезу** захворювання лежить автономна гіперпродукція тиреоїдних гормонів аденомою, яка не регулюється тиреотропним гормоном. Аденома секретує у великій кількості переважно трийодтиронін, що призводить до зменшення продукції тиреотропного гормону. При цьому знижується активність решти тканини ЩЗ, що оточує аденому. Токсична аденома ЩЗ зазвичай має мікрофолікулярну будову. Іноді токсична аденома буває злоякісною.

Клінічна картина

Клінічні симптоми хвороби зумовлені гіперпродукцією аденомою тиреоїдних гормонів (тиреотоксикозом) та відповідають симптоматиці дифузного токсичного зоба. При **пальпації ЩЗ** визначається вузол із чіткими контурами, він зміщується при ковтанні, безболісний. Регіонарні лімфовузли не збільшено. **На відміну від ДТЗ** не характерні офтальмопатія та претибіальна мікседема.

Лабораторні та інструментальні дані

1. Визначення вмісту в крові тиреоїдних гормонів та тиреотропіну – збільшення рівня T_3 , T_4 (переважно T_3); вміст тиреотропіну знижений або нормальний.

2. УЗД щитоподібної залози: визначається вузол.

3. Радіоізотопне сканування ЩЗ виявляє в місці пальпованого вузлового утворення інтенсивне поглинання ізотопу («гарячий вузол»), поглинання ж ізотопу рештою тканиною залози різко знижено або відсутнє.

4. Тепловізійне (термографічне) дослідження ЩЗ: виявляється «гарячий вузол»

Лікування дифузного токсичного зоба

1. Лікування тиреостатичними засобами.

Тіонаміди – клас найпоширеніших препаратів, яким притаманні антитиреодні властивості (пропілтіоурацил, метимазол, карбімазол – мерказоліл, тирозол).

Лікування мерказолілом

Мерказоліл, тирозол (тімазол, метимазол, карбімазол) – похідне імідазолу, випускається в таблетках по 0,005 г.

Механізм дії мерказолілу:

- блокує утворення тиреоїдних гормонів на рівні взаємодії моно- та дийодтирозину, а також гальмує йодування тирозинових залишків тиреоглобуліну;
- чинить імуномодулюючу дію, покращує функцію Т-лімфоцитів-супресорів, знижує титри антитиреоїдних антитіл.

Мерказоліл призначається в таких дозах: *при легкому ступені* – 30 мг на добу; *при тиреотоксикозі середньої тяжкості та тяжкому* добові дози мерказолілу досягають 40-60 мг. Вказані добові дози розподіляються на 4 прийоми та протягом 2-4 тижнів приводить до зменшення симптомів тиреотоксикозу, збільшення маси тіла. З моменту настання еутиреозу доза мерказолілу поступово знижується приблизно по 5 мг кожні 7 днів і доводиться до підтримувальної, зазвичай становить 2,5-10 мг на день. Прийом підтримувальної дози мерказолілу триває до 1-1,5 року. Передчасне скасування препарату призводить до рецидиву тиреотоксикозу та необхідності призначати знову високі дози мерказолілу (частіше в носіїв HLA-B8 та DR3).

Побічні дії мерказолілу:

- розвиток лейкопенії та агранулоцитозу; необхідно досліджувати кров при добовій дозі мерказолілу більше 30 мг 1 раз на 10 днів, при підтримувальній дозі – 1 раз на місяць;
- алергічні реакції у вигляді еритеми, свербіжних червоних плям, кропив'янки (у 5% хворих);
- зобогенний ефект (збільшення розмірів ЩЗ під час лікування мерказолілом) та збільшення екзофтальму; ці побічні ефекти зумовлені підвищенням тиреоїдної продукції гормону (за принципом зворотного зв'язку) при пригніченні синтезу тиреоїдних гормонів мерказолілом.

При розвитку зобогенного ефекту або посиленні екзофтальму з метою пригнічення гіперпродукції тиреотропіну до лікування мерказолілом на тлі еутиреоїдного стану додають невеликі дози тиреоїдних препаратів (тироксин по 25-50 мкг).

Лікування пропілтіоурацилом

Пропілтіоурацил також знижує активність 5-дейодинази типу I і цим блокує перехід T_4 в T_3 . Лікування пропілтіоурацилом починають із добової дози 300-600 мг (по 100-150 мг кожні 6 год), і після досягнення еутироїдного стану (зазвичай через 2-3 тижні) доза препарату знижується до 200-400 мг (зазвичай на 1/3 від вихідної) з поступовим її зменшенням кожні 2-2,5 тижні до підтримувальних доз – 50-100 мг на добу. Близько 75-85% пропілтіоурацилу, що циркулює в крові, перебуває у зв'язаному стані з білками сироватки крові, тоді як тіамазол практично не комплексується з білками сироватки. Період напіврозпаду в пропілтіоурацилу становить 1-2 год (у тіамазолу – 3-6 год), а тривалість дії – 12-24 год (у тіамазолу >24 год), що залежить від низки факторів, включаючи швидкість накопичення та метаболізму препарату в ЩЗ.

Раніше пропілтіоурацил вважався препаратом вибору для лікування тиреотоксикозу у вагітних і жінок, що годують груддю. В останніх дослідженнях було показано, що пропілтіоурацил порівняно з тіамазолом має більшу гепатотоксичність. На сьогодні, за висновками Американської тиреоїдної асоціації та Американської асоціації клінічних ендокринологів, вагітним жінкам необхідно призначати тіамазол (*мерказоліл*) у дозі 5 мг.

Лікування препаратами мікрйоду

Механізм дії препаратів мікрйоду:

- блокування виділення тиреотропного гормону аденогіпофізом;
- зменшення утворення тиреоїдних гормонів у ЩЗ;
- зменшення кровонаповнення ЩЗ;
- зменшення чутливості ЩЗ до впливу тиреостимулюючих антитіл.

На сьогодні як препарат мікрйоду застосовується розчин Люголя, рідше – таблетки Мікрйод.

Розчин Люголя для внутрішнього застосування має такий склад: йод – 1 г, калію йодид – 2 г, дистильована вода – до 20 мл.

Показання до призначення розчину Люголю:

- передопераційна підготовка (з метою зменшення кровопостачання ЩЗ і, отже, зниження втрати крові під час операції): розчин Люголя призначається по 10 крапель (на молоці) 3 рази на день протягом 10-14 днів;
- тиреотоксичний криз; у цьому випадку розчин Люголя вводиться внутрішньовенно крапельно з попередньою заміною калію йодиду на йодид натрію;
- вкрай тяжкий перебіг тиреотоксичного зоба з вираженим ураженням серця або психозом. У цьому випадку розчин Люголю використовується на тлі лікування мерказолілом, який швидко купірує тиреотоксикоз.

Ефект від лікування розчином Люголя настає швидко – вже через 7-10 днів, проте надалі симптоми тиреотоксикозу рецидивують.

Протипоказаннями до застосування препаратів йоду є: туберкульоз легень, нефрити, фурункульоз, вугровий висип, хронічна піодермія, геморагічні діатези, кропив'янка, вагітність, підвищена чутливість до йоду.

Лікування літієм карбонатом зазвичай використовують на етапі передопераційної підготовки у випадку непереносимості інших антитиреоїдних засобів. Призначають таблетки 0,3 г, по 1-5 таблеток на добу залежно від клінічної ефективності препарату.

2. Лікування глюкокортикоїдами.

Глюкокортикоїди при ДТЗ справляють такі ефекти:

- виявляють імунодепресантний ефект, гальмують утворення імуноглобулінів, що стимулюють функцію ЩЗ і, таким чином, знижують продукцію тироксину та трийодтироніну;
- зменшують перетворення тироксину на трийодтиронін;
- зменшують лімфоїдну інфільтрацію ЩЗ.

Глюкокортикоїди призначають при ДТЗ за такими показаннями:

- тяжкий перебіг захворювання з вираженим збільшенням ЩЗ та значним екзофтальмом; лікування глюкокортикоїдами дозволяє швидше усунути тиреотоксикоз і на тлі прийому мерказолілу швидше викликати еутиреоїдний стан меншими добовими дозами препарату, що зменшує його зобогенний ефект;
- виражена лейкопенія, що розвинулася на тлі лікування мерказолілом і не піддається лікуванню лейкопоезовими стимуляторами (у разі неможливості скасувати мерказоліл);
- тиреотоксичний криз, тиреотоксична офтальмопатія;
- відсутність ефекту від лікування тиреостатичними засобами: найчастіше застосовується преднізолон у добовій дозі 15-30 мг;
- для передопераційної підготовки хворих на ДТЗ.

При лікуванні глюкокортикоїдами слід враховувати циркадний ритм секреції ендогенних глюкокортикоїдів наднирковими залозами. Рекомендується більшу частину добової дози преднізолону прийняти о 7-8 год ранку (час максимальної секреції ендогенних глюкокортикоїдів). Зазвичай призначають 2/3 добової дози преднізолону о 7-8 год ранку, а 1/3 – об 11 год дня.

3. Лікування β-адреноблокаторами.

Механізм дії β-адреноблокаторів при дифузному токсичному зобі:

- блокують β-адренорецептори міокарда, що зменшує вплив симпатичної нервової системи на серце. Знижують тахікардію та потребу міокарда в кисні;

- мають мембранодепресантну дію, блокують надходження іонів натрію в кардіоміоцит, унаслідок чого виникає антиаритмічний ефект;
- знижують АТ;
- зменшують периферичну конверсію тироксину в трийодтиронін;
- чинять седативну дію.

Бета-адреноблокатори призначаються на тлі антитиреоїдної терапії при будь-якій формі ДТЗ, а також при поєднанні ДТЗ із гіпертонічною хворобою та аритміями серця.

Найбільш активним препаратом є *пропранолол* (анаприлін, індерал). Для досягнення клінічного ефекту достатньо приймати пропранолол у добовій дозі 40-100 мг. Застосовують також селективні β-адреноблокатори: бісопролол у добовій дозі 5-10 мг, атенолол (50-100 мг/добу), метопролол, талінолол (100-200 мг/добу). Лікування β-адреноблокаторами проводиться в зазначених дозах до нормалізації ЧСС, поліпшення загального стану, потім можна розпочати поступове зменшення доз.

Протипоказання до призначення β-адреноблокаторів: порушення бронхіальної прохідності, виражена недостатність кровообігу, атріовентрикулярна блокада.

4. Лікування радіоактивним йодом.

Механізм дії радіоактивного йоду ($I-131$) при ДТЗ полягає в тому, що він накопичується в ЩЗ, випромінює β-частинки, які її руйнують, і продукція тиреоїдних гормонів знижується.

Показання для лікування дифузного токсичного зоба радіоактивним йодом:

- ДТЗ із тиреотоксикозом середнього та важкого ступеня тяжкості в осіб віком старше від 40-45 років за відсутності ефекту від тривалого лікування антитиреоїдними засобами;
- важкі форми ДТЗ із вираженою недостатністю кровообігу, токсичним гепатитом, психозом;
- наявність супутніх захворювань (інфаркт міокарда, нещодавно перенесений інсульт, гіпертонічний криз та ін.), коли оперативне лікування неможливе, а медикаментозне лікування неефективне;
- рецидиви ДТЗ після оперативного лікування за відсутності ефекту від правильно проведеної антитиреоїдної терапії;
- категорична відмова від операції за відсутності ефекту від правильно проведеної медикаментозної терапії

Методика лікування. Дозу радіоактивного йоду призначають залежно від клініки та вираженості тиреотоксикозу. Зазвичай застосовують дробовий ме-

тод лікування; спочатку хворому дають 3-4 МКі внутрішньо, а через 3-4 місяці в разі потреби призначають таку саму дозу або меншу.

Небезпеки та ускладнення при лікуванні радіоактивним йодом:

- розвиток гіпотиреозу (профілактикою гіпотиреозу можна вважати дробовий метод лікування радіоактивним йодом);
- тиреотоксичний криз (виникає тому, що ЩЗ під впливом радіоактивного йоду ушкоджується і в кров надходить одночасно велика кількість тиреоїдних гормонів); для профілактики тиреотоксичного кризу необхідно до призначення радіоактивного йоду домогтися еутиреоїдного стану антитиреоїдними засобами, встановити підтримувальну дозу і на тлі еутиреозу дати радіоактивний йод, після чого продовжити прийом підтримувальної дози мерказолілу протягом декількох місяців.

Протипоказання до лікування радіоактивним йодом:

- вагітність та лактація;
- молодий вік;
- стійка лейкопенія;
- вузловий зоб (у зв'язку із можливою малігнізацією); однак існує думка про можливість лікування вузлового токсичного зоба радіоактивним йодом за відсутності ефекту від антитиреоїдної терапії та за наявності протипоказань до оперативного лікування.

5. Хірургічне лікування.

Багато років методом оперативного лікування ДТЗ була субтотальна резекція ЩЗ. За даними літератури останніх років, операцією вибору при лікуванні хвороби Грейвса (золотим стандартом) є *тиреоїдектомія*, або *максимально субтотальна резекція щитоподібної залози*.

При цьому постопераційний гіпотиреоз, що виникає, є очікуваним та бажаним результатом.

Показання:

- тяжка форма захворювання, а також форма середньої тяжкості за відсутності ефекту від безперервної антитиреоїдної терапії, що проводиться безперервно, протягом 4-6 місяців, рецидиви захворювання в молодих людей;
- період вагітності та лактація;
- вузлові, змішані форми токсичного зоба;
- великий ступінь збільшення ЩЗ;
- розвиток миготливої аритмії.

Передопераційна підготовка хворих полягає в такому:

- необхідно провести антитиреоїдну терапію до можливо максимального усунення симптомів тиреотоксикозу;
- для зменшення кровоточивості паренхіми ЩЗ рекомендується протягом 2 тижнів до операції приймати розчин Люголя по 15-20 крапель на день;
- слід провести лікування, спрямоване на поліпшення стану серцево-судинної системи, печінки, нервової системи;
- напередодні операції призначають седативні та снодійні засоби;
- якщо хворий у передопераційному періоді отримувач β-адреноблокатори, неприпустиме їх раптове скасування, оскільки це може призвести до різкого загострення ІХС у людей похилого віку, а в деяких випадках до розвитку гострої надниркової недостатності; у зв'язку із цим необхідно продовжити прийом β-адреноблокаторів як в операційному, так і в післяопераційному періодах;
- при тяжкій формі захворювання та тривалому його перебігу рекомендується призначити за 2-3 дні до операції прийом глюкокортикоїдних препаратів (наприклад, преднізолон по 15-20 мг на добу), а в день операції ввести внутрішньовенно 50-100 мг гідрокортизону гемісукцинату.

Рекомендується при важких формах захворювання прийом глюкокортикоїдів у передопераційному періоді протягом 2-3 тижнів. Застосування глюкокортикоїдів у передопераційному і післяопераційному періодах попереджає розвиток гострої та надниркової недостатності.

У післяопераційному періоді можливі ускладнення:

- парез поворотного нерва та афонія (зазвичай минають через 3-6 місяців);
- розвиток гіпаратиреозу внаслідок видалення прищитоподібних залоз, їх набряку чи пошкодження;
- розвиток тиреотоксичного кризу внаслідок пошкодження ЩЗ та надходження в кров великої кількості тиреоїдних гормонів; щоб уникнути тиреотоксичного кризу, хворих треба оперувати після досягнення еутиреоїдного стану антитиреоїдними засобами та після операції продовжувати прийом мерказолілу в підтримувальних дозах;
- у поодиноких випадках можливий крововилив у діафрагмальний нерв.

Протипоказання до операції:

- легка форма ДТЗ;
- малі розміри ЩЗ;
- гостре порушення мозкового кровообігу та нещодавно перенесений інфаркт міокарда;

- інфекційно-запальні захворювання (ангіна, грип, пневмонія та ін.), оперувати хворого дозволяється лише через 1-1,5 місяця після їх усунення;
- тяжкі декомпенсовані соматичні захворювання, що значно підвищують ризик операційної летальності.

6. Симптоматичне лікування: застосування седативних засобів, транквілізаторів, серцевих глікозидів, лікування артеріальної гіпертензії, лікування анаболічними засобами, гепатопротекторами, полівітамінотерапія.

7. Лікування офтальмопатії.

Хворому рекомендується носити темні окуляри, спати з піднесеним узголів'ям, періодично приймати сечогінні засоби (фуросемід по 40-80 мг 2 рази на тиждень), закапувати в очі гідрокортизонові краплі та закладати за повіки гідрокортизонову мазь (це зменшує явища кон'юнктивіту і кератиту). Одним із можливих медіаторів патологічного процесу в орбітах є інсуліноподібний фактор росту 1, тому як лікування офтальмопатії запропонований тривалій аналог соматостатину *октреотид*. Октреотид, пригнічуючи секрецію гормону росту, знижує активність інсуліноподібного фактора росту 1 і гальмує його вплив на периферії.

Широко застосовуваним методом лікування *тиреотоксичної офтальмопатії* є *введення в ретробульбарну клітковину глюкокортикоїдів* (дексасон). Вони пригнічують автоімунні процеси, гальмують розвиток фіброзу, зменшують явища запалення та набряку в ретробульбарній клітковині. При важкій офтальмопатії з метою зменшення явищ фіброзу в ретробульбарній клітковині застосовується ретробульбарне введення *лідази* (гіалуронідази) у дозі 1 мл в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду.

При тяжкому перебігу офтальмопатії призначаються глюкокортикоїди всередину. Найбільш часто застосовується *преднізолон* у добовій дозі 50-80 мг через день протягом 1-2 місяців із подальшим поступовим зниженням дози.

На сьогодні для лікування офтальмопатії застосовують *плазмаферез*. Рекомендується провести 3-4 сеанси плазмаферезу. Позитивний ефект плазмаферезу пояснюється, імовірно, його імуномодуючим впливом. Ефект плазмаферезу найбільш виражений на тлі лікування преднізолоном.

У комплекс лікувальних заходів при офтальмопатії включають курс *магнітотерапії на тканини ока*, що приводить до зменшення світлобоязні, слезотечі, набряку повік.

При тяжкому перебігу офтальмопатії, що проявляється різко вираженим екзофтальмом, набряком і гіперемією кон'юнктиви, ослабленням конвергенції, появою диплопії, виражених болів в очних яблуках, і неефективності вищевикладеної терапії проводиться *дистанційна рентгенотерапія на ділян-*

ки орбіт у дозі 800-1000 рад на тлі прийому глюкокортикоїдів. Лікувальний ефект опромінення орбітальних тканин базується на високій рентгеночутливості лімфоїдних інфільтратів. У найважчих випадках офтальмопатії проводиться *декомпресія очниць* із видаленням набряклої ретробульбарної клітковини та частини скроневої кістки.

Симптоми тиреотоксикозу досягають максимуму при *тиреотоксичному кризі* – тяжкому ускладненні, що становить загрозу життю хворого. При кризі зменшується зв'язування тиреоїдних гормонів та збільшується циркуляція вільних форм T_3, T_4 . Розвиток тиреотоксичного кризу може бути спровоковано маніпуляціями на ЩЗ під час операції, пальпацією ЩЗ під час огляду, стресовою ситуацією.

Тиреотоксичний криз відноситься до ургентних станів і потребує швидкого розпізнавання та адекватної допомоги. **Рекомендації щодо терапії** зводяться до такого:

- специфічне лікування основного нетиреоїдного захворювання, включаючи за показаннями призначення дигоксину, діуретиків, антибіотиків;
- зниження температури тіла;
- гальмування синтезу та вивільнення тиреоїдних гормонів (мерказоліл перорально або через назогастральний зонд у початковій дозі 60 мг, у подальшому 30 мг кожні 4 години), йодидів (розчин Люголя, йодид натрію внутрішньовенно) або йодованих контрастних сполук (йопаноєва кислота, іподат натрію);
- гальмування периферичної конверсії T_4 у T_3 глюкокортикоїдами;
- блокада периферичних ефектів тиреоїдних гормонів антагоністами β -адренорецепторів (пропранолол, метопролол, атенолол, біспролол);
- виведення надлишку тиреоїдних гормонів із циркуляції шляхом плазмаферезу, перитонеального діалізу, екстракорпоральної перфузії або плазмаперфузії;
- хворі потребують постійного ЕКГ-моніторингу та забезпечення системою для внутрішньовенного вливання рідини і медикаментів. Інші препарати повинні вводитись через назогастральний зонд.

2.8. Тиреоїдити

Тиреоїдити – це різноманітні за етіологією та патогенезом запальні захворювання щитоподібної залози.

Класифікація

1. Гострий тиреоїдит:

- гнійний;
- негнійний;

2. Підгострий тиреоїдит (вірусний, де Кервена).

3. Хронічні тиреоїдити:

- автоімунний;
- інвазивний (фіброзний тиреоїдит Ріделя);
- безболісні форми тиреоїдитів– післяпологовий тиреоїдит;
- хронічні специфічні тиреоїдити.

2.8.1. Гострий гнійний тиреоїдит

Гострий гнійний тиреоїдит – гнійне запалення ЩЗ, спричинене бактеріальною флорою. Гнійний тиреоїдит – рідкісне захворювання.

Гострий гнійний тиреоїдит викликається **піогенним стрептококом або золотистим стафілококом**, іноді пневмококом чи кишковою паличкою. Він виникає як ускладнення гнійної інфекції – гострого тонзиліту, синуситу, отиту, флегмони, абсцесу, пневмонії, скарлатини, післяпологової інфекції, частіше без адекватної антибіотикотерапії.

Гострі гнійні регіонарні процеси викликають інфікування ЩЗ **лімфогенним або гематогенним шляхом** із подальшим гострим запаленням тиреоїдної тканини. Як правило, запалення захоплює ділянку або частку ЩЗ цілком, проходить всі характерні для запалення стадії: проліферації, ексудації, альтерації.

Піогенні зміни носять частіше локальний характер і вражають **переважно ліву частку** (дуже рідко всю залозу). Часом вони спонтанно розсмоктуються, іноді формуються абсцеси. При нагноєнні виявляється експансивне руйнування щитоподібної залози та її капсули. Процес поширюється по шиї аж до середостіння. Функція ЩЗ зазвичай не порушується, тому що неуражена частка залози повністю забезпечує потребу в тиреоїдних гормонах.

Характерний **гострий початок**: підвищення температури до 39-40 °С, озноб, тахікардія, іноді артеріальна гіпотензія.

Болі в ділянці ЩЗ інтенсивні, нерідко мають пульсуючий характер, посилюються при ковтанні і поворотах голови, часто є іррадіація у вуха, нижню або верхню щелепи, потилицю. Хворі скаржаться на відчуття тиску, розпирання в ділянці щитоподібної залози.

Якщо у хворих виявляють тахікардію, є відчуття жару, пітливість, їх не слід розцінювати як прояви тиреотоксикозу – це реакція вегетативної нервової системи на інфекційно-токсичний процес.

Щитоподібна залоза **при пальпації різко болюча** в одній з її часток, нерухома, ущільнена, шкіра над нею червона, набрякла, з місцевим підвищенням температури, дуже чутлива. Підщелепні та шийні лімфатичні вузли збільшені.

При спонтанному перебігу (особливо без антибіотикотерапії) через декілька днів після початку захворювання гнійне запалення може призвести до **абсцедування** – формування ділянки розм'якшення тканини щитоподібної залози з позитивним симптомом флюктуації. Абсцес може спонтанно випорожнитися на поверхню шиї з формуванням свища. Найнебезпечнішим варіантом спонтанного дренивання є випорожнення в м'які тканини шиї або в середостіння. Гнійний медіастиніт різко погіршує прогноз.

Гнійний тиреоїдит також може ускладнюватися тромбозом регіональних вен.

При лабораторному обстеженні виявляється **нейтрофільний лейкоцитоз** із зсувом лейкоцитарної формули вліво, лімфопенія, еозинофілопенія, **підвищення ШОЕ** до 20-30 мм/год.

Характерна **диспротеїємія**, позитивна реакція на С-реактивний протеїн.

При **УЗД** у ділянці ураження ЩЗ виявляється зона із пониженою ехогенністю, а на сканограмі – «холодний вузол».

Поглинання I^{131} щитоподібною залозою незмінене або знижене. Сканування залози, проведене таким хворим у гострий період захворювання, дає «холодну» зону або ділянку із зниженим поглинанням ізотопу.

Імунологічних порушень при цій формі тиреоїдиту не спостерігається.

Для підтвердження діагнозу необхідна **аспіраційна біопсія**, отриманий вміст використовують для визначення чутливості до антибіотиків. Зазвичай через аспіраційну голку проводиться інстиляція антибіотиків безпосередньо в залозу.

Диференціювати гнійний тиреоїдит необхідно з підгострим тиреоїдитом, крововиливом у вузловий зоб, гострим ларингітом, гострим негнійним тиреоїдитом після променевої терапії.

При **підгострому тиреоїдиті** відсутня виражена загальна запальна реакція – лейкоцитоз, підвищена ШОЕ, місцева симптоматика, відсутнє збільшення регіонарних лімфовузлів. При кровотечі у вузол враховується по-

передній анамнез та відсутність місцевих і загальних симптомів запального процесу.

При **тиреїдиті після променевої терапії** біль менше виражений, немає запальних змін із боку крові, в анамнезі – курс променевої терапії (зазвичай лікування радіоактивним йодом).

Ларингіт проявляється болем у горлі, хрипким голосом, утрудненням дихання. Діагноз встановлюється шляхом ларингоскопії.

Антибіотикотерапію розпочинають негайно, не очікуючи результату мікробіологічного дослідження. Якщо немає даних про чутливість збудника до різних видів антибіотиків у первинному вогнищі запалення, слід призначити антибіотики широкого спектра дії.

Якщо відсутній ефект препаратів або розвивається абсцес, показане **хірургічне лікування**. Рекомендується ранній розтин абсцесу для забезпечення ефективного дренивання вмісту абсцесу назовні.

2.8.2. Негнійний гострий тиреїдит

Захворювання розвивається за типом **асептичного запалення** внаслідок травми і крововиливу в залозу або **після променевої терапії**. Широко використовувана останнім часом методика лікування добовими дозами радіоактивного I^{131} зменшила число променевих тиреїдитів. Раніше вони траплялися приблизно в 5% випадків через 2-3 тижні після прийому радіоактивного препарату внаслідок руйнування фолікулярного епітелію.

Хворих непокоять болючість і відчуття тиску в ділянці залози, іноді помірно виражені симптоми тиреотоксикозу: тахікардія, емоційна лабільність, пітливість.

Лікування. *Глюкокортикоїди, бета-адреноблокатори.* Зазвичай захворювання минає протягом 3-4 тижнів. Особливу увагу слід звернути на можливість розвитку післяпроменевих тиреїдитів при загруднинному розташуванні залози, оскільки збільшення розмірів залози внаслідок запалення може викликати компресію органів середостіння.

2.8.3. Підгострий тиреоїдит

Підгострий тиреоїдит – запальне захворювання ЩЗ вірусної природи, що супроводжується деструкцією тиреоцитів.

Етіологія

Захворювання викликається вірусною інфекцією, проте специфічний для цього захворювання вірус не встановлений. Підгострий тиреоїдит спричиняють вірус Коксакі, аденовіруси, вірус кору, епідемічний паротит, грип.

Сприятливими факторами є:

- генетична схильність, пов'язана з носієм антигенів HLABW35, DR35 (фактор ризику розвитку підгострого тиреоїдиту при дії вірусної інфекції);
- наявність вогнищ хронічної інфекції в носоглотці.

Морфологічні зміни в ЩЗ проходять 3 стадії: ранню, проміжну та кінцеву. **Рання стадія** – ЩЗ збільшена в об'ємі, набрякла, гіперемована, судини розширені, відзначається десквамація фолікулярного епітелію.

Проміжна стадія – відбувається розрив фолікулів, загибель фолікулярного епітелію, вихід колоїду на перифолікулярний простір, колоїд інфільтрується лімфоцитами, утворюються гранульоми з гігантських клітин (**гігантоклітинний гранулематозний тиреоїдит**). Деструктивні процеси в ЩЗ призводить до підвищеного надходження в кров T_3, T_4 , з чим пов'язаний розвиток низки випадків симптомів тиреотоксикозу. Разом із тиреоглобуліном у кров потрапляють негормональні сполуки йоду, вони блокують захоплення I-131 щитоподібною залозою. Унаслідок деструкції ЩЗ та виходу в кров її антигенів утворюються антитіла до тиреоглобуліну, мікросомальної і колоїдної фракцій. Явища аутоімунізації найбільш виражені через 2-3 тижні від початку хвороби, надалі, у міру одужання, аутоімунні явища зникають.

Кінцева стадія – деструктивні явища в ЩЗ зменшуються, що супроводжується зниженням вмісту негормональних сполук йоду в крові та відновленням захоплення I-131. Пошкоджені фолікули заміщуються сполучною тканиною, у місці запалення формується рубець, поступово зникають із крові антитіла до антигенів ЩЗ. У більшості хворих настає одужання, проте при вираженому розвитку сполучної тканини в залозі та її атрофії можливий розвиток гіпотиреозу.

Клініка

Хворіють частіше жінки (у 5-6 разів частіше, ніж чоловіки), зазвичай у віці 30-50 років, через 3-6 тижнів після перенесеної вірусної інфекції. Захворювання зазвичай починається гостро. Клініка складається з місцевих та загальних симптомів.

Місцеві симптоми:

- інтенсивні болі в ділянці ЩЗ, що іррадіюють у потилицю, вуха, нижню щелепу, задні відділи шиї, глотку;
- біль посилюється при поворотах голови, ковтанні, жуванні, нахилі голови; болі тримаються 2-3 тижні;
- ковтання утруднене;
- ЩЗ дифузно або локально збільшена, щільна, іноді спочатку збільшена і болюча права частка, надалі в патологічний процес залучаються інші відділи залози;
- шкіра над залозою гаряча, гіперемована, болісна;
- регіональні лімфовузли зазвичай не збільшені.

Загальні симптоми:

- значне підвищення температури тіла;
- озноб;
- загальна слабкість, пітливість;
- головний біль;
- явища тиреотоксикозу в початковому періоді захворювання в більшості хворих.

У деяких хворих початок та перебіг хвороби менш гострий. Відповідно до функціонального стану ЩЗ виділяють такі стадії захворювання:

На початку захворювання можуть спостерігатися явища тиреотоксикозу, у цій фазі рівень T_3 , T_4 в крові збільшений, а захоплення I-131 залозою знижений (він пригнічений великою кількістю негормонального йоду).

Перехідна стадія – можливі ознаки гіпер- або гіпофункції. **Стадія гіпофункції** – це пізня стадія хвороби, у зв'язку з деструкцією фолікулярного епітелію та розвитком аутоімунних процесів розвивається минулий явний або прихований гіпотиреоз (зростання маси тіла, пастозність, мерзлякуватість, сухість шкіри, закрепи, млявість, сонливість).

Відновна стадія – функція ЩЗ поступово відновлюється.

Хвороба триває 2-3 місяці, часто бувають рецидиви, зазвичай настає одужання, рідше – розвивається гіпотиреоз.

Лабораторні та інструментальні дані

ЗАК: лейкоцитоз, збільшення ШОЕ.

Імунологія крові: можливе підвищення вмісту в крові IgM, тимчасове підвищення титрів антитіл до тиреоглобуліну та мікросомальної фракції.

Визначення вмісту в крові T_3 , T_4 ; поглинання I-131 щитоподібною залозою: зміни показників наведено вище.

УЗД щитоподібної залози: незначне рівномірне зниження ехогенності, що захоплює не менше 1/3 частки ЩЗ.

Тонкоголкува пункційна біопсія ЩЗ: у пунктаті визначаються гігантські багатоядерні клітини на тлі оксифільної речовини колоїда (метод використовується для диференційної діагностики тільки у важких випадках).

Лікування

1. Застосування НПЗЗ.

НПЗЗ інгібують синтез простагландинів, зменшують вираженість запальних явищ у ЩЗ, справляють «м'який» імунодепресантний ефект, чинять безпечну дію. Однак НПЗЗ можуть бути ефективними тільки при легких формах підгострого тиреоїдиту, який може проявлятися іноді вогнищевим болем та ущільненням у ЩЗ, помірним збільшенням ШОЕ. Таким чином, **показаннями до призначення НПЗЗ є:**

- легкі форми підгострого тиреоїдиту;
- виражені болі в ділянці ЩЗ (у цьому випадку призначається 3-4-денний курс НПЗЗ на тлі комплексної терапії підгострого тиреоїдиту).

Призначають препарати **ацетилсаліцилової кислоти** в первинній дозі 600 мг кожні 4 години. Після нормалізації температури та зниження болю дозу препарату необхідно знизити до 600 мг на добу. Також виражений протизапальний ефект спостерігається в індометацину (**метиндолу**). Він призначається по 0,025 г 3-4 рази на день після їди. Зручна для прийому форма індометацину подовженої дії – **метиндол-ретард** по 0,075 г 1-2 рази на день після їди. Найбільш виражений знеболювальний ефект серед НПЗЗ має вольтарен (**диклофенак**). Він призначається по 0,025 г 3 рази на день. Можливе збільшення дози до 0,05 г 3 рази на день. При лікуванні НПЗЗ слід пам'ятати про їх побічні дії, насамперед про вплив на ШКТ (диспептичні явища, ерозії, виразки).

2. Лікування глюкокортикоїдними препаратами.

Лікування глюкокортикоїдами є додатковим методом лікування підгострого тиреоїдиту при значних його клінічних проявах. Ці препарати мають вира-

жену протизапальну дію, швидко купірують болі та явища інтоксикації, пригнічують процеси автоантитілоутворення ЩЗ. Найчастіше застосовують **преднізолон**, його призначають у дозі 30-40 мг на добу (6-8 таблеток), причому 2/3 дози слід призначати в першу половину дня (з урахуванням добового ритму діяльності надниркових залоз). Тривалість лікування зумовлена термінами усунення болю в ділянці ЩЗ та нормалізації ШОЕ. Через 2-3 тижні при щоденному прийомі дозу преднізолону поступово зменшують на 2,5-5 мг кожні 5-7 днів до мінімальної підтримувальної. За відсутності преднізолону можна проводити лікування іншими глюкокортикоїдними препаратами, призначаючи їх у дозі, еквівалентній дозі преднізолону (наприклад, **дексаметазон** у початковій дозі 2-4 мг). У середньому курс лікування глюкокортикоїдами триває близько 1,5-2 місяців, проте підгострий тиреоїдит схильний до рецидивування, і тривалість лікування глюкокортикоїдами в цьому випадку може становити 4-6 місяців.

За такої тривалості лікування можуть розвиватися **побічні явища**: артеріальна гіпертензія, збільшення маси тіла, поява стрій у ділянці грудної клітки, живота, гіперглікемія.

Якщо відмовитися від глюкокортикоїдної терапії не вдається протягом 6-8 місяців, показано **оперативне втручання** – резекція відповідної частки ЩЗ.

Позитивні результати отримані також при введенні глюкокортикоїдних препаратів безпосередньо в ЩЗ методом **пунктування** 1 раз на тиждень (наприклад, **кеналог** по 10-30 мг).

3. Лікування тиреоїдними препаратами.

Тиреоїдні препарати призначаються приблизно через 4-5 тижнів від початку лікування глюкокортикоїдами (у міру усунення симптомів гіпотиреозу), якщо зберігається вогнище ущільнення в ЩЗ та пункційна біопсія не виявляє ознак злоякісного новоутворення. Тиреоїдні препарати зменшують автоімунні зміни та сприяють нормалізації консистенції ЩЗ. Призначають **левотироксин натрію** по 50-100 мкг на добу. Лікування триває близько 1-1,5 місяця, після усунення пальпаторних змін у ЩЗ тиреоїдні препарати скасовують.

У деяких випадках підгострий тиреоїдит призводить до розвитку гіпотиреозу. У цій ситуації призначається довічна замісна терапія тиреоїдними гормонами.

4. Місцеве лікування.

При підгострому тиреоїдиті широко застосовується місцеве лікування, що сприяє найшвидшому усуненню запального процесу в ЩЗ. Із цією метою на ділянку ЩЗ призначаються аплікації індометацинової, бутадіонової мазей або гелю диклофенак-натрію. Зазначені мазі можна застосовувати одночасно з

аплікаціями димексиду, який має протизапальну дію і посилює надходження в тканину ЩЗ інших лікарських речовин, у даному випадку індометацину, диклофенак-натрію.

5. Лікування симптоматичного тиреотоксикозу.

Лікування антитиреоїдними засобами (мерказоліл) у гіпертиреїдну фазу недоцільно, оскільки тиреотоксикоз зумовлений прискореним надходженням у кров раніше синтезованих гормонів. Істинного підвищення гормоноутворювальної функції ЩЗ зазвичай немає. Рекомендується призначення β -адреноблокаторів, які усувають тахікардію, сприяють переходу T_4 в неактивну реверсивну форму T_3 . Застосовується бісопролол у добовій дозі від 5 до 10 мг протягом гіпертиреїдної фази.

При своєчасній діагностиці та правильному лікуванні пацієнт одужує через 2-3 місяці. Однак у деяких випадках (зазвичай при запізнілій діагностиці, неправильному лікуванні, порушенні імунного статусу) можливі часті рецидиви і захворювання триває до 2 років. Підгострий тиреоїдит може закінчитися розвитком латентного або клінічно вираженого гіпотиреозу.

2.8.4. Автоімунний тиреоїдит

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) – хронічний запальний процес у ЩЗ автоімунного генезу. Поширеність АІТ коливається від 0,1 до 1,2% у дітей та до 6-11% у жінок, старших за 60 років. АІТ вперше описаний Хашимото в 1912 р.

Патогенез

Патологічні процеси, що виникають при АІТ, – це наслідок взаємодії генетичних факторів і факторів зовнішнього середовища. В основі хвороби лежать дефіцит Т-супресорної функції лімфоцитів, вивільнення антигенів ЩЗ, надходження їх у кров та поява антитіл до них.

В умовах зниження Т-супресорної функції лімфоцитів активуються Т-лімфоцити-хелпери, під впливом яких Т-лімфоцити трансформуються в плазматичні клітини і починається гіперпродукція антитіл до вищевказаних тиреоїдних антигенів. Наявність HLA-DR3 індукує хелперну функцію Т-лімфоцитів.

Існує думка, що в умовах зниження Т-супресорної функції з'являються «заборонені» клони Т-лімфоцитів, органоспецифічні до ЩЗ. Ці клони взаємодіють зі ЩЗ за типом гіперчутливості уповільненого типу, відбувається цито-

токсичне пошкодження ЩЗ, що сприяє надходженню в кров її антигенів, які індукують продукцію антитіл до них.

Відомі такі види антитіл при АІТ:

- антитіла до тиреоглобуліну;
- антитіла до мікросомальної фракції фолікулярного епітелію;
- цитотоксичні антитіла, що інгібують активність пероксидази, не ідентичні антитілам до мікросомальної фракції;
- антитіла до рецепторів тиреотропіну;
- рістстимулюючі антитіла;
- антитіла до двоколоїдного антигена.

Антитіла, що циркулюють у крові, **до тиреоглобуліну та мікросомальної фракції** кооперуються з Т-лімфоцитами-кілерами, при цьому вивільняються лімфокіни, які мають цитотоксичну дію, викликають запальний процес, ушкоджують тиреоцити. Тривалий процес автоагресії призводить до зниження функції залози та за принципом зворотного зв'язку до гіперпродукції тиреотропіну. Це спричиняє до збільшення ЩЗ, якому сприяють також **рістстимулюючі антитіла**. Однак, у міру продовження цитотоксичної дії Т-лімфоцитів-кілерів та антитіл, прогресує процес руйнування тиреоцитів, залоза різко зменшується в розмірах, розвивається фіброз, настає гіпотиреоз. Антитіла до **мікросомального антигена фолікулярного епітелію** чинять цитотоксичну дію на ЩЗ, вона значно пошкоджується, автоантигенні властивості її посилюються; надалі формується фіброз і знижується функція ЩЗ.

Класифікація

I. За нозологічною ознакою:

- АІТ як самостійне захворювання;
- АІТ, що поєднується з іншою тиреоїдною патологією;
- АІТ як синдром більш загального аутоімунного захворювання;
- післяпологовий («мовчазний»).

II. За формою:

- гіпертрофічний (зокрема, вузловий);
- атрофічний.

III. За функціональною активністю щитоподібної залози:

- еутиреоїдний;
- гіпотиреоїдний;
- гіпертиреоїдний.

IV. За клінічним перебігом:

- клінічно виражений;
- латентний.

V. За поширеністю автоімунного процесу в ЩЗ:

- осередковий;
- дифузний.

Клінічна картина

Захворювання трапляються в жінок у 4-7 разів частіше, ніж у чоловіків; може розвиватися в будь-якому віці, особливо часто після 60 років.

Гіпертрофічна форма

При гіпертрофічній формі АІТ продукуються цитостимулюючі антитіла, вони збільшують ріст, розміри ЩЗ і часто викликають її гіперфункцію. Гіпертрофічна форма розвивається повільно, може починатися ще в дитинстві, а потім проявляється в пубертаті або дорослому віці.

Основні скарги хворих:

- збільшення ЩЗ;
- утруднення при ковтанні;
- слабкість;
- відчуття здавлення шиї.

При **огляді** визначається дифузне збільшення ЩЗ, вона щільна, має частково-еластичну консистенцію, не спаяна зі шкірою. Надалі щільність залози збільшується, можлива бугристість, симптом гойдання (при пальпації однієї частки похитується інша). Болючість ЩЗ спостерігається при поєднанні з підгострим тиреоїдитом.

У 5% хворих на гіпертрофічну форму спостерігається підвищення функції ЩЗ, що дає картину тиреотоксикозу – *так званий «хасі-токсикоз»*. Хворих турбують серцебиття, почуття жару, пітливість, схуднення, дратівливість.

Надалі гіпертрофічна форма поступово призводить до розвитку гіпотиреозу, що проявляється збільшенням ваги, пастозністю, сухістю та лущенням шкіри, мерзлякуватістю, закрепамі, брадикардією, зниженням пам'яті, випадінням волосся, порушенням статевих функцій, анемією, підвищеним рівнем ТТГ і зниженням T_3 , T_4 в крові.

Гіпертрофічна (гіперпластична) форма часто поєднується з HLA-B8 та DR5.

Атрофічна форма

Атрофічна форма має такі особливості: ЩЗ не пальпується, при цьому визначається клініка гіпотиреозу; це та ситуація, яка раніше називалася «*ідіопатичний гіпотиреоз*». Ця форма зумовлена дією цитотоксичних антитіл і Т-кілерів, під впливом яких ЩЗ зменшується, у ній розвивається фіброз і функція її пригнічується.

Атрофічна форма розвивається поступово протягом десятиліть і розпізнається зазвичай тоді, коли розвивається гіпотиреоз.

Для цієї форми характерною є наявність HLA-DR3, при цьому можлива галакторея-аменорея у зв'язку з надлишком тиреоліберину.

Фокальна (вогнищева) форма

Фокальна (вогнищева) форма автоімунного тиреоїдиту характеризується ураженням однієї частки (ця частка – маленька, щільна). Пункційна біопсія виявляє в цій частині ознаки автоімунного тиреоїдиту.

Латентна форма

Латентна форма характеризується наявністю лише імунологічних ознак захворювання без клінічних проявів. Розміри ЩЗ нормальні. Латентна форма часто поєднується з вузловим зобом.

Залежно від функціонального стану ЩЗ при будь-якому варіанті (формі) автоімунного тиреоїдиту може бути: еутиреоз, гіпертиреоз (рідко) або гіпотиреоз.

Виділяють такі *варіанти клінічного перебігу АІТ*:

- типове первинно-хронічне з поступовим малопомітним початком;
- з гострим початком і частими загостреннями за типом підгострого тиреоїдиту, у такій ситуації йдеться про поєднання автоімунного та підгострого тиреоїдитів;
- зі спонтанною ремісією;
- поєднання з ДТЗ, раком або лімфою ЩЗ.

Лабораторні та інструментальні дані

УЗД щитоподібної залози: характерна нерівномірність її структури з наявністю гіпоехогенних ділянок або вузлів без капсули. Кардинальною ознакою автоімунного тиреоїдиту є дифузне зниження ехогенності тканини. Слід пам'ятати, що метод УЗД не дозволяє диференціювати АІТ та ДТЗ, адже при ДТЗ також є дифузне зниження ехогенності. При гіпертрофічній формі АІТ УЗД виявляє збільшення розмірів (об'єму) ЩЗ. При атрофічній формі АІТ при УЗД щитоподібної залози виявляється дуже незначний об'єм гіпоехогенної тканини (зазвичай <3 см³).

Черезшкірна аспіраційна тонкоголкава біопсія ЩЗ проводиться під контролем УЗД. У біоптаті визначаються плазмоклітинна та лімфоїдна інфільтрація; оксифільні клітини Ашкеназі – Гюртеля (великі епітеліальні оксифільні клітини).

Радіоізотопне сканування ЩЗ із технієм або радіоактивним йодом виявляє збільшення її розмірів (при гіпертрофічній формі), нечіткість контурів, зміну форми (у нормі форма «метелика», при АІТ – у вигляді кра-

плі), нерівномірне захоплення радіофармпрепарату з ділянками зниженого накопичення, відсутність інтенсивного захоплення в центрі.

Визначення вмісту в крові антитиреоїдних антитіл. Діагностично значущими титрами є: для антитіл до тиреоглобуліну 1:100 і вище (виявляються в 70% випадків), до мікосомальної фракції фолікулярного епітелію – 1:32 і вище (виявляються в 95% хворих). Із метою діагностики АІТ рекомендується одночасно визначати антитіла до тиреоглобуліну та мікосомальної фракції.

Радіоімунологічне дослідження гормонального статусу. У стадії гіпертиреозу підвищено вміст у крові T_3 , T_4 ; при зниженні функції ЩЗ збільшується вміст тиреотропіну (найбільш рання ознака гіпотиреозу), знижується рівень T_3 , T_4 . У хворих з еутиреоїдним станом вміст у крові T_3 , T_4 , тиреотропіну нормальний.

Диференційна діагностика автоімунного тиреоїдиту проводиться з вузловим і змішаним еутиреоїдним зобом, раком ЩЗ, дифузним токсичним зобом, фіброзним тиреоїдитом Ріделя.

При **вузловому або змішаному еутиреоїдному зобі** немає ознак гіпотиреозу, характерних для тиреоїдиту Хашимото. На сканограмі і тиролімфограмі визначаються дефекти накопичення ізотопу, виявляється низький титр автоантитіл і відсутня морфологічна картина тиреоїдиту в біопатії.

Про **рак ЩЗ** свідчить кам'яниста щільність залози, відсутність рухливості, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, асиметричність сканографічних силуетів, наявність «холодних» ділянок, нерівних контурів залози, низький титр автоантитіл.

Хвилеподібний перебіг захворювання, відсутність схуднення та інших виражених симптомів ДТЗ, результати спеціальних методів обстеження дозволяють встановити діагноз автоімунного тиреоїдиту. При ДТЗ після стимуляції тироліберином початково нормальний рівень тиреотропіну не дає приросту.

Диференціювати **фіброзний і автоімунний тиреоїдиту** допомагають характерні для автоімунного тиреоїдиту ознаки гіпотиреозу, помірна щільність зоба, високий титр автоантитіл, гістологічна картина.

Захворювання має тенденцію до повільного прогресування. У деяких випадках задовільне самопочуття і працездатність хворих зберігаються протягом 15-18 років, незважаючи на короткочасні загострення. У період загострення тиреоїдиту можуть спостерігатися явища незначного тиреотоксикозу або гіпотиреозу; останній частіше трапляється після пологів.

Як правило, автоімунний тиреоїдит не дає злоякісного переродження. Але поєднання автоімунного тиреоїдиту з раком ЩЗ трапляється в 1-15% хворих. Винятково рідко трапляються лімфоми ЩЗ.

Описані випадки, коли у хворих на автоімунний тиреоїдит із гіпотиреозом у період вагітності розвивається спонтанна ремісія. Проте іноді у хворих на еутироїдний автоімунний тиреоїдит після пологів розвивався гіпотиреоз.

Лікування

1. Лікування тиреоїдними препаратами

Прийом препаратів, що містять гормони ЩЗ, є основним методом лікування автоімунного тиреоїдиту. **Механізм позитивної терапевтичної дії тиреоїдних препаратів** при автоімунному тиреоїдиті зумовлений такими факторами:

- підвищенням концентрації в крові тироксину та трийодтироніну, що гальмує синтез і викид тиреотропного гормону та припиняє його зобогненний вплив (тобто гальмується подальше зростання ЩЗ);
- зниженням продукції антитиреоїдних антитіл, підвищенням функції Т-лімфоцитів-супресорів;
- усуненням клінічних та субклінічних ознак гіпотиреозу.

Застосовуються тиреоїдні препарати: **левотироксин натрію** (*L-тироксин*, *еутирокс* (у таблетках по 25-150 мкг)). Лікування тироксином слід починати з дози 12,5 мкг на добу і надалі можна поступово підвищувати вдвічі кожні два тижні до досягнення клінічного еутиреозу та зменшення рівня ТТГ у плазмі крові. Особам, старшим від 60 років, не призначають більше 50 мкг левотироксину на добу. Лікування тиреоїдними препаратами хворих на автоімунний тиреоїдит проводиться протягом багатьох місяців і років, а при розвитку гіпотиреозу – довічно.

При розвитку **побічних дій тиреоїдних препаратів** (почуття жару, пітливість, серцебиття, аритмії серця, поява болів у ділянці серця та погіршення ЕКГ, особливо в людей похилого віку, артеріальна гіпертензія) необхідно знизити дози або зробити перерву.

Якщо в пацієнта з'являються ознаки тиреотоксикозу, призначають β-блокатори та преднізолон, у разі значних клінічних проявів – мерказоліл у низьких чи середніх терапевтичних дозах

2. Хірургічне лікування.

Хірургічне лікування автоімунного тиреоїдиту проводиться за такими **показаннями**:

- збільшення ЩЗ III-IV ст. із нерівномірною її щільністю та за відсутності можливості виключити наявність вузла;
- симптоми здавлення і звуження трахеї та стравоходу;
- наявність вузлів;

- прогресуючий ріст зоба, незважаючи на консервативну терапію, що проводиться протягом 1-1,5 року;
- підозра на злоякісне переродження, що ґрунтується на даних біопсії;
- косметичне спотворення шиї.

Проводиться **тотальна струмектомія**.

Після операції хворим призначається довічна терапія тиреоїдними препаратами в оптимальних дозах, що викликають еутиреоїдний стан.

2.8.5. Фіброзний тиреоїдит Ріделя

Фіброзний тиреоїдит – захворювання, що характеризується масивним розростанням сполучної тканини в ЩЗ з ознаками здавлення навколишніх органів.

Етіологія та патогенез захворювання остаточно не відомі. Існує думка про роль вірусної інфекції в розвитку фіброзного тиреоїдиту. Деякі науковці вважають це захворювання кінцевою стадією аутоімунного тиреоїдиту. Морфологічно захворювання характеризується розвитком різко вираженого фіброзу в ЩЗ із ділянками лімфоїдної інфільтрації.

Клінічна картина

Захворювання частіше розвивається в жінок, зазвичай віком старше від 50 років. Фіброзний тиреоїдит розвивається поступово, повільно, і тривалий час загальний стан хворого не страждає. Ранніми ознаками хвороби є утруднення при ковтанні, відчуття «комка в горлі». Для **фази розгорнутої клінічної картини** характерна така симптоматика:

- порушення дихання, ковтання, поперхування під час їди, утруднення мовлення;
- охриплість голосу і навіть афонія;
- розвивається компресійний синдром (головний біль, шум у вухах, порушення зору, виражені труднощі при ковтанні, порушення дихання, ін'єкція судин кон'юнктиви, пульсація судин у ділянці шиї);
- у різні терміни від початку захворювання можуть з'явитися симптоми гіпотиреозу; фіброзний тиреоїдит може поєднуватися з легенеvim, ретроперитонеальним, медіастинальним фіброзом.

При **пальпації** ЩЗ значно і нерівномірно збільшена, дуже щільна, з бугристою поверхнею, безболісна, малорухлива, спаяна з навколишніми тканинами. Щільність залози прогресивно наростає, через кілька років вона стає «дерев'янистою»; регіонарні лімфовузли не збільшені.

Лабораторні та інструментальні дані

ЗАК: у деяких випадках незначний нейтрофільний лейкоцитоз, нормохромна анемія, збільшення ШОЕ (зазвичай до 25 мм/год).

Вміст у крові T_4 , T_3 , тиреотропіну тривалий час у нормі. При розвитку гіпотиреозу рівень T_3 , T_4 знижується, тиреотропіну – підвищується.

УЗД щитоподібної залози: визначається збільшення ЩЗ, підвищення ехогенності тканини, потовщення капсули.

Радіоізотопне сканування ЩЗ: збільшення розмірів, виявляються «холодні» вузли.

Біопсія ЩЗ (під контролем УЗД): виявляється фіброзна тканина в біоптаті.

Диференційний діагноз

Диференційний діагноз проводять із раком ЩЗ, автоімунним тиреоїдитом.

Лікування

Лікування тиреоїдиту Ріделя лише **хірургічне**. При дифузному ураженні ЩЗ рекомендується **видалення частини обох часток та екстирпація перешийка**, при односторонньому процесі – **резекція відповідної частки**. Хірургічне лікування викликає затримку прогресування фіброзного тиреоїдиту й усуває компресійні явища. При гіпотиреозі, що розвинувся, призначається **замісна терапія тиреоїдними гормонами**.

2.9. Рак щитоподібної залози

Рак щитоподібної залози – злоякісна пухлина, що розвивається із залізистого епітелію ЩЗ. Захворювання вважається відносно рідкісним – на його частку припадає близько 1% усіх злоякісних новоутворень та менше 0,5% смертей. Найчастіше рак ЩЗ діагностується в людей 45-60 років (у жінок у 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків), але може виникнути в будь-якому віці.

Частота раку ЩЗ в останні два десятиліття неухильно зростає, особливо в індустріальних країнах. Спостерігається певна залежність частоти вузлових утворень ЩЗ від віку. У дітей, які не зазнали променевого впливу, вузли в ЩЗ бувають рідко – 0,05-1,8% спостережень. У дорослих вони пальпаторно визначаються в 6,4% жінок та 1,5% чоловіків віком 30-50 років. При УЗД вузли виявляються в 10 разів частіше. За даними секційних досліджень, в осіб,

старших від 50 років, вузлові утворення ЩЗ спостерігаються так часто, що можна розглядати їх як прояв вікової норми. Частота раку серед одиночних вузлів ЩЗ становить від 2,7 до 54% (Пачес А.І., 1997).

Проблема розвитку патології ЩЗ стала актуальною після аварії на Чорнобильській АЕС, коли населення зазнало впливу I-131. Унаслідок опромінення знижується функція ЩЗ із подальшим можливим розвитком гіпотиреозу. При цьому не тільки ушкоджується тиреоїдний епітелій, де синтезуються гормони, а й руйнуються нервові клітини та судини ЩЗ. Різко зменшується синтез гормонів, порушується ендокринний статус і гомеостаз всього організму, що може стати початком розвитку ракових пухлин ЩЗ.

Особливо небезпечний радіоактивний ізотоп йоду для дітей, оскільки їхня ЩЗ набагато менша, ніж у дорослої людини. Залежно від віку дитини, маса може становити від 1,7 г до 7 г, тоді як у дорослої людини – близько 20 г. Ще одна особливість полягає в тому, що радіаційне пошкодження ЩЗ може тривалий час перебувати в прихованому стані і проявитися лише при інтоксикації, захворюванні або в період статевого дозрівання.

У жінок та дітей пухлини ЩЗ трапляються у 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків. Прихований період їх розвитку залежно від дози радіоїоду, отриманої людиною, може досягати 25 років і більше, у дітей цей період значно коротший – у середньому близько 10 років.

Групи ризику виникнення радіоїодіндукованого раку ЩЗ:

- особи, які на момент аварії на Чорнобильській АЕС, не досягли 18 років;
- жінки;
- діти (ризик розвитку пухлини в 3-4 рази вищий, ніж у дорослих);
- вагітні (плацента не є бар'єром для радіоактивного йоду, при цьому в ЩЗ плода (функціонує з 11-го тижня вагітності) накопичується до 60% нуклідів, що надійшов. Поглинені дози в залозі ембріона значно вищі, ніж у матері).

За період із 1970 р. рак ЩЗ діагностовано більше ніж у 25 тисяч пацієнтів, захворюваність зросла з 0,72 до 12,9 на 100 000 населення. Достовірний приріст первинних випадків цієї пухлини було встановлено в 1990 р., що, за даними експертної комісії ВООЗ, зумовлено Чорнобильською катастрофою. Слід зазначити, що показник смертності багатьох років залишався стабільно низьким. Кількість пацієнтів, які пройшли комбінований курс лікування з приводу раку ЩЗ в Україні, неухильно зростала.

Етіологія раку ЩЗ остаточно не встановлена. Пухлини ЩЗ розглядаються як дисгормональні. Вони виникають на тлі гальмування функції ЩЗ, зумов-

леного йодною недостатністю, антитиреоїдними препаратами, іонізуючим випромінюванням. Розвиток новоутворень може бути прискорено деякими канцерогенними речовинами, проліферацію епітелію залози стимулюють тиреоїдні гормони гіпофіза. Надається значення впливу генетичних нейроендокринних факторів.

До факторів, що сприяють розвитку раку ЩЗ, відносять гіперпластичні процеси в ЩЗ (довготривалий зоб), **променеві впливи** (опромінення голови та шиї в дитячому і підлітковому віці, професійні шкідливості, перебування в радіаційних зонах катастроф, рецидив зоба після радіойодотерапії), **травма ЩЗ**, медулярний рак або множинний ендокринний аденоматоз II типу (МЕН II) у родичів, **жіноча стать**.

Найчастіше ураження жінок на рак ЩЗ пов'язують із значними **гормональними зсувами**. Основна роль приписується недостатності синтезу тиреоїдних гормонів під впливом як зовнішніх, так і внутрішніх чинників. Відповідне підвищене вироблення тиреотропного гормону призводить до гіперплазії тканини ЩЗ, спочатку дифузної (компенсаторної), а потім і у вигляді осередкових проліфератів.

Важливу роль у розвитку злоякісних пухлин ЩЖ відіграють **одиначні вузлові утворення в залозі** (вузловий зоб, аденома). Багато науковців відводять їм роль облігатного передраку. Частота виявлення раку серед одиночних вузлів у ЩЖ коливається від 2,8 до 54,2%. За цими даними важко судити, яка реальна небезпека малігнізації вузлів. Тут необхідно мати на увазі таку дуже важливу обставину. Вузловий нетоксичний зоб (або аденома) та диференційований рак до певної стадії мають абсолютно однотипну клінічну картину. Диференційовані карциноми ЩЗ відрізняються часто дуже повільним темпом зростання. Тому можна вважати, що при диференційованому раку ЩЗ із тривалим анамнезом (іноді багато років) йтиметься не про малігнізацію зоба, а про повільно зростаючу карциному. Ця обставина повинна насторожити лікаря щодо хворих із вузловими утвореннями в ЩЗ: рекомендації у виборі тактики необхідно приймати лише після спеціального обстеження. Рак може розвиватися і в незміненій тканині ЩЗ.

Велике практичне значення має вивчення **синдрому полінеоплазії** при вузлових утвореннях у ЩЗ та інших гормонозалежних органах. Синхронні та метасинхронні пухлини, зокрема і злоякісні, виявляють у матці, яєчниках, молочній залозі (від 20 до 46,6% спостережень). Як показали дослідження, між ними існує тісний патогенетичний зв'язок. Вважається, що молекула тиреотропного гормону передньої частини гіпофіза складається з двох субодиниць: альфа та бета. Оскільки структура альфа-субодиниці однакова з ти-

реотропіном, фолікуліном і лютеотропіном, то вона з однаковою ймовірністю індукує лютеїнізуючу, фолікулостимулюючу та тиреотропну активності. Зважаючи на вікове зниження чутливості гіпоталамо-гіпофізарної ділянки до дії тиреоїдних гормонів, відбувається підвищення рівня ТТГ. До такого ж ефекту можуть призводити всі злоякісні новоутворення в організмі людини. Це може пояснити тенденцію до появи множинних пухлин у людей старшого та похилого віку, а також у молодих пацієнтів із новоутвореннями в анамнезі.

Множинні ендокринні неоплазії (МЕН IIa та МЕН IIb) передбачають гіперпаратиреоїдизм (при МЕН IIa), білатеральний медулярний рак ЩЗ, білатеральну феохромоцитому. Соматичні порушення, що спостерігаються при цьому, пов'язані з гастроінтестинальним гангліонейроматозом, що клінічно може проявлятися закрепам, діареєю та megacolon. Часом вдаються до помилкових операцій на товстій кишці. Захворіла дитина через гастроінтестинальні порушення значно відстає в розвитку. У діагностиці даного синдрому має значення скринінгове обстеження родичів, щоб виявити захворювання на доклінічному рівні. Із цієї метою проводиться визначення базального кальцитоніну. Обстежуються усі родичі. За даними клініки Мейо, у 19% хворих із спорадично виявленим синдромом при скринінгу діагностовано нові випадки захворювання в сім'ї (Wheeler M.H., 1989).

Рак в аберантній тканині ЩЗ. У процесі ембріогенезу від зачатків ЩЗ (щитоподібно-язикова протока) можуть відшаровуватися ділянки з формуванням тканини ЩЗ, яка розташовується протягом кореня язика до дуги аорти. У цих ембріональних зачатках можуть розвиватися всі патологічні процеси, властиві тиреоїдній тканині (кісти, гіперплазія, пухлини). У серединних кістах, що утворилися з необлітерованої частини протоки, може бути тканина залози, що також піддається малігнізації.

Розвиток раку в **дистопованих бічних щитоподібних залозах** (на бічній поверхні шиї) спостерігається рідко, а невеликих розмірів, що не визнається при пальпації, «прихований» рак ЩЗ трапляється часто. Тому практично всі пухлинні вузли злоякісної природи на бічній поверхні шиї, що мають структуру ЩЗ, слід розглядати як метастатичні.

Класифікація раку щитоподібної залози

1. Епітеліальні пухлини:

А. Добраякісні пухлини:

- фолікулярна аденома;
- інші.

Б. Злоякісні пухлини:

- папілярний рак;
- фолікулярний рак;
- медулярний рак;
- недиференційований (анапластичний) рак;
- інші.

2. Неепітеліальні пухлини**3. Злоякісні пухлини****4. Змішані пухлини****5. Вторинні пухлини****6. Некласифіковані пухлини****7. Пухлиноподібні ураження.**

До **високодиференційованого раку**, що розвивається з α - і β -клітин ЩЗ, відносяться два гістологічні типи: *папілярний і фолікулярний*.

Папілярна карцинома становить приблизно 70% від усіх злоякісних пухлин ЩЗ. Вона може розвиватися в будь-якому віці, але частіше – на третій та четвертій декаді життя. Пухлина рідко буває інкапсульованою, для неї характерні: інфільтруючий ріст, наявність ділянок фіброзу та кальцинатів. Розрізняють приховані пухлини (до 1,5 см), інтратиреоїдні (не виходять за межі капсули) та екстратиреоїдні (проростає капсулу та навколишні тканини). При ретельному дослідженні залози мультицентричні вогнища виявляються у 20% пацієнтів, гістологічне дослідження підвищує цей показник до 85%.

Захворювання поширюється лімфогенно в межах залози та регіонарних лімфовузлів. Здатність до лімфогенного метастазування залежить від розмірів первинної пухлини. На момент хірургічного втручання метастази в шийні лімфовузли виявляються приблизно в 90% дітей та менше ніж у 35% дорослих. Доволі рідко відбувається гематогенне метастазування. Причому віддалені метастази в дітей також трапляються частіше.

Фолікулярний рак становить приблизно 15% від пухлин ЩЗ та трапляється в старшій віковій групі. Частота зростає в ендемічних по зубу районах. Типова картина пухлини: солітарна, інкапсульована, тверда, великих розмірів, рожево-червона на розрізі. Злоякісність пухлини визначається проростанням капсули та судинною інвазією. Поширення судинами може призвести до віддалених метастазів у легені, кістки. Водночас лімфогенні метастази спостерігаються рідко.

Повільне зростання диференційованих пухлин, своєчасна діагностика позначаються на результатах лікування. П'ятирічна виживаність становить 90-96%. Десять років живуть 75-85% пацієнтів.

Помірнодиференційованим (солідним) вважається *медулярний рак*, що розвивається із С-клітин ЩЗ. Характеризується повільним зростанням. Регіонарні метастази трапляються в 40-55% випадків. Після радикального лікування п'ятирічна виживаність становить до 85%, десятирічна – 80%.

Недиференційований (анапластичний) рак розвивається з фолікулярно-епітелію ЩЗ, найбільш агресивний, часто виникає на тлі довготривалої аденоми, характеризується бурхливим зростанням, раннім метастазуванням. Середня тривалість життя хворих із моменту встановлення діагнозу близько – 6 місяців.

Плоскоклітинний рак – рідкісний вид пухлини ЩЗ, який необхідно диференціювати від плоскоклітинної метаплазії, що трапляється в папілярних пухлинах. За клінічним перебігом нагадує анапластичний рак.

Злоякісна лімфома – рідкісна форма, трапляється в старшій віковій групі (у жінок частіше, ніж у чоловіків) і являє собою швидко зростаючий зоб. Часто розвивається на тлі тиреоїдиту Хашимото з тривалим анамнезом. Іноді злоякісна лімфома є проявом генералізованої лімфоми. Злоякісна лімфома та анапластичний рак можуть мати схожу гістологічну картину.

Клінічна класифікація

T – Первинна пухлина

TX Недостатньо даних для оцінки первинної пухлини

T1 Пухлина до 1 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною ЩЗ

T2 Пухлина до 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною ЩЗ

T3 Пухлина більше 4 см у найбільшому вимірі, обмежена тканиною ЩЗ

T4 Пухлина будь-якого розміру, що поширюється за межі капсули ЩЗ

n – Регіонарні лімфатичні вузли

nX Недостатньо даних для оцінки регіонарних лімфатичних вузлів

n0 Немає ознак метастатичного ураження регіонарних лімфатичних вузлів

n1 Є ураження регіонарних лімфатичних вузлів метастазами

n1a Уражені метастазами шийні лімфатичні вузли з одного боку

n1b Уражені метастазами шийні лімфатичні вузли з обох боків, серединні або на протилежному боці, медіастинальні

M – Віддалені метастази

Угрупування за стадіями

Окреме угруповання за стадіями рекомендується для папілярного та фолікулярного, медулярного та недиференційованого раку.

Метастазування злоякісних пухлин ЩЗ здійснюється лімфогенним (вузли по ходу судинно-нервового пучка шиї, надключичної ділянки, середостіння) та гематогенним шляхом.

Клінічна картина

Найчастіше хворі з вузловими захворюваннями ЩЗ **не скаржаться**. Нерідко хворі самі чи особи, що їх опікують, відзначають **потовщення та деформацію шиї**. Іноді пацієнт зауважує, що більш вузьким став комір сорочки, з'явилося почуття **«комка в горлі»**, деяке **утруднення при ковтанні їжі**. Скарги на задишку, яка може посилюватися при повороті голови, дисфагію, почуття тиску в ділянці шиї, як правило, пред'являють пацієнти із **загруднинно розташованим вузловим зобом або з вузлами великих розмірів**.

Клінічна картина залежить від морфологічної структури пухлини.

Папілярний рак частіше вражає молодих людей (до 40 років) і перебігає в них більш сприятливо, ніж в осіб літнього віку.

Фолікулярний рак найчастіше трапляється в літніх людей. Він характеризується повільним зростанням і відрізняється від папілярного більш злоякісним перебігом; тривалість життя хворих при цьому типі пухлини менша. Нерідко фолікулярний рак проростає в м'язи шиї, трахею і рано метастазує гематогенно (частіше – у легені та кістки).

Анапластичний рак трапляється переважно в осіб літнього віку. Він характеризується швидким зростанням пухлини, її болючістю, раннім метастазуванням і загибеллю хворих протягом року після встановлення діагнозу внаслідок місцевого інвазивного зростання із залученням трахеї, стравоходу, судин шиї.

При **медулярному раку** можуть розвинутися гіпокальціємія, синдром Кушинга, «припливи», що супроводжуються почервонінням обличчя, проносом, що зумовлено секрецією медулярною пухлиною не тільки кальцитоніну, а й у низці випадків АКТГ, серотоніну та простагландинів. Медулярний рак нерідко поєднується з нейрофіброматозом, аденомою прищитоподібних залоз, фехромоцитомою (МЕН II).

У низці випадків при раку ЩЗ спостерігається **тиреотоксикоз**. Хворі скаржаться на відчуття тиску та болючість у ділянці пухлини. При проростанні пухлиною капсули ЩЗ та інфільтрації навколишніх тканин рухливість ураженої частини залози зменшується, вона стає щільною, горбистою.

При здавленні зворотного нерва **змінюється звучність голосу**, через парез істинних голосових зв'язок унаслідок проростання пухлиною навколишніх тканин може з'явитися **захриплість**. При ураженні метастазами легенів виникає **задишка**, іноді **кашель**, обтурація метастазами бронхів призводить до запальних явищ у легеневої тканині, що проявляється підвищенням температури, наростанням загальної слабкості, кашлем із гнійним мокротинням. При метастазуванні в кістки частіше уражається череп, потім хребет, груднина, ребра, довгі кістки кінцівок, лопатки та кістки таза.

Діагностика

Зміни *периферичної крові* при раку ЩЗ неспецифічні, іноді спостерігається лейкоцитоз. ШОЕ зазвичай нормальна або дещо підвищена.

У крові підвищений рівень *тиреоглобуліну*, особливо в разі метастазів. Тиреоглобулін розглядають як маркер пухлинного зростання: цей показник використовують для оцінки радикальності оперативного лікування.

При *медулярному раку* в крові підвищений *рівень кальцитоніну*.

Для хибнозапальної форми раку ЩЗ характерний *виражений лейкоцитоз*, у рідкісних випадках – зсув лейкоцитарної формули вліво.

Слід зупинитися ще на одній особливості раку ЩЖ, яка має значення для діагностики та лікування. Йдеться про клінічний прояв раку ЩЗ *регіонарними метастазами на шиї* при прихованому перебігу первинної пухлини – *метастатичний рак*. У механізмі метастазування злоякісних пухлин відіграє роль не лише агресивність новоутворення, а й тривалість його існування. Оскільки вторинні пухлинні вогнища, як правило, виявляються менш диференційованими, ніж первинна пухлина, треба думати, що при повільно зростаючому диференційованому раку ЩЖ регіонарні метастази випереджають зростання первинної пухлини, стаючи визначальними, хоча первинна пухлина продовжує свою початкову приховану торпідну течію. Ця обставина диктує певну хірургічну тактику.

Збір анамнезу та фізикальне обстеження

Незважаючи на те, що пухлини ЩЗ відносяться до зовнішньої локалізації, діагностику їх не можна визнати своєчасною. Серед оперованих хворих із першою стадією раку було 31,9%, другою – 24,4%, третьою – 33,6%, четвертою – 10,1%.

Однією з причин несвоечасної діагностики раку ЩЗ є традиційно прихильне ставлення до зоба самих хворих та певної частини лікарів. Практикується тривале спостереження, консервативне лікування без попереднього спеціального обстеження. Крім того, ще немає усталених поглядів на тактику при вузловому зобі – чи потрібно його розглядати як передрак, у зв'язку з чим втрачається час спеціального обстеження. Водночас лише пункційна біопсія дозволила у 27% випадків виявити рак та 15,9% запідозрити рак ЩЗ.

Провідну роль у діагностиці захворювань ЩЗ грають правильно зібраний анамнез та фізикальне обстеження хворого.

При *зборі анамнезу* в пацієнтів із вузловими утвореннями ЩЗ слід враховувати наявність вузлового зоба в родичів, попереднє опромінення голови та

шиї, особливо в дитячому віці, проживання в зоні радіоактивного зараження, проживання в умовах вираженого природного йодного дефіциту (ендемичний зоб). Важливе значення має тривалість захворювання, факт швидкого зростання чи зміна темпу зростання вузла.

Огляд та пальпація залози. Найчастішим симптомом, характерним для різних захворювань ЩЗ, є **деформація шиї**. Це може бути рівномірна припухлість на передній поверхні шиї (**«товста шия»**) за рахунок дифузного збільшення всіх відділів залози або асиметрія внаслідок збільшення одного з відділів залози (частки або перешийка) чи регіонарних (шийних) лімфатичних вузлів. Іноді видно **чітко обмежений вузол** у ділянці однієї з часток або перешийка. Ознакою, що свідчить про зв'язок вузла зі ЩЗ, є зміщення його при ковтанні разом із гортанню.

Необхідно звернути увагу на **стан шкіри над вузлом** (або збільшеною залозою): почервоніння, синюшність, посилення судинного малюнка, розширення вени на шиї та передній поверхні грудної клітки.

Пальпація ЩЗ проводиться в кількох позиціях. Спочатку обстеження виконується в положенні хворого сидячи. Лікар стоїть ззаду або перед хворим. Наступна позиція – хворий лежить на спині на невеликому валику під лопатками. При цьому промацуються всі відділи ЩЗ (обидві частки, перешийок) та зони регіонарного метастазування. Потрібно визначити **розмір залози й характер змін у ній** (дифузні, у вигляді вузла, множинні вузли, дифузно-вузлові), **стан залози** (м'яка при тиреотоксикозі або дерев'яниста при тиреоїдиті), **наявність або відсутність болючості**.

За наявності вузла в залозі слід чітко **локалізувати його** (вся частка, її полюс або перешийок), **визначити розміри, щільність, зміщення вузла**. Округла сферична поверхня вузла зазвичай характерна для доброякісних процесів – зоб, аденома, а плоска, нерівна – для злоякісних новоутворень.

Необхідно з'ясувати, де знаходиться нижній полюс залози, який при збільшенні останньої може зміщуватися за ключицю та груднину. Якщо хворий мав операцію, потрібно з'ясувати, чи виводиться нижній полюс із-за ключиці та груднини при положенні хворого на спині із закинutoю головою.

Обов'язково порядку **пальпаторно** мають бути досліджені **лімфатичні вузли шиї**.

Диференційна діагностика злоякісної пухлини ЩЗ проводиться із вузловим зобом, гострим та хронічним тиреоїдитом (зоб Ріделя, автоімунний тиреоїдит), туберкульозом і сифілісом залози.

На відміну від **гострого тиреоїдиту** при раку ЩЗ зазвичай відсутні симптоми гострого запального процесу.

Про **туберкульоз ЩЗ** свідчать наявність у хворого туберкульозу легень або лімфатичних вузлів, позитивні проби Пірке і Манту, а також туберкульозні горбки, що виявляються при гістологічному дослідженні ураженої тканини залози.

При **сифілітичному ураженні ЩЗ** відзначаються позитивні реакції Васермана, Мейнеке та ін., а також характерні гістологічні зміни тканини залози, що проявляються інтерстиціальним і дифузним запаленням (при вродженому сифілісі) та утворенням гум (при набутому).

Метастази раку ЩЗ у лімфатичні вузли слід диференціювати від **туберкульозу шийних лімфатичних вузлів та лімфогранулематозу**: при цьому вирішальне значення мають результати пункційної біопсії і гістологічного дослідження лімфатичного вузла.

Клінічна характеристика вузлових тиреопатій:

- Більшість пухлин ЩЗ виглядають як зоб або одиночний вузол, при цьому до 10% вузлів виявляються злоякісними.
- Під час операції приблизно 50% цих «клінічно» солітарних вузлів виявляються головним вузлом у полінодозній ЩЗ.
- Чи має значення вік пацієнта. У дітей віком до 14 років злоякісні солітарні вузли трапляються в 50% випадків, пік малігнізації наростає у віковій групі старше за 65 років.
- Щільні, з нерівною поверхнею утворення, що обмежено зміщуються, частіше бувають злоякісними, хоча деякі папілярні пухлини можуть мати порожнини, а фолікулярні пухлини можуть бути м'якими.
- Поєднання вузла ЩЗ та шийного лімфаденіту підвищує ймовірність злоякісного процесу. Парез гортанного нерва майже завжди свідчить про злоякісне ураження ЩЗ.
- Іррадіація болю в шийку, особливо в дітей, може бути пов'язана з повільним зростанням злоякісної пухлини ЩЗ (папілярної або фолікулярної) протягом тривалого латентного періоду.
- Важливо враховувати сімейний анамнез пухлин ЩЗ, особливо це має значення для медулярного раку ЩЗ та синдрому ендокринних полінеоплазій.

Ультразвукове дослідження (УЗД) виконує кілька завдань:

- скринінг для виявлення захворювань ЩЗ при патології гормонозалежних органів;
- при вузлових утвореннях у ЩЗ виявлення ознак злоякісності, поширеності процесу, зокрема й наявності метастазів;

- виявлення мультицентричних утворень у залозі, що може впливати на обсяг оперативного втручання;
- виконання спрямованої пункційної біопсії.

УЗД дозволяє підтвердити чи відкинути наявність у пацієнта вузлового або дифузного зоба, виявленого при пальпації. Оптимальними для дослідження ЩЗ є датчики частотою 7,5 та 10 МГц. На сьогодні використовується *кольорове доплерівське картування*, що дозволяє візуалізувати дрібні судини в ЩЗ.

Протокол УЗД повинен дати відповіді на такі запитання:

- Чи відповідає вузлу, що пальпується, осередкова органічна зміна в тканині ЩЗ?
- Чи є в пацієнта одиничний (солітарний) вузол чи кілька вузлів?
- Які розміри та структура вузла?
- Який характер кровотоку у вузлі та капсулі?
- Чи є збільшення об'єму та дифузні зміни в тканині ЩЗ?

УЗД має носити описовий характер і не містити «клінічного діагнозу».

Метод УЗД має свої обмеження, і за його допомогою неможливо визначити морфологічні характеристики досліджуваного утворення ЩЗ. Однак можна встановити непрямі ознаки захворювань, які можуть бути корисними в разі проведення диференційного діагнозу та визначення подальшого дослідження.

Ультразвукові ознаки вузлових утворень ЩЗ

Істинна кіста – анехогенне утворення правильної форми з рівними та тонкими стінками і гомогенним вмістом.

Вузол з осередковими кістозними змінами – гіпоехогенні зони у вузлі з відсутністю кровотоку в них при кольоровій доплерографії.

Колоїдні вузли – утворення різної ехогенності, мають капсулу.

Аденоми – утворення округлої форми з чіткими контурами. Ехогенність найчастіше знижена, при доплерівському скануванні визначається виражена васкуляризація по периферії утворення.

Аденокарциноми – нечіткі контури, солідна структура, знижена ехогенність, іноді – наявність мікрокальцинатів та порожнин розпаду, відсутність капсули.

УЗД є досить чутливим методом, проте з його допомогою не можна визначити, чи є вузол злоякісною пухлиною чи ні.

Тонкогіглова біопсія ЩЗ дозволяє до операції дати оцінку структурних змін тканини залози. Можливі підтвердження чи спростування діагнозу раку, виявлення морфологічних змін у тканині вузла. Усі новоутворення ЩЗ, які можна пропунктирувати, у тому числі і під контролем УЗД (спрямована біопсія), мають бути піддані цій процедурі. На результативність методу пункцій-

ної біопсії впливають кваліфікація лікаря, який робив пункцію, дотримання правильної техніки виготовлення мазків; кількість отриманого матеріалу; кваліфікація цитолога.

При підозрі на рак ЩЗ на підставі анамнезу та клінічних даних незалежно від результатів цитологічного дослідження і розмірів вузла необхідно схилитися до операції та гістологічного уточнення діагнозу.

Незалежно від результатів лабораторно-інструментальних обстежень за наявності таких симптомів, як швидке зростання вузла, дуже щільний вузол, парез голосових зв'язок, збільшення регіонарних лімфатичних вузлів, наявність у пацієнта близьких родичів із медулярним раком ЩЗ, показано оперативне лікування.

Визначення в крові рівня тиреотропного гормону, тиреоїдних гормонів, тиреоглобуліну і кальцитоніну не є специфічним та надійним методом діагностики раку ЩЗ.

Показанням до проведення ізотопного сканування може бути асиметричне збільшення однієї з часток ЩЗ, нерівномірне збільшення обох часток залози й особливо підозра на загрудниння розташування вузлового зоба та наявність аберавної тканини ЩЗ. Після оцінки накопичення ізотопу – «гарячі», «теплі» та «холодні» вузли – виконуються УЗД і пункційна біопсія.

Лікування

При вузловому зобі онкологічні показання до операції ґрунтуються на результатах УЗД та клінічній підозрі на рак, позитивної тонкогілкової пункційної біопсії, а також вони диктуються сприятливими умовами виникнення раку (високий рівень генетичної схильності до пухлин, значний дефіцит у системі клітинного імунітету, гормональні розлади, наявність пухлин інших органів).

Хірургічні показання зумовлені наявним чи загрозовим у майбутньому зміщенням і порушенням прохідності органів шиї та середостіння. Поєднання онкологічних і хірургічних приводів для оперативного лікування вузлових новоутворень ЩЗ є майже в кожного хворого.

Мінімальним оперативним втручанням щодо солітарного вузла (аденоми) ЩЗ є **гемітиреоїдектомія** (видалення ураженої частки з перешийком). Такий обсяг операції продиктований тим, що до операції не завжди вдається виключити ракову природу вузла.

Для диференційованого раку ця операція вважається радикальною. Що стосується енуклеації вузла, то це свідомо порочна операція, у зв'язку з тим, що для диференційованих пухлин характерна мультицентричність зростання

з локалізацією вузлів в одній частці. Нерадикальна операція призводить до рецидиву захворювання. При полінодозному зобі (коли уражені обидві частки) вирішити питання про обсяг операції важко, потрібно прагнути зберегти частину тканини залози, частіше у сфері верхніх полюсів.

Для лікування злюкаєсних новоутворень ЩЗ використовують такі методи: **хірургічний, променевий, комбінований** (операція з передопераційною, а найчастіше – післяопераційною променевою терапією), **комплексний** (променева терапія, операція, гормонотерапія). При виборі лікування враховуються морфологічна форма та диференціювання пухлини, стадія процесу. При ураженні однієї частки ЩЗ папілярним раком виконують **гемітиреоїдектомію з перешийком, субтотальну тиреоїдектомію або тотальну тиреоїдектомію**. При фолікулярному раку проводять **субтотальну резекцію ЩЗ**, а при медулярному та анапластичному раку – **тиреоїдектомію**. При мультицентричній первинній пухлині, що захоплює обидві частки, показана **тиреоїдектомія**. Лімфодисекція шийних лімфовузлів показана за наявності в них метастазів. При метастатичному «прихованому» раку показані **шийна лімфодисекція** та видалення гомолатеральної частки ЩЗ.

У назві операції необхідно відзначити, що видалено та яка частина залози залишена. Ця інформація надалі необхідна для вирішення питання: є у хворого рецидив пухлини або компенсаторна гіперплазія тканини залози, що залишилася. Відомо, що за рахунок екстрафолікулярного епітелію (епітелію резерву), якщо він не був пригнічений тиреостатиками, відбувається регенерація тканини ЩЗ, причому достатньо інтенсивно, протягом року в 3-4 рази. УЗД та радіонуклідне сканування дозволяють отримати необхідні відомості про об'єм функціонуючої тканини залози й осередкових змін.

Показання до післяопераційної променевої терапії:

- Інвазія пухлиною капсули ЩЗ
- Наявність метастазів у регіонарних лімфовузлах
- Низькодиференційований рак ЩЗ
- Після нерадикально виконаної операції в разі відмови хворого на розширення обсягу втручання.

При неоперабельному раку ЩЗ основним методом лікування є **телегам-матерапія**.

Особливість оперативного втручання в ЩЗ полягає в її високій потенційній небезпеці та нанесенні додаткової шкоди здоров'ю пацієнта. Для осіб низки професій порушення голосотворювальної функції гортані призводить до втрати працездатності з ймовірністю заподіяної додаткової шкоди здоров'ю. Однак необхідно знати, що в багатьох випадках порушення голосотворення може

бути центрального генезу, результатом фонастенії, проявом латентного доопераційного периферичного парезу та прямого відношення до операції не має. Інформувати пацієнта про можливі ускладнення можуть різні фахівці: ендокринолог чи терапевт, що скеровують на операцію; анестезіолог, що обґрунтовує ендотрахеальний наркоз як вид анестезіологічної допомоги; терапевт, що дає висновок про стан серцево-судинної системи; ЛОР-фахівець, який оглядає гортань та голосову щілину, а також спеціаліст із променевої діагностики ураження ЩЗ та зміни її топіки.

У післяопераційному періоді хворим призначають **L-тироксин**. Він застосовується із замісною метою та для пригнічення продукції тиреотропного гормону для запобігання рецидиву хвороби.

Надалі хворі перебувають під наглядом онколога та ендокринолога. У разі виявлення прогресування захворювання або пухлин інших локалізацій, індукованих підвищеним виробленням тиреотропного гормону, хворі потребують повноцінного спеціального обстеження та вироблення плану лікування.

Розділ 3. ЗАХВОРЮВАННЯ ПРИЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ

3.1. Анатомо-фізіологічні особливості прищитоподібних залоз

Прищитоподібні залози знаходяться на передньобічній поверхні шиї, позаду ЩЗ і тісно прилягають до задньої поверхні ЩЗ, до нижніх полюсів її обох часток. Зазвичай у людини є чотири прищитоподібні залози по дві з кожного боку, але досить часто трапляються різні варіанти кількості залоз. Тканина прищитоподібних залоз складається із двох видів клітин. Одні з них виробляють паратгормон, функція інших поки невідома.

Гормон прищитоподібних залоз – **паратгормон** або паратирин – є складною білковою речовиною. Ефекти паратгормону (ПТГ) спрямовані здебільшого на підвищення концентрації кальцію та зниження концентрації фосфатів у крові. **Кальцій** в організмі людини відіграє виключно важливу роль. Іони кальцію беруть участь у багатьох процесах обміну речовин усередині клітин усіх тканин людського організму. Кальцій бере участь у передачі нервового імпульсу з нервової системи до м'язів та в процесі скорочення м'язової тканини. Він же є одним із необхідних компонентів системи згортання крові. Більше ніж 99% від загального запасу кальцію в організмі знаходиться в кістковій тканині. У дорослої людини кількість кальцію становить близько одного кілограма. Завдяки кальцію кісткова тканина стає твердою та міцною. Вміст кальцію в сироватці крові становить 2,25-2,55 ммоль/л (9-10 мг/100 мл), а іонізованого – 1,2 ммоль/л (4,8 мг/100 мл). Близько 99% кальцію, що знаходиться в кістках, перебуває у формі кристалів гідроксиапатиту. Це важкорозчинна сполука, з якої складається основа (матрикс) кісткової тканини. 1% кальцію знаходиться в кістковій тканині у формі солей фосфору, які легко розчиняються і є джерелом надходження кальцію в кров при раптовому його дефіциті. У крові завжди перебуває певна кількість кальцію. Половина його пов'язана із білками або утворює солі, а інша половина – це вільний іонізований кальцій. Ці форми можуть переходити одна в одну, але серед їх кількості підтримується рівновага. В організмі постійно відбувається втрата кальцію з нігтями, во-

лоссям, кров'ю, клітинами шкіри, що відлущилися, через шлунково-кишковий тракт і нирки.

Рівень кальцію регулюють:

- *паратгормон*, який підвищує рівень кальцію в крові, одночасно знижуючи рівень фосфатів;
- *похідні вітаміну D* (холекальциферол) – призводять до підвищення рівня кальцію в крові;
- *кальцитонін*, що виробляється парафолікулярними клітинами ЩЗ, який знижує концентрацію кальцію в плазмі крові.

Паратгормон підвищує рівень кальцію в крові шляхом впливу на кісткову тканину, нирки та шлунково-кишковий тракт.

Кісткова основа (матрикс) під впливом паратгормону піддається резорбції (розсмоктуванню), і іони кальцію вивільнюються в кров.

У **нирках** паратгормон викликає посилення виведення фосфатів із сечею і посилює зворотне всмоктування кальцію, зменшуючи його виведення із сечею. Крім цього, паратгормон посилює виведення з організму натрію та калію і зменшує виведення магнію.

Ще один ефект дії паратгормону в нирках – це *перетворення вітаміну D із неактивної форми в активну*. У шлунково-кишковому тракті паратгормон збільшує всмоктування кальцію в тонкому кишечнику за допомогою того самого вітаміну D. Необхідна ланка в регуляції обміну кальцію – це вітамін D та його похідні. Він всмоктується через тонкий кишечник разом з іншими жиророзчинними речовинами або виробляється в шкірі під впливом ультрафіолетового світла. Далі вітамін D піддається хімічним перетворенням у печінці та нирках і перетворюється на активний метаболіт, який є істинним гормоном (*кальцитріол*).

Ще одним компонентом, що регулює обмін кальцію в організмі, є **кальцитонін** – гормон, що виробляється парафолікулярними клітинами ЩЗ. Зрештою, кальцитонін викликає зниження концентрації кальцію в крові, коли вона перевищує 2,5 ммоль/л. У кістковій системі кальцитонін перешкоджає розсмоктуванню кісткової тканини та виведенню з неї кальцію. У нирках під впливом кальцитоніну посилюється виведення з організму натрію, хлоридів, кальцію та фосфатів. Окрім того, у регуляції обміну кальцію беруть участь і інші гормони: гормони кори надниркових залоз, статеві гормони.

Найбільш поширеними захворюваннями прищитоподібних залоз є:

- *гіперпаратиреоз* – патологія, при якій спостерігається підвищене вироблення гормонів прищитоподібних залоз. Рідкісним і важким ускладненням гіперпаратиреозу є гіперкальцемічний криз, що супроводжується

- різким погіршенням загального стану організму;
- *псевдогіпопаратиреоз* – синдром, що проявляється в малій чутливості організму до гормонів, які виробляються прищитоподібними залозами, що зумовлено генетичними аномаліями;
 - *гіпопаратиреоз* – синдром зниженої секреції гормонів прищитоподібних залоз;
 - *сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія* – спадкове захворювання, що виражається в підвищеному вмісті кальцію в сироватці крові на тлі його патологічно інтенсивного зворотного всмоктування в нирках;
 - *гіпокальціємія внаслідок нестачі вітаміну D* – знижений вміст кальцію в сироватці крові на тлі вітамінного дефіциту;
 - *гостра гіпокальціємія* – різка нестача кальцію в крові, може супроводжуватися епілептичними нападами та порушенням ритму серця;
 - *гіпокальціємія з латентним перебігом* – відсутність виражених симптомів захворювання за наявності в плазмі крові зниженої концентрації кальцію.

3.2. Гіперпаратиреоз

Гіперпаратиреоз (генералізована фіброзна остеодистрофія, хвороба Реклінгхаузена) – захворювання, зумовлене гіперфункцією прищитоподібних залоз. Гіперпаратиреоз поділяють на два типи: первинний та вторинний.

Первинний розвивається внаслідок патологічних змін у самих прищитоподібних залозах, у ролі яких можуть виступати доброякісні пухлинні новоутворення – аденоми, гіперплазія тканини, що призводить до збільшення розмірів залози, а також злоякісне переродження клітин чи рак. Причиною первинного гіпертиреозу часто стають і спадкові генетичні аномалії, що поєднуються з іншими патологіями ендокринної системи. Характерні надлишкова секреція ПТГ, гіперкальціємія. У жінок трапляється у 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків.

При *вторинному* гіперпаратиреозі організм намагається відновити нормальний вміст кальцію за рахунок підвищеного синтезу паратгормону. Причиною такого стану стає дефіцит в організмі вітаміну D, а також різні захворювання травної системи, що супроводжуються порушенням процесу всмоктування кальцію в кишечнику. Захворювання найчастіше відзначається в жінок віком від 20 до 50 років.

Розрізняють також *третинний* гіперпаратиреоз на тлі довготривалого вторинного гіперпаратиреозу або прогресуючої ниркової недостатності.

Клінічні прояви

Гіперпаратиреоз проявляється в генералізованому ураженні кісток, фібро-кістозному остеїті, ураженні нирок (нефролітіаз, нефрокальциноз, хронічна ниркова недостатність), гіперкальціемії та її наслідках (порушення психічного статусу), порушенні з боку травної та нейро-м'язової систем.

Ураження кісток

Трапляється в 10% хворих на гіперпаратиреоз. Через зменшення мінералізації кістки можуть бути м'якими, легко згинатися. Хвороба проявляється болями в кістках, їх переломами. У сироватці крові підвищується рівень лужної фосфатази, у кістках збільшено кількість остеокластів, визначаються ділянки фіброзу, демінералізація, кісти, що містять буру рідину та фіброзну тканину – **«бурі пухлини»**. Ще одним проявом хвороби є **остеопороз**. На відміну від інших причин виникнення остеопорозу, при гіперпаратиреозі уражуються довгі, трубчасті кістки і менше – трабекулярні (кістки хребта). Тому маса та механічна сила хребців не змінюються.

Ураження нирок

Найбільш характерною ознакою ураження нирок при гіперпаратиреозі є утворення каменів у нирках. Клінічно це виявляється **нирковою колікою**, нерідко важкою, що потребує оперативного втручання. Унаслідок відкладення кальцію в паренхімі нирок може розвинутих нефрокальциноз, хронічна ниркова недостатність, уремія. Характерні поліурія та полідипсія.

Ознаки гіперкальціемії

1. *Порушення психічного статусу* внаслідок токсичної дії на нервові клітини. Хворі скаржаться на слабкість, швидку стомлюваність, сонливість, зниження пам'яті. Можливі психози, депресія. При високій гіперкальціемії може розвинутих сопор і кома.

2. *Нейро-м'язові порушення*. М'язова слабкість, «качина хода». Хворим важко довго стояти, піднімати важке.

3. *Травна система*. Знижений апетит, нудота, може бути блювота. Болі в животі, закрепи. Може розвинутих пептична виразка шлунка. У поодиноких випадках – панкреатит.

4. *Кератити та кон'юнктивіти*.

Діагностика

- **Рівень загального кальцію** в сироватці крові $>2,6$ ммоль/л ($>10,5$ мг%), іонізованого (вільного кальцію) $>1,3$ ммоль/л ($>5,2$ мг%). Рівень кальцію в крові може коливатись, тому при його нормальному рівні аналіз потрібно повторити не менше 3 разів.
- Концентрація **фосфату** нормальна або нижча за норму – $<2,5$ ммоль/л ($<3,5$ мг%).
- **Рівень ПТГ** у сироватці крові перевищує норму (>70 пг/мл або $>6,5-7,0$ пмоль/л за норму $11-54$ пг/мл або $1,2-5,6$ пмоль/л).
- При ураженні кісток підвищений рівень **лужної фосфатази**.
- **Гіперфосфатурія та гіперкальціурія**.

Після підтвердження діагнозу гіперпаратиреозу необхідно встановити локалізацію пухлини. Для цього використовують **ультрасонографію прищитоподібних залоз, сканування, МРТ**.

У тих випадках, коли гіперпаратиреоз виявляється випадково, за наявності гіперкальціємії, необхідно виключити гіперкальціємію іншого генезу, зокрема при злоякісних пухлинах, передозуванні вітаміну D або A, лікуванні літєм.

Лікування

Хірургічне видалення прищитоподібної залози, у якій знаходиться аденома.

Показання до операції:

- рівень кальцію в сироватці крові підвищений (вище $11,4-12,0$ мг% або $>2,8-3,0$ ммоль/л);
- є прояви із боку кісток; нефролітіаз; значна гіперкальціурія (>400 мг на добу);
- молодий вік.

Жінкам із постменопаузою призначають замісну терапію **естрогенами**.

Останніми роками гіперпаратиреоз має тенденцію перебігати асимптоматично та виявляється випадково.

3.3. Гіпопаратиреоз

Гіпопаратиреоз – синдром, зумовлений недостатністю продукції паратиреоїдного гормону. Характерна гіпокальціємія.

Етіологія гіпопаратиреозу:

- видалення або пошкодження прищитоподібних залоз при операціях на шії;
- радіаційний гіпопаратиреоз унаслідок опромінення шії;
- ідіопатичний або автоімунний гіпопаратиреоз;
- сімейний (генетичний) гіпопаратиреоз;
- функціональний (викликаний недостатністю магнію);
- вроджена гіоплазія прищитоподібних залоз.

Клінічні прояви

Симптоми підвищеної нервово-м'язової збудливості: парестезії навколо рота, у пальцях; спазм окремих груп м'язів; судоми. **Судоми** мають дві форми – *просту або генералізовану тетанію*, за якої має місце тривалий тонічний спазм м'язів, і епілептиформний судомний синдром, подібний до епілепсії, але свідомість збережена. Нападу судом зазвичай передують почуття оніміння, повзання мурашок у ділянці верхньої губи, пальців рук та ніг, похолодання кінцівок, почуття скутості. Потім розвиваються болючі тонічні та клонічні судоми окремих груп м'язів: кінцівок, обличчя, тулуба. Судоми спостерігаються переважно в згинальних м'язах, тому кисть руки приймає характерне положення **«руки акушера»**. При тетанії згинальних м'язів нижніх кінцівок стопа згинається всередину, пальці підгинаються до підшви (**«кінська стопа»**). Судоми лицевого м'яза супроводжуються тризмом, утворенням **«риб'ячого рота»**. Поширення судом на м'язи шії може викликати ларингоспазм, що супроводжується задишкою, ціанозом, іноді асфіксією. Можуть розвинутися пілороспазм із блювотою, нудотою, ацидозом, спазми м'язів кишечника, сечового міхура. Спазм вінцевих судин серця супроводжується різкими болями в серці. Напади тетанії провокуються різними подразниками: больовими, механічними, термічними, гіпервентиляцією. Постукування по стовбуру лицевого нерва біля зовнішнього слухового проходу викликає скорочення м'язів чола, верхньої повіки, рота (**симптом Хвостека**), постукування вздовж верхньої гілочки лицевого нерва біля зовнішнього краю очниці призводить до скорочення кругового м'яза повіки, перетягування плеча джгутом – до характерного положення кисті – «рука акушера» (**симптом Труссо**).

Підвищення активності симпатoadреналової системи – тахікардія, пітливість, блідість шкіри.

Прояви із боку серця. Може розвинутих кардіомегалія.

Прояви із боку ЦНС. Неврологічна симптоматика і набряк зорового нерва можуть симулювати пухлину мозку.

Прояви з боку шкіри та зубів. Шкіра суха, лущиться. Ломкі нігті, у дітей погане зростання зубів.

Прояви з боку очей. Лентикулярна катаракта.

Діагностика

- **Рівень загального кальцію** в сироватці крові <8 мг%, іонізованого кальцію – <4 мг%.
- **Рівень фосфату** в сироватці крові підвищений – >5 мг%.
- **Рівень ПТГ** у сироватці крові низький.
- У сечі **гіпофосфатурія, гіпокальціурія.**

Псевдогіпопаратиреоз – причиною виникнення псевдогіпопаратиреозу є вроджений дефект – нечутливість периферичних тканин до дії ПТГ.

Клінічні прояви такі самі, як і при гіпопаратиреозі, але *рівень ПТГ у сироватці крові нормальний або злегка підвищений*. Характерні низький зріст, коротка шия, короткі IV і V пальці, порушення статевої функції: у жінок аменорея або олігоменорея, у чоловіків – імпотенція. Клінічні прояви гіпокальціємії.

Діагностика

- Гіпокальціємія.
- Гіперфосфатемія.
- Рівень ПТГ у межах норми, частіше підвищений.

Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія – хвороба є наслідком зменшення екскреції кальцію із сечею (менше 50 мг на добу.). Причиною є порушення внутрішньониркового механізму, що відповідає за екскрецію кальцію. Захворювання має сімейний характер.

Гіперкальціємія зазвичай помірно виражена, загальний кальцій – 2,7-3,0 ммоль/л (10,5-12,0 мг/дл). Рівень ПТГ у сироватці крові нормальний або помірно підвищений.

Захворювання перебігає доброякісно, асимптоматично.

Важливо, щоб при випадковому дослідженні гіперкальціємія не була прийнята за первинний гіперпаратиреоз.

Гіпокальціємія внаслідок нестачі вітаміну D – при цьому виді гіпокальціємії секреція ПТГ підвищена.

Етіологія:

- нестача ультрафіолетових променів;
- дефіцит в їжі вітаміну D;
- синдром мальабсорбції;
- ліки, що збільшують метаболізм вітаміну D і викликають його дефіцит (фенобарбітал, фенітон).

При дефіциті вітаміну D зменшується всмоктування кальцію та фосфату в кишечнику. У відповідь на зниження рівня кальцію в сироватці крові збільшується синтез ПТГ, який, у свою чергу, активує резорбцію кістки, вихід кальцію в кров.

Виділяють **три стадії нестачі вітаміну D**:

Перша стадія характеризується гіпокальціємією, гіпофосфатемією та помірним підвищенням рівня ПТГ. ПТГ стимулює остеокласти, збільшує резорбцію кістки, зменшує мінеральну щільність кістки.

Друга стадія характеризується вирівнюванням рівня кальцію за рахунок надлишкової секреції ПТГ та демінералізації кістки. З'являються прояви рахіту в дітей, у дорослих – *остеомаляція*.

Третя стадія. Дефіцит вітаміну D не компенсується надлишковим ПТГ. Розвивається гіпокальціємія. Є всі клінічні прояви рахіту, аж до *спазмофілії*.

Гіпокальціємія з латентним перебігом – при гіпокальціємії з латентним перебігом рівень кальцію в сироватці крові – 7-8 мг/дл.

Діагностичні критерії:

1. Позитивний симптом Хвостека: биття по ділянці виходу лицевого нерва – на 1 см допереду і трохи нижче горбка вушної раковини. Позитивний симптом – від слабкого посмикування куточка рота на боці биття до вираженого скорочення всіх лицевих м'язів.

2. Позитивний симптом Труссо: на руку пацієнта надягається манжетка тонометра і нагнітається повітря до позначки на 20 мм рт. ст. вище від рівня систолічного тиску. Позитивний симптом – поява карпального спазму («рука акушера»).

3. Екстрапірамідальні симптоми.**4. Серцева недостатність**, резистентна до лікування.**5. Порушення утворення зубної емалі**, поганий ріст зубів у дітей.**6. Синдром мальабсорбції.****7. Наявність лентикулярної катаракти.**

При гіпокальціємії, з латентним перебігом, не завжди виявляються всі перелічені симптоми. Зазвичай мають місце один або декілька.

Виділяють **5 ступенів тяжкості гіпопаратиреозу** залежно від вмісту кальцію в сироватці крові:

- **легкий гіпопаратиреоз** (I та II ступінь) – рівень загального кальцію в крові <2,1 ммоль/л (<8,5 мг/дл);
- **тяжкий гіпопаратиреоз** (III-V ступінь) – рівень загального кальцію в крові 1,8-1,6 ммоль/л (7,5-6,0 мг%).

Гостра гіпокальціємія

Етіологія:

- видалення аденоми однієї з прищитоподібних залоз із приводу гіперпаратиреозу, якщо не враховано, що функція інших прищитоподібних залоз пригнічена надлишком ПТГ;
- ушкодження прищитоподібних залоз під час операції на шії;
- тяжкий гіпопаратиреоз аутоімунної природи, недостатньо лікований або нелікований;
- псевдогіпопаратиреоз, при вираженій нечутливості рецепторів до дії ПТГ;
- тяжкий рахіт;
- синдром мальабсорбції (погане всмоктування кальцію в кишечнику).

Клінічні прояви

Судомний синдром, спазм гортані, аж до асфіксії, за відсутності лікування може закінчитися смертю.

Лікування

Лікування гіпопаратиреозу складається з усунення нападу *тетанії та постійної замісної терапії*. Метою терапії є відновлення рівня кальцію в крові та зниження концентрації неорганічного фосфору.

Гостру і тяжку форму гіпокальціємічної тетанії починають лікувати із повільного внутрішньовенного струменевого введення **20-50 мл 10% роз-**

чину глюконату кальцію або кальцію хлориду, потім внутрішньовенне краплинне введення 10% розчину **глюконату кальцію в 5% розчинній глюкозі**. Для виведення хворого із стану тетанічного нападу достатньо 90-180 мг кальцію. Необхідно досягти рівня загального кальцію в крові 7,5 мг/дл та вище, але не більше 10-11 мг/дл (>2 ммоль/л та $<2,7$ ммоль/л). Потім призначають **глюконат кальцію внутрішньо**. Терапію **вітаміном D** починають із переходом на прийом кальцію внутрішньо. За наявності судом призначають **протисудомні препарати**: фенобарбітал, фенітоїн та ін.

На сьогодні використовують кілька груп **препаратів вітаміну D**. Вітамін D₃ (холекальциферол) та вітамін D₂ (ергокальциферол) у дозі 50 000-200 000 ОД на добу, структурні аналоги вітаміну D₂ (дигідротахістерол, тахістин) у дозі 0,5-1 мг на добу, активні метаболіти вітаміну D (альфа-кальцитриол) у дозі 1-3 мкг або кальцитриол у дозі 0,5-2 мкг на добу.

Для лікування псевдогіпаратиреозу використовують метаболіти вітаміну D₃.

Під час лікування гіпаратиреозу використовують **дієту**, яка містить продукти з достатньою кількістю вітаміну D. Це печінка риби, яловича та свиняча, жовтки яєць, томати, плоди шипшини. М'ясо варто обмежувати через велику кількість фосфору в ньому. Також необхідний прийом продуктів, у яких міститься кальцій.

Хворим на гіпаратиреоз показано **помірне ультрафіолетове опромінення**.

Проводиться хірургічне лікування – **підсадка консервованої замороженої кістки в м'язи спини, стегна або живота**. Трансплантант створює депо кальцію до 12 місяців, запобігає розвитку тетанії.

Розділ 4. ЗАХВОРЮВАННЯ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

4.1. Анатомо-фізіологічні особливості надниркових залоз

Надниркові залози складаються з двох частин: *кіркової речовини* – кори, на частку якої припадає близько 80% маси залози, і *мозкової речовини*. У **корі** надниркових залоз синтезуються *стероїдні гормони* (мінералокортикоїди, глюкокортикоїди та андрогени), у хромафінній тканині **мозкового шару** – *катехоламіни* (дофамін, норадреналін, адреналін).

Кора надниркової залози формується на 5-му тижні внутрішньоутробного періоду з мезодермальних клітин, розташованих поблизу зачатка статевих залоз і нирок. **Мозкова речовина** є похідним ектодермальних клітин нервового гребінця. На 8-му тижні мезодермальні клітини починають інтенсивно розмножуватися і формується 2 зони кори: зовнішня – дефінітивна й ембріональна (фетальна), розташована на межі з мозковою речовиною. На 10-20-му тижні фетальна кора швидко росте, до 30-го тижня об'єм цієї зони збільшується вдвічі. У плодовому періоді на частку фетальної зони припадає велика частина кори надниркової залози. Незадовго до народження починається дегенерація цієї зони, і до кінця першого року життя фетальна кора повністю зникає. Фетальна кора синтезує переважно кортизол і дегідроепіандростерон (ДГА). Останній у печінці плода перетворюється в похідні, з яких у плаценті утворюється велика частина естрогенів материнського організму (естріол, естрадіол і естрон).

Об'єм дефінітивної кори до 30-го тижня значно збільшується. Протягом першого року життя в дефінітивній корі визначаються **клубочкова, пучкова і сітчаста зони**. Диференціація кіркової частини надниркової залози завершується до третього року життя. Надалі кора продовжує збільшуватися в об'ємі (особливо в період статевого дозрівання), досягаючи остаточних розмірів до 20 років.

Вважають, що клітини кори і мозкової частини залози здатні підтримувати свою кількість як шляхом їх проліферації, так і за рахунок камбіального резерву.

Кровопостачання кори надниркової залози здійснюється з трьох джерел: верхньої надниркової артерії (гілка нижньої діафрагмальної артерії), середньої надниркової артерії, що відходить безпосередньо від аорти, нижньої надниркової артерії (гілка ниркової артерії). Відтік венозної крові здійснюється через центральну надниркову вену. Центральна вена правої надниркової залози (довжиною близько 1 см) впадає в нижню порожнисту вену, а вена лівої надниркової залози, яка трохи довша за праву (2-4 см), впадає в ниркову вену.

Будова кори надниркових залоз

Надниркова залоза оточена капсулою з щільної волокнистої сполучної тканини, від якої в товщу залози відходять сполучнотканинні перегородки. Строма надниркової залози складається з пухкої волокнистої сполучної тканини, що підтримує епітеліальні клітини і містить величезну кількість кровонесних капілярів із фенестрованим ендотелієм, паренхіма – із сукупності епітеліальних клітин, що мають різну будову на різній відстані від капсули надниркової залози. Остання особливість, а також характер гормонального стероїдогенезу дозволяє виділяти **в корі клубочкову, пучкову і сітчасту зони**.

Клубочкова зона (15% товщини кори). Представлена дрібними епітеліоїдними клітинами, що містять невелику кількість цитоплазми. Тут же трапляються великі, багаті на ліпіди, а також вакуолізовані клітини і синтицій, що утворюють скупчення типу клубочків. У цій зоні синтезуються **мінералокортикоїди**, головним чином альдостерон, стимулятором синтезу якого є ангіотензин II і незначною мірою адренкортикотропний гормон (АКТГ). Мінералокортикоїди синтезуються тільки в клубочковій зоні.

Пучкова зона (75% товщини кори). Тяжі ендокринних клітин та кровонесні капіляри, що знаходяться між ними, розташовані паралельно один одному (у вигляді пучків). Це великі кубічні і полігональні клітини; деякі з них мають по два ядра. Цитоплазма клітин вакуолізована і містить велику кількість ліпідів. Холестерин, на який багаті надниркові залози, міститься в основному в клітинах цієї зони в більшій кількості, ніж у будь-якій іншій тканині організму. Тут синтезуються **глюкокортикоїди** (переважно кортизол, який метаболізується в основному в печінці та нирках у менш активний кортизон (дегідрокортикостерон)), а також **андрогени**. Синтез глюкокортикоїдів регулює тропний гормон аденогіпофіза – АКТГ.

Сітчаста зона (10% товщини кори). Найбільш глибока частина кори надниркової залози, прилегла до мозкового шару. Складається з переплечених між собою неправильної форми тяжів, клітин невеликого розміру, що

містять пігмент, невелику кількість крапель ліпідів і добре фарбовану цитоплазму. У сітчастій зоні синтезуються **андрогени** (дегідроепіандростерон і андростендіон), **слідові кількості естрогенів**, а також **частково прогестерон і глюкокортикоїди**.

Формування зон кіркової речовини триває до 11-14 років. До цього періоду співвідношення ширини клубочкової, пучкової і сітчастої зон становить 1:1:1. Надалі (третє-п'яте десятиліття) сітчаста зона й особливо пучкова кілька розширюються, у зв'язку з чим співвідношення зон становить 1:2:2, а до 50 років – 1:3:2. Якщо маса надниркової залози в дорослих істотно не залежить від віку, то типовий розподіл їх на зони характерний для людей молодого віку. Згодом пучкова зона втрачає властиву їй колончасту структуру, між нею і сітчастою зоною з'являються численні вирости, що доходять, з одного боку, до капсули, з іншого – до мозкової речовини. Інволюції сітчастої зони з віком не спостерігається, клубочкова ж зона визначається в окремих ділянках.

Стероїдогенез у корі надниркових залоз

Надниркові залози секретують кортикостероїди, які є похідними циклопентанопергідрофенантрону (в основі їх хімічної структури лежить стероїдне кільце із 17 атомів вуглецю).

Дотепер відомо близько 100 сполук, але лише деякі з них є біологічно активними, які поділяються на чотири групи: глюкокортикоїди, мінералокортикоїди, андрогени та естрогени.

Вихідним продуктом синтезу кортикостероїдів є **холестерин**. Велика частина холестерину (80-90%) пов'язана з жирними кислотами і тільки 10% припадає на вільний холестерин, який у надниркових залозах міститься головним чином в ендоплазматичних мембранах і мітохондріях, а ефіри холестерину зосереджені в ліпідних краплях цитоплазми. Холестерин надходить у надниркові залози з плазми або синтезується з ацетил-КоА.

Поповнення запасів холестерину перебуває під контролем АКТГ, під дією якого прискорюється надходження вільного холестерину з плазми, посилюється внутрішньоклітинний синтез холестерину *de novo* і стимулюється внутрішньоклітинний гідроліз ефірів холестерину в самих надниркових залозах. АКТГ регулює швидкість стероїдогенезу в надниркових залозах, змінюючи метаболізм холестерину і його перерозподіл як усередині клітини, так і в мітохондріях. Позаклітинні ліпопротеїди є важливим регулятором синтезу холестерину в надниркових залозах, і при достатній кількості позаклітинного холестерину спостерігається пригнічення внутрішньоклітинного його синтезу.

Процеси стероїдогенезу забезпечують ферменти, локалізовані в мітохондріях і гладкій ендоплазматичній сітці. Біосинтез кортикостероїдів починається в мітохондріях, де від вступника холестерину під впливом P450SCC (20, 22-десмолази) відбувається відщеплення бічного ланцюга холестерину та утворення прегненолону, який є попередником для більшості кортикостероїдів, що секретуються в надниркових залозах людини.

Глюкокортикоїди утворюються в гладку ендоплазматичну мережу з прегненолону за участю ферменту P450c17 через проміжні продукти – 17-гідроксипрегненолон і 17-гідроксипрогестерон. У результаті подальшої реакції за участю P450c21 відбувається гідроксилування в 21-му положенні з утворенням 11-дезоксикортизолу, який у мітохондріях піддається додатковому гідроксилуванню в 11-му положенні за участю P450c11, і в результаті двох реакцій гідроксилування утворюється кортизол, який, як і дегідроепіандростерон, представлений у пучковій і частково в сітчастій зонах кори надниркових залоз. У цих зонах відсутній фермент P450aldo (альдостеронсинтаза), необхідний для синтезу альдостерону.

Мінералокортикоїди (альдостерон) утворюються в клітинах клубочкової зони, функції яких лише частково перебувають під контролем АКТГ. Усі три останні етапи синтезу альдостерону, а саме утворення кортикостерону з 11-дезоксикортикостерону, 18-гідроксикортикостерону й альдостерону, перебувають під контролем ферменту P450aldo.

Утворення **андрогенів** у корі надниркових залоз здійснюється в її сітчастому шарі і частково в пучковій зоні конверсією 17-гідроксипрегненолону в С-19 стероїди, до яких відноситься дегідроепіандростерон і дегідроепіандростерону сульфат. Андростендіон утворюється із 17-гідроксипрогестерону за участю ферменту 17, 20-десмолази. Андростендіон може конвертуватися в тестостерон. У чоловіків тестостерон наднирковозалозного походження є лише невеликою частиною від загального рівня тестостерону, що циркулює в крові та екскретується із сечею.

Характер стероїдогенезу визначається ферментними системами, активність яких залежить від АКТГ. Комплексування АКТГ із рецептором ініціює серію послідовних реакцій і активування цАМФ-залежної протеїнкінази, яка, у свою чергу, призводить до фосфорилування білків рибосом, утворення та підвищення активності ферментів (холестеринестерази, P450SCC тощо), що визначають швидкість стероїдогенезу.

У тканинах надниркової залози під впливом АКТГ відзначається підвищення синтезу ДНК і РНК, збільшуються розміри клітин, об'єм ядер, гіпертрофується ядро і пластинчастий комплекс, зростає число ліпідних клітин у цитоплазмі мітохондрій, збільшується гладка ендоплазматична сітка.

Гормони кори надниркових залоз

Глюкокортикоїди

Найбільш біологічно активним глюкокортикоїдом, що секретується залозами, є **кортизол** (на його частку припадає 80%). Решта 20% у порядку спадання активності становлять **кортизон, кортикостерон, 11-дезоксикортизол і 11-дезоксикортикостерон**. На добу залозами секретується 15-30 мг кортизолу.

Понад 90% кортизолу циркулює в крові у зв'язаному з білками вигляді – кортикоїдозв'язувальними глобуліном або транскортином, і невелика частина пов'язана з альбумінами, що мають до нього низьку афінність порівняно з транскортином. Близько 8% кортизолу плазми є вільною фракцією, що справляє біологічний ефект.

Дефіцит інсуліну та естрогени підвищують вміст транскортину, що призводить до збільшення кортизолу, пов'язаного з білками, у результаті чого збільшується загальна концентрація кортизолу в плазмі. Однак рівень вільного кортизолу, мабуть, залишається нормальним, а ознаки і симптоми надлишку глюкокортикоїдів відсутні.

Більшість синтетичних аналогів глюкокортикоїдів зв'язуються з транскортином менш ефективно (приблизно 70% зв'язування). Це може пояснити здатність деяких із них вже в низьких дозах викликати побічні ефекти.

Захворювання печінки і нирок, а також тривалий прийом глюкокортикоїдів супроводжуються зниженням вмісту транскортину і зменшенням фракції кортизолу, пов'язаного із цим білком, що призводить до клінічних ознак надлишку глюкокортикоїдів.

Час циркуляції кортизолу визначається міцністю зв'язування з транскортином (період напіврозпаду кортизолу становить 80-120 хв, кортикостерону – менше 60 хв).

Екскреція. Основним місцем обміну кортизолу є печінка, але нирки, кишечник і легені також беруть участь в обміні кортикостероїдов. У печінці під впливом ферменту 5-редуктази відбувається видалення кетонової групи в кільці А та приєднання 4 атомів водню з перетворенням кортизолу в тетрагідрокортизол і окислення гідроксильної групи в С11 у кетонову групу з перетворенням у тетрагідрокортизон. Ці метаболіти утворюють парні сполуки з глюкоуроною і сірчаною кислотами, а через те що ефіри цих сполук (глюкоконіди) добре розчиняються і погано зв'язуються з білками крові, вони виводяться із сечею.

Вільний кортизол фільтрується в клубочках нирок, однак 80-90% його реабсорбується в канальцях і лише незначна частина виводиться із сечею протягом доби. З виділених із сечею продуктів метаболізму кортизолу тетрагідропохідні становлять 50-60%, кортол і кортолон – 25-35%, 17-кетостероїди – 5-8%, і 1-3% становить незмінений гормон.

Кон'юговані форми глюкокортикоїдів секретуються з жовчу в ШКТ, із них 20% втрачається з калом, 80% всмоктується в кишечнику.

Функції глюкокортикоїдів різноманітні – від регуляції метаболізму до модифікації імунологічної і запальної відповіді.

Вуглеводний обмін. Глюкокортикоїди підвищують концентрацію глюкози в крові за рахунок збільшення швидкості глюконеогенезу в печінці (вплив на синтез ключових ферментів), зниження утилізації глюкози на периферії (периферичний антагонізм дії інсуліну), стимуляції звільнення амінокислот (субстратів глюконеогенезу) у м'язах і тим самим посилення неоглюконеогенезу.

Білковий обмін. Глюкокортикоїди є катаболічними гормонами (збільшують розпад білка і гальмують його синтез).

Ліпідний обмін. Ліполіз посилюється в ділянці верхніх і нижніх кінцівок, ліпогенез – в інших частинах тіла (тулуб і обличчя). Ці диференційні ефекти надають хворим (наприклад, при синдромі Іценка – Кушинга) характерного зовнішнього вигляду.

Дія глюкокортикоїдів на обмін кальцію виражається в негативному балансі через зменшення всмоктування кальцію і посилення його виділення, адже пригнічується активність вітаміну D.

Імунна система. У високих дозах глюкокортикоїди виступають як імунодепресанти (застосовують для попередження відторгнення трансплантованих органів) за рахунок пригнічення активності нейтрофілів і моноцитів, здатності викидати лімфопенію та депресію клітинних імунологічних реакцій.

Запалення. Глюкокортикоїди мають виражений протизапальний ефект – відіграють велику роль у стабілізації клітинних мембран і органел. Значною мірою протизапальні й антитоксичні ефекти пояснюються стабілізацією лізосомальних мембран, що запобігає виділенню ферментів, які ушкоджують клітини. Завдяки зниженню проникності капілярного ендотелію поліпшується мікроциркуляція та зменшується ексудація лейкоцитів і опасистих клітин. Універсальним механізмом протизапальної й антидеструктивної активності глюкокортикоїдів є пригнічення транскрипції генів ферментів, які беруть участь в утворенні ліпідних медіаторів та впливають на метаболізм запальних медіаторів.

Синтез колагену. Глюкокортикоїди при тривалому застосуванні інгібують синтетичну активність фібробластів і остеобластів, у результаті розвиваються витончення шкіри й остеопороз.

Скелетні м'язи. Тривале застосування глюкокортикоїдів підтримує катаболізм м'язів, що призводить до їх атрофії і м'язової слабкості.

Рецептор глюкокортикоїдів (ген GCCR, 138040, 5q31-q32) – фактор транскрипції, поліпептид із сімейства онкогенів erb-A. За автосомно-домінантним типом успадковується кілька мутацій, що призводять до розвитку нечутливості мішеней до глюкокортикоїдів.

Основний регулятор синтезу глюкокортикоїдів – АКТГ, який синтезується і накопичується в клітинах передньої частки гіпофіза. Секреція АКТГ і споріднених пептидів контролюється кортикотропін-рилізінг-гормоном (КРГ), що секретується в серединному підвищенні гіпоталамуса. КРГ через портальний кровообіг надходить до передньої частки гіпофіза, де викликає, у свою чергу, секрецію АКТГ.

Також до чинників, що регулюють секрецію АКТГ, відносять концентрацію вільного кортизолу в плазмі, стрес і цикл сон-неспанья. Кортизол знижує чутливість кортикотрофів гіпофіза до КРГ і пригнічує його секрецію. Гальмування секреції АКТГ, що призводить до атрофії надниркових залоз при тривалій терапії глюкокортикоїдами, пов'язане в основному з пригніченням секреції КРГ на рівні гіпоталамуса, оскільки в цих умовах екзогенне введення КРГ продовжує викликати підйом рівня АКТГ у плазмі.

Для синтезу і секреції кортиколіберину, АКТГ і кортизолу характерна виражена добова періодичність (т. зв. циркадний ритм). Збільшення секреції кортизолу настає після засинання і досягає максимуму при пробудженні.

Секреція кортизолу в здорових осіб у звичайних умовах має пульсуючий характер та яскраво виражений добовий ритм. Рівень кортизолу в крові о 6-8 год ранку коливається від 5 до 20 мкг/дцл (138-550 нмоль/л), у середньому 10-12 мкг/дцл (280-336 нмоль/л), а о 22-24 год – менше 3 мкг/дцл (менше 84 нмоль/л). Кортизол у сироватці збільшується при стресі – гострі хвороби, операція, травма, опіки, емоційний стрес. Рівень кортизолу в крові в цих випадках може досягати 40-60 мкг/дцл (1,1-1,7 ммоль/л).

Мінералокортикоїди

Біологічно активними мінералокортикоїдами в порядку убубання активності є **альдостерон, дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон і 18-оксидезоксикортикостерон**. Основна функція мінералокортикоїдів –

підтримання балансу електролітів рідин організму, що здійснюється за допомогою, насамперед, збільшення реабсорбції іонів натрію в ниркових канальцях, що призводить до збільшення вмісту води в організмі і підвищення артеріального тиску. Крім цього, мінералокортикоїди збільшують реабсорбцію хлору і бікарбонату, а також екскрецію іонів калію (що призводить до гіпокаліємії) та іонів водню.

Альдостерон, що секретується залозами, з кровотоком досягає нирок, де проникає в епітеліальні клітини дистальних відділів канальців і зв'язується зі специфічним цитоплазматичним рецептором. Альдостерон-рецепторний комплекс потім переміщується в ядро і зв'язується з рецепторами, викликаючи стимуляцію мРНК і синтез відповідного білка (ферменту), який і здійснює підвищене виділення калію й затримку натрію (обмін іонів натрію на калій у дистальних відділах канальців).

Метаболізм. Альдостерон практично не зв'язується з білками плазми крові, із цієї причини час його циркуляції в крові (час напіввиведення) не перевищує 15 хв. Альдостерон у печінці трансформується в тетрагідроальдостерон-3-глюкоронід і в цьому вигляді екскретується нирками.

Секреція альдостерону в організмі контролюється такими факторами: 1) активністю ренін-ангіотензинової системи; 2) концентрацією іонів натрію і калію в сироватці крові; 3) рівнем АКТГ; 4) простагландинами і кінін-калікреніною системою.

Ренін-ангіотензинова система представлена набором компонентів, що взаємодіють у суворій послідовності. Ангіотензиноген, що утворюється в печінці під впливом реніну, місцем секреції якого є юктагломерулярний апарат кортикальних нефронів, конвертується в ангіотензин I. Останній під впливом «конвертації ферментів» (кінази II) перетворюється в ангіотензин II (біологічно активний октапептид), який стимулює секрецію альдостерону і викликає звуження артеріол. Таким чином, збільшення секреції реніну є необхідною умовою для посилення секреції альдостерону.

Вважається, що швидкість утворення реніну залежить від: зниження тиску в юктагломерулярному апараті нирки (*барорецепторна гіпотеза*); стану симпатичної нервової системи (*адренергічна гіпотеза*); зниження концентрації натрію в ділянці щільної плями – «macula densa» (*гіпотеза темної плями*).

Іони калію стимулюють секрецію альдостерону безпосередньо в клубочковій зоні кори надниркової залози. Є численні дані про контроль секреції альдостерону АКТГ. Про це свідчить і той факт, що добовий ритм секреції альдостерону (максимум вивільнення його в ранкові години) збігається з ритмом секреції АКТГ.

Рівень альдостерону в плазмі змінюється при трансфузії простагландинів; окрім того, інгібітор синтезу простагландинів індометацин перериває вплив натрію і збільшення внутрішньосудинного об'єму на секрецію альдостерону. Не виключено, що дія здійснюється спільно з кініновою системою на рівні утворення реніну або безпосередньо альдостерону.

Секреція альдостерону на добу в практично здорових осіб при вільній дієті і нормальному вмісті в ній хлориду натрію (кухонної солі) становить від 100 до 500 нмоль/добу (30-150 мкг/добу) при концентрації його в сироватці крові від 15 до 400 нмоль/л (5-15 нг/100 мл).

Рецептор альдостерону (ген MCR, 264350, 4q31.1) – внутрішньоклітинний поліпептид із молекулярною масою 107 кД, пов'язує альдостерон (також кортизол, але не кортизон) і активує транскрипцію генів. Дефекти рецептора ведуть до розвитку псевдогіпоальдостеронізму (затримка калію, втрата натрію, артеріальна гіпертензія при нормальній або навіть підвищеній секреції альдостерону).

Андрогени

У корі надниркових залоз синтезуються **дегідроепіандростерон** і меншою мірою **андростендіон**. Недостатність будь-якого ферменту стероїдогенезу (11-, 17- і 21-гідроксилази) призводить до підвищеної секреції андрогенів і до змін зовнішніх геніталій у плода, порушень електролітного балансу та, залежно від типу ферментативного дефекту і статі плода, до різних порушень статевого дозрівання.

Функція андрогенів надниркових залоз залишається багато в чому невивченою, безсумнівні **анаболічний і гіпохолестеринемічний впливи**. У чоловіків андрогени надниркових залоз відіграють незначну роль у підтримці загальної концентрації андрогенів у плазмі.

4.2. Надниркова недостатність

Надниркова недостатність – важке ендокринне захворювання, зумовлене недостатньою секрецією гормонів кори надниркових залоз, що є результатом порушення функціонування одного або декількох ланок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Як правило, під цим терміном мають на увазі різні за етіологією і патогенезом варіанти гіпокортицизму.

Клінічна картина надниркової недостатності, пов'язаної з деструкцією надниркових залоз туберкульозного походження, вперше в 1855 р. була

описана англійським лікарем Томасом Аддісоном (Thomas Addison, 1793-1860 рр.). І тому синонімом первинної хронічної надниркової недостатності є термін «**хвороба Аддісона**».

У клінічній практиці залежно від швидкості розвитку клінічних симптомів захворювання виділяють гостру і хронічну надниркову недостатність (ХНН).

4.2.1. Хронічна надниркова недостатність

Відповідно до локалізації патологічного процесу розрізняють:

- **первинну ХНН** – зменшення продукції гормонів кори надниркових залоз у результаті деструктивного процесу в самих надниркових залозах;
- **вторинну ХНН** – зниження або відсутність секреції АКТГ гіпофізом;
- **третинну ХНН** – нездатність гіпоталамуса виробляти кортикотропін-рилізінг-гормон.

1. Первинна хронічна недостатність надниркових залоз.

Причинами первинної ХНН є:

- автоімунна деструкція кори надниркових залоз (85% від усіх випадків), яка нерідко поєднується з ураженням інших ендокринних залоз;
- туберкульоз, метастази пухлин, адренолейкодистрофія, ВІЛ-інфекція, грибкові інфекції, сифіліс, амілоїдоз;
- ятрогенні фактори – видалення надниркових залоз з приводу хвороби Іценка – Кушинга (синдром Нельсона), двосторонній крововилив у надниркові залози на тлі терапії антикоагулянтами, застосування блокаторів стероїдогенезу в надниркових залозах (аміноглутетимід, хлодитан, кетоконазол, барбітурати, спіронолактон).

Поширеність первинної ХНН коливається від 40-60 до 110 випадків на рік на 1 млн населення. Середній вік хворих при маніфестації захворювання становить від 20 до 50 років (частіше 30-40 років).

Автоімунний адреналіт на сьогодні є основною причиною первинної ХНН. У 60-х роках минулого тисячоліття в крові хворих із так званою «ідіопатичною» формою захворювання були вперше виявлені антитіла до різних компонентів кори надниркових залоз. На початку 90-х років було показано, що «мішенню» для антитіл при хворобі Аддісона є ключовий фермент стероїдогенезу – *21-гідроксилаза*. Цей фермент, локалізуючись в ендоплазматичній сітці клітин кори надниркових залоз, каталізує реакцію перетворення 17-гідроксипрогестерону в 11-дезоксикортизол у пучковій зоні, забезпечує синтез кортизолу, а також реакцію переходу прогестерону в 11-дезоксикортикостерон у клубочковій зоні, забезпечуючи синтез альдостерону.

Антитіла до 21-гідроксилази виявляються в 64-86% хворих з ідіопатичною хворобою Аддісона. Під час досліджень було доведено, що вміст антитіл залежить від тривалості захворювання – у віддалені терміни (понад 20 років) відсоток виявлення антитіл знижується.

Автоімунний патологічний процес спочатку розвивається в клубочковій зоні кори надниркових залоз, що відповідає прогресуючому зниженню рівня альдостерону і збільшенню активності реніну плазми. Надалі деструкції піддається пучкова зона, що супроводжується зниженням секреції кортизолу і збільшенням секреції АКТГ. Результат у кожному конкретному випадку залежить не тільки від тривалості захворювання, а й від титру антитіл (при титрі антитіл нижче 1:8, як правило, відбувається спонтанна елімінація антитіл із сироватки крові, особливо при призначенні кортикостероїдної терапії при першому ж їх виявленні, тоді як при титрі більше 1:8 ХНН прогресує).

Гени, що кодують 21-гідроксилазу, розташовані в локусі III класу антигенів гістосумісності (МНС – Major Histocompatibility Complex, коротке плече хромосоми 6, гени TNF, HSP70, C4). Про зв'язок захворювання з антигенами HLA свідчить виявлення в більшості хворих гаплотипів DR3, DR4, A1, B8. Відносний ризик захворювання зростає приблизно в 6,5 і 26,5 раза за наявності відповідно гаплотипів DR3 і DR4 та гетерозиготності за цими алелями (DR3/DR4).

Часто первинна ХНН у результаті автоімунного адреналіту поєднується з іншими автоімунними ендокринопатіями – це так званий **автоімунний полігландулярний синдром (АПГС)**. На сьогодні виділяють *два типи АПГС*.

АПГС I типу – рідкісне захворювання з автосомно-рецесивним типом успадкування. Зазвичай першим проявом синдрому є слизисто-шкірний кандидоз у поєднанні з гіпаратиреозом, які розвиваються в дитячому віці (близько 10-12 років), а пізніше (іноді через десятки років) приєднується недостатність надниркових залоз. Із меншою частотою вищеперелічена симптоматика супроводжується первинним гіпогонадізмом, хронічним активним гепатитом, алопецією, вітиліго, перніціозною анемією.

АПГС II типу – найбільш частий варіант полігландулярної ендокринопатії, що спостерігається в дорослих зазвичай після 20-річного віку, у два рази частіше в жінок. Характеризується поєднанням первинної ХНН із первинним гіпотиреозом у результаті автоімунного тиреоїдиту (синдром Шмідта), із цукровим діабетом 1-го типу (синдром Карпентера), первинним гіпогонадізмом, рідше – дифузним токсичним зобом. Найчастіше АПГС II типу маніфестує розвитком клінічної симптоматики надниркової недостатності, а потім приєднуються інші компоненти. При АПГС II типу встановлена асоціація з генами системи HLA-DR3 і DR4.

Туберкульоз надниркових залоз ще на початку минулого століття був основною причиною первинної ХНН (60-84%), але нині тільки близько 7% випадків захворювання зумовлено туберкульозним процесом. Первинна ХНН туберкульозної етіології з'являється переважно в осіб, старших від 40 років, частіше в чоловіків.

Метастатичне ураження надниркових залоз, що призводить до розвитку ХНН, спостерігається досить рідко (2-8%). Метастази неходжкінської крупноклітинної лімфоми і бронхогенного раку легень найбільш часто серед усіх пухлин викликають розвиток клініки гіпокортицизму. Більш рідкісними причинами первинної ХНН можуть бути метастази раку нирки, сечового міхура, передміхурової залози, товстого кишечника.

Грибкові інфекції є одними з найбільш рідкісних етіологічних факторів первинної ХНН. Серед них трапляються кокцидомікоз, паракокцидомікоз, бластомікоз.

Останніми роками первинна ХНН спостерігається серед хворих із **ВІЛ-інфекцією**. Субклінічний перебіг недостатності надниркових залоз виявляється у 8-14% інфікованих хворих. Клінічні прояви надниркової недостатності трапляються вкрай рідко і зазвичай на пізніх стадіях СНІДу. Найбільш часто первинна ХНН при ВІЛ-інфекції розвивається в результаті ураження кори надниркових залоз інфільтративним процесом (цитомегаловірусна та грибові інфекції, саркома Капоші, лімфома та ін.) з подальшою її деструкцією, а також прийомом медикаментозних препаратів, які блокують стероїдогенез (кетоконазол, рифампін, фенітоїн).

Первинна ХНН із подальшим розвитком **синдрому Нельсона** (аденома гіпофіза, що секретує АКТГ, на тлі первинної ХНН) виникає після проведення тотальної адреналектомії. Остання проводиться 10-15% хворим з ендogenous гіперкортицизмом центрального генезу (хворобою Іценка – Кушинга) через вкрай важкий перебіг захворювання для порятунку життя хворого або неефективність існуючих методів лікування (аденомектомія гіпофіза, променева і медикаментозна терапія).

Однією з найбільш рідкісних причин первинної ХНН є **нечутливість кори надниркових залоз до АКТГ (синдром рефрактерних надниркових залоз)** у результаті дефекту структури рецепторів до АКТГ або пострецепторних структур. Захворювання розвивається в юнацькому віці, хворіють на нього зазвичай члени однієї сім'ї.

2. Вторинна і третинна хронічна недостатність надниркових залоз.

Вторинна і третинна ХНН – центральні форми надниркової недостатності. У типових випадках вторинна ХНН розвивається як у результаті зни-

ження синтезу АКТГ гіпофізом, так і в результаті порушення цілісності ніжки гіпофіза. Вторинна і третинна ХНН зазвичай розвиваються одночасно з недостатністю інших тропних гормонів гіпофіза (лютеїнізуючого (ЛГ), фолікулоstimулюючого (ФСГ), тиреотропного (ТТГ), соматотропного (СТГ)). Ізольована недостатність АКТГ трапляється вкрай рідко.

Найчастіше *вторинна ХНН* на тлі гіпопітуїтаризму виникає *при об'ємних процесах у ділянці турецького сідла* (пухлини гіпофіза і різні утворення селлярної і параселлярної ділянок), а також *опроміненні гіпоталамо-гіпофізарної ділянки і хірургічній гіпофізектомії*.

Найбільш частою причиною *третинної ХНН* є *тривале застосування пригнічувальних доз глюкокортикоїдів* при лікуванні різних системних захворювань. Тривала недостатність секреції КРГ і АКТГ призводить не тільки до функціональних, а й морфологічних змін кори надниркових залоз: розвивається атрофія пучкової і сітчастої зон кори. Клубочкова зона і, отже, секреція мінералокортикоїдів страждають меншою мірою. Атрофічні зміни кори надниркових залоз можуть досягати такої міри, що навіть тривала стимуляція АКТГ не приводить до відновлення секреції кортикостероїдів.

Недостатність надниркових залоз є парадоксальним наслідком успішного *лікування синдрому Кушинга*. ХНН виникає у хворих із кортикостеромою після односторонньої адреналектомії з огляду на те, що неуражена надниркова залоза за час захворювання атрофується, в результаті зменшення рівня КРГ і АКТГ за рахунок надлишкової кількості глюкокортикоїдів, що секретуються пухлиною (за механізмом зворотного зв'язку).

За ступенем тяжкості як первинну, так і вторинну надниркову недостатність поділяють на форми: *легку, середню і важку*.

За вираженістю клінічних проявів поділяють *явну і латентну ХНН*. *На тлі лікування ХНН* розрізняють такі фази: *декомпенсація, субкомпенсація і компенсація*.

Патогенез хронічної надниркової недостатності

Симптоми надниркової недостатності розвиваються тільки після руйнування 90% об'єму тканини надниркових залоз (тому клінічна картина надниркової недостатності при хворобі Аддісона розвивається поступово).

Прогресуючий дефіцит кортизолу та альдостерону призводить до порушень вуглеводного, білкового, ліпідного і водно-сольового обмінів.

Розвивається *гіпонатріємічна дегідратація з гіперкаліємією, гіпохлоремією, гіпоглікемією і кетозом*.

Зменшення об'єму циркулюючої плазми призводить до наростання внутрішньоклітинної дегідратації з розвитком **метаболічного ацидозу**, вираженої гіпотензії (аж до колапсу), зниженням серцевого викиду і клубочкової фільтрації (аж до анурії).

При первинній ХНН дефіцит кортизолу призводить до гіперпродукції АКТГ гіпофізом (негативний зворотний зв'язок), що пояснює появу гіперпігментації.

Клінічна картина

Первинна ХНН характеризується непомітним початком і повільним наростанням стомлюваності, м'язової слабкості, втрати апетиту, зниження маси тіла, гіперпігментації шкіри і слизових оболонок, гіпотензії та іноді гіпоглікемії.

Одним з основних симптомів надниркової недостатності є виражена загальна і м'язова слабкість (табл. 22).

Таблиця 22. Основні симптоми хронічної надниркової недостатності

Симптоми	%
Загальна слабкість	100
Зниження маси тіла	100
Гіперпігментація	92
Гіпотонія	88
Шлунково-кишкова диспепсія	56
Болі в м'язах і суглобах	6

Астенія. Загальна і м'язова слабкість спочатку можуть виникати періодично під час стресів. На ранніх стадіях вони збільшуються до кінця дня і зникають після нічного відпочинку, у подальшому наростають і стають постійними, набуваючи характеру адинамії. Поряд із фізичною адинамією розвивається психічна астенізація, аж до розвитку психозів. М'язова слабкість є результатом порушення вуглеводного (гіпоглікемія) та електролітного (гіпокаліємія) обмінів.

Гіперпігментація шкіри і слизових – часта і рання ознака первинної ХНН. Гіперпігментація має вигляд дифузного коричневого або бронзового потемніння як на відкритих, так і закритих частинах тіла, особливо в місцях тертя одягу, на долонних лініях, у післяопераційних рубцях, на слизовій по-

рожнині рота, у ділянці ареол сосків, анального отвору, зовнішніх статевих органів. Генералізована гіперпігментація пов'язана з надлишком секреції АКТГ і меланоцитостимулюючого гормону. У деяких хворих з'являються темні веснянки, а іноді утворюються ділянки депігментації – *вітیلیго*, які є проявом аутоімунного процесу. Як ранню ознаку хворі можуть відзначати незвичайне збереження засмаги після інсоляції.

Шлунково-кишкові розлади – втрата апетиту, нудота, блювота іноді спостерігаються вже на початку захворювання й обов'язково виникають при наростанні надниркової недостатності. Рідше бувають проноси. Патогенез шлунково-кишкових розладів пов'язаний зі зниженням секреції соляної кислоти і пепсину, а також підвищеною секрецією хлориду натрію в просвіт кишечника. Блювота і діарея посилюють втрату натрію, що призводить до розвитку гострої надниркової недостатності. Деякі хворі відчувають постійну потребу в солоній їжі.

Втрата маси тіла є постійним симптомом надниркової недостатності і пов'язана зі зниженням апетиту, порушенням всмоктування в кишечнику, дегідратацією.

Гіпотонія – один із характерних симптомів надниркової недостатності, нерідко має місце вже на ранніх стадіях захворювання. Систолічний артеріальний тиск 90 або 80 мм рт. ст., діастолічний – нижче 60 мм рт. ст. Із гіпотонією у хворих пов'язані *запаморочення і непритомність*. Основними причинами гіпотонії є зниження об'єму плазми, загальної кількості натрію в організмі. Однак у хворих із супутньою артеріальною гіпертензією артеріальний тиск може бути нормальним або підвищеним.

Гіпоглікемічні стани у хворих із хронічною наднирковою недостатністю можуть виникати як натщесерце, так і через 2-3 години після прийому їжі, багатой на вуглеводи. Напади супроводжуються слабкістю, почуттям голоду, пітливістю. Гіпоглікемія розвивається в результаті зниження секреції кортизолу, зменшення глюконеогенезу, запасів глікогену в печінці.

Порушення функції ЦНС трапляються більш ніж у половини хворих і проявляються зниженням розумової діяльності та пам'яті, апатією, дратівливістю.

Нерідко відзначається **ніктурія** на тлі зниження клубочкової фільтрації і ниркового кровотоку.

Припинення секреції надниркових андрогенів у чоловіків мало впливає на стан статевих функцій, якщо збережена функція яєчок. Однак у жінок це може визначати **зниження лібідо** і відіграє певну роль у **зменшенні** та повному зникненні **пахового і лобкового оволосіння** у зв'язку з тим, що в них надниркові залози є основним джерелом андрогенів.

У невеликої частини хворих при тривалій наявності гіпокортицизму відзначаються прояви **кальцифікації вушних хрящів** (імовірно, зумовлено гіперкальціємією, що виникає).

При вторинній ХНН клінічні прояви не відрізняються від такої при первинній ХНН, за винятком гіперпігментації. Крім того, при вторинній ХНН меншою мірою виражені або навіть відсутні симптоми недостатності мінералокортикоїдів. Однак поряд із недостатньою секрецією АКТГ практично завжди є клінічні ознаки недостатності інших тропних гормонів гіпофіза – вторинного гіпогонадізму, гіпотиреозу, недостатності гормону росту.

Синдром Нельсона розвивається у хворих через різні проміжки часу після тотальної адреналектомії. Клінічна картина при синдромі Нельсона характеризується лабільним перебігом ХНН, прогресуючою гіперпігментацією шкірних покривів, АКТГ-продукуючою пухлиною гіпофіза, офтальмологічними та неврологічними порушеннями.

При вираженій декомпенсації ХНН у результаті стресу, гострої інфекції, хірургічного втручання можливий розвиток гострої надниркової недостатності – **аддісонічного кризу**. Аддісонічний криз частіше розвивається поступово протягом декількох діб, рідше гостро – протягом декількох годин. Симптоми захворювання наростають поступово: прогресивно знижується артеріальний тиск, посилюється загальна слабкість, гіперпігментація, знижується апетит, з'являються нудота, блювота, діарея, схуднення. Нерідко всі ці явища супроводжуються болями в животі, що призводить до діагностичних помилок (хворим встановлюють діагноз гострої кишкової інфекції, гострого живота). Поряд із цим наростають симптоми серцево-судинної недостатності. У разі несвоечасної або неадекватної терапії можливий смертельний результат.

Діагностика

Діагноз ХНН встановлюється на підставі скарг, анамнезу, клінічної картини захворювання і дослідження функції кори надниркових залоз.

Прямим підтвердженням гормональної недостатності кори надниркових залоз є дослідження рівня кортизолу в крові в ранкові години і вільного кортизолу в добовій сечі.

1. Визначення кортизолу в крові.

Рівень кортизолу досліджується між 6 і 8 годинами ранку, оскільки саме цей рівень відображає пік активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Необхідно мати на увазі, що низка препаратів глюкокортикоїдів, зокрема гідрокортизон (кортизол), кортизон і метилпреднізолон, можуть давати

перехресну реакцію з ендогенним кортизолом, що потребує їх скасування щонайменше за 24 години до дослідження. Дексаметазон такої перехресної реакції не дає, проте необхідно пам'ятати, що він є найбільш потужним інгібітором секреції АКТГ гіпофізом.

Як первинна, так і вторинна недостатність надниркових залоз проявляються зниженням вмісту кортизолу в крові, але часто вміст кортизолу в плазмі крові в ранкові години має нормальні або граничні значення, що потребує подальшого обстеження.

2. Екскреція вільного кортизолу із сечею. Протягом багатьох років глюкокортикоїдна функція надниркових залоз оцінювалася за рівнем добової екскреції 17-оксикортикостероїдів із сечею (17-ОКС) (реакція Портера-Зільбера). Незважаючи на те, що 70-80% метаболітів кортизолу, що екскретується, відноситься до фракції 17-кетогенних стероїдів (кортол, кортолон), до складу 17-ОКС входять найбільш фізіологічно важливі стероїди – кортизол, кортизон, 11-дезоксикортизол та їх тетрагідроформи. У нормі рівень екскреції 17-ОКС у дорослих становить приблизно 8,2-22 мкмоль (3-8 мг) на добу. На сьогодні важливе значення і поширеність отримав метод визначення в сечі вільного кортизолу за допомогою *радіоімунологічного аналізу* (RIA) з використанням високоспецифічних антитіл, які зв'язуються виключно з D-кілцем кортизолу. Цей метод виключає перехресну реакцію з іншими стероїдами. Екскреція вільного кортизолу цілком адекватно відображає функціональний стан надниркових залоз. На тлі розгорнутої клінічної картини хвороби Аддісона низький вміст вільного кортизолу в добовій сечі (норма: 120-400 нмоль/л на добу) свідчить про надниркову недостатність і диктує необхідність початку замісної терапії. Однак цінність цього методу в діагностиці надниркової недостатності також обмежена, оскільки 20% хворих мають нормальний вміст вільного кортизолу в добовій сечі.

3. Визначення АКТГ.

Дослідження АКТГ у плазмі крові дає можливість диференціювати первинну і вторинну ХНН. Секреція АКТГ відбувається пульсаторно, і якщо гіпофіз і гіпоталамус інтактні, у відповідь на гіпокортизолемію вона зростає. Рівень АКТГ понад 100 пг/мл, визначений за допомогою RIA або імуоферментного аналізу, за наявності клініки надниркової недостатності, однозначно свідчить про її первинний генез. При вторинній ХНН, як правило, відзначається зниження рівня АКТГ крові.

Короткий час напіввиведення АКТГ у плазмі (період напіввиведення імунореактивного АКТГ – 7-12 хв) і його дуже велика вразливість для клітинних ферментів потребує забору крові в пробірку з етилдіамінтетраоцтовою кисло-

тою для запобігання розпаду АКТГ і якнайшвидшої доставки крові в лабораторію в ємності з льодом.

4. Фармакодинамічні тести.

Як зазначалося раніше, нерідко у хворих з частковою поразкою надниркових залоз рівні кортизолу в крові і вільного кортизолу в сечі можуть бути нормальними. Тому більш достовірним є дослідження функції кори надниркових залоз в умовах **стимулюючих тестів**.

Для виявлення характеру й ступеня порушення секреції гормонів корою надниркових залоз пропонується велика кількість фармакодинамічних тестів. У нашій країні в клінічній практиці найбільшого поширення набули тести із синактеном і інсулінотолерантний тест (ИТТ).

Тест із козінтропіном (синтетичним аналогом АКТГ). *Короткочасний тест із внутрішньовенним введенням* дає змогу визначити реакцію кори надниркових залоз на стрес. За рівнем кортизолу в плазмі, визначеного через 60 хв після швидкого внутрішньовенного або внутрішньом'язового введення 250 мг козінтропіну, оцінюють стан функції надниркових залоз.

Вважається, що при нормальній функції кори надниркових залоз у здорових людей під впливом аналога АКТГ відбувається збільшення концентрації кортизолу в плазмі крові у 2-3 рази (понад 495 нмоль/л).

Відсутність підвищення рівня кортизолу під час даного тесту свідчить про відсутність наявних резервів кори надниркових залоз.

Отриманий у результаті проведення тесту з аналогом АКТГ нормальний підйом вмісту кортизолу не виключає наявності у цих хворих надниркової недостатності, адже цей тест не виявляє потенційних резервів.

Найбільш частою клінічною ситуацією, при якій не показано проведення тестів з аналогом АКТГ, є післяопераційний період після нейрохірургічного втручання на гіпофізі, коли ендогенна секреція АКТГ може бути порушена, а кора надниркової залози ще не встигла піддатися гіпо- або атрофії. У цій ситуації доцільне визначення ранкового рівня кортизолу, а також проведення інсулінотолерантного тесту.

Інсулінотолерантний тест (ИТТ). ИТТ дає можливість досліджувати інтегративну цілісність відразу всієї гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Гіпоглікемічний стрес є сильним непрямим стимулятором секреції кортизолу, яка опосередковується через активацію гіпоталамічних центрів і кортикотропну функцію гіпофіза.

До внутрішньовенного введення інсуліну короткої дії в дозі 0,1-0,15 Од/кг маси тіла і після його введення через 20, 30, 45, 60 і 90 хв роблять забір венозної крові і в кожному зразку визначають рівень кортизолу та глюкози.

Якщо за цей період не відбувається зниження рівня глюкози в сироватці щонайменше на 50%, до величин нижче 2,2 ммоль/л, пробу слід повторити. Як і в тесті із синактеном, в ІТТ найбільш важливим показником є не приріст рівня кортизолу від базального, а його піковий рівень, що більш адекватно відображає резервні функціональні можливості гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. Після відтворення гіпоглікемії максимум концентрації кортизолу в плазмі повинен перевищувати 552 нмоль/л.

ІТТ вважається чутливим тестом, що досліджує функціональний стан гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, особливо у виявленні кортикотропного резерву гіпофіза в пацієнтів, що мають ризик розвитку вторинної ХНН. Основним недоліком ІТТ є його потенційна небезпека через розвиток унаслідок надниркової недостатності важких гіпоглікемій, що супроводжуються судинним колапсом, який може призвести до аддісонічної кризи. Літнім пацієнтам, а також особам із серцево-судинною патологією ІТТ протипоказаний.

5. Визначення альдостерону, реніну.

Для діагностики гіпоальдостеронізму проводиться визначення концентрації альдостерону та реніну в плазмі крові. При первинній ХНН рівень альдостерону в крові може бути в нормі або знижений, тоді як вміст реніну підвищений у зв'язку зі зниженням об'єму плазми. Перевагу віддають одномоментному дослідженню рівня альдостерону та фармакодинамічним тестам для визначення мінералокортикоїдних резервів зі стимуляцією системи ренін-ангіотензину. Останні полягають у програмованому зменшенні об'єму рідини за допомогою, наприклад, обмеження прийому натрію, введення діуретичних засобів або тривалого перебування в положенні стоячи. Простим та інформативним тестом є зменшення прийому натрію в поєднанні з перебуванням у вертикальному положенні. За 3-5 днів перебування пацієнта на дієті з 10 мекв натрію секреція альдостерону зазвичай зростає у 2-3 рази. Вміст альдостерону в плазмі в ранкові години збільшується, як правило, у 3-6 разів. Окрім того, у відповідь на перебування в положенні стоячи протягом 2-3 годин рівень цього гормону в плазмі зростає ще у 2-4 рази.

Стимуляційні тести при нормальному споживанні натрію з дієтою можуть виконуватися шляхом введення сильних діуретиків, таких як фуросемід у дозі 40-80 мг, із наступним перебуванням у положенні стоячи протягом 2-3 годин. Нормальна реакція полягає у 2-4-кратному підвищенні рівня альдостерону в плазмі.

Дані лабораторних досліджень

1. ЗАК. При хронічній наднирковій недостатності часто виявляється нормохромна або гіпохромна анемія, помірна лейкопенія, відносний лімфоцитоз та еозинofilія. Прискорення ШОЕ відзначається лише за наявності супутнього активного запального процесу.

2. БАК. Характерним є підвищення рівня калію й креатиніну при зниженні рівня натрію в сироватці крові, що відображає вплив кортикостероїдів на функцію нирок і зміну рівня електролітів у позаклітинному та внутрішньоклітинному просторі. Недостатній рівень глюко- і мінералокортикоїдів є причиною надмірного виділення натрію із сечею, і рівень його в крові знижується до 110 ммоль/л, хлоридів – нижче 98,4 ммоль/л, а концентрація калію збільшується вище 5 ммоль/л.

Як зазначалося раніше, для хворих із ХНН характерний низький вміст глюкози в крові натще і плоска цукрова крива під час проведення глюкозотолерантного тесту.

У 10-20% хворих розвивається легка або помірна гіперкальціємія, причина якої залишається нез'ясованою. Гіперкальціємія поєднується з гіперкальціурією, спрагою, поліурією і гіпостенурією. Абсорбція кальцію в кишечнику і його вихід із кісток збільшуються.

Основою сучасної **етіологічної діагностики автоімунної хвороби Аддісона** вважається виявлення в крові хворих **антитіл до 21-гідроксилази (P450c21), 17- α -гідроксилази, 20, 22-десмолази**, які є високоспецифічним маркером автоімунного адреналіну, що перебігає як у формі ізольованої хвороби Аддісона, так і в складі АПГС I і II типів. Для їх визначення використовують радіоімунологічний аналіз, реакцію імунопреципітації, що мають найбільшу чутливість і специфічність.

З огляду на те, що первинна ХНН автоімунного генезу часто поєднується з іншими автоімунними ендокринопатіями, необхідне скринінгове визначення в сироватці крові хворих із первинною ХНН органоспецифічних антитіл (до тиреоглобуліну, тиреопероксидази, острівцевих клітин підшлункової залози), а також визначення в них рівня кальціємії, фосфатемії, глікемії, ЛГ, ФСГ, вільного тироксину, ТТГ для виключення первинної недостатності прищитоподібних, статевих, щитоподібної залози і острівцевого апарату підшлункової залози.

Інструментальні методи дослідження

Для встановлення причини первинної ХНН візуалізуючим методам відводиться невелика роль. Найбільш специфічним і чутливим серед них є **комп'ютерна томографія (КТ) заочеревинного простору**, особливо в разі передбачуваного туберкульозного ураження. Практично у всіх хворих з автоімунною хворобою Аддісона виявляється різного ступеня вираженості двостороння атрофія надниркових залоз, а при туберкульозі – збільшення розмірів надниркових залоз у 2-3 рази. Але на більш пізніх стадіях туберкульозного процесу надниркові залози піддаються атрофії (розміри їх зменшуються) і в них часто виявляються ділянки некрозу та кальцифікації. Тому КТ може бути не тільки методом етіологічної діагностики надниркової недостатності, а й визначення тривалості захворювання і фази туберкульозу.

Для підтвердження туберкульозного генезу ХНН обов'язково проводяться **рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та малого таза**. Проба Манту, а також посів сечі і мокротиння на виявлення мікобактерій туберкульозу в низці випадків допомагають підтвердити діагноз туберкульозного процесу в надниркових залозах.

Збільшення надниркових залоз, виявлене на КТ, може мати місце не тільки при туберкульозі, а й при метастазах у надниркові залози, грибкових інфекціях. Основна роль у важких випадках диференційної діагностики належить **тонкоголковій аспіраційній біопсії надниркових залоз** під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) або КТ.

При діагностованій первинній ХНН у хворих молодого віку, особливо в поєднанні з периферичною нейропатією нез'ясованого генезу, показано визначення рівня в крові **довголанцюжкових жирних кислот (ДЖК)** і проведення **електроміографії** для діагностики адренолейкодистрофії.

Для встановлення причини **вторинної ХНН** необхідно проведення **оглядової рентгенографії черепа (бічна проєкція) і магнітно-резонансної томографії (МРТ) головного мозку** для виключення пухлинного процесу в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці.

Таким чином, за наявності у хворого клінічних симптомів ХНН (астенії, зниження маси тіла, гіпотонії, гіперпігментації при первинній ХНН, шлунково-кишкової диспепсії) насамперед необхідно визначення в крові рівнів кортизолу, АКТГ, альдостерону, реніну, глюкози, калію, натрію; у сечі – вільного кортизолу. Для уточнення стану надниркових залоз – УЗД або КТ надниркових залоз, при підозрі на вторинну ХНН – МРТ головного мозку. Крім цього, хворий повинен бути оглянутий гастроентерологом і окулістом.

За наявності сумнівних результатів гормонального аналізу проводяться фармакодинамічні тести з козинтропіном або інсуліном, для виявлення мінералокортикоїдної недостатності – з обмеженням прийому натрію, введенням діуретичних засобів або тривалим перебуванням у положенні стоячи.

Диференційний діагноз

У результаті поширеності таких скарг, як слабкість і стомлюваність, клінічна діагностика ранніх стадій недостатності надниркових залоз утруднена. У низці випадків у клініці на перший план виступає один із синдромів, властивих ХНН, інші не виражені, що визначає певні труднощі в діагностиці, особливо при безпігментній формі захворювання.

Одним із провідних проявів ХНН є підвищена м'язова слабкість, стомлюваність при виконанні звичної роботи (у важких випадках – при незначній). Підвищена м'язова слабкість, що особливо поєднується з дратівливістю, нестійкістю настрою, властива невротичним синдромам.

При **нейроциркуляторній дистонії** за гіпотензивним типом м'язова слабкість є зазвичай непостійною, посилюється періодично під впливом різних психоемоційних напружень, більше виражена вранці, після сну, при вставанні з ліжка. Протягом дня вона то зменшується, то знову посилюється. Часом хворі відзначають поліпшення самопочуття, причому настільки, що відчують себе практично здоровими, можуть виконувати будь-яку роботу. Потім без видимих причин стан знову погіршується, слабкість досягає значної міри.

Один із провідних симптомів хвороби Аддісона – артеріальна гіпотензія. Наявність її у хворих зі зниженою масою тіла потребує диференційної діагностики з **есенціальною артеріальною гіпотензією**. Поєднання артеріальної гіпотензії з втратою маси тіла може бути при виразковій хворобі шлунка, хронічному ентероколіті і панкреатиті, нервовій анорексії, онкологічній патології. Ретельно зібраний анамнез допомагає в проведенні правильної діагностики.

За наявності гіперпігментації диференційну діагностику слід проводити з пелагрою, дерматоміозитом, склеродермією, метастазами меланоми, цирозом печінки, гемохроматозом, пігментно-сосочковою дистрофією шкіри (acantosis nigricans), отруєнням солями важких металів.

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.

Хворі з первинною хронічною недостатністю надниркових залоз потребують **постійної замісної терапії** кортикостероїдами. У більшості хворих для повної компенсації достатнє введення тільки глюкокортикоїдів; у деяких випадках додатково призначають і мінералокортикоїди. **Гідрокортизон (кортизон), кортеф**, є препаратом вибору; його застосовують у середньому від 15 до 30 мг на день (10-20 мг уранці та 5-10 мг увечері (не пізніше 16-17 год)). Ліки завжди призначають після їди. Інші синтетичні глюкокортикоїди (преднізолон, дексаметазон, тріамцинолон та ін.) менш бажані, тому що вони не мають мінералокортикоїдної дії. У хворих із ХНН препарати глюкокортикоїдів застосовуються довічно.

При вираженій мінералокортикоїдній недостатності додатково призначають **флудрокортизон (9 α -фторкортизол) – кортінефф** по 0,05-0,2 мг на добу тричі на тиждень. За силою мінералокортикоїдної дії альдостерон та кортінефф еквівалентні. При замісній терапії кортизоном добова потреба в кортінеффі становить близько 100 мкг, а якщо терапію проводять синтетичними глюкокортикоїдами, які не мають мінералокортикоїдної активності, доза кортінеффу повинна бути збільшена в 1,5-2 рази. Показником адекватності мінералокортикоїдної терапії є вміст калію в сироватці крові.

Надлишок мінералокортикоїдів викликає набряки, головні болі, підвищення артеріального тиску, гіпокаліємічний алколоз і м'язову слабкість. У цих випадках необхідно відмінити мінералокортикоїди та призначити хлорид калію. Якщо дози кортизолу недостатні, то у хворого зберігатимуться дефіцит маси тіла, гіперпігментація та гіпонатріємія. Передозування глюкокортикоїдних препаратів призведе до розвитку симптомів, характерних для синдрому Кушинга. Крім того, хворим рекомендується прийом підвищеної кількості кухонної солі та аскорбінової кислоти.

Особливості замісної терапії при ХНН

Доза препаратів залежить від тяжкості захворювання, ступеня компенсації, стану, у якому перебуває організм хворого (стрес, спокій). **При легкій формі ХНН** рекомендується лікування **кортизоном ацетатом** у дозі 12,5-

25 мг на добу в один або два прийоми. Якщо препарат приймається один раз на добу, то вранці після сніданку.

При захворюванні **середньої тяжкості та тяжкій формі** призначається зазвичай комбінована терапія – поєднання кортизону ацетату і мінералокортикоїдів. Призначається **кортеф** 15-20 мг уранці, 5-10 мг після обіду + **флудрокортизон** 0,1 мг уранці.

При розвитку **гострої надниркової недостатності** хворі госпіталізуються. Основу лікування становить **замісна терапія великими дозами кортикостероїдів**. Перевагу віддають гідрокортизону як для внутрішньом'язових, так і для внутрішньовенних ін'єкцій. Хворим вводять гідрокортизон внутрішньовенно крапельно в дозі 100 мг разом з фізіологічним розчином хлориду натрію і 5% розчином глюкози. Паралельно гідрокортизон вводиться внутрішньом'язово в дозі 75-100 мг із подальшим введенням через кожні 4-6 годин у дозі 50-100 мг. Терапію гідрокортизоном у разі потреби (якщо зберігається гіпотонія) поєднують із введенням 0,5% розчину ДОКСА (5-10 мг на добу). Якщо ж, незважаючи на ці заходи, АТ у хворого залишається низьким, у крапельницю додають 1-2 мл 1% розчину мезатону або 2-3 мл 0,1% розчину адреналіну. Для усунення дегідратації внутрішньовенно вводиться ізотонічний розчин натрію хлориду, 5% розчин глюкози на фізіологічному розчині з додаванням 5% розчину аскорбінової кислоти (30-50 мл). При супутній інфекції проводиться паралельно антибактеріальна терапія. Добова доза гідрокортизону в середньому становить 300-500 мг, хоча за показниками може бути і вище. У першу добу об'єм інфузії розчинів становить близько 3-4 літрів. При поліпшенні стану в наступні дні дозу глюкокортикоїдів зменшують і поступово переходять на внутрішньом'язові ін'єкції гідрокортизону в дозі 25-50 мг кожні 6 годин, потім хворого переводять на звичайну пероральну терапію глюко- та мінералокортикоїдами.

Доза замісної терапії **під час вагітності** залишається такою самою, невелике збільшення дози потрібно після трьох місяців вагітності. При пологах введення гормонів здійснюють за тих самих умов, що й при планових операціях.

При замісній терапії глюкокортикоїдами можливий розвиток **ознак передозування препаратів**: швидке збільшення ваги, поява м'язової слабкості, підвищення артеріального тиску, головні болі, затримка рідини (поява набряків), зниження рівня калію і підвищення рівня натрію в плазмі. У цьому випадку доза препаратів, які вводяться, повинна бути зменшена. Усунення симптомів гіперкортицизму відбувається повільно – протягом 4-8 тижнів.

При поєднанні ХНН і виразкової хвороби шлунка і/або дванадцятипалої кишки перевага віддається мінералокортикоїдам. У випадках не-

достатнього лікувального ефекту додатково призначають глюкокортикоїди, починаючи з малих доз під прикриттям антацидних препаратів з обов'язковим одночасним введенням анаболічних стероїдів. У рідкісних випадках, при важкому виразковому ураженні, вдаються до внутрішньом'язового введення пролонгованих форм (депо-форм) глюкокортикоїдів у поєднанні з препаратами мізопростолу – *синтетичними аналогами простагландину E*. Останні чинять цитопротективну дію, яка пов'язана зі збільшенням утворення слизу і підвищенням секреції бікарбонату слизовою оболонкою шлунка, тим самим підвищуючи її стійкість до впливу шкідливих факторів.

При поєднанні ХНН і цукрового діабету краще призначати мінералокортикоїди, вони практично не мають впливу на вуглеводний обмін. При недостатній ефективності – глюкокортикоїди.

У випадках **поєднання ХНН і артеріальної гіпертензії** насамперед призначаються глюкокортикоїди з мінімальною мінералокортикоїдною дією. Перевага віддається преднізолону, який призначають під контролем рівня артеріального тиску, загального стану, дослідження електролітів і цукру крові.

Оцінка адекватності замісної терапії глюко- і мінералокортикоїдами проводиться за клінічними параметрами: оцінка апетиту, фізичної активності, ваги, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, рівня електролітів крові, глюкози крові натще і спрямований збір анамнезу для з'ясування загального стану. *При первинній ХНН* об'єктивним критерієм компенсації мінералокортикоїдної недостатності є нормалізація вмісту реніну плазми, а глюкокортикоїдної недостатності – нормалізація концентрації АКГГ у плазмі крові. Визначення кортизолу крові і вільного кортизолу сечі на тлі прийому препаратів глюкокортикоїдів для підбору їх адекватної дози не інформативно і проводити їх недоцільно.

У жінок, які страждають на хронічну недостатність надниркових залоз, можливі вагітність та нормальні пологи. Як правило, під час вагітності потреба в мінералокортикоїдах зменшується внаслідок підвищення секреції прогестерону, але підвищується – у глюкокортикоїдах. У період пологів глюкокортикоїди вводять внутрішньовенно.

При туберкульозному генезі захворювання поряд із замісною терапією призначається протитуберкульозне лікування.

Хворим із хронічною наднирковою недостатністю показане переведення на легшу роботу з нормованим робочим днем, виключаючи нічні зміни, відраження, важке фізичне навантаження. У період декомпенсації гіпокортицизму хворі вважаються непрацездатними. При важкій формі надниркової недостатності показане переведення на інвалідність.

4.2.2. Гостра надниркова недостатність

Гостра надниркова недостатність (ГНН) – невідкладний стан, що виникає в результаті різкого зниження продукції гормонів корою надниркових залоз та клінічно виявляється різкою адинамією, судинним колапсом, поступовою затуманеністю свідомості.

Етіологія

Наднирковий, або аддісонічний криз розвивається частіше у хворих із первинним або вторинним ураженням надниркових залоз. Рідше трапляється у хворих без попередніх захворювань надниркових залоз.

Розвиток аддісонічного кризу може бути першим проявом захворювання при хворобі Аддісона, що перебігає латентно, синдромі Шмідта.

ГНН постійно загрожує хворим із **двосторонньою адреналектомією**, що проводилась пацієнтам із хворобою Іценка – Кушинга та іншими станами. Відсутність компенсації ХНН у цієї групи хворих, психічні та фізичні стреси, малі і великі операції, охолодження можуть призводити до розвитку важких за перебігом надниркових кризів. Найбільш часто декомпенсація надниркової недостатності трапляється у хворих із синдромом Нельсона.

До захворювань, при яких можливий аддісонічний криз, відносяться **адреногенітальний синдром і ізольована недостатність секреції альдостерону**. У дітей із **сільвстрачаючою формою адреногенітального синдрому** і дорослих **під час інтеркурентних захворювань та екстремальних станів** може виникати ГНН.

Розвиток ГНН під час стресових ситуацій може відбуватися при вторинній наднирковій недостатності: захворюваннях гіпоталамо-гіпофізарного походження й екзогенному введенні кортикостероїдів із приводу неендокринних захворювань.

Особливу групу хворих, потенційно схильних до ГНН, становлять **пацієнти, що раніше лікувалися глюкокортикоїдами з приводу неендокринних захворювань**. У результаті тривалого прийому глюкокортикоїдних препаратів у них знижується функція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи і при операційному або інфекційному стресі виявляється неспроможність функції кори надниркових залоз.

Прояви ГНН розвиваються у хворих і без попереднього патологічного процесу в надниркових залозах. ГНН, викликана тромбозом або емболією вен надниркових залоз, носить назву **синдрому Уотерхауса – Фридериксена**.

Геморагічний інфаркт надниркових залоз при цьому синдромі виникає на тлі менінгококової, пневмококової або стрептококової бактеріємії, але може спостерігатися при ураженні вірусом поліомієліту. Синдром Уотерхауса – Фридериксена трапляється в новонароджених, дорослих і в людей похилого віку.

У новонароджених найбільш частою причиною апоплексії надниркових залоз є пологова травма, на другому місці – інфекційно-токсичні фактори. **Гострий крововилив у надниркові залози** описано останнім часом при різних стресах, великих операціях, сепсисі, опіках, при лікуванні препаратами АКТГ і антикоагулянтами, у вагітних жінок. Важкі стресові ситуації призводять до двостороннього крововиливу в надниркові залози у військовослужбовців. Гострі інфаркти виникають під час операцій на серці, з приводу раку шлунка, стравоходу. **Сепсис і септичні стани** при перитоніті і бронхопневмоніях можуть супроводжуватися крововиливами в надниркові залози. **При опіковій хворобі** виникають як гострі інфаркти, так і зниження секреції гормонів корою надниркових залоз у результаті тривалого стресу. ГНН може розвинутиися при різних травмах як власне надниркових залоз, так і при травмах грудної клітки та черевної порожнини.

Патогенез

В основі патогенезу гострого гіпокортицизму лежить декомпенсація всіх видів обміну і процесів адаптації, пов'язаних із припиненням секреції гормонів кори надниркових залоз. Глюкокортикоїди забезпечують адаптацію організму до стресів, активно впливаючи на електролітний, вуглеводний, білковий і жировий обміни.

При ГНН **через відсутність синтезу глюко- і мінералокортикоїдів** корою надниркових залоз відбувається втрата іонів натрію та хлоридів із сечею і зменшення всмоктування їх у кишечнику, що призводить до зневоднення організму за рахунок втрати позаклітинної рідини й вторинного переходу води з позаклітинного простору в клітину. У зв'язку з різкою дегідратацією зменшується об'єм крові, що спричиняє шок. Втрата рідини відбувається і через шлунково-кишковий тракт. Напад нестримного блювання, часті рідкі випорожнення є проявом важких порушень електролітного балансу в організмі.

У патогенезі ГНН бере участь **порушення обміну калію**. За відсутності гормонів кори надниркових залоз спостерігається підвищення рівня калію в сироватці, міжклітинній рідині і клітинах. В умовах надниркової недостатності зменшується виділення калію із сечею, так як альдостерон сприяє екскреції калію дистальними відділами канальців нирок.

Надлишок калію в серцевому м'язі веде до **порушення скоротливої здатності міокарда**, що може, у свою чергу, призводити до локальних змін. При ГНН знижуються функціональні резерви міокарда.

В умовах ГНН в організмі **порушується вуглеводний обмін**: знижується рівень цукру в крові, зменшуються запаси глікогену в печінці і скелетних м'язах, підвищується чутливість до інсуліну. При недостатній секреції глюкокортикоїдів синтез і метаболізм глікогену в печінці порушені. У відповідь на гіпоглікемію не настає підвищення звільнення в печінці глюкози. Призначення глюкокортикоїдів за допомогою посилення глюконеогенезу в печінці з білків, жирів та інших попередників приводить до нормалізації вуглеводного обміну.

При нестачі глюкокортикоїдів знижується рівень сечовини – продукту азотистого обміну. Дія глюкокортикоїдів на білковий обмін не є тільки катаболічною або антианаболічною. Вона значно складніша і залежить від багатьох факторів.

Для ГНН характерним є **зниження функції нирок**, що виражається в підвищенні вмісту небілкового азоту, зниженні швидкості клубочкової фільтрації, порушенні здатності каналців всмоктувати воду та електроліти.

Патогенетичною основою **синдрому Уотерхауса – Фридериксена**, за сучасними уявленнями, є бактеріальний шок, що призводить до гострого судинного спазму та некрозу й крововиливів у кірковий і мозковий шар надниркових залоз. Ураження надниркових залоз при цьому синдромі можуть бути вогнищевими і дифузними, некротичними і геморагічними. Найхарактернішою для синдрому Уотерхауса – Фридериксена є змішана форма – некротично-геморагічна.

Клінічні прояви кризи, як правило, проходять **три послідовні стадії**:

1-ша стадія – посилення слабкості й гіперпігментації шкірних покривів і слизових оболонок (при первинній ХНН); головний біль, порушення апетиту, нудота та зниження артеріального тиску. Особливістю гіпотензії при ГНН є відсутність компенсації від гіпертензивних лікарських препаратів – АТ підвищується тільки у відповідь на введення глюко- і мінералокортикоїдів.

2-га стадія – різка слабкість, озноб, виражені болі в животі, гіпертермія, нудота і багаторазова блювота з різкими ознаками дегідратації, олігурія, серцебиття, прогресуюче падіння АТ.

3-тя стадія – коматозний стан, судинний колапс, анурія і гіпотермія.

У хворих із раптовим порушенням функції надниркових залоз у результаті крововиливу, некрозів клінічні симптоми гострого гіпокортицизму можуть розвинути без попередників. Час перебігу аддісонічного кризи може бути різним – від декількох годин до декількох днів. Це залежить від безлічі факторів:

ступеня вираженості надниркової недостатності; причини, що призвела до кризи; загального стану організму і часу призначення гормональної терапії.

Існують різні *форми клінічних проявів ГНН*: серцево-судинна; шлунково-кишкова і нервово-психічна.

При *серцево-судинній формі кризи* превалюють симптоми судинної недостатності. Прогресивно знижується артеріальний тиск, пульс слабкого наповнення, серцеві тони глухі, пігментація посилюється і за рахунок ціанозу, температура тіла знижується. При подальшому розвитку цих симптомів розвивається колапс.

Шлунково-кишкова форма кризи характеризується порушенням апетиту від повної його втрати до відрази до їжі і навіть до її запаху. Потім виникають нудота, блювота. З розвитком кризи блювота стає невинною, приєднується діарея. Багаторазова блювота і пронос швидко призводять до зневоднення організму. Виникають болі в животі, які частіше носять дифузний спастичний характер. Іноді виникає картина гострого живота з характерними симптомами для гострого апендициту, панкреатиту, холециститу, виразки, кишкової непрохідності. Помилка в діагнозі у хворих з аддисонічним кризом і оперативне втручання можуть бути для них фатальними.

У період розвитку аддисонічного кризу з'являються *нервово-психічні порушення*: епілептичні судоми, мінінгеальні симптоми, загальмованість, затемнення свідомості, ступор. Мозкові порушення, що виникають протягом аддисонічного кризу, зумовлені набряком мозку, порушеннями електролітного балансу, гіпоглікемією. Купірування судомних епілептичних нападів у хворих під час гострого гіпокортицизму препаратами мінералокортикоїдів дає кращий терапевтичний ефект, ніж різні протисудомні препарати.

Підвищення вмісту калію в плазмі у хворих із ГНН призводить до порушення нервово-м'язової збудливості. Клінічно це проявляється у вигляді парестезії, провідниковими розладами поверхневої і глибокої чутливості. М'язові судоми розвиваються в результаті зменшення позаклітинної рідини.

Клінічні прояви ГНН, яка розвивається в дітей і дорослих *без попереднього захворювання кори надниркових залоз*, мають низку особливостей. Розвиток клінічних симптомів залежить при синдромі Уотерхауса – Фридериксена від ступеня руйнування кори надниркових залоз.

Гострий масивний крововилив у наднирковій залозі супроводжується раптовим колаптоїдним станом. Прогресивно знижується артеріальний тиск, з'являється петехіальний висип на шкірі, підвищується температура тіла, виникають ознаки гострої серцевої недостатності – ціаноз, задишка, прискорений малий пульс. Іноді провідним симптомом є сильні болі в животі, частіше з

правого боку або в навколопупкової ділянці. Характер болю може бути дуже жорстким. У деяких випадках виникають симптоми внутрішньої кровотечі.

У клінічній картині ГНН, окрім симптомів, властивих кризи, завжди є порушення в організмі, які спричиняють виникнення кризи: операційний стрес, інфекції (частіше пневмонії, бронхіти тощо.).

Діагностика

Для діагнозу ГНН важливими є анамнестичні вказівки на раніше наявні у хворих захворювання надниркових залоз. Наявність в анамнезі у хворого туберкульозу в будь-яких інших органах побічно свідчить про туберкульозне ураження надниркових залоз. Якщо у хворого є інше автоімунне захворювання (тиреїдит, цукровий діабет або анемія), можна думати про автоімунну хворобу Аддісона.

Для **діагностики ГНН** важливим симптомом є посилення пігментації шкірних покривів і слизових, а також виражена гіпотонія, що не піддається корекції введенням вазоконстрикторних препаратів. У деяких хворих меланодермія виражена неяскраво, а є лише деякі її ознаки: посилення пігментації сосків, долонних ліній, збільшення числа пігментних плям, родимок, потемніння післяопераційних швів.

При первинній ХНН посилення пігментації в момент декомпенсації на тлі прогресуючої гіпотонії допомагає встановити діагноз аддисонічного кризи. Значно важче запідозрити надниркову недостатність при депігментних формах, так званому «білому аддисонізмі». Відсутність меланодермії при первинному гіпокортицизмі трапляється в близько 10% хворих і у всіх – при вторинній наднирковій недостатності. Характерна гіперпігментація і для хворих із вродженою дисфункцією кори надниркових залоз. Пов'язана вона з підвищенням секреції АКТГ у відповідь на знижену продукцію кортизолу.

Встановити діагноз вторинної надниркової недостатності допомагають анамнестичні дані про перенесені захворювання або травми центральної нервової системи, операції на гіпофізі або променевою терапією на гіпоталамо-гіпофізарну ділянку, про прийом глюкокортикоїдів із приводу різних захворювань автоімунного характеру.

Лабораторні методи діагностики ГНН досить обмежені. Визначення вмісту кортизолу, альдостерону і АКТГ у плазмі не завжди можна досліджувати швидко.

Крім того, одноразовий показник рівня гормонів не відображає точно функціональний стан кори надниркових залоз. Діагностичні тести, що застосовуються при ХНН, при аддисонічному кризі протипоказані.

Діагноз ГНН встановлюється на підставі типової клінічної картини захворювання і змін електролітного балансу. У стані компенсації у хворих із ХНН рівень електролітів, як правило, може бути не змінений.

За аддісонічного кризу і стану зневоднення **зменшується вміст натрію (гіпонатріємія) і хлоридів**. Рівень натрію може бути 130 ммоль/л і нижче. Характерним є зниження виділення натрію із сечею, яке не перевищує 10 г за добу.

Важливою для діагностики ГНН є **гіперкаліємія** до 5-6 ммоль/л, іноді цей показник досягає 8 ммоль/л. У результаті збільшення вмісту в крові калію і зниження натрію **змінюється співвідношення Na/K**. Якщо в здорових осіб цей коефіцієнт становить 32, то при гострому гіпокортицизмі характерно його зниження до 20 і нижче.

Гіперкаліємія токсично діє на міокард, і на *ЕКГ* часто виявляється високий загострений зубець Q, а також уповільнення провідності. Крім цього, в умовах недостатності функції кори надниркових залоз можуть бути виявлені подовження інтервалу ST і комплексу QRT та низьковольтна *ЕКГ*.

Крім значної втрати води і солей під час аддісонічного кризу, значну небезпеку для хворих становить **гіпоглікемія**. Визначення вмісту цукру в крові повинно проводитися під контролем лікування. Але гіпоглікемічний криз може бути самостійним проявом декомпенсації ХНН при голодуванні та інфекційних захворюваннях. Під час гострого гіпокортицизму цукор крові може бути дуже низьким, але іноді гіпоглікемічні прояви відсутні.

Втрата натрію і води під час кризу призводить до істинного згущення крові і **підвищення гематокриту**. Якщо згущення крові не залежить від недостатності надниркових залоз, а викликано проносом, блювотою, концентрація натрію і хлоридів може бути нормальною, підвищеною або зменшеною, але вміст калію за цих умов ніколи не підвищується. Під час розвитку ГНН часто значно **підвищується рівень сечовини і залишкового азоту**, виникає різного ступеня **ацидоз**, про що свідчить зменшення лужності крові.

Лікування

При ГНН необхідно терміново призначити **замісну терапію препаратами глюко- і мінералокортикоїдної дії** та вжити заходи щодо виведення хворого із шокового стану. Лікування, розпочате при перших ознаках ГНН, залишає більше можливостей вивести хворого з кризи. У лікувальній практиці немає відмінності між кризом у хворих, що виникає при загостренні хвороби Аддісона, після видалення надниркових залоз, і коматозним станом, що

стався в результаті гострого руйнування кори надниркових залоз при інших захворюваннях.

При ГНН перевага віддається **препаратам гідрокортизону. Внутрішньовенно струминно і крапельно**, призначають препарати гідрокортизону натрію сукцинату. Для внутрішньом'язового введення застосовують препарати гідрокортизону ацетату у вигляді суспензії. При гострій наднирковій кризі зазвичай поєднують всі три способи введення гідрокортизону.

- Починають із призначення *100-150 мг гідрокортизону натрію сукцинату внутрішньовенно струйно*. Таку саму кількість препарату розчиняють у 500 мл ізотонічного розчину хлориду натрію та 5% розчину глюкози з додаванням 50 мл 5% аскорбінової кислоти і вводять внутрішньовенно крапельно протягом 3-4 годин зі швидкістю 40-100 крапель на хвилину.
- Одночасно з внутрішньовенним введенням водорозчинного гідрокортизону проводять введення *суспензії гідрокортизону внутрішньом'язово по 50-75 мг кожні 4-6 годин*. Доза залежить від тяжкості стану і результатів підвищення артеріального тиску, нормалізації електролітних порушень.
- *Протягом першої доби загальна доза гідрокортизону становить 400-600 мг, рідше 800-1000 мг, іноді і більше*. Внутрішньовенне введення гідрокортизону проводять до виведення хворого з колапсу й підвищення артеріального тиску вище 100 мм рт. ст. і продовжують внутрішньом'язове його введення 4-6 разів на добу у дозі 50-75 мг з поступовим зменшенням дози до 25-50 мг та збільшенням інтервалів введення 2-4 рази на добу протягом 5-7 днів. Потім хворих переводять на пероральне лікування преднізолоном в дозі 10-20 мг на добу, поєднуючи з призначенням кортефу 30 мг на добу або кортизону ацетату в дозі 25-50 мг на добу.

У рідкісних випадках виникає необхідність поєднувати введення гідрокортизону з призначенням препаратів ДОКСА, який вводять внутрішньом'язово по 5 мг (1 мл) 2-3 рази в першу добу й 1-2 рази в другу добу. Потім доза ДОКСА знижується до 5 мг щодня або через день, у подальшому через два дні. Потрібно пам'ятати, що масляний розчин ДОКСА всмоктується повільно і ефект може проявитися лише через кілька годин від початку ін'єкції.

- Поряд із введенням глюкокортикоїдів проводять *лікувальні заходи щодо боротьби із зневодненням і явищами шоку*. Кількість ізотонічного розчину хлориду натрію і 5% розчину глюкози в першу добу становить 2,5-3,5 л. При багаторазовій блювоті рекомендується внутрішньовенне

введення 10-20 мл 10% розчину хлориду натрію на початку лікування і повторне введення при вираженій гіпотонії та анорексії. Після купірування симптомів шлунково-кишкової диспепсії (нудоти, блювоти) хворому призначають прийом рідини всередину.

- Крім ізотонічного розчину хлориду натрію і глюкози, у разі потреби призначають *поліглюкін* у дозі 400 мл.
- Лікування препаратами глюко- і мінералокортикоїдів має проводитися в адекватних кількостях під контролем вмісту натрію, калію і цукру в крові та рівня АТ. Недостатня ефективність лікування аддисонічного кризу може бути пов'язана з малою дозою глюкокортикоїдів або розчинів солей чи зі швидким зниженням дозування препаратів.

За відсутності гідрокортизону внутрішньовенно струменево вводиться 25-30 мг *преднізолону*, призначення якого обов'язково поєднується з внутрішньом'язовим введенням ДОКСА. Потім протягом 30-60 хв, а при шоці й швидше, проводиться внутрішньовенне крапельне введення 25 мг преднізолону на 500 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. У наступні 24 години триває інфузійна терапія фізіологічним розчином хлориду натрію 1-3 літри з додаванням 25 мг преднізолону кожні 4 години. Після поліпшення стану преднізолон призначається всередину по 10 мг кожні 6 годин і поєднується з прийомом кортінеффу 0,1-0,2 мг на добу з подальшим переведенням на підтримувальні дози глюко- та мінералокортикоїдів.

Застосування преднізолону мало впливає на затримку рідини, замість гідрокортизону веде до більш повільної компенсації обмінних процесів під час аддисонічного кризу.

Ускладнення гормональної терапії пов'язані з передозуванням препаратів. Найбільш часто трапляються набряки (набряки на кінцівках, обличчі, у порожнинах), а також парестезії, паралічі. Ці симптоми пов'язані з гіпокаліємією – достатньо скоротити дозу ДОКСА або тимчасово припинити прийом препарату, перервати введення кухонної солі, щоб ці симптоми зменшилися. У цих випадках призначають хлористий калій у розчині або в порошок до 4 г на добу, при гострій гіпокаліємії показано внутрішньовенне введення 0,5% розчину хлориду калію в 500 мл 5% розчину глюкози.

При явищах **набряку мозку** призначають манітол, сечогінні препарати. Передозування глюкокортикоїдами супроводжується розвитком симптомів порушення психіки – від розладу настрою і сну до вираженого занепокоєння, іноді перебігає з галюцинаціями. Зниження дози кортикостероїдів до підтримувальної зазвичай усуває ці психічні прояви.

На додаток до патогенетичної гормональної та інфузійної терапії проводиться етіотропне лікування, спрямоване на усунення причини ГНН (анти-токсична, протишокова, гемостатична, антибактеріальна терапія і т. п.). Симптоматичне лікування полягає в призначенні кардіотропних, аналептичних, седативних та інших препаратів за показаннями.

Профілактика

Своєчасне розпізнавання й лікування початкової або підгострої недостатності надниркових залоз є важливим для профілактики прогресування кризи. Розвиток провісників кризи або гострого гіпокортицизму може бути припинено у хворих із ХНН під час великих і малих операційних втручань, інфекційних процесах, протягом вагітності, пологів. У профілактичних цілях хворим призначається парентеральне введення глюкокортикоїдів і препаратів ДОКСА у дозах менших, ніж при аддисонічному кризі. За добу до операції вводять гідрокортизон внутрішньом'язово по 25-50 мг 2-4 рази на добу, ДОКСА – по 5 мг на добу. У день операції дозу препарату збільшують у 2-3 рази. Під час оперативного втручання внутрішньовенно крапельно вводять 100-150 мг гідрокортизону і внутрішньом'язово по 50 мг гідрокортизону кожні 4-6 годин протягом 1-2 діб. Парентеральне введення гідрокортизону продовжують після операції протягом 2-3 днів. Потім поступово переводять на замісну терапію препаратами преднізолону, гідрокортизону або кортизону і флудрокортизону per os. Спочатку доза перевищує звичайну, тривалість залежить від загального стану хворого. Коли тяжкість операційного стресу буде усунено, хворого переводять на дози препаратів, що застосовуються до операції.

Своєчасне виявлення прихованої недостатності надниркових залоз і адекватна замісна терапія кортикостероїдами під постійним контролем є найбільш ефективними методами профілактики аддисонічного кризи.

4.3. Первинний гіперальдостеронізм

Первинний гіперальдостеронізм (Синдром Кона) – це захворювання, що супроводжується стійкою артеріальною гіпертензією, нервово-м'язовим симптомокомплексом, зниженням рівня калію в сироватці крові, поліурією та полідипсією, розвиток яких пов'язаний з аденомою кори надниркових залоз, що секретує альдостерон.

Хвороба найчастіше трапляється серед жінок 20-50 років. Причиною є пухлина кори надниркових залоз: альдостерома, аденокарцинома, яка зазвичай буває односторонньою, розмірами не більше 4 см.

Основні етіопатогенетичні, клініко-морфологічні варіанти первинного гіперальдостеронізму:

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

2. Двостороння гіперплазія надниркових залоз (30% випадків) або множинний **аденоматоз кори надниркових залоз** (15%):

- а) ідіопатичний гіперальдостеронізм (гіперпродукція альдостерону, що не пригнічується);
- б) невизначений гіперальдостеронізм (гіперпродукція альдостерону, що вибірково пригнічується);
- в) гіперальдостеронізм, що повністю пригнічується глюкокортикоїдами.

3. Альдостеронпродукуюча аденома, що повністю пригнічується глюкокортикоїдами.

4. Карцинома кори надниркових залоз.

Порівняно рідко причиною первинного альдостеронізму є злоякісна пухлина кори надниркових залоз.

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

Злоякісні пухлини становлять 2-6% серед усіх випадків.

Клінічні прояви

Основним і постійним симптомом первинного альдостеронізму є **стійка артеріальна гіпертензія**, що іноді супроводжується сильним болем у лобовій ділянці. Розвиток гіпертензії пов'язаний із підвищенням під впливом альдостерону реабсорбції натрію в ниркових канальцях, що призводить до збільшення об'єму позаклітинної рідини, набряку судинної стінки, яка стає патологічно сприйнятливою до пресорних впливів, та до стійкого підвищення артеріального тиску. Унаслідок гіперпродукції альдостерону в ниркових канальцях посилюється виведення калію та іонів водню, що призводить до **гіпокаліємічного синдрому**, обов'язковими компонентами якого є полідипсія і поліурія у нічний час поряд із нервово-м'язовими проявами (слабкість, парестезії, напади міоплегії).

При первинному альдостеронізмі розвиваються такі групи симптомомокомплексів:

1. Симптоми, пов'язані з гіпертензією: головні болі, зміни на очному дні, гіпертрофія серця.

2. Нервово-м'язові симптоми: м'язова слабкість, парестезії, швидка стомлюваність, іноді судоми.

3. Ниркові симптоми: поліурія (досягає 4 літрів на добу), полідипсія, ніктурія, помірна протеїнурія, лужна реакція сечі, низька відносна щільність (питома вага) сечі. Усі ці симптоми є наслідком *каліопенічної нефропатії*. Майже в половини хворих виявляється порушення толерантності до глюкози, що поєднується зі зниженням рівня інсуліну в крові, що може бути пов'язано з гіпокаліємією. Різке підвищення артеріального тиску та виражена гіпокаліємія можуть призвести до розвитку *кризу*, аж до гіпокаліємічного паралічу серця. Криз характеризується різким головним болем, нудотою, блюванням, м'язовою слабкістю, поверхневим диханням, зниженням і навіть втратою зору. У низці випадків спостерігається параліч або судомний припадок. Наслідком кризи можуть бути: порушення мозкового кровообігу, гостра лівошлуночкова та гостра коронарна недостатність.

Лабораторні дослідження виявляють у крові **збільшення рівня альдостерону, гіпокаліємію, іноді гіпернатріємію та гіпокаліємічний алкалоз**. Кількість альдостерону в крові та його екскреція із сечею збільшена, а рівень реніну в плазмі крові залишається низьким. Якщо рівень альдостерону в крові >14 нг/дл, необхідно визначити **співвідношення альдостерону до вмісту реніну в плазмі крові**. Слід пам'ятати, що одноразове визначення цього співвідношення не завжди свідчить про наявність гіперальдостеронізму. Для цього кров беруть кожні 30 хв протягом 6 годин із подальшим визначенням у зразках крові вмісту альдостерону і реніну. Співвідношення альдостерону до реніну більше 30 свідчить про **первинний гіперальдостеронізм**.

Для **диференційної діагностики** захворювання застосовують такі проби: з навантаженням хлоридом натрію, спіронолактоном, фуросемідом, капотеном (каптоприлом).

Проба із навантаженням натрієм. Хворий протягом 3-4 днів приймає щодня до 200 ммоль хлориду натрію (9 таблеток по 1 г). У практично здорових осіб із нормальною регуляцією секреції альдостерону рівень калію в сироватці крові залишиться без змін, тоді як при первинному альдостеронізмі вміст калію знизиться до 3-3,5 ммоль/л.

Проба із навантаженням спіронолактоном. Хворий протягом 3 днів отримує антагоніст альдостерону – альдактон (верошпірон) 100 мг 4 рази

на день. На 4-й день у сироватці крові визначають вміст калію, і підвищення його рівня більш ніж на 1 ммоль/л підтверджує розвиток гіпокаліємії внаслідок надлишку альдостерону.

Проба з фуросемідом. Хворий приймає внутрішньо 80 мг фуросеміду, і через 3 години беруть кров для визначення рівня реніну та альдостерону. У період проби хворий перебуває у вертикальному положенні (ходить). При *первинному альдостеронізмі* спостерігаються значне підвищення рівня альдостерону та зниження концентрації реніну в плазмі крові.

Проба з капотеном (каптоприлом). Уранці у хворого беруть кров для визначення вмісту альдостерону та ренінової активності в плазмі. Потім хворий приймає внутрішньо 25 мг (або 50 мг) капотену і протягом 2 годин перебуває в положенні сидячи, після чого в нього повторно беруть кров для визначення вмісту альдостерону та ренінової активності. У хворих з есенціальною гіпертензією, так само як і в здорових осіб, рівень альдостерону знижується внаслідок пригнічення конверсії ангіотензину I в ангіотензин II, тоді як у хворих із первинним альдостеронізмом концентрація альдостерону та ренінова активність, як правило, вище 15 нг/дл, а співвідношення альдостерон:ренінова активність – більше 50.

Первинний альдостеронізм діагностується на підставі відповідної клінічної картини, лабораторних даних, КТ (можливість виявити пухлини розмірами більше 10 мм) і МРТ (дозволяє виявити в 90% хворих пухлини діаметром до 10 мм), сонографії, радіоізотопного сканування надниркових залоз. Проводиться **селективна венографія**: взяття проб венозної крові, що відтікає від обох надниркових залоз, для визначення альдостерону. На відміну від первинного альдостеронізму, **при вторинному** спостерігаються набряки, відзначають підвищення артеріального тиску і гіпокаліємію. Для *вторинного альдостеронізму* характерне підвищення рівня ангіотензину та активності реніну плазми, унаслідок чого підвищується концентрація альдостерону.

Важкими для діагностики є *пухлини ектопованого походження*. Найчастіше ектопована тканина наднирковий залоз знаходиться в ділянці придатків матки та яєчок, поза судинами сім'яного канатика.

Лікування

У тих випадках, коли причиною первинного альдостеронізму є альдостерома, виконують **односторонню адреналектомію** або видаляють пухлину. У разі гіперплазії надниркових залоз – **субтотальну або тотальну резекцію** надниркових залоз.

При первинному альдостеронізмі в поєднанні з двосторонньою гіперплазією надниркових залоз показана тривала медикаментозна терапія спіронолактоном (верошпіроном), і лише за її неефективності може бути проведена одностороння тотальна адреналектомія та резекція 7/8 частини другої надниркової залози. У передопераційний період обмежують споживання натрію і води, призначають хлорид калію 0,5 г 2-3 рази на день 7-10 днів, спіронолактон 0,025-0,05 г 4 рази на день. Під час операції в/м вводять гідрокортизон із метою запобігання гострій наднирковій недостатності. При консервативній терапії призначаються **калійзберігаючі діуретики**: триамтерен 50-300 мг на добу; амilorид 5-20 мг на добу; спіронолактон 50-100 мг/добу в поєднанні з інгібіторами АПФ, які потенціюють гіпотензивний ефект спіронолактону. Одночасно із застосуванням зазначених препаратів рекомендується **дієта зі зниженим вмістом натрію** (менше 2 г/добу), що мінімізує екскрецію калію із сечею та сприяє зниженню показників АТ.

4.4. Вторинний гіперальдостеронізм

Під **вторинним альдостеронізмом** розуміють стани, при яких підвищене утворення альдостерону пов'язане з тривалою стимуляцією його секреції ангіотензином II.

Етіологія вторинного гіперальдостеронізму: гіпертонічна хвороба, захворювання нирок (нефротичний синдром, гострий дифузний гломерулонефрит), застійна серцева недостатність, декомпенсований цукровий та нецукровий діабет, тривалий прийом діуретиків, цироз печінки, синдром Бартера та ін. При **синдромі Бартера** виявляються карликовість, затримка розумового розвитку, гіпокаліємічний алкалоз при нормальному артеріальному тиску, гіперплазія та гіпертрофія юктагломерулярного апарату нирок, гіперальдостеронізм.

Основним патогенетичним механізмом гіпертензії є нирково-ішемічний фактор. Ниркова ішемія призводить до активації юктагломерулярного апарату нирок і підвищення синтезу реніну, а отже, і до активації синтезу ангіотензину II, який стимулює клубочкову зону кори надниркових залоз, де виробляється альдостерон. При захворюваннях, що супроводжуються набряками, патогенез гіперальдостеронізму зумовлений гіповолемією, зниженням онкотичного тиску та гіпонатріємією. Зниження онкотичного тиску призводить до накопичення натрію та води в міжклітинному просторі. Гіповолемія та зниження концентрації натрію в просвіті судини іритують барорецептори (у лівому шлуночку, в аорті, у правому передсерді, порожній вені). Рефлек-

торно через гіпоталамус, як компенсаторний механізм, посилюється секреція альдостерону, що збільшує затримку натрію і води в організмі та сприяє виникненню набряків. Виникненню набряків сприяють також і інші фактори: активація ренін-ангіотензинової системи, зниження інактивації альдостерону печінки тощо.

Клінічна картина вторинного альдостеронізму залежить від основного захворювання. Часто проявляється **набряками**. У хворого без видимої причини (ураження серця, нирок, печінки) виникають набряки, причому артеріальний тиск у межах норми, відсутні зміни як у білковому, так і у електролітному складі крові, але є виражена гіпонатрійурія та посилення екскреції із сечею альдостерону.

Необхідне **лікування** основного захворювання. При вторинному альдостеронізмі, що перебігає з набряковим синдромом, призначають **антагоністи альдостерону** – спіронолактон (альдактон, верошпірон). Діуретична дія спіронолактону посилює преднізолон, який має натрійуретичну та діуретичну властивість, покращує функцію печінки й нормалізує білковий склад крові.

4.5. Феохромоцитома

Феохромоцитома (хромафінома) – це гормонально-активна пухлина, яка походить із хромафінної тканини мозкового шару кори надниркових залоз, парагангліїв та симпатичних вузлів. Захворювання частіше трапляється у віці 20-50 років, з однаковою частотою в чоловіків та жінок.

Причина захворювання нез'ясована, має місце спадкова схильність. Клініка зумовлена надмірною секрецією катехоламінів і залежить від того, що превалює – адреналін або норадреналін, від чого і залежить клінічна картина.

За клінічним перебігом розрізняють три форми:

- адреналосимпатична (пароксизмальна);
- постійна (з постійно високим артеріальним тиском, без криз);
- безсимптомна.

За **адреналосимпатичної форми**, гіпертонічні кризи виникають на тлі нормального або підвищеного артеріального тиску. Напад часто починається раптово. Поряд із підвищенням артеріального тиску характерні **нервово-психічні та обмінні порушення**: головний біль, порушення зору, пітливість (іноді профузний піт, особливо тулуба), занепокоєння, почуття страху, дратівливість, тремор, почуття внутрішнього тремтіння з вираженою тахікардією або без неї, іноді екстрасистолія, задишка, нудота, блювання, біль у животі, грудях, збліднення шкіри тулуба, обличчя, підвищення температури тіла до

40 С°. У ряді випадків розвивається стан «неконтрольованої гемодинаміки», за якого гіпертензія замінюється гіпотензією. Без термінового хірургічного втручання (видалення пухлини) стан «неконтрольованої гемодинаміки» призводить до летального результату внаслідок серцевої недостатності.

Феохромоцитома з постійною гіпертензією, без кризів, трапляється рідко. Найчастіше спостерігається в дітей. Ця форма нагадує *злаякісну гіпертензію* з ускладненнями: нефросклероз, склероз коронарних та мозкових судин, інфаркт міокарда та ін. У 10% хворих розвивається цукровий діабет.

Безсимптомна форма також трапляється рідко. У цьому випадку гормональна активність пухлини дуже низька, але в стресових ситуаціях (операції, пологи, травма) може розвинутиш шок або гостра недостатність кори надниркових залоз.

Діагноз встановлюється на підставі характерних адреналосимпатичних кризів, лабораторних даних (добова екскреція із сечею більш ніж 50 мкг адреналіну, 100-150 мкг норадреналіну та 6 мг ванілілмигдальної кислоти), діагностичних проб і даних про локалізацію.

Найбільш інформативне **визначення сумарних та пофракційних метанефрине і ванілілмигдальної кислоти** в 3-годинній порції сечі, яка збирається довільно або після стимульованого гіпертонічного кризи.

Функціональні проби

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

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

У разі надмірного підвищення АТ хворому необхідно ввести α -адреноблокатори фентоламін або тропafen (гістаміно-тропафенова проба).

- **Проба з тираміном.** Проводиться в тих самих умовах, що і проба з гістаміном. Вводять 1 мг тираміна внутрішньовенно, і підвищення протягом 2 хв систолічного тиску на 20 мм рт. ст. і більше дозволяє запідозрити наявність феохромоцитом.
- **Проба з глюкагоном.** Проводиться натщесерце і в тих самих умовах: 0,5 або 1 мг глюкагон вводять внутрішньовенно, артеріальний тиск вимірюють кожні 30 с протягом 10 хв. Результати проби такі самі, як при введених гістаміну і тираміну.

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

- **Проба з клофеліном** (клонідином). Хворому, що перебуває в положенні лежачи в окремій кімнаті, у вену вводять катетер і через 30 хв беруть кров для визначення кількості норадреналіну та катехоламінів у плазмі. Потім хворий приймає всередину 0,3 мг клофеліну, і через 3 г знову проводять забір крові для визначення вмісту вказаних гормонів. У хворих на феохромоцитому вміст гормонів у плазмі крові після прийому клофеліну не змінюється, тоді як у хворих на есенціальну гіпертензію рівень норадреналіну знижується до норми і навіть нижче.
- **Проба з α -адреноблокаторами** – з фентоламіном або тропafenом. Проводять у тих самих умовах, що й пробу з гістаміном. Вводять внутрішньовенно 5-10 мг фентоламіну (1 мл 1% розчину) або тропafenу. Критерій позитивної проби – швидке зниження АТ протягом 1-2 хв не менше ніж на 70/40 мм рт. ст. порівняно з початковим, що дозволяє запідозрити наявність феохромоцитом. Слід враховувати, що після застосування α -адреноблокаторів можливий розвиток ортостатичного колапсу, тому після проведення проби хворі протягом 1,5-2 год повинні лежати.

Топічна діагностика – встановлення локалізації пухлини.

- **Комп'ютерна томографія** – метод вибору в діагностиці всіх пухлин надниркових залоз. Точність діагностики – 90-100%. Встановлюються розміри пухлини, її щільність, структура, співвідношення із сусідніми органами, судинами.
- **Томографія позачеревного простору** в умовах пневморетроперитоніуму: парасакралью в зачеревну клітковину вводять 1500-3000 см³ кисню або закису азоту. Через 45 хв виконують томографію ділянки надниркових залоз. Метод дозволяє візуалізувати пухлини більше 2 см у діаметрі, інформативність – 80%.

- **Аортографія** дає можливість виявити пухлини великих розмірів 3–4 см із хорошим кровопостачанням. Зображення пухлини на ангиограмах отримують у 70% випадків.
- **Венокаваграфія**, особливо селективна венографія надниркових вен, має більшу чутливість. Катетеризація вен надниркових залоз доповнюється селективним забором крові для кількісного визначення вмісту гормонів. Можливі псевдонегативні результати.
- **Селективна ангиографія надниркових артерій** доповнюється селективним забором крові з обох наднирників на різних рівнях судинного русла. Дослідження може ускладнитися розвитком кризу.
- **Ультразвукове сканування** (ехографія) – метод скринінгового обстеження, неінвазивний. Чутливість дослідження не дуже висока. Труднощі виникають при вираженому ожирінні, малих розмірах пухлини.
- **Сцинтиграфія надниркових залоз із ^{131}I – тирозином, йод-холестерином** дає високий відсоток визначення боку ураження (85%). Псевдонегативні результати можливі при маленьких пухлинах. Більш інформативна гаммаграфія з метилбензилгуанідином.

Пошук **позанадниркових пухлин** становить найбільші труднощі для діагностики. Програма обстеження включає цистоскопію, рентгенографію органів грудної порожнини.

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

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

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

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

Лікування хірургічне. Операцією вибору є **одностороння адреналектомія з пухлиною**. Підготовка до операції: **альфа-адренолітики** (тропафен, фентоламін) і бета-аденоблокатори під контролем АТ. Тривале застосування цих препаратів практикується тільки при неоперабельних пухлинах або наявності віддалених метастазів.

При **феохромоцитомному кризі** рекомендується надати голові високого становища, негайно ввести альфа-адреноблокатори (2–4 мг **фентоламіну** або 1–2 мл 2% **тропафену**). Ін'єкцію повторюють кожні 5 хвилин до усунення кризи.

Потім переходять на внутрішньом'язове введення у 2-4 години один раз, далі до перорального – 25-30 мг фентоламіну кожні 3-6 годин. Якщо частота пульсу перевищує 120 ударів на хвилину, призначають бета-блокатори внутрішньовенно повільно протягом 5-10 хвилин, потім переходять на пероральні препарати 20-40 мг на добу. При розвитку стану «неконтрольованої гемодинаміки» негайно вдаються до екстреного хірургічного втручання – видалення феохромоцитоми.

4.6. Андростерома

Андростерома – пухлина, що розвивається із сітчастої зони кіркової речовини або з ектопічної тканини надниркових залоз (заочеревинна жирова клітковина, яєчники, сім'яні канатики, широка зв'язка матки та ін). Її частота становить 3% серед інших пухлин надниркових залоз, до 50% андростером злоякісні. Андростерома трапляється в жінок у два рази частіше, ніж у чоловіків, зазвичай у віці 20-40 років.

Клінічна картина, діагностика. Надмірна продукція пухлинними клітинами андрогенів (дегідроепіандростерону, андростендіону, тестостерону та ін.) зумовлює розвиток вірильного та анаболічного синдромів. Можлива підвищена продукція пухлиною інших гормонів, наприклад глюкокортикоїдів, що сприяє за собою появу в клінічній картині симптомів гіперкортицизму.

При виникненні захворювання в дитячому віці відзначають **ранній статевий та фізичний розвиток** – прискорення росту, надмірний розвиток мускулатури, огрубіння голосу. У дівчаток розвивається гіпертрофія клітора, відсутній ріст молочних залоз та менструації, відзначається гіпертрихоз, з'являється вугровий висип на обличчі та тулубі, у хлопчиків – прискорений розвиток вторинних статевих ознак при атрофії яєчок. Надалі зростання дітей уповільнюється. При виникненні пухлини в жінок відзначають явища маскулізації, при цьому грубіє голос, припиняються менструації, відбувається атрофія молочних залоз, матки, гіпертрофія та вірилізація клітора, посилюється ріст волосся на обличчі, тілі й кінцівках (гірсутизм). У чоловіків клінічні прояви вірилізації менш виражені, тому андростерома може стати випадковою знахідкою.

Діагноз підтверджують результати **лабораторних досліджень** – відзначають **підвищений вміст у крові дегідроепіандростерону, андростендіону та тестостерону**. Типовим симптомом гормонально-активної пухлини надниркових залоз є різке **підвищення рівня 17-КС у сечі**. При цьому прийом дексаметазону не пригнічує підвищеної продукції андрогенів, що свідчить про автономне функціонування пухлини.

У **топічній діагностиці** пухлини найбільше значення мають УЗД, КТ, МРТ. Для виявлення віддалених метастазів застосовують рентгенографію грудної клітки, УЗД та КТ черевної порожнини, сцинтиграфію кісток.

Лікування хірургічне – видалення пухлини разом із ураженою наднирковою залозою.

Прогноз при своєчасному видаленні доброякісної пухлини сприятливий, проте пацієнти нерідко залишаються низькорослими. У разі злюкисної андростероми, особливо за наявності віддалених метастазів (печінка, легені), прогноз несприятливий.

4.7. Синдром Іценка – Кушинга

Синдром Іценка – Кушинга (кортикостерома) – гормонально-активна пухлина, що розвивається з пучкової зони кори надниркових залоз. Надлишкова продукція кортизолу пухлиною призводить до розвитку ендogenous гіперкортицизму – синдрому Іценка – Кушинга [Іценко Н.М., 1924; Cushing H., 1932].

Розрізняють такі **форми тотального ендogenous гіперкортицизму**:

- хвороба Іценка – Кушинга – АКТГ-залежна форма захворювання, зумовлена пухлиною гіпофіза (кортикотропіною) або гіперплазією кортикотрофів аденогіпофіза;
- синдром Іценка – Кушинга, зумовлений наявністю пухлини кори надниркової залози, що автономно секретує надмірну кількість гормонів;
- АКТГ-ектопований синдром, зумовлений пухлинами дифузної нейроендокринної системи, що секретують кортиколіберин (КРГ), АКТГ або їм подібні сполуки (пухлини легень, виличкової залози, підшлункової залози, щитоподібної залози, яєчка, яєчників, передміхурової залози, стравоходу, кишечника, жовчного міхура та ін);
- автономна макронодулярна гіперплазія кори надниркових залоз.

Виділяють **доброякісні кортикостероми** (аденоми), що становлять понад 50% спостережень, та **злюкисні кортикостероми** (кортикобластоми, аденокарциноми). Чим менший розмір пухлини і більший вік хворого, тим імовірнішим є її доброякісний характер. Кортикостерома є найчастішою пухлиною кіркової речовини надниркових залоз.

Патогенез захворювання зумовлений надмірною тривалою продукцією пухлиною глюкокортикоїдів, меншою мірою – мінералокортикоїдів та андрогенів й особливостями біологічних ефектів гормонів на тканинному рівні.

Клінічна картина

Клінічна картина дуже характерна і проявляється симптомокомплексом гіперкортицизму. Зміни виявляють практично у всіх органах та системах. Найбільш ранніми і постійними проявами захворювання вважають центральний тип **ожиріння** (*кушингоїдне ожиріння*), **артеріальну гіпертензію** (90-100%), головний біль, підвищену м'язову слабкість і швидку стомлюваність, порушення вуглеводного обміну (порушення толерантності до глюкози (40-90%)) та статевої функції (дисменорея, аменорея). Звертають увагу на синюшно-багряні смуги розтягування (**стриї**) на шкірі живота, молочних залоз та внутрішніх поверхонь стегон, петехіальні крововиливи. У жінок відзначають **явища вірилізму** – гірсутизм, барифонію, гіпертрофію клітора, у чоловіків – ознаки демаскулінізації – зниження потенції, гіпоплазію яєчок, гінекомастію. **Остеопороз**, що розвивається в більшості пацієнтів, може бути причиною компресійних переломів тіл хребців. У 25-30% пацієнтів виявляють сечокам'яну хворобу, хронічний пієлонефрит. Нерідко розвиваються психічні порушення (збудження, депресія).

Досить яскраві клінічні прояви гіперкортицизму, що поєднуються з підвищенням добової екскреції вільного кортизолу із сечею, свідчать про наявність синдрому Іценка – Кушинга.

Лабораторна діагностика

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

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

17-кетостероїди (17-КС) сечі – андростанові стероїдні гормони кори надниркових залоз і продукти обміну тестостерону. 17-КС сечі відображають групу слабкодіючих андрогенів. У чоловіків близько 2/3 загальної кількості 17-КС надходить із надниркових залоз і 1/3 – з яєчок. У жінок джерелом 17-КС практично повністю є надниркові залози, лише незначне *підвищенням або нормальним*.

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

Значно *підвищується секреція метаболітів андрогеноактивних кетостероїдів* – етіохоланолону, дегідроепіандростерону, андростерону. Збільшується коефіцієнт етіохоланолон/андростерон.

Для *диференційної діагностики* кортикостероми, хвороби Іценка – Кушинга та ектопованого АКТГ-синдрому використовують *велику дексаметазонову пробу* (велика проба Ліддла), визначають рівень АКТГ. За наявності кортикостероми прийом дексаметазону (8 мг внутрішньо о 24 год) не призводить до зниження рівня кортизолу крові (забір проводять наступного дня о 8 годині ранку). Підвищений рівень АКТГ свідчить про ймовірний АКТГ-ектопічний синдром.

Топічна діагностика кортикостероми ґрунтується на застосуванні поліпозиційної КТ (ідентифікує пухлини понад 10 мм у діаметрі), МРТ (можливість виявляти пухлини до 10 мм), чутливість яких досягає 95-100%. Можливе використання сцинтиграфії надниркових залоз із йодом ¹³¹I – 19-холестеролом.

Лікування

Єдиним радикальним методом лікування кортикостероми є хірургічний. Останніми роками із цієї метою дедалі частіше використовують мінімально інвазивні *ендовідеохірургічні операції*.

Висока ймовірність розвитку в ранньому післяопераційному періоді гострої надниркової недостатності, зумовленої атрофією контрлатеральної надниркової залози, потребує застосування своєчасної (профілактичної) та адекватної замісної терапії.

За неможливості оперативного втручання показана *променева терапія*: протоновий пучок при мікроаденомах або телегамма-терапія на ділянку гіпофіза (6000 рад), або введення в аденому радіоактивного ітрію чи золота.

Прогноз при доброякісних кортикостеромах сприятливий; у випадках злоякісних пухлин, як правило, несприятливий.

4.8. Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз

Вроджена гіперплазія кори надниркових залоз (ВГКНЗ), адреногенітальний синдром – це група автосомно-рецесивних спадкових синдромів, зумовлених генетичними дефектами ферментних систем, відповідальних за стероїдогенез у корі надниркових залоз. Недостатня активність кожного з ферментів стероїдогенезу призводить до унікального комплексу гормональних відхилень, що викликає значні відмінності клінічних проявів різних ферментативних дефектів. Відомо 5 варіантів ВГКНЗ.

Ознаки, що поєднують усі варіанти ВГКНЗ:

1. Дефіцит кортизолу.
2. Гіперпродукція АКТГ.
3. Накопичення гормонів-попередників.
4. Двостороння гіперплазія кори надниркових залоз.

Найчастішим ферментативним дефектом стероїдогенезу, що трапляється, є **недостатність 21-гидроксилази**, яка зумовлює до 95% усіх випадків ВГКНЗ. Ген, що кодує дефект цього ферменту (CYP21B), локалізований на короткому плечі шостої хромосоми. Частота клінічно виражених форм серед осіб європейської раси становить 1:11900, частота гетерозиготного носійства – 1:55, стертої форми – 0,01%.

Виділяють 3 клінічні форми ВГКНЗ унаслідок недостатності 21-гидроксилази: сольвтрачаюча, проста (вірильна) і стерта (пізно виявляється, неklasична), (табл. 23, 24).

Для опису геніталій дітей з інтерсексуальною будовою зовнішніх статевих органів використовують **шкалу Прадера**:

1-й ступінь – невелика гіпертрофія клітора без вірилізації з нормальним входом у піхву, гарним розвитком малих та великих статевих губ.

2-й ступінь – передбачаються ознаки вірилізації клітора (головка, кавернозні тіла), великі статеві губи збільшені, малі недорозвинуті, вхід у піхву звужений.

3-й ступінь – формується великий клітор із головкою та крайньою плоттю, що нагадує статевий член, великі статеві губи мошонкоподібні, є загальний отвір уретри та піхви – уrogenітальний синус, який відкривається біля кореня клітора за типом мошонкової гіпоспадії.

4-й ступінь – клітор пенісоподібний, із пеніальною уретрою, що відкривається на нижній поверхні або під головкою клітора; великі статеві губи не відрізняються від мошонки, вони зрощені по середній лінії.

5-й ступінь – пенісоподібний клітор нічим не відрізняється від статевого члена хлопчика відповідного віку з отвором уретри на кінці головки, а в старшому віці визначається передміхурова залоза.

Лікування – замісна терапія: при сольвтрачаючій формі глюкокортикоїди та препарати мінералокортикоїдів; при вірильній формі – глюкокортикоїди (табл. 25).

Таблиця 23. Клінічні особливості різних форм ВГКНЗ унаслідок недостатності 21-гідроксилази

	Сільвтрачаюча форма	Проста (вірильна) форма	Стерта форма
Терміни появи симптомів	З перших днів життя	У дівчаток із народження, у хлопчиків – із 2-5 років	Препубертатний вік
Будова зовнішніх геніталій	Дівчата – інтерсексуальна, хлопчики – правильна		Правильна
Основні клінічні симптоми	<i>Наростання явищ гострої надниркової недостатності (ГНН):</i> відрижка, блювота, діарея, прогресуюча втрата маси тіла, <i>симптоми ексикозу</i> (сухість шкіри, зниження тургору тканин), <i>зниження артеріального тиску, тахікардія</i> (рідко брадикардія), глухість серцевих тонів, <i>ознаки порушення мікроциркуляції</i> («мармуровість», ціаноз), адинамія, гіперпігментація.	<i>Клініка передчасного статевого дозрівання:</i> прискорення зростання, диспропорційність і маскулінізація тіла, збільшення розмірів статевого члена (клітора), передчасна поява статевого оволосіння, зниження тембру голосу, гіперпігментація, при важкому стресі може розвинути ГНН.	<i>У дівчаток – вірильний синдром:</i> помірне прискорення зростання, гірсутизм, насамперед тимчасове адренархе, пізні менархе. <i>У хлопчиків клінічних проявів немає, але іноді може бути гінекомастія.</i>

Таблиця 24. Діагностика різних форм ВГКНЗ унаслідок недостатності 21-гідроксилази

План обстеження	Сільвтрачаюча форма	Проста (вірильна) форма	Стерта форма
1-й етап			
Електроліти крові	К підвищений, Na знижений	Норма	Норма
Гіпоглікемія	Як правило	Рідко	Ні
«Кістковий» вік	Неінформативний	Значно прискорений	Помірно прискорений

Продовження таблиці 24

2-й етап			
Базальний 17-ОН-прогестерон	Значно підвищений	Значно підвищений	Норма або помірно підвищений
ДНК-діагностика	Проводять		

Таблиця 25. Лікування різних форм ВГКНЗ унаслідок недостатності 21-гідроксилази

Препарати, дози	Схема призначення	Контроль адекватності дози	Можливі ускладнення
Сільвтрачаюча форма			
Глюкокортикоїди			
Гідрокортизон 15-25 мг/м ² Преднізолон 4-7 мг/м ²	Ентерально. Добову дозу розподіляють згідно з добовим ритмом секреції кортизолу: 50% добової дози рано-вранці, 25% – в обід, 25% – у ранні вечірні години	Нормалізація рівня 17-ОН-П плазми	При надмірній дозі – ознаки екзогенного гіперкортицизму
Мінералокортикоїди			
Кортінефф – добова доза визначається ступенем вираженості нералокортикоїдної мінедостатності та віком дитини (чим молодша дитина, тим вища потреба). Максимально – 1,5 таб. від 50 до 300 мкг/м ²	Розподіляється на 2 прийоми	Нормалізація електролітного обміну	При надмірній дозі – артеріальна гіпертензія, гіпокаліємія
Проста форма			
Гідрокортизон 15-25 мг/м ² Преднізолон 4-7 мг/м ² + кортінефф 25-50 мкг/м ²	Така сама, як при сільвтрачаючій формі	Те саме	Те саме
Стерта форма			
Дексаметазон 0,25 мг (0,1-0,15 мг/м ²)	Одноразово на ніч	За клінічними даними, нормалізація екскреції 17-ОН-П та ДГЕА-с	Те саме

Розділ 5. ЗАХВОРЮВАННЯ ГІПОТАЛАМО-ГІПОФІЗАРНОЇ СИСТЕМИ

5.1. Анатомо-фізіологічні особливості гіпоталамо-гіпофізарної системи

Гіпоталамо-гіпофізарна система складається з *гіпоталамуса* (до якого включають також *eminentia medialis tuberis cinerei* і *pars tuberalis* аденогіпофіза), *ніжок гіпофіза*, *нейрогіпофіза*, *аденогіпофіза* та *сполучень між гіпоталамусом і гіпофізом*.

Гіпоталамус є частиною проміжного мозку, розташованого донизу від таламуса під гіпоталамічною борозною, і являє собою скупчення нервових клітин із численними еферентними зв'язками. Гіпоталамус є вищим центром, що регулює функції вегетативної нервової системи, підтримує оптимальний рівень усіх видів обміну речовин, енергії, регулює температуру тіла, діяльність внутрішніх органів, ендокринної системи. Гіпоталамус контролює функції гіпофіза, щитоподібної залози (ЩЗ), статевих і надниркових залоз, підшлункової залози.

Регуляція функції **передньої частки гіпофіза (аденогіпофіза)** здійснюється шляхом виділення гіпоталамічних нейрогормонів, що надходять у гіпофіз через портальну систему судин. В основі регуляції лежить **принцип зворотного зв'язку**. Секреція тропних гормонів аденогіпофіза контролюється гіпоталамічними гормонами, а також рівнем у крові гормонів периферичних ендокринних залоз.

У гіпоталамусі виявлено шість стимулюючих (**ліберини**) і три пригнічувальних (**статини**) нейрогормонів, що регулюють секрецію тропних гормонів гіпофіза.

До гормонів, що стимулюють виділення гормонів гіпофіза, відносяться:

- АКТГ-рилізінг-гормон (кортиколіберин)
- Тиреотропін-рилізінг-гормон (тиреоліберин)
- Рилізінг-гормон лютеїнізуючого гормону (люліберин)

- Рилізінг-гормон фолікулостимулюючого гормону (фоліліберин)
- Соматотропін-рилізінг-гормон (соматоліберин)
- Рилізінг-гормон меланоцитостимулюючого гормону (меланоліберин)

До гормонів, що інгібують виділення гормонів гіпофіза, відносяться:

- Пролактинінгібуючий гормон (пролактостатин)
- Інгібуючий гормон меланоцитостимулюючого гормону (меланостатин)
- Соматотропінінгібуючий гормон (соматостатин)

До гіпоталамічних гормонів відносяться також **вазопресин** (антидіуретичний гормон) і **окситоцин**, які продукуються клітинами крупноклітинних ядер гіпоталамуса й надходять у задню частку гіпофіза.

Вазопресин (АДГ) стимулює реабсорбцію води в дистальних ниркових канальцях, зменшує діурез, підвищує артеріальний тиск.

Окситоцин стимулює мускулатуру матки і підвищує секрецію молочних залоз, у чоловіків сприяє еякуляції.

Гіпоталамічні гормони утворюються нейронами, що локалізовані в різних ділянках гіпоталамуса.

Ядра гіпоталамуса	Утворювані гормони
Паравентрикулярне ядро	Тироліберин і кортиколиберин
Дугоподібне (аркуатне) ядро	Соматоліберин і пролактостатин (дофамін)
Ядра передньої гіпоталамічної ділянки	Соматостатин
Ядра передоптичної ділянки	Гонадоліберин

Гіпофіз розташований у гіпофізарній ямці турецького сідла клиноподібної кістки і через ніжку пов'язаний із мозком. Гіпофіз поділяється на частки: **передню (аденогіпофіз)** і **задню (нейрогіпофіз)**, виділяється також проміжна частка. В аденогіпофізі знаходяться такі види клітин: **ацидофільні, базофільні і хромофобні**. Ацидофільні клітини виробляють соматотропний гормон і пролактин, базофільні клітини – АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ. Хромофобні клітини секреторної активності не мають. Аденогіпофіз виробляє пептидні гормони **тропіни**, які безпосередньо регулюють функцію периферичних ендокринних залоз:

- Адренкортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін), що стимулює пучкову (продукує глюкокортикоїди) і сітчасту (продукує статеві гормони) зони кори надниркових залоз.
- Тиреотропний гормон (ТТГ, тиреотропін), що стимулює ЩЗ.

- Соматотропний гормон (СТГ, соматотропін), що стимулює синтез соматомединів у печінці і через них – синтез епіфізарного хряща та зростання тіла в довжину, а також ріст сполучної тканини, м'язів, внутрішніх органів.
- Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ, фолітропін), що стимулює сперматогенний епітелій і утворення сперматозоїдів у чоловіків; у жінок бере участь у розвитку фолікула і стимулює утворення естрогенів.
- Лютеїнізуючий гормон (ЛГ, лютропін), що стимулює інтерстиціальні клітини Лейдига і синтез тестостерону в чоловіків, у жінок бере участь у розвитку фолікула, стимулює функцію жовтого тіла й утворення прогестерону.
- β - і ф-ліпотропні гормони (ЛПГ, ліпотропіни) – чинять ліполітичну дію, β -ліпотропін чинить також цитостимулюючу, кортикотропінстимулюючу, гіпокальціємічну та інсуліноподібну дії.

У проміжній частці виробляється **меланоцитостимулюючий** (меланоформний) **гормон**, що стимулює біосинтез шкірного пігменту меланіну. **У задній частині гіпофіза** синтезується **вазопресин**.

5.2. Фізичні, лабораторні, інструментальні методи дослідження гіпоталамо-гіпофізарної системи

При **об'єктивному обстеженні** можна звернути увагу на такі ознаки:

- **Порушення зросту** – один із важливих клінічних симптомів патології гіпоталамо-гіпофізарної системи. Швидке зростання, що випереджає зростання однолітків, виявляється при гіперфункції аденогіпофіза (еозинофільній аденомі). Значне відставання в зрості відбувається при гіпогітаризмі, особливо при гіпофізарному нанізмі.
- **Дитячі пропорції будови тіла** (значне укорочення рук і ніг, короткі та тонкі кінцівки) також характерні для гіпофізарного нанізму.
- При **ацидофільно-клітинній аденомі**, що виникла після закриття епіфізарних симфізів (зон зросту) і припинення зростання тіла, розвиваються **зміни скелета**, пов'язані з посиленням періостального зростання і поперечних розмірів кісток. Виникають типові **зміни черепа** (широкі надбрівні дуги, крупні вилиці, прогнатизм, великий м'ясистий ніс, потовщені губи, збільшені вушні раковини), а також кістки кистей і стоп.
- Деяку діагностичну цінність має **форма грудної клітки**: широка коротка бочкоподібна при хворобі Іценка – Кушинга, широка висока – при акромегалії.

- Значне і відносно повільно **прогресуюче схуднення** на тлі зниження апетиту або відсутності його (анорексія) спостерігається при синдромі Шихана; різке виснаження характерне для хвороби Симмондса.
- **Місяцеподібне обличчя** багрово-червоного кольору, коротка товста шия, значне відкладення жиру в ділянці плечового поясу, 7-го шийного хребця, у ділянці поясниці при тонких кінцівках, атрофія м'язів сідниць свідчить на користь хвороби Іценка – Кушинга.
- Велике значення мають **зміни шкіри**. Численні *acne vulgaris* на тулубі, іноді на обличчі можуть бути одним із проявів гіпоестрогенії, підвищеної продукції андрогенів при патології гіпоталамо-гіпофізарної системи. Мармуровість шкіри, виражений її судинний малюнок, багрово-червоні смуги на тулубі та стегнах – один із важливих виявів гіперкортицизму при хворобі Іценка – Кушинга. Щільна, волога, масна складчаста шкіра, особливо на потилиці, виявляється при акромегалії. Зморшкувата, тонка, суха, зів'яла із жовтуватим відтінком шкіра, обличчя з атрофією м'язів – прояви гіпопітуїтаризму.
- Можливі **зміни волоссяного покриву тіла та голови**. Тотальне випадіння волосся на голові, у пахвовій ямці, на лобку є важливим симптомом гіпопітуїтаризму, а зростання жорсткого волосся на голові, тулубі, кінцівках спостерігається при акромегалії.

Менш суттєве значення в діагностиці захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи мають перкусія, аускультация та пальпація органів грудної клітки і живота.

Для визначення **гормональної активності** гіпоталамо-гіпофізарної системи проводять комплексне обстеження хворого, що включає визначення рівня гормонів гіпофіза в рідинах організму, вивчення стану активності периферичних ендокринних залоз, особливостей обміну (вуглеводного, білкового, жирового, водно-електролітного), які змінюються внаслідок ураження гіпофіза. Проводять також функціональні проби із стимуляцією і пригніченням секреції гормонів гіпофіза.

При **рентгенологічному дослідженні** гіпофіза виявляють прямі і непрямі ознаки його ураження. До прямих відносяться вапнякові включення в тканину гіпофіза. Непрямі ознаки відбивають зміни в кістках основи черепа, судинах, порожнинах мозку, що виникають у зв'язку з безпосереднім впливом і тиском новоутворення того, що зростає.

За результатами **електроенцефалографічного дослідження** ураження гіпоталамуса можуть бути розділені на 4 групи: 1-ша група – відсутність відхилень або мінімальні відхилення від нормальної електроенцефалограми

(ЕЕГ); 2-га група – різке зниження альфа-ритму, аж до його зникнення; 3-тя група – поява на ЕЕГ тета-ритму, особливо у зв'язку з повторними аферентними роздратуваннями; 4-та група – нападopodobні порушення ЕЕГ. Порівняльна оцінка ЕЕГ не виявляє специфічності.

Плетизмографічні дослідження виявляють широкий спектр змін – від стану вегетативної судинної нестійкості до цілковитої арефлексії, що відповідає ступеню вираженості функціональних або органічних уражень гіпоталамуса.

5.3. Симптоми і синдроми захворювань гіпоталамо-гіпофізарної системи

- **Загальна слабкість**, аж до адинамії, у деяких випадках є домінуючою скаргою хворих. Вона відрізняється постійністю і різко посилюється до кінця дня. У важких випадках хворі не в змозі не тільки ходити, але й навіть стояти, їм важко жувати, ковтати, розмовляти. З'являється байдужість до себе й оточення, відсутність ініціативи, негативізм. Адинамія є характерним симптомом гіпопітуїтаризму, особливо при залученні в процес кори надниркових залоз (вторинний гіпокортицизм), а також хвороби Іценка – Кушинга на пізніх стадіях.
- **Зміни в характері** людини, ослаблення пам'яті, напади смутку, страху, занепокоєння можуть бути при хворобі Іценка – Кушинга.
- **Головний біль** при пухлинах гіпофіза, акромегалії відрізняється завзятістю, іноді виникає у вигляді нападів, охоплює всю голову або локалізується в ділянці лоба, очних ямок, скронь, важко піддається лікуванню.
- **Болі в кінцівках** тягучого характеру спостерігаються при акромегалії, хворобі Іценка – Кушинга. Псевдорадикалярний синдром пов'язаний із спондилоартрозом або остеопорозом кінцівок і хребцевого стовпа.
- **Сильна спрага і виражена поліурія** як удень, так і вночі характерні для нецукрового діабету; можуть бути одним із симптомів гіпопітуїтаризму, важкої форми акромегалії при пухлині задньої частки гіпофіза.
- **Симптоматична артеріальна гіпертензія** супроводжує хворобу Іценка – Кушинга.
- **Артеріальна гіпотензія** властива гіпопітуїтаризму.
- **Затримка статевого розвитку** є основним симптомом гіпопітуїтаризму із випаданням або ослабленням гонадотропної функції гіпофіза. Відсутність лактації у фізіологічний період, пов'язаний із годуванням груддю, є одним із симптомів синдрому Шихана. Раннє виникнення аменореї, нездатність до запліднення – один із важливих симптомів хвороби Іценка – Кушинга.

Серед **симптомів**, що рідко трапляються, і **синдромів**, пов'язаних із захворюваннями гіпоталамо-гіпофізарної системи, виділяють такі:

- **Аумади – Дель-Кастільо синдром** – триада ендокринних симптомів, спричинених генетично зумовленими аденоматозом або пухлиною гіпофіза. Виявляються аменорея, галакторея, зменшення вмісту гонадотропінів у сечі. Спостерігається в молодих жінок, що не народжували;
- **Бабінського – Фреліха синдром** – наслідок ураження гіпоталамуса злоякісною або доброякісною пухлиною. Характеризується ожирінням, частіше обмеженим (на тулубі), із наявністю стрій. Спостерігається гіпогеніталізм, сонливість, гіпертермія, пітливість. Може поєднуватися з акромегалією і гіпофізарним діабетом;
- **Берардінеллі синдром** – гіперфункція гіпофіза з різними гормонально-метаболічними симптомами: інфантильний акромегалоїдний гігантизм, гіпергеніталізм із слабким розвитком вторинних статевих ознак, гіпертрофія скелетної мускулатури, гепатоспленомегалія, кардіомегалія, гіперпігментація шкіри і помутніння кришталика;
- **Блума синдром** – ознаки порушення розвитку передньої частки гіпофіза. Телеангіоектазії на обличчі, карликовий зріст, гіпогонадізм, нерідко лейкопенія;
- **Бриссо – Межа синдром** – ознака первинного гіпофізарного нанізму: карликовий зріст, круглі рожеві щоки, збільшений живіт, надмірний розвиток жирового шару, гіпоплазія геніталій, недорозвинення зубів, запізніле окостеніння;
- **Бругша синдром** – різновид недостатності гіпофіза. Атрофія кінцевих фаланг рук і ніг; нецукровий діабет, вторинна аменорея; потовщення шкіри голови (включаючи обличчя), кінчиків пальців рук і ніг;
- **Бюрньє синдром** – ознаки гіпофізарного нанізму у хворих із пухлиною, що повільно росте, тисне на гіпофіз: карликовий зріст, адипозогенітальна дистрофія, атрофія зорового нерва;
- **Дебре – Марі синдром** – варіант гіпоталамо-гіпофізарного нанізму з ізольованими розладами водного обміну: карликовий зріст, гіпогеніталізм, інфантилізм, ожиріння. Олігодипсія, олігурія, висока відносна щільність сечі. Гіпотензія, гіпоглікемія. Інтелект нормальний;
- **Лорена синдром** – деструктивні процеси в гіпофізі з вторинними розладами фізичного і розумового розвитку; карликовий зріст, гіпогеніталізм, інфантилізм, гіпотиреоз, надниркова недостатність, геродермія, розлади трофіки жирової тканини (дистрофія);

- **Марі (П'єра) синдром** – симптомокомплекс із проявами акромегалії (пахіакрія – надмірне зростання частин тіла, що виступають – носа, нижньої щелепи, губ, вух, долонь, ступнів);
- **Меддока синдром** – недостатність гонадо- й адrenокортикотропної функції гіпофіза із збереженою тиротропною функцією. Зникнення лобкового і пахвового оволосіння, психічна й фізична слабкість, схуднення, блідість шкіри, раннє старіння;
- **Мюллера – Метцгера синдром** – гормональні розлади гіпофіза з однією змінними змінами обличчя за типом акромегалії в поєднанні з глаукомою;
- **Нельсона синдром** – прояви хромофобної пухлини гіпофіза, що розвинулася після двосторонньої адреналектомії: ожиріння, місяцеподібне обличчя, аменорея, гіпертрихоз у жінок, артеріальна гіпертонія, м'язова слабкість, прогресуюча пігментація шкіри;
- **Пархона синдром** – гіперфункція задньої частки гіпофіза з підвищеною продукцією вазопресину: клінічна картина протилежна такій при нецукровому діабеті;
- **Тінеля синдром** – акромегалія: нез'ясованої етіології нападopodobний біль у дистальних відділах кінцівок без набряку і почервоніння;
- **Троєлля – Жюне синдром** – дифузний гіперостоз склепіння черепа з акромегалічним гіпертиреоїдизмом: акромегалія, колоїдний зуб, іноді цукровий діабет;
- **Ханна синдром** – прояв функціонального взаємозв'язку часток гіпофіза в умовах патології: нецукровий діабет, що зникає у випадках розвитку патологічного процесу в передній частці гіпофіза (пухлина, туберкульоз);
- **Ерба симптом** – можлива ознака акромегалії – при перкусії притуплення над ділянкою рукоятки груднини;
- **Янга синдром** – прояв тривало підвищеної продукції соматотропіну: гіперлактация під час вагітності, ожиріння, пізніше, у період менопаузи, розвивається цукровий діабет.

5.4. Акромегалія

Акромегалія – захворювання, що характеризується підвищенням продукції соматотропного гормону і диспропорційним зростанням скелета, м'яких тканин і внутрішніх органів. Причиною хвороби зазвичай є еозинофільна аденома гіпофіза.

Соматотропний гормон (соматотропін) виробляється ацидофільними клітинами аденогіпофіза, є поліпептидом.

Соматотропіну притаманні такі біологічні ефекти:

- Посилює синтез білка в кістках, хрящах, м'язах, печінці, інших внутрішніх органах (анаболічний ефект).
- Стимулює синтез епіфізарного хряща й обумовлює зростання кісток у довжину.
- Справляє двофазний вплив на жировий обмін: протягом 30-40 хвилин стимулює ліпогенез, проте в подальшому починає переважати ліполітичний ефект, підвищується рівень вільних жирних кислот у крові.
- Чинить короточасну (протягом 30-40 хвилин) інсуліноподібну дію на вуглеводний обмін – підвищується утилізація глюкози жировими клітинами, рівень глюкози в крові знижується.

При хронічному надлишку соматотропіну використання глюкози жировими клітинами і м'язами знижується, стимулюється глюконеогенез у печінці, що призводить до гіперглікемії;

- Стимулює α -клітини острівців Лангерганса і збільшує секрецію глюкагону.

Соматотропін взаємодіє в тканинах із відповідними рецепторами, розташованими на мембрані клітин-мішеней. Його ростовий ефект реалізується через соматомедин (інсуліноподібний фактор росту), який синтезується в печінці і, можливо, в нирках. Соматотропін стимулює утворення і вивільнення соматомединів, які надалі забезпечують анаболічний і ростовий ефекти.

Регуляція секреції соматотропіну аденогіпофізом здійснюється гіпоталамусом, у якому синтезуються гормони соматоліберин (що стимулює продукцію соматотропіну) і соматостатин (відносно пригнічення продукції соматотропіну).

Етіологія та патогенез

Існує **кілька основних патогенетичних механізми** хронічної надмірності продукції соматотропіну, що призводить до розвитку клініки акромегалії:

1. Первинна надлишкова секреція соматотропіну еозинофільною аденомою (95% усіх випадків акромегалії).

Соматотропінома – первинна пухлина гіпофіза з автономною гіперсекрецією СТГ, є причиною акромегалії в 95% випадків. Соматотропінома – гормонально-активна пухлина, яка складається з еозинофільних (ацидофільних) клітин, що надмірно секретує СТГ. Патогенез аденом гіпофіза остаточно не

з'ясований. Раніше вважали, що першим етапом формування аденоми є стадія гіперплазії. Зараз встановлено, що аденоми гіпофіза, зокрема соматотропіноми, є моноклональними й утворюються внаслідок експансії однієї лінії мутантних клітин. Генетичні причини виникнення соматотропіном – активація домінантних онкогенів або інактивація рецесивних пухлинних супресивних генів. У 50% випадків соматотропіном є делеція 11-ї хромосоми або мутація Gsp-гена.

2. Надмірна секреція соматотропіну пухлинами позагіпофізної локалізації (підшлункова залоза, легені, яєчники, середостіння).

Ектоповані гормонально-активні пухлини різної локалізації (АПУДоми), що секретують СТГ, є причиною акромегалії або гігантизму в 1% випадків. Позагіпофізарні пухлини, що здійснюють ектоповану секрецію гормону росту, можуть мати різноманітну локалізацію – рак молочної залози, рак яєчника, легень, підшлункової залози, кишечника. У тканині таких пухлин визначається високий вміст гормону росту, а після видалення пухлини вміст СТГ та ІФР-1 у сироватці крові нормалізується.

Акромегалія може бути наслідком ектопованої секреції соматоліберину (СТГ-РФ) різними пухлинами (карциноїдні пухлини, дрібноклітинний бронхогенний рак, пухлини підшлункової залози, пухлини надниркових залоз і воріт нирки тощо.) або підвищеним утворенням соматоліберина гіпоталамусом (гангліоцитомою). Надмірна секреція соматоліберину призводить до гіперплазії соматотрофів гіпофіза, гіперсекреції СТГ і, можливо, спричиняє проліферацію генетично клона, мутанта соматотрофів.

3. Гіперсекреція соматоліберину ектопованими пухлинами (карциноїд, аденома підшлункової залози, бронхогенний рак).

4. Гіперсекреція соматоліберину різними пухлинами гіпоталамуса (гамартома, гангліоневринома).

5. Первинна патологія гіпоталамуса або вищерозташованих відділів ЦНС із вторинною гіперплазією клітин гіпофіза. Описані випадки розвитку хвороби після травми, вагітності, у клімактеричний період, особливо велике значення мають інфекційні процеси в гіпоталамічній ділянці.

6. Підвищення чутливості периферичних тканин до СТГ або соматомединів – клініка акромегалії в 3% хворих розвивається на тлі нормального вмісту СТГ.

Основний метаболічний ефект гормону росту – посилення синтезу білка. Тому при його гіперсекреції спостерігається посилення анаболічних процесів у вигляді інтенсивного росту кісток скелета, збільшення об'єму м'язів і внутрішніх органів (спланхномегалія).

Клінічна картина та фізикальне обстеження

1. Головний біль, погіршення пам'яті, біль у м'язах, статева слабкість (у чоловіків), розлади менструального циклу (у жінок), зниження зору.

2. Зміна зовнішнього вигляду хворих: збільшення надбрівних дуг, виличних кісток, вушних раковин, носа, губ, язика, кистей і стоп (переважно в ширину, у результаті хворим доводиться змінювати розміри рукавичок, взуття, кілець), кісток п'ят; нижня щелепа виступає вперед, збільшуються проміжки між зубами; шкіра потовщена, з грубими складками на обличчі, іноді гіперпігментована; грудна клітка збільшена в об'ємі, міжреберні проміжки розширені.

3. Гіпертрофія серця, переважно лівого шлуночка, та інших органів без істотних розладів їх функції, артеріальна гіпертензія.

4. Нервово-м'язові порушення: полінейропатії (акропарестезії, болі в руках і ногах, зниження чутливості та рефлексів), міопатії (болі і слабкість у м'язах), зміни з боку центральної нервової системи (головний біль, нудота, блювота, епілептоїдні напади).

5. У половини хворих є **дифузний або вузловий зоб** у зв'язку зі збільшенням продукції тиреотропіну поряд із соматотропіном.

6. Можливий розвиток **цукрового діабету**, адже соматотропін справляє контрінсулярний ефект.

7. При вираженому зростанні пухлини та здавленні *chiasma opticum* – **зниження гостроти й обмеження полів зору**.

Дані лабораторних досліджень

1. ЗАК: при прогресуючій формі захворювання можливі анемія, лейкопенія, еозинофілія.

2. БАК: можливі підвищення вмісту в крові загального белка, неестерифікованих жирних кислот, гіперглікемія або порушення толерантності до глюкози, гіперфосфатемія, гіпокальціємія (поряд із підвищеною екскрецією кальцію із сечею).

3. Визначення вмісту в крові соматотропіну необхідно проводити протягом 3 днів і оцінити середню величину. У здорових осіб віком від 30 до 50 років вміст соматотропіну в крові не перевищує 10 нг/мл. При акромегалії рівень соматотропіну різко підвищений.

При сумнівних результатах визначення соматотропіну необхідно досліджувати добовий ритм його секреції і провести функціональні тести.

При визначенні **добового ритму секреції соматотропіну** взяття крові проводять кожні 60 хв протягом 24 г за допомогою внутрішньовенного катете-

ра. У нормі в 75% проб рівень соматотропіну перебуває на нижній межі норми; у 25% проб (опівночі, ранні ранкові години) вміст підвищується. Середньодобовий рівень соматотропіну в нормі становить 4,9 нг/мл. При акромегалії вміст соматотропіну різко підвищений протягом 24 год.

Функціональні тести щодо пригнічення секреції соматотропіну

1. Пероральний глюкозотолерантний тест. У хворого беруть кров натщесерце і кожні 30 хв протягом 3 год після прийому всередину 75 г глюкози. Визначають вміст у крові соматотропіну і глюкози. У нормі гіперглікемія значно знижує рівень соматотропіну. В активній фазі акромегалії рівень соматотропіну протягом 2,5-3 год не знижується до величини нижче 2 нг/мл; можливі відсутність зниження рівня соматотропіну або навіть парадоксальне його підвищення.

2. Тест із парлоделом. О 8 год ранку натщесерце двічі беруть кров із вени (за 30 хвилин і безпосередньо перед прийомом парлоделу). Потім дають усередину одну таблетку (2,5 мг) парлоделу і повторно беруть кров із вени через 2 і 4 години. У всіх зразках крові визначають вміст соматотропіну. У нормі парлодел підвищує вміст соматотропіну. При акромегалії тест вважається позитивним, якщо через 4 год рівень соматотропіну знижується на 50% і більше від початкового. Такий результат тесту дає можливість у подальшому рекомендувати лікування даного хворого на акромегалію парлоделом.

Функціональні тести зі стимуляцією секреції соматотропіну

1. Проба з інсуліном. Інсулін вводять внутрішньовенно в дозі 0,15-0,2 Од/кг. Кров беруть із вени за 30 хвилин і безпосередньо перед введенням інсуліну, а також через 15, 30, 60, 90, 120 хвилин після введення. У крові визначають вміст соматотропіну і глюкози. Проба визнається достовірною, якщо глікемія падає нижче 2 ммоль/л.

У нормі гіпоглікемія викликає збільшення вмісту соматотропіну з максимумом на 30-60-й хвилині. При акромегалії спостерігаються парадоксальна (зниження рівня соматотропіну), ареакивна (рівень соматотропіну залишається без змін) або гіпореактивна реакції (рівень соматотропіну збільшується незначно).

2. Проба з тиреоліберином та соматоліберином.

Дані інструментальних досліджень

1. Рентгенографія черепа і ділянки турецького сідла. Відзначається збільшення розмірів турецького сідла, розширення входу і поглиблення дна, деструкція задньої стінки, двоконтурне сідло (зумовлене асиметричним зростанням пухлини). *Непрямыми ознаками аденоми гіпофіза є:* локальний або тотальний остеопороз спинки чи стінок турецького сідла, локальне витончення стінки сідла, передніх і задніх клиноподібних відростків, нерівність ділянки внутрішнього контуру кісткової стінки турецького сідла. Характерні також потовщення й остеопороз кісток черепа, гіперостоз внутрішньої пластинки лобової кістки.

2. Комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія ділянки турецького сідла застосовуються за відсутності чітких рентгенівських ознак аденоми гіпофіза.

Ці методи мають значно більші діагностичні можливості і добре виявляють мікро- та макроаденоми гіпофіза.

3. Офтальмологічне дослідження: зниження гостроти зору, обмеження полів зору, застійні явища в ділянки сосків зорових нервів.

Класифікація

Розрізняють 4 стадії захворювання:

1. Преакромегалія – характеризується найбільш ранніми ознаками, які важко діагностуються. Необхідно неодноразово досліджувати рівень соматотропіну в крові і проводити комп'ютерну томографію головного мозку.

2. Гіпертрофічна стадія характеризується типовою для акромегалії гіпертрофією тканин і органів.

3. Пухлинна стадія – у клініці захворювання домінують ознаки впливу пухлини на навколишні тканини (підвищення внутрішньочерепного тиску, очні і неврологічні порушення).

4. Кахектична стадія – результат хвороби.

За ступенем активності розрізняють **активну і неактивну** (стабільну) **стадії** хвороби.

Ознаками активної стадії є:

- посилення головного болю;
- погіршення гостроти зору; зменшення полів зору;
- прогресуюче збільшення кінцівок;
- порушення вуглеводного обміну;

- підвищення вмісту в крові соматотропіну, НЕЖК, неорганічного фосфату, зниження рівня соматотропіну, збільшення екскреції кальцію із сечею;
- прогресуюче збільшення розмірів турецького сідла на рентгенограмі черепа або комп'ютерній томограмі.

Лікування

1. Нейрохірургічне лікування.

Методом вибору лікування акромегалії вважається нейрохірургічний – видалення аденоми гіпофіза, яке слід проводити якомога раніше.

Невеликі ендоселярні аденоми видаляються через **трансназальний, трансфеноїдальний доступи** з мінімальною травматизацією навколишніх тканин.

Великі аденоми, що призводять до хіазмального синдрому, видаляються через **трансфронтальний доступ**, але при великих пухлинах після операції часто розвивається гіпоталамо-гіпофізарна недостатність.

За наявності **протипоказань до операції** (старечий вік, тяжке захворювання серцево-судинної системи та ін.), а також **до проведення променевої терапії** (вік старше від 60 років, високий АТ) призначається лікування парлоделом.

2. Променева терапія.

Показаннями до променевої терапії є:

- протипоказання до оперативного лікування;
- неефективність попереднього оперативного лікування;
- мікро- та ендоселярна макроаденома (неінвазивна або перший ступінь інвазивності);
- ендоекстраселярна макроаденома як другий етап комбінованого лікування нерадикально видаленої пухлини (паліативне локальне опромінення залишку пухлини);
- рецидив після оперативного лікування.

З методів променевої терапії найбільшого поширення набули **дистанційна гамма-терапія та протонотерапія**.

До **недоліків** променевої терапії відносяться: тривалий період (3-8 місяців) до початку зниження рівня соматотропіну після проведення курсу лікування, розвиток у деяких хворих недостатності функції гіпофіза та випадання тиреотропної, гонадотропної, кортикотропної функції.

3. Лікарська корекція соматотропної секреції.

Медикаментозна терапія акромегалії включає використання **аналогів соматостатину – сандостатин** (октреотид), **антагоніс-**

ти рецепторів гормону росту та агоністи допамінових рецепторів.

Аналоги соматостатину застосовують хворим, які відмовились від хірургічного лікування або мають протипоказання, а також у разі похилого віку за неефективності агоністів допамінових рецепторів.

Сандостатин (октреотид), аналог соматостатину, період напіврозпаду якого в сироватці крові становить близько 90 хвилин, тривало пригнічує вивільнення СТГ і у здорових, і у хворих на акромегалію (більше 8 годин). При підшкірному введенні сандостатин більше ніж у 20 разів сильніше пригнічує вивільнення гормону росту, ніж соматостатин. Зниження рівня СТГ та ІФР-1 у сироватці крові більше ніж на 50% виявлено у всіх пролікованих хворих на акромегалію, а майже в половини вміст гормону росту був нижчий 5 нг/мл.

Сандостатин призначають по 100 мкг підшкірно 3 рази на день. Слід зазначити, що в деяких хворих ефективна доза препарату (яка нормалізує секрецію СТГ) становить 100 мкг на добу, тоді як в інших необхідне її збільшення до 1000 і навіть 1500 мкг на добу, що пов'язано з різною кількістю рецепторів до соматостатину на мембранах клітин аденоми гіпофіза. Лікування сандостатином може супроводжуватися **побічними явищами** у вигляді зниження апетиту, нудоти, блювоти, болів у животі, підвищеного газоутворення в кишечнику, діареї, стеатореї та більш рідко – здуття живота, сильною білю в епігастральній ділянці.

Препарат **Октреотид** використовують підшкірно між прийомами їжі по 100 мкг тричі на добу.

Серед препаратів, **антагоністів гормону росту**, використовують **Пегвісомант** підшкірно по 10-40 мг 1 раз на добу до отримання стійкого клінічного ефекту. Він нормалізує обмін речовин, знижує інсулінорезистентність та гальмує розвиток серцево-судинних порушень.

Агоністи допамінових рецепторів застосовують при нез'ясованих клінічних проявах акромегалії та за наявності гіперпролактинемії у хворого. Серед них широко використовується **Каберголін** по 0,25-2 мг, не більше 4,5 мг на тиждень під час прийому їжі. **Бромкриптин** застосовують по 5-8 мг під час прийому їжі по 2-4 рази на добу.

Можливе ізольоване застосування медикаментозної терапії у хворих похилого віку (старше від 60 років) за наявності мікроаденоми гіпофіза та незначному підвищенні рівня гормону росту.

4. Симптоматичне лікування.

Лікування **цукрового діабету**. Оскільки цукровий діабет при акромегалії характеризується вираженою інсулінорезистентністю, то переважним є вико-

ристання пероральних цукрознижувальних препаратів, передусім із групи *бігуанідів*. При вторинній гіпофункції щитоподібної залози, надниркових залоз, статевих залоз проводиться компенсаторна замісна гормональна терапія.

Також проводять корекцію інших ендокринних порушень, лікування серцево-судинних та легеневих захворювань.

Прогноз

Успішна терапія захворювання, як правило, приводить до стабілізації процесу, і хворі протягом багатьох років зберігають працездатність. У деяких випадках ремісія хвороби настає спонтанно внаслідок крововиливу в гіпофіз із подальшим розвитком синдрому **«порожнього турецького сідла»** – стану, при якому тканина гіпофіза лише частково заповнює об'єм турецького сідла, тоді як решта простору гіпофізарної ямки зайнята спинномозковою рідиною. Вказаний синдром може розвинутиися не лише після крововиливу в гіпофіз, але й після нейрохірургічних втручань, опромінення аденом гіпофіза або після тривалого лікування агоністами допаміну.

При прогресуючому зростанні пухлини гіпофіза спостерігаються симптоми здавлення зорових нервів, звуження полів зору аж до цілковитої сліпоти. Такі хворі підлягають **нейрохірургічному оперативному лікуванню**. Причиною смерті хворих на акромегалію нерідко є серцево-судинні захворювання і хвороби легень.

5.5. Гігантизм

Гігантизм – захворювання, зумовлене підвищеною продукцією соматотропіну, що характеризується надмірним, але пропорційним зростанням кінцівок і тулуба. У гігантів зріст чоловіків перевищує 200 см, у жінок – 190 см. Частіше спостерігається в осіб чоловічої статі в препубертатному періоді. Абсолютні показники зростання дитини та його швидкість перевищують 2 стандартних відхилення для даного хронологічного віку і статі (понад 97 перцентилів).

Етіологія

В основі захворювання лежить гіперпродукція соматотропіну, яка може розвиватися внаслідок:

- пухлин аденогіпофіза (соматотропінома, змішані пухлини);
- нейроінфекції;

- інтоксикації;
- черепно-мозкової травми.

Однією з причин гігантизму може бути **зниження чутливості рецепторів епіфізарних хрящів до статевих гормонів**, унаслідок чого зони кісток залишаються відкритими і після завершення пубертату.

Клінічна картина

Характерні скарги: високий зріст та швидкі його темпи, слабкість, швидка стомлюваність, зниження працездатності й успішності в школі, головні болі, запаморочення, іноді – погіршення зору.

Об'єктивне дослідження

- Високорослість.
- Пропорційна статура.
- Достатня м'язова сила.
- Статевий розвиток нормальний, проте нерідко відзначається його затримка.
- Виражених змін із боку інших ендокринних залоз та внутрішніх органів не відзначається.

Дані лабораторних досліджень

Без суттєвих змін. **У крові** збільшено вміст соматотропіну.

Дані інструментальних досліджень

Рентгенографія, комп'ютерна томографія мозку зазвичай не виявляють патології. За наявності зростаючої аденоми гіпофіза – збільшення розмірів турецького сідла і непрямі ознаки аденоми.

На рентгенограмах кісток кисті визначається відставання кісткового віку від паспортного.

Нейроофтальмологічне дослідження патології не виявляє. При зростаючій аденомі відзначається **обмеження полів зору**.

При продовженні гіперпродукції соматотропіну після дозрівання скелета формується акромегалія.

Диференційний діагноз

Гігантизм слід диференціювати із сімейною високорослістю, синдромом Сотоса, синдромом Марфана.

1. Конституційна високорослість діагностується на підставі таких ознак:

- Наявність високорослості в батьків та найближчих родичів.
- Дитина випереджає однолітків за темпами зростання у всі вікові періоди, тоді як при гіпофізарному гігантизмі прискорення темпу зростання спостерігається в препубертатному та пубертатному періодах.
- Можлива тенденція до затримки статевого розвитку, проте статевий розвиток зазвичай нормалізується поступово із віком.
- Може спостерігатися деяке відставання процесів диференціювання кісток від паспортного віку, але з прогресуванням статевого дозрівання зони зростання закриваються.
- Рівень гормону росту в крові нормальний із високими нічними піками.
- Рентгеновські методи дослідження та комп'ютерна томографія головного мозку аденоми гіпофіза не виявляють.

2. Церебральний гігантизм (синдром Сотоса) – захворювання невідомої етіології з автосомно-домінантним типом успадкування.

Основні симптоми захворювання:

- Висока швидкість зростання від народження до 10 років; діти народжуються вже з великою масою та довжиною тіла.
- Порушення координації.
- Розумова відсталість (помірна міра олігофренії).
- Розмір черепа збільшений, характерний високий опуклий лоб, високе «готичне» піднебіння, прогнатизм.
- Кістковий вік випереджає хронологічний.
- Статура пропорційна.
- Вміст соматотропіну в крові нормальний.

3. Синдром Марфана (арахнодактилія).

Характерні:

- Високорослість.
- Довгі тонкі («павучі») пальці з потовщеннями в ділянці міжфалангових суглобів.
- Патологічна рухливість, гіпермобільність суглобів.
- Доліхоцефалія.
- Килеподібна або лійкоподібна деформація грудної клітки.
- Значний дефіцит маси тіла.

- Дуже слабкий розвиток м'язів.
- Часто спостерігаються вроджені вади серця, розширення і розшаровуюча аневризма висхідної частини аорти, пахові та діафрагмальні грижі.
- Підвивих кришталіка, відшарування сітківки, блакитні склери, високий ступінь міопатії, гетерохромія райдужної оболонки.
- Вміст соматотропіну в крові нормальний.

Перебіг захворювання у хворих на гігантизм так само, як і при акромегалії, залежить від ефективності лікування. У деяких випадках смерть може настати від крововиливу в аденому гіпофіза або внаслідок недостатності аденотропіну – пангіпопітуїтаризму. Знижена опірність організму може бути причиною смерті від гострих запальних захворювань.

5.6. Гіпофізарний нанізм

Гіпофізарний нанізм – захворювання, зумовлене абсолютним або відносним дефіцитом соматотропіну і гонадотропінів, що призводить до затримки зростання скелета (зріст дорослих чоловіків менше 130 см, жінок – менше 120 см), органів, тканин і статевого недорозвинення.

Нанізм є групою гетерогенних станів, що відрізняються один від одного за етіологічними чинниками, патогенезом, клінічними проявами і чутливістю до терапії. Частота нанізму невелика – 1 на 10 000 населення, особи чоловічої статі хворіють у 2 рази частіше.

Етіологія та патогенез

При абсолютному дефіциті соматотропіну має місце недостатня секреція соматотропіну аденогіпофізом. Це може бути зумовлено ураженням гіпоталамуса (дефект нейроцитів, що виробляють соматоліберин), гіпофіза (дефект або відсутність секреції соматотропіну), дефект гена, що контролює синтез соматотропіну.

При відносному дефіциті соматотропіну секреція соматотропіну аденогіпофізом нормальна, але має місце дефект системи тканинних месенджерів, що опосередковують дію соматотропіну (соматомедини або інсуліно-подібні фактори росту) або дефект клітинних рецепторів соматотропіну.

Найбільш часті форми дефіциту соматотропіну – **ідіопатична** (за відсутності будь-якої специфічної патології гіпоталамо-гіпофізарної ділянки) і **спадкова**.

Клінічна картина

При народженні діти, які страждають на гіпофізарний нанізм, мають такі самі зріст та масу тіла, як і здорові діти. Розумовий розвиток за відсутності гіпотиреозу нормальний, пам'ять хороша. Захворювання розпізнається у віці 2-3 років, коли діти починають відставати в зростанні від своїх однолітків.

Про гіпофізарний нанізм можна думати, коли відставання в рості становить не менше 25-30% від середнього зросту, властивого для даної вікової групи, або коли зріст дитини більш ніж на 3 стандартних відхилення не досягає середнього зросту в популяції для даного хронологічного віку та статі.

У дітей із дефіцитом соматотропіну швидкість росту значно нижча за 3 перцентилі і не перевищує 4 см на рік. Характерна пропорційна статура дитини.

Шкіра хворих тонка, ніжна, може бути суха.

Обличчя «лялькове», **волосся** тонке, **голос** високий. Часто трапляється надлишок маси, проте у віці 1-2 роки ожиріння не характерне.

М'язова система розвинена слабо.

Порушено розвиток та зміну **зубів**.

Скелет та внутрішні органи малих розмірів. Артеріальний тиск, як правило, знижений. Зовнішні та внутрішні статеві органи недорозвинені, вторинні статеві ознаки не з'являються. У чоловіків може виявитися крипторхізм. Гіпофізарні карлики безплідні. У багатьох хворих можуть визначатися **симптоми гіпотиреозу** (сухість шкіри, брадикардія, мерзлякуватість, закрепи), але вони виражені незначно, принаймні, меншою мірою, ніж при первинному гіпотиреозі. Характерний емоційний інфантилізм.

Дані лабораторних досліджень

1. Гормональна діагностика соматотропіну.

- **Вихідний рівень соматотропіну в крові** знижений, однак однократного дослідження недостатньо, оскільки низькі величини можна отримати навіть у здорових дітей.
- **Вивчення ритму секреції соматотропіну протягом доби.** Рівень соматотропіну визначають у пробах крові, взятих у спокої протягом доби кожні 20-30 хвилин через постійний венозний катетер. Розраховують середню концентрацію соматотропіну, час появи та кількість піків. Діагностичним для дефіциту соматотропіну вважають його інтегральний рівень менше 3,2 нг/мл, інтегральний нічний рівень соматотропіну менше 0,7 нг/мл також вказує на його дефіцит (у нормі під час сну рівень соматотропіну підвищується).

- *Соматотропінстимулюючі проби* базуються на здатності фармакологічних препаратів стимулювати секрецію соматотропіну. Найчастіше використовуються проби з інсуліном, аргініном, клофеліном. Будь-який із цих стимуляторів призводить до значного викиду соматотропіну (вміст у крові вище 10 нг/мл) у здорових дітей. Соматотропна недостатність діагностується в разі піку вмісту соматотропіну менше 7 нг/мл, частковий дефіцит соматотропіну – від 7 до 10 нг/мл.

Для підтвердження діагнозу **синдрому Ларона** (карликовість, зумовлена дефіцитом рецепторів соматотропіну, що характеризується нормальним або підвищеним рівнем соматотропіну під час стимулюючих проб) застосовують тест із визначенням вмісту в крові соматомеду-С (інсуліноподібного фактора росту-1). Протягом 5 днів хворому вводять генно-інженерний соматотропін, до та після його введення визначають рівень соматомеду-С. При синдромі Ларона вміст його в крові не збільшується.

- *Визначення в крові рівня інсуліноподібних факторів росту (ІФР)*. У хворих на гіпофізарний нанізм значно знижений вміст у крові ІФР-1 (соматомеду-С) та ІФР-2.

2. Рентгенологічне дослідження черепа та ділянки турецького сідла.

При гіпофізарному нанізмі турецьке сідло малих розмірів, при краніофарингіомі та аденомі гіпофіза відзначається витончення й порізність його стінок, розширення входу, супраселярні або інтраселярні вогнища звапнення, ознаки підвищеного всередині черепного тиску (посилення пальцевих вдавлень, розбіжність черепних швів).

3. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія головного мозку.

При ідіопатичному гіпофізарному нанізмі виявляється гіпоплазія гіпофіза, розрив гіпофізарної ніжки, ектопія гіпофіза, синдром «порожнього» турецького сідла. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія добре виявляють аденому гіпофіза.

4. Рентгенографія кісток кисті.

Метод використовується для оцінки кісткового віку (ступеня дозрівання кісток). Характерне відставання кісткового віку від хронологічного більше ніж на 2 роки.

5. Визначення вмісту в крові гонадотропнів, тиреотропіну, кортикотропіну, кортизолу, статевих гормонів, T_3 , T_4 .

У хворих на гіпофізарний нанізм відзначається зниження вмісту в крові статевих гормонів. Нерідко спостерігається помірний дефіцит тиреотропіну та тиреоїдних гормонів.

Диференційний діагноз

Недостатність секреції СТГ слід диференціювати від затримки і порушень росту, викликаних різними причинами (табл. 26):

- сімейний низький зріст;
- конституціонально уповільнений ріст із затримкою статевого розвитку або без неї;
- хромосомні хвороби (синдром трисомії, агенезія і дисгенезія гонад, синдром Шерешевського – Тернера та ін.);
- порушення формування кісток (ахондроплазія; гіпохондроплазія; синдром множинної епіфізарної дисплазії; захворювання хребта; псевдогіпаратироз і псевдопсевдогіпаратироз);
- примордіальний нанізм;
- ендокринні порушення (первинний гіпотиреоз, вроджена гіперплазія кори надниркових залоз, синдром Моріака – важкий інсулінодефіцитний діабет дитячого віку, що погано компенсується, синдром Іценка – Кушинга дитячого віку, пухлини кори надниркових залоз, медикаментозний гіперкортицизм, захворювання, що характеризуються надмірним утворенням естрогену або андрогенів і раннім закриттям зон росту).

Затримка росту спостерігається при захворюваннях печінки: зменшується кількість клітин, що секретують ІФР-1 та ІФР-2; рівень їх у сироватці крові знижений, а СТГ – підвищений. Затримка росту можлива і при тяжких захворюваннях нирок (азотемія блокує механізм синтезу ІФР-1 у печінці).

Таблиця 26. Диференційно-діагностичні дані при різних видах низькоростлості

Вид низькоростлості	Повторюваність у сім'ї	Довжина тіла при народженні	Час маніфестації	СТГ у крові	Статевий розвиток	Прорізання зубів
1	2	3	4	5	6	7
Дефіцит СТГ	+	N	3 2-7 років	Низький	Інфантилізм	Затримка
Примордіальний нанізм	±	Різко знижена	З народження	N	N	N
Дисгенезія гонад	-	Часто знижена	Частіше з народження	N	Інфантилізм	N

Продовження таблиці 26

1	2	3	4	5	6	7
Вроджений гіпотиреоз	+	N	З народження	Знижений	Затримка	Затримка
Сімейна низькорослість	+	N	Поступова затримка	N	N	Затримка

Лікування

1. Загальнозміцнювальна терапія.

Комплексна загальнозміцнювальна терапія призначається всім хворим на гіпофізарний нанізм і включає повноцінне харчування з достатньою енергетичною цінністю, щоденним вживанням нормальної кількості білків (м'яса, риби та інших продуктів, що містять білок), овочів і фруктів. Слід забезпечити раціон достатнім вмістом вітамінів, кальцію, фосфору.

Необхідно також створити сприятливе психоемоційне оточення, організувати повноцінний відпочинок, працю та навчання відповідно до фізичного розвитку.

2. Лікування гормоном росту.

Основним методом лікування гіпофізарного нанізму є лікування **соматотропним гормоном**. Активним є лише соматотропін людини та приматів. Наразі використовується соматотропний гормон, отриманий методом генної інженерії (**Хуматроп, Сайзен**).

Ефективність лікування соматотропіном залежить від віку хворого на початку лікування. Діти молодшого віку, які мають більш виражену затримку кісткового дозрівання, більший дефіцит росту для даного хронологічного віку, краще піддаються лікуванню соматотропіном.

Застосовується метод щоденних ін'єкцій соматотропіну, який більш ефективний, ніж введення препарату 2-3 рази на тиждень.

Людський соматотропний гормон, отриманий методом генної інженерії (**Генотропін, Хуматроп, Нордітропін або Растан**), застосовується так: у допубертантному періоді доза соматотропіну становить 0,5 МО/кг на тиждень, у постпубертантному періоді – 1 МО/кг на тиждень. Вказана тижнева доза препарату розподіляється на 7 ін'єкцій (по одній ін'єкції щодня).

Через те що секреції гормону росту в нормі припадає на нічний час, щоб імітувати фізіологічну секрецію гормону, ін'єкції краще робити *перед сном*.

Лікування соматотропіном проводиться *тривало*, багато місяців і років, доки не буде вичерпано можливості зростання або не буде досягнуто соціально прийнятного росту.

3. Лікування анаболічними стероїдними препаратами.

Анаболічні стероїдні препарати посилюють синтез білка, підвищують рівень ендogenous соматотропіну і тим самим стимулюють зростання.

Лікування рекомендується починати з мінімальних ефективних доз та поступово підвищувати. Найбільш поширені препарати такі: **неробол, нероболіл, ретаболіл**.

Лікування проводиться курсами протягом 2-3 місяців із перервами 2-3 тижні.

Доцільно розпочинати лікування відразу після встановлення діагнозу, зазвичай у віці 5-7 років.

Побічні ефекти розвиваються при збільшенні рекомендованих доз або підвищеній чутливості до препаратів:

- ознаки вірилізації (дівчата повинні постійно бути під наглядом гінеколога); з появою ознак вірилізації дози зменшуються або навіть препарати скасовуються взагалі; при лікуванні препаратами подовженої дії вірилізація спостерігається значно рідше;
- явища холестазу, що супроводжуються інтенсивним шкірним свербінням та жовтяницею;
- алергічні реакції.

Лікування анаболічними стероїдними препаратами триває протягом багатьох років, поки зберігається їх ростовий ефект і залишаються відкритими зони росту (до 16-18 років і навіть довше).

4. Корекція статевого розвитку в пубертатному періоді та замісна терапія статевими гормонами в постпубертатному періоді.

Корекцію статевого розвитку в хлопчиків починають у пізньому пубертатному періоді (не раніше 15-16 років, іноді пізніше), зазвичай тоді, коли практично вичерпані можливості стимуляції росту.

Ранній початок лікування з метою стимуляції статевого розвитку може викликати передчасне закриття зон росту.

Хлопчикам призначається **хоріонічний гонадотропін (прегніл, профазі)**. Препарат стимулює клітини Лейдіга, збільшує секрецію тестостерону, що прискорює статевий розвиток та стимулює зріст (за рахунок анаболічного впливу тестостерону). Застосовується препарат внутрішньом'язово по 1000-1500 ОД 1-2 рази на тиждень протягом 2 місяців, 2-3 курси на рік.

Дівчаткам старше від 16 років призначається лікування малими дозами **естрогенів** для імітації нормального статевого циклу. Лікування проводять протягом 3 тижнів щомісяця з наступною перервою. Застосовують **естроген (мікрофолін)** по 20 мкг на день або **етинілестрадіол** по 0,05-0, 1 мг 2 рази на день), а в другій фазі циклу – **гестагенні препарати (прогестерон)** по 5-10 мг на день внутрішньом'язово або **прегніл** по 10-30 мг під язик 3 рази на день).

У другу фазу циклу з 3-го тижня призначається **хоріонічний гонадотропін** у дозі 1000-1500 ОД 3-5 рази на тиждень або препарати гестагенної дії (прегніл, прогестерон).

Тільки **після закриття зон росту** починається замісна **терапія статевими гормонами**. Це забезпечує статевий розвиток, близький до нормально-го, формування вторинних статевих ознак, задовільні статеві здібності.

Особам чоловічої статі рекомендується **лікування препаратами тестостерону подовженої дії (сустанон-250, омнадрен-250)** по 1 мл внутрішньом'язово 1 раз на місяць).

Особам жіночої статі призначається циклічна **естроген-прогестеронова терапія**, як зазначено вище, але при цьому збільшують дозу естрогену: **етинілестрадіол (мікрофолін)** по 50-100 мкг на день або 1 мл 0,1% розчину **естрадіолу дипропіонату** через 2-3 дні внутрішньом'язово. Лікування проводиться під наглядом гінеколога до настання клімаксу.

5. Замісна терапія тиреоїдними препаратами при вторинному гіпотиреозі.

Нерідко у хворих на гіпофізарний нанізм має місце дефіцит тиреотропної функції гіпофіза, що призводить до розвитку вторинного гіпотиреозу. Надзвичайно важливо своєчасно виявити його та призначити замісну терапію тиреоїдними препаратами (**L-тироксин, еутирокс**), оскільки нестача тиреоїдних гормонів знижує терапевтичну ефективність соматотропіну.

5.7. Нецукровий діабет

Нецукровий діабет – захворювання, зумовлене **абсолютною** (випадання секретії антидіуретичного гормону гіпоталамуса) або **відносною** недостатністю АДГ (нечутливість до нього епітелію ниркових каналців).

Поширеність нецукрового діабету: 0,5-0,7% ендокринних захворювань, з однаковою частотою трапляється в жінок і чоловіків, найчастіше – у віці 20-40 років.

Антидіуретичний гормон (АДГ, вазопресин) виробляється клітинами супраоптичного та паравентрикулярного ядер гіпоталамуса і транспортується

по аксонах нейрогіпофізарного тракту в задню частку гіпофіза, звідки надходить у кров. Точкою застосування дії АДГ є дистальні відділи каналців нирок, де під його впливом підвищується проникність клітинних мембран для води, що призводить до збільшення реабсорбції води та зменшення діурезу. Внутрішньоклітинним медіатором АДГ є цАМФ. АДГ є основною речовиною, що регулює осмолярність (осмотичний тиск) рідин організму, він чинить також судинозвужувальну дію. У головному мозку є специфічні осморцептори, що реагують на коливання осмотичного тиску крові або підвищенням, або зниженням секреції АДГ.

На секрецію АДГ справляють регулюючий вплив численні фактори. Інактивується АДГ у печінці та нирках.

Етіологія та патогенез

Захворювання спричиняється недостатністю (абсолютною або відносною) антидіуретичного гормону (АДГ, або вазопресину). АДГ активує реабсорбцію води в дистальних каналцях ниркового нефрону, завдяки чому він отримав назву «антидіуретичний гормон». Недостатність АДГ знижує реабсорбцію рідини в нирках і сприяє виділенню великої кількості гіпоосмолярної неконцентрованої сечі.

Первинно виникає поліурія, яка спричиняє порушення водного гомеостазу і загальну дегідратацію із втратою внутрішньосудинної та внутрішньоклітинної рідини, розвитком гіперосмолярності плазми, появою спраги.

Зараз встановлено, що вазопресин викликає не тільки антидіурез, але й натрійурез. При недостатності гормону, особливо в період зневоднення, коли стимулюється також натрійотримувальний ефект альдостерону, натрій затримується в організмі, спричиняючи гіпернатріємію і гіпертонічну (гіперосмолярну) дегідратацію.

Центральний нецукровий діабет (нейрогенний, гіпоталамічний) спричинений абсолютним дефіцитом антидіуретичного гормону внаслідок недостатньої його продукції гіпоталамусом. *Причиною центральних форм нецукрового діабету* можуть бути запальні, дегенеративні, травматичні, пухлинні та інші ураження різних ділянок гіпоталамо-нейрогіпофізарної системи (передні ядра гіпоталамуса, супраоптико-гіпофізарний тракт, задня частка гіпофіза), що призводять до недостатньої продукції вазопресину. Дійсному нецукровому діабету можуть передувати гострі або хронічні інфекції: грип, менингоенцефаліт (диенцефаліт), ангіна, скарлатина, коклюш, усі види тифів,

септичні стани, туберкульоз, сифіліс, малярія, бруцельоз, ревматизм. Грип із його нейротропним впливом трапляється частіше за інші інфекції.

Захворювання може виникати після черепно-мозкової (випадкової або хірургічної) травми, сильного психоемоційного стресу, ураження електричним струмом, переохолодження, а також під час вагітності, незабаром після пологів або абортів. Причиною може бути і пологова травма дитини.

Іноді нецукровий діабет виникає на тлі первинної пухлини гіпоталамо-гіпофізарної системи (аденома, тератома, гліома, краніофарингіома, саркоїдоз) або метастатичного ураження при раку молочної залози, щитоподібної залози, бронхів. Певну роль можуть відігравати гемобластози: лейкоз, еритромієлоз, лімфогранулематоз.

Почастішали випадки автоімунного ураження гіпоталамуса. Нецукровий діабет нерідко поєднується з іншими ендокринними захворюваннями: гіпофізарним нанізмом, акромегалією, гігантизмом, адипозогенітальною дистрофією. Водночас у значного числа хворих етіологія захворювання залишається невідомою – ідіопатичний нецукровий діабет спостерігається в 60-70% хворих. Серед ідіопатичних форм домінують генетичні, або спадкові форми, при цьому тип успадкування може бути автосомно-домінантним або рецесивним.

Периферичний нецукровий діабет (нефрогенний, нирковий, вазопресин-резистентний) зумовлений відносним дефіцитом антидіуретичного гормону – нечутливістю рецепторів ниркових каналців до даного гормону внаслідок генетичної їх патології. Периферичний нецукровий діабет розвивається на тлі нормальної продукції вазопресину, причиною захворювання є різке зниження чутливості рецепторів ниркових каналців до гормону або інактивація вазопресину в печінці, нирках, плаценті. Даний варіант нецукрового діабету частіше спостерігається в дітей.

Етіологічними чинниками периферичного нецукрового діабету є: анатомічна неповноцінність ниркового нефрону – вроджена потворність, кістозно-дегенеративні, інфекційно-запальні процеси (амілоїдоз, саркоїдоз, нефросклероз, полікістоз, гідронефроз) або функціональні ферментні дефекти ниркового нефрону.

Важкий нецукровий діабет із діурезом 40-50 л/добу може призвести до приєднання нефрогенного нецукрового діабету, особливо при використанні неочищених імуногенних препаратів (особливо адиурекрину). Утворення аутоантитіл до препарату викликає автоімунне ураження рецепторів до АДГ, нирковий епітелій втрачає чутливість до екзогенного вазопресину, що спричинює неможливість модулювати здатність нирок концентрувати сечу.

Клінічна картина

Поліурія, зневоднення, спрага – основні прояви дефіциту АДГ.

На нецукровий діабет хворіють однаково часто чоловіки та жінки в будь-якому віці, але частіше у 20-40 років. При вроджених формах захворювання проявляється в дітей із перших місяців життя. Нецукровий діабет виникає гостро і потім приймає хронічний перебіг.

Основні симптоми захворювання такі:

- **Спрага** (кількість рідини, що випивається, коливається від 3 до 15 л на добу).
- **Рясне, прискорене сечовипускання** (поліурія).
- **Загальна дегідратація** (сухість шкіри слизових оболонок, сухість у роті, зменшення слино- та потовиділення).
- **Зміна функції шлунково-кишкового тракту** (розтягнення шлунка через постійне перевантаження водою, хронічний гастрит зі зниженням секреторної функції; хронічний коліт, закрепи).
- **Порушення статевих функцій** (порушення менструальної функції в жінок, зниження лібідо та потенції в чоловіків).
- **Відставання дітей у зрості, фізичному та статевому розвитку.**
- **Психоемоційні порушення** – головний біль, безсоння, емоційна лабільність; діти стають плаксивими, дратівливими.
- У разі незаповнення втрат рідини (відсутність води, ураження центру спраги в гіпоталамусі) настає **різко виражена дегідратація** (різка слабкість, головний біль, нудота, блювання, лихоманка, судоми, психомоторне збудження, тахікардія, колапс, згущення крові, підвищення рівня сечовини, креатиніну).

Ступінь виразності клініки нецукрового діабету залежить від ступеня недостатності продукції АДГ. При маловираженому дефіциті АДГ клініка захворювання може бути слабко вираженою.

Дані лабораторних досліджень

1. ЗАК: без істотних змін. При вираженій дегідратації – згущення крові (еритроцитоз, підвищення рівня гемоглобіну, лейкоцитоз).

2. ЗАС: низька щільність, що коливається від 1,001 до 1,003-1,004 г/мл.

3. БАК: можливе підвищення вмісту натрію, *гіпернатріємія* перевищує 150 ммоль/л, гіперосмолярність плазми (понад 290 мосм/л).

Однчасне визначення осмолярності плазми і сечі дає достовірну інформацію про порушення водного гомеостазу, характерне для нецукрового діабету.

Типова **гіпоосмолярність сечі** (100-200 мосмоль/л). Осмолярність сечі вимірюється безпосередньо осмометром або розраховується за формулою.

Осмолярність сечі (мосмоль/л) = (Питома вага сечі – 1000) x 33,3.

Сеча, що виділяється, знебарвлена, не містить ніяких патологічних елементів. Характерна **гіпоізостенурія**: зниження питомої ваги сечі у всіх порціях до 1000-1005.

Другий найважливіший діагностичний критерій – **гіперосмолярність плазми крові** понад 290 мосмоль/л. Осмолярність плазми крові вимірюється безпосередньо осмометром або розраховується за формулою (усі параметри сироватки враховуються в ммоль/л).

Осмолярність плазми (мосмоль/л) = 2 (Na сив.+ K сив.) + Глюкоза сив. + Сечовина сив.

4. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія головного мозку: можливе виявлення пухлини, аденоми гіпофіза.

5. Визначення вмісту в крові АДГ: при абсолютному дефіциті – зниження, при відносному – норма (0,6-4,0 нг/л) або підвищення.

Класифікація

1. За патогенезом виділяють нецукровий діабет:

- істинний (первинний, ідіопатичний, родинний);
- симптоматичний (набутий).

2. За результатами дегідратаційної проби виділяють декілька типів центрального нецукрового діабету:

- **цілковита відсутність секреції АДГ** (незначне підвищення осмолярності сечі на тлі зростання осмолярності плазми);
- **ступінчасте зростання секреції АДГ** (ступінчасте збільшення осмолярності сечі);
- **запізнення секреції АДГ** у відповідь на стимуляцію осморорецепторів;
- **знижена секреторна відповідь АДГ** у відповідь на стимуляцію осморорецепторів.

Диференційний діагноз

Диференційний діагноз нецукрового діабету та **психогенної спраги** проводиться на підставі таких ознак:

- Як правило, **клінічна картина** при психогенній спразі розвивається поступово, після стресу; при нецукровому діабеті початок гострий.
- **Проба з позбавленням рідини** (сухоїдінням) – проводиться в умовах стаціонару, тривалість проби – 6-8 год. Сечу збирають щодобу, вимірюють її кількість і щільність; після кожного літра виділеної сечі вимірюють масу тіла. При психогенній спразі позбавлення рідини не погіршує загального стану хворих, кількість виділеної сечі збільшується, щільність її нормалізується.

При нецукровому діабеті позбавлення рідини погіршує загальний стан хворих, кількість сечі, що виділяється, не зменшується, щільність її не підвищується, маса тіла знижується.

- **Проба із внутрішньовенним введенням 50 мл 2,5% розчину натрію хлориду протягом 45 хв.** Сечу збирають катетером кожні 15 хвилин. У хворих із психогенною спрагою підвищення осмотичної концентрації плазми стимулює секрецію АДГ, кількість сечі зменшується, густина її збільшується. При нецукровому діабеті об'єм і щільність сечі не змінюються.
- **Проба із сечогінними.** Хворий приймає внутрішньо 100 мг гіпотіазиду. При гіпоталамо-гіпофізарній формі нецукрового діабету настає парадоксальний ефект – зменшується поліурія, і підвищується щільність сечі. При психогенній спразі кількість сечі, що виділяється, збільшується.
- **Проба з препаратами вазопресину (десмопресином.).** При введенні підшкірно 5 ОД десмопресину через 1 годину у хворих на центральний нецукровий діабет поліпшується загальний стан, знижується діурез, підвищується питома вага сечі, осмолярність сечі збільшується більше ніж на 10% від початкової. При психогенній полідипсії розвивається водна інтоксикація – головний біль, зменшення діурезу. При нефрогенному нецукровому діабеті вазопресин неефективний.

З метою з'ясування причини захворювання необхідно насамперед досліджувати **стан гіпоталамо-гіпофізарної системи** (детальне рентгенологічне, неврологічне й офтальмологічне дослідження). У разі потреби вдаються до комп'ютерної томографії. Вирішальне значення в діагностиці могло б мати визначення базального і стимульованого рівня вазопресина у плазмі.

Крім того, нецукровий діабет слід диференціювати з поліурією при хронічній нирковій недостатності, гіперпаратиреозі, первинному гіперальдостеронізмі. Ці захворювання мають характерну симптоматику і тому легко диференціюються.

Лікування

1. Етіологічне лікування.

У низці випадків можливе повне лікування нецукрового діабету при усуненні причини, що викликала його. Найчастіше це вдається, якщо нецукровий діабет зумовлений ураженням гіпоталамо-гіпофізарної зони при гострих інфекційно-запальних процесах. У цьому випадку призначається лікування антибіотиками, протизапальними засобами, проводиться дегідратація головного мозку.

При гемобластозах застосовується цитопластична терапія, при пухлинах гіпоталамо-гіпофізарної зони – хірургічне або променеве лікування, при туберкульозі – специфічна протитуберкульозна терапія, при сифілісі – проти-сифілітичне лікування.

Після проведення етіологічного лікування можливе відновлення секреції гіпоталамусом антидіуретичного гормону.

2. Замісна терапія.

Основним методом лікування нецукрового діабету є **замісна терапія**, оскільки етіологічне лікування, можливо, далеко не завжди чи не завжди успішне. Крім того, 60-70% усіх форм нецукрового діабету становить ідіопатична форма, при якій етіологія захворювання залишається невідомою.

У замісній терапії нецукрового діабету застосовують **Десмопресин** – синтетичний аналог вазопресину, генно-інженерний аргінін-вазопресин, відрізняється високою ефективністю. Десмопресин вводять *інтраназально* по 1-2 краплі (по 10 мкг 1-2 рази на добу), його антидіуретичний ефект настає вже через 1 годину і триває 8-20 годин, або приймають всередину *таблетки* (100-200 мкг) 1-3 рази на день. Терапевтичний ефект настає через 15 хв і триває 8-12 годин.

Десмопресин у вигляді спрею забезпечує високу біодоступність, добру переносимість і зручність застосування.

Замісна терапія препаратами антидіуретичного гормону ефективна при абсолютній недостатності АДГ (при центральному гіпоталамо-гіпофізарному нецукровому діабеті).

3. Лікування нефрогенної форми нецукрового діабету.

Нефрогенний нецукровий діабет характеризується зниженням або відсутністю чутливості рецепторів ниркових каналців до антидіуретичного гормону, при цій формі захворювання зберігається нормальна секреція гормону.

Сечогінні засоби тiazидової групи – викликають парадоксальний ефект при нецукровому діабеті. Вони знижують клубочкову фільтрацію та

екскрецію натрію, зменшують кількість виділеної сечі на 50-60%. Механізм позитивної терапевтичної дії цієї групи засобів при нецукровому діабеті остаточно невідомий. Можливо, зниження діурезу при лікуванні тіазидовими сечогінними засобами пов'язано зі зменшенням надходження фільтрату в проксимальний каналець нефрону і зростанням осмотичного тиску в сосочках нирок, посиленням реабсорбції води в дистальних каналцях.

Найчастіше застосовується **гіпотіазид** у добовій дозі 25-100 мг. Ефект гіпотіазиду спостерігається не у всіх хворих, із часом слабшає, але посилюється при обмеженні в дієті кухонної солі, а також при поєднанні з анаболічними засобами (неробол по 0,005 г 2 рази на день).

При лікуванні гіпотіазидом можливі зниження АТ крові та розвиток гіпокаліємії.

4. Водний режим.

Хворому на нецукровий діабет рекомендується вільний водний режим. Обмеження кількості рідини, що вживається, призводить до вираженого зневоднення організму (у зв'язку з тривалим рясним діурезом) і різкого погіршення стану хворого.

5.8. Гіпопітуїтарний синдром

Гіпопітуїтарний синдром (пангіпопітуїтарний) – синдром ураження гіпоталамо-гіпофізарної системи з випадінням функції гіпофіза та недостатністю периферичних ендокринних залоз.

Гіпопітуїтарний синдром включає два захворювання: **хвороба Симмондса та хвороба Шиєна**.

Хвороба Симмондса – важкий ступінь гіпоталамо-гіпофізарної недостатності, зумовленої некрозом гіпофіза, що проявляється кахексією та поліендокринною недостатністю. Хворіють переважно жінки, але захворювання трапляється також і в чоловіків.

Хвороба Шиєна (післяпологовий гіпопітуїтаризм) – гіпоталамо-гіпофізарна недостатність, що розвивається в жінок у послідовому періоді у зв'язку з масивною крововтратою або рідше септичним станом.

Етіологія та патогенез

1. Основною причиною **хвороби Шиєна** є масивна крововтрата під час пологів, колапс, а також важкий септичний стан із розвитком септичної емболії в судині портальної системи гіпофіза.

Масивна крововтрата та септична емболія призводять до порушення кровообігу в гіпофізі, спазму судин портальної системи гіпофіза, гіпоксії, некрозу, випадання функції гіпофіза.

Повторні й часті вагітності та пологи, будучи факторами функціональної перенапруги гіпофіза, сприяють розвитку пангіпопітуїтаризму.

2. Хвороба Симмондса розвивається як у жінок, так і чоловіків (але значно частіше в жінок) із таких причин:

- інфекційно-запальні процеси з локалізацією в ділянці гіпоталамо-гіпофізарної зони;
- порушення мозкового кровообігу будь-якого генезу з ураженням гіпоталамо-гіпофізарної зони;
- черепно-мозкова травма;
- променева терапія гіпоталамо-гіпофізарної ділянки;
- хірургічні втручання в гіпоталамо-гіпофізарну зону (гіпофізектомія);
- первинні та метастатичні пухлини;
- туберкульоз, малярія, сифіліс, саркоїдоз із деструктивними процесами в гіпоталамо-гіпофізарній зоні;
- тяжкі кровотечі будь-якої етіології (шлункові, маткові, ниркові тощо.) та багаторічне донорство;
- у низці випадків причина залишається невідомою (ідіопатична форма).

Патогенез хвороб Шиена та Симмондса полягає в повному або частковому випаданні функції гіпофіза та розвитку недостатності функцій багатьох ендокринних залоз (полігландулярна ендокринна недостатність) вторинної гіпофункції надниркових залоз, статевих залоз, щитоподібної залози. При одночасному залученні в патологічний процес задньої частки або ніжки гіпофіза розвивається також нецукровий діабет.

У пацієнтів із хворобою Шиена симптоматика в низці випадків може бути виражена незначно, а іноді спостерігається лише випадання будь-якої однієї тропної функції аденогіпофіза (наприклад, розвивається тільки вторинний гіпотиреоз або вторинна надниркова недостатність).

Клінічна картина

Пангіпопітуїтаризм розвивається значно частіше в жінок молодого та середнього віку (20-40 років). Клініка захворювання складається із симптомів полігландулярної ендокринної недостатності та симптомів ураження нервової системи. Клінічні прояви хвороб Симмондса та Шиена дуже подібні. Однак все ж таки при хворобі Симмондса в клінічній картині на перший план

виступає прогресуюче схуднення, втрата маси тіла може становити 3-6 кг на місяць, що призводить до кахексії (гіпофізарна кахексія). Апетит у хворих різко знижений, іноді відсутній, і хворі вживають дуже мало їжі або відмовляються від неї зовсім.

Схуднення при хворобі Симмондса рівномірне, спостерігається тотальне зникнення підшкірно-жирового шару. При хворобі Шиєна схуднення виражено значно меншою мірою, а стан кахексії буває набагато рідше, ніж при хворобі Симмондса.

Надзвичайно характерний **зовнішній вигляд** хворих із синдромом пангіпопітуїтаризму. Шкіра суха, лущиться, зморщена, має блідо-жовтувате воскове забарвлення. Рано і швидко сивіє волосся, обличчя стає зморшкуватим, руйнуються та випадають зуби. Швидко розвивається виражена загальна слабкість, апатія, адинамія, часті непритомні стани, колапси.

Симптоматика випадання тропних функцій гіпофіза проявляється таким чином:

1. Дефіцит продукції пролактину. У післяпологовому періоді припиняється або різко знижується продукція молока (агалактія) і жінка не може годувати дитину груддю. Дефіцит пролактину сприяє також атрофії молочних залоз.

2. Зменшення продукції тиреотропіну. У хворих розвивається симптоматика вторинного гіпотиреозу, з'являються сонливість, млявість, мерзлякуватість, знижується пам'ять, розумова і фізична активність, з'являються закрепи. Шкіра стає сухою, лущиться, холодною, блідо-жовтою, температура тіла знижується, волосся випадає (нерідко має місце синдром тотальної алопеції: випадіння волосся на всіх ділянках тіла). З'являються брадикардія, глухість тонів серця: ехокардіографія виявляє накопичення рідини в порожнині перикарда.

3. Зменшення секреції гонадотропінів. Розвивається вторинний гіпогонадизм, зникають вторинні статеві ознаки, зовнішні і внутрішні статеві органи поступово атрофуються. У жінок рано і швидко зникають менструації, грудні залози різко зменшуються в об'ємі й атрофуються. У чоловіків перестають рости вуса та борода, атрофуються яєчка, передміхурова залоза, сім'яні пухирці, різко зменшуються розміри статевого члена. Виникає олігоазооспермія. Зникають статевий потяг, ерекція, розвивається важка імпотенція.

4. Зменшення секреції кортикотропіну. Розвивається вторинна надниркова недостатність, яка проявляється різко вираженою артеріальною гіпотензією, непритомними станами, розвитком гіпоглікемії (іноді аж до гіпоглікемічної коми).

Гіпокортицизм сприяє також анорексії, при тяжкому ступені гіпокортицизму можливі болі в животі невизначеної локалізації, нудота, блювання, з'являється виражена діарея. Гіпокортицизм сприяє розвитку атрофічного гастриту, ентериту.

5. Зменшення секреції соматотропіну. У хворих знижується синтез білка, настає прогресуюча атрофія скелетних м'язів і внутрішніх органів. Дефіцит соматотропіну сприяє також зниженню маси тіла, розвитку іпохондрії і навіть депресії.

6. Випадання продукції антидіуретичного гормону призводить до розвитку нецукрового діабету.

Синдром пангіпопітуїтаризму проявляється також декальцинацією кісток, остеопорозом.

Дисфункція гіпоталамуса проявляється гіпотермією, іноді субфебрилітетом, вегетативними кризами з гіпоглікемією, ознобоподібним тремором, різким падінням артеріального тиску.

При пангіпопітуїтаризмі спостерігаються симптоми **ураження нервової системи** різного ступеня виразності:

- поліневрити, полірадикулоневрити;
- за наявності пухлини гіпофіза або гіпоталамуса ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску, головний біль, зниження гостроти та обмеження полів зору.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень

1. ЗАК: анемія, лейкопенія, нейропенія, іноді лімфоцитоз, збільшення ШОЕ.

2. ЗАС: зниження щільності сечі, часто поліурія.

3. БАК: зниження вмісту загального білка, альбуміну, глюкози, кальцію, натрію, хлоридів, можливе підвищення вмісту калію.

4. Дослідження гормонального статусу: зниження вмісту в крові тиреотропіну, кортикотропіну, соматотропіну, гонадотропінів, пролактину, естрадіолу, тестостерону, антидіуретичного гормону, кортизолу, Т₃, Т₄.

Вторинний характер *гіпотиреозу* підтверджується **пробою з тиреотропіном**: після внутрішньом'язового введення 10 ОД тиреотропіну поглинання йоду ЩЗ підвищується протягом 1-3 діб. Основний обмін знижений.

Для підтвердження вторинного характеру **гіпокортицизму** проводять **пробу з кортикотропіном**: у відповідь на введення кортикотропіну підви-

щується рівень 11-ОКС і кортизолу в плазмі крові, а також екскреція 17-ОКС і 17-КС із сечею.

У міру зниження рівня гормонів периферичних залоз, у відповідь реакції на введення тропних гормонів (тиреотропіну і кортикотропіну), можна судити про вираженість гіпофізарної недостатності і, отже, про тяжкість захворювання. Певну допомогу надають проби, спрямовані на виявлення функціональних резервів аденогіпофіза. Зокрема, про резерви адренкортикотропіної функції дає відповідь **проба з кортиколиберином та інсуліновою гіпоглікемією**, яка в здорових людей стимулює підвищення рівня кортизолу в крові понад 500-550 нмоль/л. Про резерви тиреотропіної функції роблять висновок з підвищення рівня тиреотропіну в крові у відповідь на **введення синтетичного тиреоліберина**, про резерви соматотропіної функції – з реакції у відповідь на **введення соматоліберину**. Також проводять **пробу з гонадоліберином**.

5. УзД надниркових залоз, ЩЗ, яєчників та матки: визначається зменшення розмірів цих органів.

6. Комп'ютерна томографія головного мозку виявляє наявні пухлини або зменшення розмірів гіпофіза.

7. Нейроофтальмологічне дослідження: зниження гостроти та обмеження полів зору за наявності пухлини гіпофіза.

Диференційний діагноз

Найчастіше синдром пангіпопітуїтаризму доводиться диференціювати з **неврогенною анорексією** та **виснаженням на тлі злякисних новоутворень**.

Нейрогенна анорексія розвивається в дівчаток у пубертатному періоді та в молодих жінок. Про нейрогенну анорексію свідчить розвиток захворювання після нервового потрясіння, у результаті прагнення до схуднення за рахунок обмеження в їжі, а також загальний задовільний стан, відсутність ознак гіпотиреозу і гіпофункції статевих залоз, не спостерігається випадіння волосся на тілі та атрофія грудних залоз. Вміст гормонів у крові та екскреція їх із сечею не змінені.

При **соматичній кахексії** спостерігається відповідна симптоматика і дані лабораторних досліджень основного захворювання.

Первинна недостатність надниркових залоз не супроводжується соматичною кахексією, гіпотиреозом, недостатністю статевих залоз і характеризується типовою пігментацією. Проба з кортикотропіном негативна – введення кортикотропіну не супроводжується підвищенням низького рівня кортикостероїдів у крові та сечі.

При **первинному гіпотиреозі** є більш виражена та ізольована недостатність щитоподібної залози. Проба з тиреотропіном негативна.

Вираженість анемії інколи дає підставу для диференційної діагностики із **захворюваннями крові**, а важкі гіпоглікемії можуть симулювати пухлини підшлункової залози – **інсуліноми**.

5.8.1. Гіпопітуїтарний криз

Гіпопітуїтарний криз – вкрай тяжкий ступінь гіпопітуїтарної недостатності, що характеризується різким загостренням її клінічної та лабораторної симптоматики.

При пізньому розпізнаванні гіпопітуїтарного кризу і несвоєчасному наданні допомоги хворий втрачає свідомість, розвивається гіпопітуїтарна кома.

Етіологія

Гіпопітуїтарний криз (кома) розвивається в осіб, які страждають на гіпоталамо-гіпофізарну недостатність. Розвитку гіпопітуїтарного кризу та коми сприяють **такі фактори**:

- пізня діагностика гіпопітуїтаризму та відсутність замісної терапії;
- припинення замісної гормональної терапії;
- фізична травма;
- психоемоційні стресові ситуації;
- інтенсивна фізична напруга;
- приєднання інфекційно-запальних процесів (пневмоній та ін.);
- оперативні втручання, особливо тривалі та великі, без відповідної передопераційної підготовки;
- переохолодження;
- необґрунтоване застосування наркотиків, снодійних засобів, інсуліну;
- крововилив у пухлину гіпофіза або інфаркт пухлини гіпофіза (у цьому випадку гіпопітуїтарний криз розвивається гостро, раптово).

Патогенез

Патогенез гіпопітуїтарного кризу і коми полягає в різкому посиленні дефіциту гормонів ЩЗ та кори надниркових залоз, унаслідок чого у хворого не розвиваються оптимальні адаптаційні реакції у відповідь на ці етіологічні фактори, які є свого роду вираженими стресовими впливами. Визначальним

ступенем тяжкості гіпопітуїтарного кризу є глюкокортикоїдна та тиреоїдна недостатність, однак і дефіцит інших гормонів, перелічених вище, також справляє значний вплив, посилюючи перебіг кризи.

Клінічна картина

Як правило, гіпопітуїтарний криз розвивається поступово, протягом декількох днів (гострий, раптовий розвиток кризи буває в разі крововиливу в аденому гіпофіза). У хворих поступово наростає виражена слабкість, вони скаржаться на відсутність апетиту (можлива навіть відраза до їжі), нудоту, нерідко блювання, сонливість, запаморочення. Хворі стають млявими, адинамічними, байдужими до навколишнього світу, воліють майже повний день перебувати в ліжку, наростає м'язова слабкість, хворому важко обслуговувати себе.

Нарешті, у стані кризи настає повна прострація. Хворий виснажений, шкіра бліда (при розвитку гіпотиреозу може мати блідо-жовте забарвлення), суха, холодна. Температура тіла знижена. Однак при супутніх інфекційно-запальних процесах температура тіла може підвищуватися. Вторинні статеві ознаки відсутні. Артеріальний тиск різко знижений, аж до колапсу. Тони серця глухі, нерідко прослуховується екстрасистолічна аритмія. Дихання рідкісне, у прекоматозному та коматозному стані можлива поява дихання Чейн-Стокса або Біотта.

Лабораторні дані

- 1. ЗАК:** анемія, лімфоцитоз, збільшення ШОЕ.
- 2. БАК** виявляє гіпоглікемію, гіпохлоремію, гіпонатріємію, іноді – гіпокальціємію, гіперкаліємію, гіпопротеїнемію, збільшення рівня креатиніну, сечовини.
- 3. Вміст АКТГ, ТТГ, T_3 , T_4 , кортизолу** різко знижений.
- 4. ЗАС:** можлива поява білка, циліндрів.

Інструментальні дослідження

Враховуючи тяжкість стану хворих, виконати інструментальне дослідження в повному обсязі неможливо. Найбільш доступні **ЕКГ, УЗД.**

Класифікація

Умовно, залежно від переважання певної симптоматики, можна виділити такі варіанти.

1. Гіпотиреоїдний (переважають сонливість, гіпотермія, брадикардія, закрепи, сухість і лущення шкіри).

2. Гіпоглікемічний (почуття голоду, психічне та рухове збудження, судоми, різке зниження рівня глюкози в крові, вологість шкіри, широкі зіниці).

3. Гіпотонічний (переважання надниркової недостатності) з вираженою артеріальною гіпотензією, зневодненням, блюванням, болями в животі, гіпонатріємією, гіпохлоремією, гіпоглікемією, гіперкаліємією, зниженням рівня кортизолу в крові.

4. Змішаний, найбільш частий, зазвичай поєднує виражені ознаки гіпотиреоїдної та надниркової недостатності.

Лікування гіпопітуїтаризму

1. Етіологічне лікування.

У деяких випадках гіпопітуїтаризму можливе етіологічне лікування, що може покращити перебіг синдрому гіпоталамо-гіпофізарної недостатності, якщо ще не відбувся повний некроз аденогіпофіза.

Пухлина гіпоталамо-гіпофізарної зони підлягає **хірургічному або променево-лікуванню**.

При гіпопітуїтаризмі, викликаному інфекційно-запальним процесом, проводиться **протизапальна, дегідратаційна терапія**.

Однак у більшості випадків етіологічне лікування не вирішує проблеми пангіпопітуїтаризму.

2. Лікувальне харчування.

При гіпопітуїтаризмі має місце значне схуднення хворих аж до тяжкого виснаження. Тому необхідно забезпечити **висококалорійне харчування з достатнім вмістом тваринного білка, жирів, вуглеводів, вітамінів, мікроелементів**. Харчування має бути дробовим (хворі не можуть прийняти багато їжі за один раз), частим. Доцільно проводити також **парентеральне харчування** (внутрішньовенне краплинне введення препаратів амінокислот, нативної плазми, альбуміну, розчинів глюкози, жирових емульсій – інтраліпиду, ліпофундину).

3. Замісна гормональна терапія.

Основою лікування пангіпопітуїтаризму є **довічна замісна гормональна терапія**. Застосовуються препарати, що містять гормони периферичних ендокринних залоз, недостатні тропні гормони гіпофіза застосовуються рідше.

Лікування починають насамперед із застосування **препаратів кори надниркових залоз**, зазвичай усередину, але при тяжкому перебігу захворювання їх застосовують парентерально.

Переважно застосовують **кортизону ацетат** (25 мг уранці та 12,5 мг після обіду) або **гідрокортизон** (по 10-20 мг уранці та по 10 мг після обіду). У разі потреби додатково призначаються мінералокортикоїдні препарати – **ДОКСА** у вигляді таблеток під язик по 5 мг 1-2 рази на день або **кортінефф** у таблетках по 0,1 мг по ½-1 таблетці на день.

Через кілька днів після початку замісної кортикостероїдної терапії починають **замісну тиреоїдну терапію**. Із цією метою призначають **L-тироксин** по 50-150 мкг/добу.

Для компенсації недостатності функції статевих залоз у жінок призначаються **естрогени та прогестини**, чоловікам призначається лікування чоловічими статевими гормонами. Лікування статевими гормонами поєднується з введенням гонадотропінів.

За допомогою замісної терапії в жінок штучно відтворюється менструальний цикл. На початку, протягом 15-20 днів призначаються **естрогени**, потім протягом 6 днів – **гестагени**. Після зменшення атрофічних процесів у статевих органах застосовуються **гонадотропіни**.

У чоловіків для замісної терапії найбільш доцільно застосовувати **препарати чоловічих статевих гормонів подовженої дії: сустанон – 250** по 1 мл 1 раз на 3-4 тижні.

4. Лікування анаболічними засобами.

Анаболічні засоби сприяють синтезу білка, збільшенню м'язової маси та маси тіла, підвищують працездатність.

Рекомендується включати в комплексну терапію гіпопітуїтаризму **анаболічні стероїдні засоби подовженої дії – ретаболіл** по 1 мл 1 раз на 2 тижні (3-4 ін'єкції), курси повторюються 3-4 рази на рік.

5. Симптоматичне лікування.

Лікування міокардіодистрофії, лікування гепатопротекторами.

При порушенні секреторної функції шлунка і зовнішньосекреторної функції підшлункової залози призначаються препарати, що містять **травні ферменти**.

6. Лікування гіпопітуїтарного кризу та коми.

Лікувальні заходи при гіпопітуїтарному кризі аналогічні таким при лікуванні надниркового кризу та гіпотиреоїдної коми.

5.9. Хвороба Іценка – Кушинга

Хвороба Іценка – Кушинга – гіпоталамо-гіпофізарне захворювання, що характеризується надмірною секрецією кортикотропіну з наступною

двосторонньою гіперплазією надниркових залоз та їх гіперфункцією (гіперкортицизмом).

Захворювання частіше трапляється в жінок, переважно віком 20-50 років.

Синдром гіперкортицизму включає низку захворювань, що супроводжуються надмірною секрецією стероїдних гормонів корою надниркових залоз.

Класифікація гіперкортицизму

1. Ендогенний гіперкортицизм.

- Хвороба Іценка – Кушинга гіпоталамо-гіпофізарного генезу, пухлина гіпофіза.
- Синдром Іценка – Кушинга – пухлина кори надниркових залоз (кортикостерома, кортикобластома); юнацька дисплазія кори надниркових залоз – захворювання первинно-надниркового генезу.
- АКТГ-ектопований синдром – пухлини бронхів, підшлункової залози, тимуса, печінки, кишечника, яєчників, які секретують АКТГ або кортикотропін-релізінг-гормон (кортиколиберін) чи подібні субстанції.

2. Екзогенний гіперкортицизм.

Тривале введення синтетичних кортикостероїдів – ятрогенний синдром Іценка – Кушинга.

3. Функціональний гіперкортицизм.

- Пубертатно-юнацький диспітуїтаризм (юнацький гіпоталамічний синдром).
- Гіпоталамічний синдром.
- Вагітність.
- Ожиріння.
- Цукровий діабет.
- Алкоголізм.
- Захворювання печінки.

Етіологія

Етіологію остаточно не встановлено. Сприятливими факторами є черепно-мозкові травми, струс головного мозку, енцефаліти, арахноїдити, пологи та вагітність.

Найчастіше причиною хвороби Іценка – Кушинга є **базофільна аденома гіпофіза**. Серед усіх аденом гіпофіза 90% становлять мікроаденоми, 10% – макроаденоми. У деяких хворих аденома гіпофіза не виявляється, а є лише гіперплазія базофільних клітин гіпофіза, які продукують кортикотропін.

Патогенез

В основі патогенезу хвороби Іценка – Кушинга лежить послаблення нейромедіаторного гіпоталамічного контролю за секрецією кортиколіберину (зниження дофамінергічної та підвищення серотонінергічної активності).

У результаті порушуються добовий ритм секреції кортиколіберину та механізм зворотного регулювання його продукції. Секреція кортиколіберину стає підвищеною постійно, що викликає гіперсекрецію кортикотропіну передньою часткою гіпофіза. Це призводить до розвитку аденоми або гіперплазії гіпофіза. Гіперсекреція кортикотропіну викликає двосторонню гіперплазію кори надниркових залоз та підвищення секреції кортикостероїдних гормонів. Таким чином, розвивається **гіперкортицизм**, що зумовлює розвиток всієї клінічної симптоматики.

Клінічна картина

Скарги при хворобі Іценка – Кушинга дуже характерні:

- Зміна зовнішності.
- Розвиток ожиріння.
- Виражена загальна та м'язова слабкість.
- Поява червоних смуг розтягування на шкірі живота, грудей, стегон.
- Сухість шкіри.
- Випадіння волосся на голові.
- Надмірне оволосіння на обличчі та тілі.
- Зниження лібідо та потенції в чоловіків.
- Порушення менструального циклу в жінок.
- Болі в кістках хребта.
- Порушення сну, головний біль.
- Спрага (при розвитку цукрового діабету).

Фізикальне обстеження має велике діагностичне значення.

Патогномонічні прояви захворювання:

- Диспластичний перерозподіл підшкірної жирової клітковини з надмірним відкладенням у ділянці плечового пояса, грудей, живота, шийного відділу хребта («**кліматеричний горбик**»), обличчя («**місяцеподібне**» кругле обличчя), при цьому руки та ноги залишаються відносно тонкими, сідниці – сплюсненими.
- Сухість, витонченість, «**мармуровість**» шкіри, гнійничкові висипання різної локалізації.

- **Обличчя** багряно-червоне, у жінок відзначається надмірне зростання волосся на обличчі («вуса», «борода», «бакенбарди»), вугровий та гнійничковий висип.
- **Стрії** – широкі смуги розтягування червонувато-фіолетового, багряного кольору в пахвових западинах, у ділянці грудних залоз, стегон, нижніх та бічних відділів живота.
- **Петехії та синці** на шкірі плечей, передпліч, на передній поверхні гомілок.
- **Випадіння волосся** на голові в жінок та чоловіків; надлишкове зростання волосся в жінок у ділянці стегон, гомілок.
- Зменшення вираженості вторинних статевих ознак у чоловіків.
- Гінекомастія в чоловіків.
- **Зниження тонусу та сили м'язів**, їх атрофія.

Викладена симптоматика, що виявляється при огляді, зумовлена надлишком глюкокортикоїдних гормонів та їх катаболічним ефектом, що виражається в атрофії шкіри і м'язів. Гіпертрихоз у жінок у ділянці обличчя, гомілок, стегон та випадіння волосся на голові зумовлені надлишком андрогенів надниркового походження.

Стан серцево-судинної системи. Надлишок кльококортикоїдів, гіпернатріємія сприяють розвитку **артеріальної гіпертензії** (АТ може коливатися від 150/110 до 240/160 мм рт. ст.).

Після накладення тонометрової манжетки з'являються *петехії*. Артеріальна гіпертензія викликає головний біль, запаморочення, зниження зору, гіпертрофію лівого шлуночка.

Стан системи органів дихання. Хворі схильні до розвитку бронхіту, пневмонії у зв'язку зі зниженням активності імунної системи (вторинний імунодефіцит).

Стан системи органів травлення. У хворих часто спостерігаються гінгівіт, карієс, розвивається хронічний гастрит із підвищенням секреторної функції, можливий розвиток «стероїдних» виразок шлунка та 12-палої кишки. При тяжкій формі захворювання можливе збільшення печінки та зміна її функціональної здатності.

Стан сечовидільної системи. Можливий розвиток сечокам'яної хвороби, відходження дрібних конкрементів при сечовипусканні. Поява сечокам'яної хвороби зумовлена гіперкальціємією та кальціурією (у зв'язку з порушенням балансу кальційрегулюючих гормонів у крові та остеопорозом). У разі розвитку сечокам'яної хвороби та вторинного імунодефіциту часто виникає хронічний пієлонефрит.

Статева система. У жінок часто розвиваються кольпіт, гіпоплазія матки, настає **аменорея**. У чоловіків спостерігається **гінекомастія**, зміна консистенції та зменшення розмірів ячок, передміхурової залози, розвивається статевая слабкість. Зазначені зміни зумовлені гіперкортицизмом, високим рівнем кортизолу крові, у жінок – збільшенням вмісту андрогенів, у чоловіків – підвищенням вмісту естрогенів і зниженням продукції тестостерону.

Кістково-суглобова система. Основною характерною ознакою ураження кістково-суглобової системи є стероїдний остеопороз. Насамперед уражається хребет, що проявляється болями, патологічними переломами, зниженням росту. Характерні також болі в інших кістках і суглобах.

Лабораторні дані

1. ЗАК: підвищення рівня гемоглобіну, еритроцитоз, лейкоцитоз переважно за рахунок збільшення кількості сегментодерних нейтрофілів, лімфопенія, еозинопенія, паличкоядерний зсув лейкоцитарної формули, збільшення ШОЕ.

2. ЗАС: реакція частіше лужна, глюкозурія, протеїнурія, лейкоцитурія.

3. БАК: гіпокаліємія, гіпернатріємія, помірна гіперхолестеринемія, підвищення рівня загального та іонізованого кальцію, активності лужної фосфатази, аланінової та аспарагінової амінотрансфераз, підвищення вмісту β -ліпопротеїнів, тригліцеридів, високий протромбіновий індекс, зниження загальної кількості білка, гіперфосфатемія.

Дані дослідження рівня гормонів у крові:

Гіпоталамо-гіпофізарна система: підвищення секреції кортиколіберину, ендорфінів, кортикотропіну (при цьому змінений його добовий ритм секреції – відсутнє зниження рівня гормону вночі, нормальний рівень у сироватці крові АКТГ у дорослих уранці о 8 годині – 5,5-24,6 пмоль/л, ввечері о 18 годині – 0,2-6,0 пмоль/л), меланоцитостимулюючого гормону, пролактину, зниження вмісту в крові соматотропіну, гонадотропінів.

Гіпофізарно-надниркова система: підвищення рівня в крові кортикотропіну, кортизолу, кортикостерону вранці (о 7-9 год) та ввечері (22-24 год) – тобто зсув добового ритму секреції кортикотропіну і кортизолу (відсутність вечірнього або нічного зниження). Вміст альдостерону може бути збільшений. Підвищення добової екскреції із сечею 17-ОКС, 17-КС, дегідроепіандростерону.

Гіпофізарно-гонадна система: зниження вмісту в крові гонадотропінів, тестостерону в чоловіків, естрадіолу – у жінок, підвищення вмісту тестостерону в крові в жінок.

Кальційрегулюючі гормони – підвищення вмісту в крові паратгормону, зниження – кальцитоніну.

Функціональні проби

З метою диференційної діагностики патологічного ендogenous гіперкортицизму використовують **«малу пробу» з дексаметазоном**. Для цього визначають добову екскрецію вільного кортизолу, потім протягом двох діб хворий приймає по 0,5 мг дексаметазону кожні 6 годин. На другу добу оцінюють добову екскрецію вільного кортизолу. У здорових людей або за наявності функціонального гіперкортицизму екскреція кортизолу знижується на 50% і більше, а при Хворобі Іценка – Кушинга цього зниження не відбувається.

«Велика проба» з дексаметазоном – проба Лідла: препарат приймають по 2 мг через кожні 6 годин протягом 2 діб, визначають добову екскрецію із сечею вільного кортизолу та 17-ОКС і порівнюють результати з величинами до проби. **При хворобі Іценка – Кушинга** екскреція вільного кортизолу та 17-ОКС із сечею знижується порівняно з вихідною на 50% і більше (принцип зворотного зв'язку збережено при застосуванні дексаметазону в добовій дозі 8 мг; при застосуванні добової дози 2 мг пригнічення не відбувається). **При кортикостеромі (синдромі Іценка – Кушинга)** зниження надлишкового кортизолу не відбувається навіть при добовій дозі дексаметазону 8 мг (кортикостерома має здатність до автономної гіперсекреції кортизолу) та добова екскреція 17-ОКС і вільного кортизолу не знижується.

Проба з АКТГ використовується для диференційної діагностики між гіперкортицизмом гіпофізарного та надниркового генезу. Після ін'єкції 250 мкг АКТГ рівень кортизолу при хворобі Іценка – Кушинга збільшується у 2-3 рази, а при пухлинах надниркових залоз – змін не відбувається.

Дані інструментальних досліджень

- 1. ЕКГ:** ознаки гіпокаліємії, гіпертофії міокарда лівого шлуночка.
- 2. УЗД надниркових залоз:** дифузне або дифузно-вузликоне збільшення надниркових залоз (понад 3 см за висотою).
- 3. УЗД нирок та органів черевної порожнини:** ознаки хронічного пієлонефриту, жирового гепатозу, ліпоматозу підшлункової залози, конкрементів у нирках.
- 4. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія надниркових залоз:** дифузна і дифузно-вузликова гіперплазія надниркових залоз.
- 5. Радіоімуноне сканування надниркових залоз:** двостороннє підвищення поглинання наднирковими залозами йод-холестеролу.

6. Візуалізація гіпофіза за допомогою краніографії, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. На краніограмі виявляється остеопороз кісток черепа і спинки турецького сідла, ознаки внутрішньочерепної гіпертензії, у 19-20% хворих – збільшення розмірів турецького сідла, що свідчить про аденому гіпофіза.

За допомогою комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії в 60-65% хворих виявляється аденома гіпофіза, яка в 10% випадків розташована екстраселлярно. Можлива наявність ознак щодо підвищення внутрішньочерепного тиску.

7. Нейроофтальмологічне дослідження: звуження полів зору (за наявності аденоми гіпофіза), явища застою на очному дні, гіпертонічна ангіопатія.

8. Рентгенологічне дослідження кісток: остеопороз кісток аксіального скелета (у 95% хворих), периферичних відділів (у 55% хворих), асептичний некроз головок стегнових кісток в окремих хворих. При тяжкій формі хвороби – компресійні переломи тіл хребців грудного та поперекового відділів хребта.

9. Денситометрія кісток – виявляє ранні ознаки остеопорозу.

Ступені тяжкості хвороби Іценка – Кушинга

Легкий ступінь – спостерігається поєднання 3-4 і більше характерних для гіперкортицизму синдромів.

Середній ступінь – розвиваються майже всі прояви захворювання, проте без ускладнень із боку серцево-судинної, кісткової, імунної систем.

Тяжкий ступінь – виражений синдром гіперкортицизму та наявність ускладнень: декомпенсація серцево-судинної діяльності, вираженого остеопорозу, компресійних переломів тіл хребців, асептичного некрозу головок стегнових кісток, переломів ребер, нагнійних процесів. За наявності стероїдного психозу діагностується важка форма хвороби Іценка – Кушинга.

Диференційний діагноз

Синдром Іценка – Кушинга за клінічними проявами не відрізняється від хвороби Іценка – Кушинга. Рентгенологічні та радіоізотопні методи дають можливість визначити локалізацію пухлини. Проби з кортикотропіном, метопіроном, дексаметазоном не призводять до зміни вмісту 17-ОКС у сечі, оскільки продукція гормонів пухлиною не залежить від гіпоталамо-гіпофізарних впливів.

Від хвороби Іценка – Кушинга слід відрізнити **гіперкортицизм молодого віку**. До провідних проявів захворювання відносяться різко виражений

остеопороз, низькорослість, уповільнення статевого розвитку, відставання кісткового віку від фактичного. При дослідженні функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи виявляється високий рівень кортизолу в плазмі протягом доби і знижений вміст кортикотропіну, відсутність реакції кори надниркових залоз на введення кортикотропіну, метопіرونу і дексаметазону, що вказує на автономність секреції гормонів корою надниркових залоз. Припускають, що ця форма синдрому пов'язана із вродженим дефектом.

Для **пубертатно-юнацького диспітуїтаризму** характерні рівномірне ожиріння, рожеві тонкі стрії, артеріальна гіпертонія, найчастіше транзиторна. Стрії і гіпертензія можуть зникати спонтанно або при схудненні. На відміну від хвороби Іценка – Кушинга, хворі завжди нормального або високого зросту. При захворюванні відсутні зміни кісткової структури, диференціювання і зростання скелета прискорені. Усе це свідчить про переважання анаболічних процесів при диспітуїтаризмі.

У дорослих від хвороби Іценка – Кушинга необхідно диференціювати симптомокомплекс, що характеризується **ожирінням і стріями**. У результаті значного збільшення маси тіла в таких хворих порушується вуглеводний обмін і розвивається гіпертензійний синдром. Проте ніколи не виявляється остеопороз, а в постановці діагнозу вирішальне значення надається визначенню функції кори надниркових залоз. При ожирінні підвищується добова швидкість секреції кортизолу корою надниркових залоз у 1,5-2 рази порівняно із здоровими нормальної маси тіла людьми, але виявляється нормальна реакція на пробу з дексаметазоном, що в сукупності з іншими ознаками виключає хворобу Іценка – Кушинга.

При **хронічному алкоголізмі** розвивається так званий «помилковий» гіперкортицизм із клінічними проявами хвороби Іценка – Кушинга. Виникнення гіперкортицизму в цих випадках пов'язують із порушенням функції печінки і порушеним метаболізмом гормонів. Відмова від алкоголю може супроводжуватися зменшенням симптомів гіперкортицизму.

Лікування

1. Хірургічне лікування

Трансфеноїдальна аденомектомія

Одним із найбільш оптимальних методів лікування хвороби Іценка – Кушинга є **трансфеноїдальна аденомектомія**. Трансфеноїдально видаляються макроаденоми і невеликі аденоми гіпофіза. Ремісія при успішному видаленні мікроаденоми настає більше, ніж у 90% випадків. При цьому збе-

рігається секреція інших тропних гормонів, а рівень кортикотропіну в крові нормалізується через 6-10 місяців після операції. Показаннями до транссфеноїдального видалення кортикотропіноми є легкі та середньоважкі форми хвороби Іценка – Кушинга. Слід, однак, пам'ятати про те, що якщо мікроаденома гіпофіза розвинулася внаслідок тривалої гіперстимуляції нейрогіпоталамічних механізмів, що контролюють секрецію кортикотропіну, то можливий рецидив хвороби після операції.

За наявності макроаденоми гіпофіза проводиться транссфеноїдальна аденомектомія.

Адреналектомія

Адреналектомія при хворобі Іценка – Кушинга може бути односторонньою або двосторонньою.

Одностороння адреналектомія не є самостійним методом лікування, тому що після видалення однієї надниркової залози під впливом тривалої гіперсекреції кортикотропіну починає ще активніше функціонувати надниркова залоза, що залишилася. Тому одностороння адреналектомія повинна поєднуватися з опроміненням гіпофіза.

Поєднання променевої терапії та односторонньої адреналектомії показано при середньоважких формах хвороби Іценка – Кушинга за відсутності ефекту від проведеної раніше променевої терапії. При цьому односторонню адреналектомію виконують через рік, а при прогресуванні симптоматики хвороби Іценка – Кушинга – навіть через 6 місяців після променевої терапії.

Двостороння адреналектомія показана при тяжкій формі хвороби Іценка – Кушинга та прогресуванні ускладнень гіперкортицизму. Операція проводиться у два етапи. На першому етапі видаляють одну надниркову залозу, після загоєння операційної рани розпочинають другий етап – видалення другої надниркової залози з автотрансплантацією ділянок кори надниркової залози в підшкірну клітковину з метою зменшення дози замісної гормональної терапії.

Після двосторонньої адреналектомії хворим довічно призначається замісна терапія глюко- та мінералокортикоїдами.

У 33% хворих після видалення надниркових залоз розвивається **синдром Нельсона** – зростання пухлини гіпофіза (унаслідок гіперпродукції кортикотропіну в умовах відсутності надниркових залоз із гіперпігментацією шкіри, слизових оболонок і хронічної надниркової недостатності).

Деструкція надниркових залоз

Деструкція надниркових залоз при хворобі Іценка – Кушинга полягає в руйнуванні гіперплазованої надниркової залози (**аполексії**) шляхом введен-

ня в нього контрастної речовини або етанолу. Метод застосовується тільки в комплексній терапії (тобто в поєднанні з променевою чи медикаментозною терапією). Ефективність при комбінованій терапії – 50-60%.

2. Променева терапія

З методів променевої терапії нині застосовують **гамма-терапію та протонне опромінення гіпофіза**. Ефективність променевої терапії становить 60-80%.

Гамма-терапія застосовується як самостійний метод лікування та в комбінації з хірургічним і медикаментозним лікуванням.

Гамма-терапія – опромінення гіпоталамо-гіпофізарної ділянки за допомогою гамма-апарата, у якому джерелом випромінювання є ^{60}Co . Як самостійний метод показаний при легкій і нерізко вираженій середньоважкій формах хвороби Іценка – Кушинга. Ефект від гамма-терапії починає проявлятися через 3-6 місяців після закінчення курсу лікування і досягає максимуму через 12-24 місяці.

В останні 10-15 років для лікування хвороби Іценка – Кушинга застосовується **опромінення гіпофіза** вузькими пучками важких заряджених частинок високої енергій. Ці пучки формуються на прискорювачах елементарних частинок. Показанням для лікування протонним опроміненням гіпофіза є легка та середня форми хвороби Іценка – Кушинга. Розвиток клінічного поліпшення або повної ремісії зазвичай відбувається через 6-8 місяців, крайній термін настання ремісії – 2 роки. Протонотерапію можна застосовувати для лікування хвороби Іценка – Кушинга і в тому випадку, якщо вже був раніше проведений неефективний курс рентгено- або гамма-терапії.

3. Медикаментозна терапія при хворобі Іценка – Кушинга.

Для лікування хвороби Іценка – Кушинга використовуються препарати, що пригнічують секрецію гіпофізом кортикотропіну та функцію кори надниркових залоз.

Препарати, що пригнічують секрецію кортикотропіну

Препарати цієї групи, знижуючи секрецію кортикотропіну та покращуючи перебіг хвороби Іценка – Кушинга, можуть застосовуватися тільки як доповнення до основних методів лікування.

Бромкриптин – агоніст допамінових рецепторів, гальмує секрецію гормонів аденогіпофіза: кортикотропіну, соматотропіну, пролактину. Препарат застосовується при лікуванні хвороби Іценка – Кушинга після променевої терапії, адреналектомії та в комбінації з блокаторами стероїдогенезу в надниркових залозах. **Бромкриптин** особливо показаний при підвищеному рівні пролактину в крові.

Препарати центральної дії є основними у фармакологічному лікуванні гормонально-активних пухлинних захворювань гіпофіза. Дія цієї групи лікарських засобів пов'язано з модуляцією гормонів, що впливають на функціональний стан гіпофіза – соматостатин і дофамін. Дослідження останніх років показали наявність 5 підтипів соматостатинових рецепторів у різних органах і тканинах (SSTR). При кортикотропіномії в 90% випадків спостерігається експресія рецепторів серотоніну і дофаміну. При порівнянні експресії різних підтипів рецепторів соматостатину і дофаміну в клітинах кортикотропіном і ектопічних АКТГ-продуруючих утворень частіше переважала експресія соматостатинових рецепторів 5-го (90%), 2-го (70%) і 1-го (60%) типів.

Селективні агоністи допамінових рецепторів 2 типу сприяють зниженню рівня кортизолу в крові і сечі майже в 40% хворих із кортикотропіномією. У цій категорії пацієнтів можливе застосування **каберголіну** протягом тривалого часу в поступово зростаючій дозі з до 7 мг на тиждень. Препарати центральної дії показані в разі рецидивів хвороби Кушинга після оперативного лікування.

Найбільшою спорідненістю до SSTR 5 типу володіє **пасиреотид (сигніфор)**. У більшості пацієнтів зниження рівня кортизолу або досягнення його нормальних значень супроводжувалося частковою реверсією клінічних проявів гіперкортицизму (нормалізацією артеріального тиску, зниженням маси тіла та ін.). Пасиреотид показаний у разі неможливості радикального хірургічного лікування, неефективності інших консервативних методів лікування, рецидивів хвороби Кушинга, непереносимості інших препаратів, у складі комплексної терапії, підготовці до хірургічного лікування. Пасиреотид вводиться підшкірно в дозі 600 мкг 2 рази на добу. При необхідності доза може бути збільшена до 900 мкг 2 рази на добу.

Інші препарати

Ципрогептадин справляє фармакологічну дію на рівні гіпоталамуса. Незважаючи на короткочасний терапевтичний ефект, ципрогептадин з успіхом застосовують для підготовки хворих до операції на гіпофізі або наднирниках. Лікування ципрогептадином показано у вагітних і в дітей при підготовці їх до гіпофізектомії.

Метерголін володіє антисеротоніною і дофамінергічною активністю, знижує секрецію АКТГ як у практично здорових осіб, так і в осіб, які страждають на хворобу Аддісона, Кушинга.

Вальпроат натрію викликає клінічну ремісію як у пацієнтів із хворобою Кушинга, так і у хворих із синдромом Нельсона. Вальпроат натрію призначають у дозі 200 мг 3 рази на день. При цьому спостерігається знижен-

ня вмісту АКТГ у плазмі і зменшення екскреції 17-ОКС, вільного кортизолу і 17-КС із сечею.

Блокатори стероїдогенезу в надниркових залозах

Блокатори стероїдогенезу в надниркових залозах поділяються на препарати, що блокують біосинтез кортикостероїдів та викликають деструкцію клітин кори надниркових залоз (*хлодитан*, *мітотан*), і препарати, що блокують тільки біосинтез стероїдів (*мамоміт*, *ориметен*, *еліптен*).

Хлодитан – препарат викликає дегенерацію та атрофію секреторних клітин кори надниркових залоз, пригнічує секрецію кортикостероїдів. Хлодитан застосовується в поєднанні з променевою терапією при середній тяжкості гіпокортицизму як до, так і після променевої терапії, а також при середньотяжкій формі захворювання після односторонньої адреналектомії та променевої терапії.

Хлодитан призначається також для тимчасової нормалізації функції кори надниркових залоз при підготовці тяжких хворих до одно- або двосторонньої адреналектомії. Крім того, *хлодитан* застосовується при синдромі Іценка – Кушинга в разі неоперабельності злоякісної пухлини.

Препарат призначають у добовій дозі 2-4 г до нормалізації функції кори надниркових залоз, а потім переходять на підтримувальну дозу 1-2 г на добу протягом 6-12 місяців.

Аміноглютетимід (*мамоміт*, *еліптен*) – інгібує синтез кортикостероїдів, насамперед кортизолу, дає досить швидкий ефект.

При лікуванні блокаторами стероїдогенезу доцільно одночасно приймати **гепатопротектори** (*ессенціале*, *карсил*).

У разі потреби проводять **симптоматичне лікування гіперкортицизму**, яке включає гіпотензивну терапію, лікування стероїдної кардіопатії і гіпокаліємії, стероїдного цукрового діабету та остеопорозу.

5.10. Синдром гіперпролактинемії

Синдром гіперпролактинемії – комплекс клінічних симптомів, що розвиваються внаслідок тривалого підвищення секреції пролактину та проявляються галактореєю, аменореєю та безпліддям.

Пролактин – гормон поліпептидної природи, що продукується аденогіпофізом. Він складається із 199 амінокислот. Встановлено, що в крові здорових людей і хворих із гіперпролактинемією наявні дві форми пролактину: 90% сумарного імунореактивного пролактину представлено пролактином із молекулярною масою близько 23 кД і близько 10% пролактином із молекулярною

масою більше 100 кД (макропролактин). Наразі встановлено, що пролактин секретується не лише в гіпофізі. *Позагіпофізарними джерелами пролактину* є: ендометрій; клітини імунної системи (практично всі, але переважно Т-лімфоцити).

Біологічна дія пролактину в жінок. У жіночому організмі пролактин здійснює такі функції:

- стимулює зростання молочних залоз (разом із естрогенами, а під час вагітності разом із хоріонічним соматоматотропіном або плацентарним лактогеном);
- стимулює утворення молока в молочних залозах;
- підтримує існування жовтого тіла та утворення ним прогестерону;
- регулює секрецію надниркових андрогенів (стимулює їх продукцію);
- справляє чіткий вплив на поведінку, стимулює батьківські реакції, материнський інстинкт (синдром «*материнського кохання*»);
- сприяє зростанню сальних залоз та внутрішніх органів.

Біологічні ефекти пролактину в чоловічому організмі:

- потенціює дію лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів на підтримку сперматогенезу;
- підсилює обмінні процеси в яєчках та збільшує їх масу;
- підсилює утворення енергії та метаболічні процеси в сперматозоїдах, регулюючи таким чином рухливість сперматозоїдів і сперматогенез;
- стимулює утворення секрету передміхурової залози;
- передміхурова залоза виділяє пролактин, вміст якого в еякуляті вищий, ніж у крові;
- шляхом взаємодії з рецепторами до пролактину в клітинах Лейдіга регулює в них синтез тестостерону.

Крім зазначених, *пролактину притаманні також метаболічні ефекти:*

- стимулює анаболічні реакції;
- має жиромобілізуючий ефект (стимулює розпад жирів до неестерифікованих жирних кислот та тригліцеридів);
- збільшує утворення хондроїтинсульфату в хрящах;
- підвищує утворення соматомедину в печінці;
- стимулює β_1 -адренорецептори міокарда.

Регуляція секреції пролактину. Секреція пролактину регулюється гіпоталамусом за допомогою дофаміну. Нейрони гіпоталамуса виробляють дофамін, який надходить у портальну систему гіпофіза, що доставляється в передню частку і тут має інгібуючий вплив на лактофори, гальмуючи секрецію пролактину. При високій секреції пролактину стимулюється продукція

в гіпоталамусі дофаміну і секреція пролактину знижується. При зниженні вмісту пролактину в крові продукція дофаміну в гіпоталамусі зменшується, інгібуючий його вплив на аденогіпофіз знижується, продукція пролактину збільшується. Таким чином, *регуляція утворення пролактину здійснюється за принципом зворотного зв'язку*.

Крім того, передбачається існування в гіпоталамусі *пролактоліберину*, що стимулює секрецію пролактину, і *пролактостатину*, що інгібує продукцію пролактину аденогіпофізом. Вважається, що пролактостатином є дофамін. Продукцію пролактину стимулюють також тиреоліберин і вазоактивний інтестинальний поліпептид. Секрецію пролактину стимулюють також вагітність, лактація, сон, стресові ситуації, подразнення соска молочних залоз, естрогени, гіпоглікемія, деякі лікарські речовини (церукал, резерпін та ін.).

Пролактин має добовий ритм секреції, описано близько 14 піків його секреції, найбільша секреція спостерігається з 2 год ночі до 6 год ранку, о 13 год і з 15 до 16-17 год. Особливо велика секреція пролактину спостерігається під час нічного сну.

Етіологія та патогенез

В основі *первинного синдрому гіперпролактинемії* лежить зниження або відсутність інгібуючого впливу гіпоталамуса на секрецію пролактину, що призводить спочатку до гіперплазії пролактофорів аденогіпофіза, а потім до розвитку *мікро- та макропролактином гіпофіза*.

Патогенез *вторинних гіперпролактинемій* різний залежно від етіологічних факторів. При *первинному гіпотиреозі* збільшується секреція тиреоліберину, що призводить до гіперпродукції пролактину. При *вродженій гіперплазії кори надниркових залоз і полікістозі яєчників* накопичуються попередники андрогенів, що стимулює синтез пролактину. *Гіперестрогенемія, що виникає при естрогенпродукуючих пухлинах, хворобах печінки, прийомі пероральних контрацептивів*, також стимулює секрецію пролактину.

Застосування *трициклічних нейролептиків, сульпіриду, резерпіну* та інших препаратів виснажує запаси катехоламінів, насамперед дофаміну в центральній нервовій системі, що призводить до гіперсекреції пролактину.

Хронічна гіперпролактинемія порушує циклічне виділення гонадотропінів, зменшує частоту та амплітуду піків секреції лютеїнізуючого гормону, інгібує дію гонадотропінів на статеві залози, що спричиняє розвиток *синдрому гіпогонадизму*.

Клінічна картина

1. *Порушення менструального циклу у вигляді таких варіантів:*

- відсутність першої менструації;
- недостатність функції жовтого тіла;
- укорочена лютеїнова фаза;
- ановуляторні цикли;
- опсоменорея;
- олігоменорея;
- аменорея;
- менометрорагія (спостерігається рідко, іноді передує аменореї).

2. *Безпліддя, як первинне, так і вторинне.*

3. *Виділення з молочних залоз (галакторея)* різного ступеня вираженості.

Ступінь галактореї оцінюють таким чином:

- ± непостійна галакторея;
- + поодинокі краплі при натисканні;
- ++ струмінь або рясні краплі при несильному натисканні;
- +++ спонтанне відділення молока.

Іноді галакторея відсутня навіть за вираженої гіперпролактинемії.

4. *Головні болі, запаморочення, напади мігрені* можливі як за наявності аденоми, так і за її відсутності.

5. При макропролактинемії **можливе зниження гостроти та обмеження полів зору** у зв'язку зі стисненням перехреста зорових нервів, проте це буває нечасто.

6. *Порушення статевої функції.* У більшості жінок зниження лібідо, спостерігається фригідність.

7. У 60% хворих відзначається **ожиріння**, можливе **надлишкове зростання волосся** на обличчі навколо сосків, по білій лінії живота.

8. *Гінекологічне дослідження* виявляє гіоплазію матки, відсутність симптомів «зіниці» та «натягу» слизу.

Слід звернути увагу, що можливі випадки гіперпролактинемії без клінічних проявів. Це може бути зумовлено високомолекулярним пулом пролактину, активність якого нижча, ніж низькомолекулярного.

Клінічні прояви гіперпролактинемії в чоловіків

Найбільш частою причиною гіперпролактинемії в чоловіків є макропролактинома.

Основні клінічні прояви гіперпролактинемії такі:

- відсутність статевого потягу;
- зниження виразності або відсутність спонтанних ранкових ерекцій;
- головний біль;
- гіпогонадизм;
- статевий акт не супроводжується еякуляцією та оргазмом;
- розвивається ожиріння за жіночим типом;
- безпліддя (у сім'яній рідині мало сперматозоїдів, вони недостатньо активні, неповноцінні);
- справжня гінекомастія спостерігається в 15% хворих;
- галакторея – у 0,5% хворих.

При розвитку синдрому гіперпролактинемії в препубертатному періоді характерні **євнухоїдизм** (високий зріст із непропорційно довгими руками і ногами, широкий таз, ожиріння за жіночим типом), відсутність вторинних статевих ознак, відсутність *libidosexualis* (синдром не пробуджень *libido*), статеве недорозвинення. Яєчка гіпоплазовані, але не настільки, як це буває при істинному гіпогодізмі.

Дані лабораторних та інструментальних досліджень

1. Визначення вмісту в крові пролактину – основний метод діагностики гіперпролактинемічного синдрому. Вміст пролактину в сироватці крові здорових жінок не перевищує 20 мг/мл (600 МО/л); у чоловіків – 13-15 мг/мл (450 МО/л). При синдромі гіперпролактинемії вміст пролактину значно підвищується. При підвищенні рівня пролактину до 1000 МО/л рекомендується для достовірності 3-5-кратне дослідження, при рівні пролактину більше 3000 МО/л інформативним є навіть однократне визначення.

2. Рентгенографія черепа. Звертається увага на ознаки підвищення внутрішньочерепного тиску (гіперпневмотизація пазух основної кістки, пальцеві вдавлення, посилення судинного малюнка) та стан турецького сідла. Нормальні розміри турецького сідла: сагітальний – 12-15 мм, вертикальний – 8-9 мм. Інтактне турецьке сідло може спостерігатися при ідіопатичній гіперпролактинемії або мікроаденомі до 2-3 мм у діаметрі. При мікроаденомі до 10 мм у діаметрі відзначається двоконтурність дна турецького сідла, остеопороз, відхилення спинки при збережених розмірах турецького сідла. При макроаденомах спостерігається збільшення розмірів турецького сідла. Зменшення розмірів турецького сідла відзначається при синдромі «порожнього» турецького сідла, що також викликає гіперпролактинемію.

3. Комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія черепа. За наявності пролактиноми виявляють зміни щільності гіпофіза, збільшення його розмірів, відхилення ніжки гіпофіза, вибухання діафрагми сідла.

Магнітно-резонансна томографія головного мозку також є достовірним методом діагностики синдрому «порожнього» турецького сідла.

4. Нейроофтальмологічне дослідження за наявності макропролактиноми виявляє звуження полів зору, можливі явища застою в ділянці соска зорового нерва.

Лікування

1. Етіологічне лікування.

У деяких випадках етіологічне лікування може привести до значного зменшення гіперпролактинемії. Так, **лікування запальних процесів** гіпоталамо-гіпофізарної зони (наприклад, базального арахноїдиту), гіпотиреозу, хронічної ниркової та печінкової недостатності, усунення ектопічної пухлини, що продукує пролактин, припинення прийому пролактинстимулюючих лікарських засобів (церукалу, еглонілу, циметидину, ранітидину, стероїдних контрацептивів, резерпіну, транквілізаторів, антидепресантів) значно зменшують і нерідко навіть нормалізують рівень пролактину в крові.

Проте етіологічне лікування синдрому гіперпролактинемії не завжди можливе.

2. Медикаментозна корекція порушеної секреції пролактину.

Медикаментозна терапія посідає чільне місце в лікуванні всіх форм гіперпролактинемії гіпоталамо-гіпофізарного походження. Для цього використовують агоністи допаміну, які отримують із ріжків жита, що містять алкалоїд ергомін. Виділяють **неселективні (бромкриптин)** та **селективні (каберголін, хінаголід) агоністи допаміну**. **Бромкриптин** призначають по 0,625 мг 1 раз на добу на ніч із прийомом їжі. У разі потреби його дозу збільшують до 12,5 мг під контролем рівня пролактину. **Каберголін** призначають по 0,25-0,50 мг на ніч під час прийому їжі двічі на тиждень. Можливе підвищення дози до 2 мг.

Протягом періоду лікування необхідне щомісячне визначення рівня пролактину, а при досягненні нормопролактинемії – 1 раз на 6 місяців. Щорічно показано проведення МРТ головного мозку.

Під час вагітності агоністи допаміну скасовують. Дана терапія агоністами допаміну нормалізує рівень пролактину у 80% хворих.

3. Нейрохірургічне лікування.

Показаннями до нейрохірургічного лікування (видалення пролактиноми) є:

- макроаденома (макропролактинома) із прогресуванням порушення зору;
- резистентність до лікування парлоделом (особливо при кістозних пролактиномах);
- непереносимість парлоделу;
- продовження росту пухлини на тлі лікування парлоделом.

Для видалення пролактиноми використовується **трансфеноїдальний та транскраніальний доступи**.

4. Променева терапія.

З методів променевої терапії найширше застосовується **протонотерапія**.

Показаннями до променевої терапії є:

- неефективність медикаментозного та хірургічного лікування;
- рецидив росту пролактиноми після хірургічного та медикаментозного лікування (у більшості випадків це зумовлено численними аденомами або пухлинами з інвазивним зростанням);
- неефективність медикаментозного лікування та відмова від хірургічного лікування або наявність протипоказань до нього.

Ефект від променевої терапії настає за кілька місяців.

Після променевої терапії необхідне довічне спостереження за хворим, оскільки може розвинутисть пострадіаційна гіпофізарна недостатність через багато років після опромінення.

Найбільш ефективними методами лікування синдрому гіперпролактинемії, що виник на тлі пролактиноми, є **комбіновані методи лікування** (медикаментозна терапія + операція; операція + променева терапія; медикаментозна + променева терапія)

Розділ 6. ЗАХВОРЮВАННЯ СТАТЕВИХ ЗАЛОЗ

6.1. Нормальне статеве диференціювання

Статеве диференціювання – упорядкований процес. Хромосомна стать, що формується в момент запліднення, визначає гонадну стать, а гонадна стать, у свою чергу, зумовлює розвиток фенотипової статі, яка передбачає утворення чоловічого або жіночого сечостатевого апарату. Зміни на будь-якому етапі цього процесу під час ембріогенезу призводять до порушень статевого диференціювання.

На першому етапі статевого диференціювання встановлюється хромосомна стать: стать гегерогамети (XY) чоловіча, а гомогамети (XX) – жіноча. Потім приблизно до 40-го дня вагітності ембріони обох статей розвиваються однаково – формується недиференційована гонада.

Друга стадія статевого диференціювання полягає в перетворенні недиференційованих гонад в яєчка або яєчники. Диференціація гонад в яєчка опосередковується генами Y-хромосоми, один з яких або ідентичний гену, що кодує NY-антиген, або тісно зчеплений із ним. **Завершальний процес трансляції гонадної статі у фенотипову стать** залежить від утворення гонад плода та їх ендокринної секреції. Розвиток фенотипової статі приводить до формування чоловічого і жіночого сечостатевого апарату.

Внутрішні статеві органи утворюються з **вольфових і мюллерових протоків**, які на ранніх стадіях ембріонального розвитку обох статей розташовані поруч. У **зародків чоловічої статі** вольфові протоки дають початок додаткам яєчка, сім'явивідним протокам і сім'яним бульбашкам, а мюллерові протоки зникають. В **ембріонів жіночої статі** мюллерові протоки перетворюються в маткові труби, матку і верхню частину вагіни, а вольфові протоки редукуються.

Зовнішні геніталії та уретра в плодів обох статей розвиваються із загальної закладки – **урогенітального синуса, статевого горбка, статевих складок і статевих здуттів**. **Урогенітальний синус** у плода чоловічої

статі дає початок передміхуровій залозі і простатичній частині уретри, а в плода жіночої статі – уретрі та частині піхви. **Статевий горбок** у плодів чоловічої статі трансформується в головку статевого члена; у плодів жіночої статі – у клітор. **Урогенітальні здуття** перетворюються в мошонку або великі статеві губи. **Статеві складки** трансформуються в малі статеві губи або зливаються, утворюючи чоловічу уретру і стовбур статевого члена.

У нормі статевий фенотип відповідає хромосомній статі. Хромосомна стать визначає гонадну стать, а гонадна стать, у свою чергу, контролює фенотипову стать. Формування чоловічого фенотипу зумовлено дією *трьох гормонів*. Два з них – **речовина, що інгібує мюллерові протоки, і тестостерон** – це секреторні продукти ембріональних яєчок.

Якщо яєчка відсутні, як, наприклад, у нормальних ембріонів жіночої статі або в чоловічих зародків, кастрованих до початку фенотипового диференціювання, розвиток фенотипової статі відбувається з жіночого напрямку. Маскулінізація плода – це позитивний результат дії гормонів ембріональних статевих залоз. Розвиток плода за жіночим типом не потребує наявності гонад, здійснюється автоматично, «за замовчуванням». Чим більше самок, тим більш життєздатний вигляд загалом.

Речовина, що інгібує мюллерові протоки, являє собою білковий гормон, який викликає зворотний розвиток мюллерової протоки і, отже, запобігає формуванню матки й маткових труб в ембріонів чоловічої статі. Тестостерон безпосередньо стимулює диференціювання похідних вольфових протоків і слугує попередником третього ембріонального гормону – **дигідротестостерону**. Дигідротестостерон, який утворюється з наявного в крові тестостерону, індукує формування чоловічої уретри, передміхурової залози, статевого члена і мошонки. Таким чином, під час внутрішньоутробного життя тестостерон і дигідротестостерон викликають утворення акцесорних органів чоловічої репродуктивної системи, діючи через той самий внутрішньоклітинний механізм, який опосередковує їх ефекти в диференційованих тканинах. Секреція тестостерону ембріональними тестикулами досягає максимуму на 8-10-му тижні гестації, а формування статевого фенотипу завершується в основному до кінця I триместру. На пізніх стадіях вагітності в плодів жіночої статі відбуваються розвиток фолікулів в яєчниках і дозрівання вагіни, а в плодів чоловічої статі – опущення яєчок і зростання зовнішніх геніталій.

6.2. Фізіологія статевих залоз. Гормони статевих залоз

Чоловічі статеві залози (яєчка) є місцем утворення і секреції тестостерону та місцем сперматогенезу, який здійснюється у звитих канальцях, що вистилаються **клітинами Сертолі** й первинними статевими клітинами – **сперматогоніями**. Із сперматогоній через стадії утворення сперматоцитів першого і другого порядку розвиваються **сперматозоїди**. Клітини Сертолі, що містять жиrowі і пігментні включення, забезпечують адекватне живлення сперматозоїдів.

Секреція тестостерону здійснюється **клітинами Лейдига**. Клітини Лейдига розташовані в інтерстиціальній тканині яєчка. Невелика кількість гормону утворюється корою надниркових залоз, а в жіночому організмі також і яєчниками.

Біосинтез тестостерону здійснюється таким шляхом: ацетат > холестерин > прогестерон > прегестерон > 17 α -гідроксипрегестерон > андростендіон > тестостерон. Можливий і інший шлях: із прегестерону через стадію 17 α -гідроксипрегестерону (або обминувши цю стадію) утворюється дегідроепіандростерон > андростендіон > тестостерон. Аналогічні ферментативні реакції відбуваються в корі надниркових залоз і яєчниках.

Синтезований в яєчках тестостерон надходить в кров і лімфу. Тестостерон, що потрапив у кров, конвертується (частково у крові, а переважно – у периферичних тканинах) в дигідротестостерон, який має більшу біологічну активність. Тестостерон є свого роду прогормоном для дигідротестостерону.

У крові тестостерон і дигідротестостерон зв'язуються білками, головним чином **глобуліном**. Глобулін, що зв'язує статеві гормони, утворюється в печінці і має молекулярну масу близько 100 000 дальтон. При цирозі печінки, гіпертиреозі та гіпогонадізмі в чоловіків рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, у сироватці крові підвищений. Концентрація цього глобуліну в крові є основним чинником, що визначає баланс між андрогенами та естрогеном. Близько 98% тестостерону в крові перебуває у зв'язаному із глобулінами стані, а решта його кількості (близько 2%) є вільною, здатною зв'язуватися рецепторами тканин-мішеней і чинити біологічну дію. Глобулін, що зв'язує статеві гормони, має більшу спорідненість до тестостерону, ніж до естрогену.

У препубертатному періоді **концентрація глобуліну, що зв'язує статеві гормони**, однакова в хлопчиків і дівчаток; у період статевого дозрівання в осіб чоловічої статі спостерігається більш значне зниження його рівня – у жінок концентрація цього глобуліну в крові у 2 рази вища. **Концентрація тестостерону** в крові в чоловіків у 20 разів вища у порівняно з його рівнем у жінок, проте рівень вільного тестостерону в чоловіків ви-

щий у 40 разів. У чоловіків швидкість утворення тестостерону становить 6-7 мг на добу, концентрація в крові – 8,5-27 нмоль/л; у жінок – близько 1 мг на добу, рівень тестостерону в крові – 0,6-1,9 нмоль/л. *Руйнування тестостерону* під впливом 17 β -дегідрогенази відбувається в основному в печінці, де його метаболіти зв'язуються з глюкуроною і сірчаною кислотами та виділяються із сечею у вигляді 17-кетостероїдів, які представлені андростероном, епіандростероном, етіохоланолоном і дегідроандростероном.

Функція яєчок перебуває під впливом гонадотропних гормонів передньої частки гіпофіза. **Фолітропін** (фолікулін-стимулюючий гормон, ФСГ) стимулює сперматогенний епітелій, а **лютропін** (лютеїнізуючий гормон, ЛГ) стимулює інтерстиціальні клітини та секрецію тестостерону. Рівень тестостерону в сироватці крові хлопчиків збільшується в період статевого дозрівання, а після 50 років має тенденцію до зниження, що супроводжується підвищенням ФСГ і ЛГ у сироватці крові. Рівень тестостерону в сироватці крові, як і глюкокортикоїдів, змінюється протягом доби. Найбільше підвищення виявляється о 7-9 год, найнижчий рівень – о 24 і 3 год.

Тестостерон та інші андрогени, відповідальні за формування вторинних чоловічих статевих ознак (оволосіння на обличчі, у пахвових западинах, ріст геніталій тощо.), забезпечують лібідо і потенцію, виявляють анаболічну активність, стимулюють ріст скелета і всіх тканин організму, що проявляється збільшенням маси тіла й об'єму м'язів, прискорюють дозрівання скелета.

У яєчках секретується близько 1/3 *естрогену* сироватки крові. Решта естрогенів утворюється в печінці внаслідок конверсії тестостерону. Чоловіки віком 20-40 років виділяють із сечею на добу 3,7 мкг естрону, 0,8 мкг естрадіолу і 3,4 мкг естріолу.

Жіночі статеві залози – яєчники – є місцем утворення і секреції жіночих статевих гормонів **естрогену та прогестерону**, які відповідають за розвиток вторинних статевих ознак, ріст і дозрівання жіночих геніталій, стимулюють ріст та дозрівання скелета, сприяють відкладенню підшкірної жирової клітковини, характерної для жіночого організму, контролюють менструальний цикл. Поряд із утворенням естрогену і прогестерону яєчники секретують незначну кількість **андрогенів**. **Естроген** утворюється клітинами внутрішньої оболонки (theca interna) везикулярного фолікула яєчника (граафова міхура) і зернистою оболонкою (*cratum granulosa*). **Естрон і естрадіол** є гормонами, які утворюються в яєчнику.

Біологічно найбільш активний **естрадіол**, 95% якого утворюється у фолікулі, рівень його в крові є показником дозрівання фолікула. **Естріол** – метаболіт естрадіолу й естрону, який має найменшу біологічну активність.

Естроген, що секритується в кров, підлягає кон'югації з глобуліном, який зв'язує статеві гормони (**сексзв'язувальний глобулін**), та меншою мірою утворює кон'югати з альбумінами крові.

Вище зазначалося, що **сексзв'язувальний глобулін** має підвищену спорідненість до андрогенів. Рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони, у сироватці крові жінок майже у 2 рази вищий порівняно з його концентрацією в крові чоловіків. Естрогени та їх метаболіти кон'югуються в печінці з глюкуроною і сірчаною кислотами та екскретуються із жовчю і сечею.

Вплив естрогену на **гіпоталамо-гіпофізарну систему** забезпечує циклічність виділення гонадотропінів. **Естроген** пригнічує секрецію ФСГ і ЛГ, а також знижує відповідь передньої частки гіпофіза на дію гонадоліберину.

Окрім впливу на статеві органи і гіпоталамус, естрогени чинять **анаболічну дію**, посилюють обмін кісткової тканини і прискорюють дозрівання кісток скелета, з чим пов'язано припинення росту при настанні статевого дозрівання. У великих дозах естрогени **сприяють затримці натрію і води в організмі** аж до розвитку набряків. Впливають також на **обмін ліпідів**, знижуючи рівень холестерину в крові. Тривале застосування естрогену сприяє **тромбоутворенню у венах**, а також збільшує частоту **раку ендометрія**. Естрогени не є канцерогенами, але, ініціюючи процеси проліферації ендометрія, можуть створювати умови для дії невідомих поки канцерогенів і злоякісного переродження тканин.

Прогестерон секритується жовтим тілом, а також корою надниркових залоз і яєчками (у чоловіків), де використовується як попередник для біосинтезу кортикостероїдів і андрогенів. У сироватці крові прогестерон зв'язується транскортином, який також зв'язує глюкокортикоїди. За даними деяких досліджень, здатність прогестерону зв'язуватися із транскортином навіть вища, ніж у кортикостероїдів. Синтетичні кортикостероїди, такі як дексаметазон, взагалі не зв'язуються транскортином. У печінці прогестерон зв'язується глюкуроною кислотою, кон'югати виділяються із сечею.

Прогестерон, будучи анатагоністом естрогенів, обмежує їх проліферативний ефект в ендометрії, міометрії та епітелії вагіни, викликаючи стимуляцію секреції залозами ендометрія секрету, що містить глікоген, зменшує товщину підслизистого шару, тобто викликає характерні зміни ендометрія, необхідні для імплантації заплідненої яйцеклітини. **Прогестерон знижує тонус м'язів матки, викликає їх розслаблення, має пірогенний ефект**. Збільшення його вмісту в крові збігається з підвищенням базальної температури тіла, яка є індикатором овуляції. Крім того, **прогестерон** бере участь у **проліферації і розвитку молочних залоз**, у період вагітності сприяє при-

гніченню процесу овуляції. Здійснюючи **невеликий катаболічний ефект**, при тривалому застосуванні **прогестерон** сприяє появі **акне, олігоменореї, затримує натрій, хлориди і воду в організмі**.

Яєчники також є місцем секреції поліпептидного гормону **релаксину**, який має велике значення в період пологів, викликаючи релаксацію зв'язок таза і розслаблення шийки матки, а також збільшує синтез глікогену і затримку води в міометрії, зменшуючи при цьому його скорочувальну здатність. Декретують релаксин клітини гранульози жовтого тіла. У період звичайного менструального циклу секреція його підвищується відразу після піку вивільнення ЛГ і залишається значною в період менструації. Протягом вагітності циркулюючий рівень релаксину вищий наприкінці I триместра порівняно з II і III триместрами.

Крім релаксину, в яєчнику утворюються **інгібін і активін**, які беруть участь у регуляції секреції ФСГ і модулюють секрецію стероїдних гормонів клітинами яєчника.

Андрогени в жінок секретуються клітинами строми яєчників, головним чином у вигляді **андростендіону**, причому в надниркових залозах його утворюється в 3 рази більше, ніж в яєчниках. Андростендіон у периферичних тканинах конвертується в тестостерон. В яєчниках утворюється в незначних кількостях також **тестостерон, дигідротестостерон, дегідроепіандростерон**. Приблизно 1/4 тестостерону, який секретується в організмі жінки, утворюється в **яєчниках**. Решта його кількості секретується **наднирковими залозами** або утворюється в тканинах на периферії шляхом конверсії із андростендіону. У зв'язку із цим втрата вторинного оволосіння в жінок є індикатором надниркової, а не яєчкової недостатності. Підвищення секреції андрогенів яєчниками спостерігається при таких патологічних станах, як **синдром полікістозних яєчників і аренобластома**.

Біологічна дія стероїдів, зокрема статевих, у тканинах-мішенях пов'язана з наявністю в них специфічних рецепторів. Стероїди шляхом дифузії минають мембрану клітини і в цитозолі комплексуються із специфічними рецепторами. Цитоплазматичні рецептори наявні не у всіх, а лише в клітинах тканин, чутливих до даного виду гормону. Рецепторно-стероїдний комплекс, утворення якого залежить від декількох чинників, включаючи температуру, переміщається в ядро, де на хроматині є спеціальні ділянки, що зв'язують ці комплекси. Остання взаємодія веде до синтезу великої кількості специфічних РНК і відповідних білків, росту й розвитку відповідних органів і тканин (молочні залози, матка тощо.).

Кількість молекул рецепторів для різних стероїдних гормонів коливається від 5000 до 20 000 на клітину. Рецептори до естрогену пов'язують багато при-

родних і синтетичних естрогенних стероїдів з однаковою афінністю. Рецептори до естрогену і прогестерону являють собою дві субодиниці, кожна з яких зв'язує молекулу гормону. Кожна з таких субодиниць А і В взаємодіє з хроматином та забезпечує подальшу активацію специфічних генів і РНК-полімераз.

Біологічна дія гормону пов'язана не тільки з кількісними коливаннями його в сироватці крові, але і із станом рецепторної ланки, причому кількість рецепторів схильна до значних коливань. Експериментальні дослідження показали, що в новонароджених щурів тканини-мішені містять незначну кількість рецепторів до естрогену. На 10-й день життя кількість рецепторів зростає, і після цього терміну введення екзогенного естрогену викликає їх збільшення. Естроген стимулює утворення рецепторів не тільки до естрогену, але й до прогестерону. Кількість рецепторів не тільки залежить від рівня циркулюючого в крові гормону, але й перебуває під генетичним контролем. Так, повна відсутність рецепторів до андрогенів спостерігається при **синдромі тесткулярної фемінізації**.

При деяких станах, що характеризуються резистентністю до андрогенів, наявне нормальне комплексування андрогенів із цитозольним рецептором, але зв'язування гормонорецепторного комплексу на хроматині ядра порушене. Дія різних антигормонів пов'язана із здатністю цих речовин взаємодіяти із специфічним рецептором. Так, синтетичні антиестрогени (нафоксидин і тамоксифен) зв'язуються із цитоплазматичним рецептором, і такий рецепторно-гормональний комплекс, переміщуючись у ядро, зв'язується з хроматином на більш тривалий час (дні та тижні), ніж при комплексуванні з естрадіолом.

6.2.1. Гормональна регуляція менструального циклу

Секреція естрогену і прогестерону перебуває під контролем гонадотропних гормонів. Вже на найбільш ранніх стадіях розвитку фолікул залежить від стимулюючого впливу ФСГ. Гонадотропіни стимулюють дозрівання, розрив фолікула і його трансформацію в жовте тіло. Утворення естрогену стимулюється переважно ФСГ, однак при цьому необхідний певний фоновий рівень секреції ЛГ, без чого ФСГ є малоактивним. Функція жовтого тіла перебуває переважно під впливом ЛГ.

Секреція гонадотропних гормонів перебуває під контролем не тільки ЦНС і гіпоталамуса. Статеві гормони за допомогою позитивного або негативного зворотного зв'язку також беруть важливу участь у регуляції секреції гонадотропнів.

Існують **3 типи секреції гонадотропнів**: тонічний, циклічний і епізодичний, або пульсуючий. **Тонічна**, або базальна, секреція гонадотропнів

регулюється за допомогою негативного зворотного зв'язку, а **циклічна** – за механізмом позитивного зворотного зв'язку за участю естрогену. **Пульсуюча** секреція зумовлена активністю гіпоталамуса і вивільненням гонадоліберину.

Розвиток фолікула в першій половині циклу здійснюється завдяки тонічній секреції ФСГ і ЛГ. Підвищення секреції естрадіолу призводить до гальмування утворення ФСГ. Розвиток фолікула залежить від кількості рецепторів до ФСГ у клітинах гранульозної зони, причому синтез цих рецепторів, у свою чергу, стимулюється естрогеном. ФСГ призводить до синтезу в певному фолікулі естрогену, який, збільшуючи кількість рецепторів до ФСГ, сприяє накопиченню ФСГ (шляхом зв'язування з його рецепторами), подальшому дозріванню фолікула і збільшенню секреції естрадіолу. Інші фолікули в цей час піддаються атрезії.

Концентрація естрадіолу в крові досягає максимуму в передовуляторний період, що призводить до вивільнення великої кількості гонадоліберину й подальшого піку вивільнення ЛГ і ФСГ. Передовуляторне підвищення ЛГ і ФСГ стимулює розрив граафівого міхура й овуляцію.

Гранульозоклітинна тканина, що залишилася, гіпертрофується і гіперплазується, перетворюючись на жовте тіло, яке починає секретувати прогестерон. Ця фаза, тривалість якої становить 13 ± 1 день, носить назву **лютеїнової**. Рівень прогестерону збільшується у 10-20 разів порівняно з фолікулярною фазою і досягає максимуму на 20-25-й день циклу. Якщо не відбулося запліднення яйцеклітини, секреція прогестерону різко зменшується за 1-2 дні до початку менструації. Під час менструації спостерігається подальше зниження рівня прогестерону та естрадіолу в крові, що призводить до стимуляції секреції ФСГ і ЛГ та початку нового циклу.

Підвищення рівня ФСГ стимулює розвиток відразу декількох первинних фолікулів (10-15), але за допомогою внутрішньоаяєчничкового саморегульованого механізму настає дозрівання лише одного й одночасна атрезія інших фолікулів. У тому випадку, якщо передовуляторне підвищення естрадіолу не призводить до вивільнення гонадоліберину і подальшої секреції ЛГ і ФСГ, відбувається так званий **ановуляторний цикл**. Слід зазначити, що одночасно із секрецією естрадіолу збільшується утворення 17α -гідроксипрогестерону клітинами внутрішнього шару граафівого міхура, яка разом із естрадіолом сприяє циклічній секреції гонадотропінів.

Під впливом естрогену у фолікулярній фазі циклу в ендометрії відбуваються проліферативні процеси (**фаза проліферації**) – розростання залоз, стромы і судин, які поступово заповнюють функціональний шар ендометрія, що потім відторгнеться.

У другій (*лютеїновій*) фазі циклу під впливом прогестерону в ендометрії розвиваються секреторні процеси (*фаза секреції*), які характеризуються тим, що залози ендометрія починають виробляти секрет, що містить мукоїд, глікоген, які необхідні для імплантації заплідненого яйця. У цей період під впливом високого рівня прогестерону підвищується базальна температура тіла. У разі відсутності заплідненої яйцеклітини настає менструація, яка триває 3-7 днів.

Дозрівання фолікула і його трансформація в жовте тіло здійснюються не тільки під впливом ФСГ і ЛГ. Нормальна реакція яєчників на ФСГ і ЛГ відбувається за наявності певної секреції катехоламінів й утворення простагландинів F і E.

Яєчники, таким чином, *секретують 3 класи стероїдів*: естрогени, андрогени і прогестини. Фолікул яєчника є місцем утворення також гормонів андрогенів, які продукуються клітинами theca interna, що експресують 17 α -гідроксилазу цитохрому P450. Цей фермент необхідний для конверсії прегненолону в 17 α -гідроксипрегненолон і дегідроепіандростерон та для конверсії прогестерону в 17 α -гідроксипрогестерон.

У клітинах зернистої оболонки (*клітини гранульозного шару*) відбувається експресія ферменту – ароматази цитохрому P450, яка необхідна для конверсії андрогенів, що утворюються, в естроген. У клітинах внутрішньої і зернистої оболонки експресуються два ферменти: 1) фермент 20,22-десмолаза, що бере участь у відщепленні бокового ланцюга в молекулі холестерину і конверсії її в прегненолон; 2) фермент 3 β -гідроксистероїдна дегідрогеназа, необхідна для конверсії прегненолону в прогестерон і дегідроепіандростерону в андростендіон. Гонадотропіни (ФСГ і ЛГ) регулюють секрецію всіх яєчникових стероїдів протягом менструального циклу.

6.3. Вроджені порушення статевого диференціювання

Причини порушення статевого диференціювання

А. Причини порушень генетичної статі:

1. Зміни числа чи структури статевих хромосом. Наприклад, класичні варіанти синдрому Клайнфельтера (каріотип 47, XXУ) і синдрому Шерешевського – Тернера (каріотип 45, X), зумовлені нерозбіжністю статевих хромосом у мейозі при гаметогенезі. Синдром Шерешевського – Тернера також може бути зумовлений делецією однієї з X-хромосом (наприклад, 46, X [delXp-]).

2. Мозаїцизм за статевими хромосомами (XX/XУ). Такий мозаїцизм виявляється в третини хворих з істинним гермафродитизмом (овотестикулярним ПСР).

3. Точкові мутації генів на хромосомах (наприклад, мутації гена SRY на Y-хромосомі).

Б. Порушення гонадної статі:

1. Диференціювання статевих залоз праворуч і ліворуч відбувається незалежно. Тому їхня гістологічна будова може відрізнитися. **В одному статевому тяжі можуть одночасно формуватися різні статеві залози.** Наприклад, справжні гермафродити мають з обох боків яєчко та яєчник у вигляді єдиного утворення (овотестис), або з одного боку розташовується яєчко, але з іншого – яєчник.

2. У нормі розвиток яєчок визначається геном SRY, локалізованим на Y-хромосомі. Однак цей ген виявляють у деяких хворих із гонадною і фенотиповою чоловічою статтю, що не мають Y-хромосоми. Імовірно, у таких випадках ген SRY переноситься на X-хромосому або на автосому в результаті транслокації. Яєчка можуть формуватися і у хворих із каріотипом 46, XX, які не мають гена SRY. Припускають, що в таких хворих є мутантні гени, що спрямовують диференціювання статевих тяжів в яєчка, а не в яєчники.

3. На етапі міграції первинних статевих клітин у статеві тяжі можуть виникати такі аномалії:

- **Каріотипи первинних статевих клітин та соматичних клітин статевих тяжів не збігаються** (наприклад, клітина 46, XX мігрує в статевий тяж, утворений клітинами 46, XУ). Первинні статеві клітини зазвичай гинуть, і формується «стерильне» яєчко, що не містить статевих клітин. Однак у деяких хворих за певних умов первинні статеві клітини виживають. Тоді яєчко містить тільки статеві клітини з каріотипом 46, XX.
- Можливий **зворотний варіант**. Первинні статеві клітини 46, XУ можуть індукувати гени, що спрямовують диференціювання соматичних клітин 46, XX у статевих тяжях шляхом формування яєчка.

4. На відміну від яєчка, яєчники можуть дедиференціюватися та перетворюватися в сполучнотканинні тяжкоподібні утворення. **Можливі причини порушень диференціювання яєчників:**

- З оогоніїв не утворюються ооцити I порядку.
- Ооцити I порядку не здатні до мейотичного поділу (наприклад, при анеупloidії або хромосомних абераціях). Імовірно, саме так розвиваються важкі гонади в дівчаток із синдромом Шерешевського – Тернера (каріотипи 45, X або 46, X [delXp-]).

- Навколо ооцитів не формуються фолікули. Таким чином, для розвитку яєчника потрібна не тільки наявність нормальних X-хромосом у клітинах статевих тяжів, а й нормальних ооцитів I порядку.

В. Розвиток статевих проток

1. **Тестостерон не дифундує на протилежний бік зародка і тому діє лише на ближню до яєчка вольфову протоку.** Якщо ж поруч із вольфовою протокою знаходиться яєчник або якщо яєчко не секретує тестостерон, ця протока дегенерує.

2. Якщо **продукція чи дія фактора регресії** мюллерових протоків або мюллерової інгібуючої субстанції **порушені**, або якщо поряд із мюллеровою протокою знаходиться яєчник, то із цієї протоки формуються маткова труба, половина тіла матки (яка пізніше зростається з протилежною половиною) і верхні дві третини вагіни. Яєчники не беруть участі в диференціюванні мюллерових проток, тому при дисгенезії яєчників формування похідних цих проток не порушується.

Г. Розвиток зовнішніх статевих органів:

1. На 3-8-му тижні гестації формується клоакальна мембрана, що перекидає задню кишку, утворюється непарний статевий горбок, дві статеві складки. Клоакальна мембрана поділяється на сечостатеву та задньопрхідну мембрани, а до 8-го тижня перетворюється на сечостатеву борозенку спереду і задній прохідно-прямокишковий канал ззаду. Усі ці події відбуваються до формування статевих залоз і не регулюються гормонами. Порушення розвитку на цьому етапі призводять до атрезії заднього проходу, екстрофії сечового міхура або формування вродженої клоаки, транспозиції статевого члена та мошонки (коли статевий горбок формується каудальніше статевих складок), а також агенезії статевого члена. Такі аномалії зазвичай зумовлені порушеннями ранніх етапів ембріогенезу, а не порушеннями генетичної та гонадної статі або секреції статевих гормонів. Відмінності чоловічих і жіночих зовнішніх статевих органів з'являються після 8-го тижня ембріогенезу:

- Процес формування губчастої частини сечівника (з 8-го тижня до 4-го місяця гестації) та мошонки порушується при **недостатності тестостерону і дигідротестостерону або надлишку антагоністів андрогенів** (прогестерону).
- У плода жіночої статі рівні тестостерону в крові в нормі дуже низькі. Тому індіферентні зовнішні статеві органи, що сформувалися до 8-го тижня ембріогенезу, надалі піддаються лише незначним змінам. **Надлишок андрогенів на різних термінах ембріогенезу** призводить до різних аномалій: до 14-го тижня він викликає гіпертрофію клітора,

збільшення великих статевих губ та їх зрощення (тоді вони нагадують мошонку) й атрезію вагіни; після 14-го тижня – тільки гіпертрофію клітора.

6.3.1. Агенезія гонад

Агенезія гонад – відсутність гонад, яка може бути зумовлена відсутністю однієї із статевих хромосом або порушенням їх структури внаслідок впливу ембріотоксичних факторів (іонізуюче випромінювання, інтоксикація під час міграції гоноцитів до первинної нирки при нормальному каріотипі). Оскільки гонада не формується, замість неї утворюється сполучнотканинний тяж.

Клінічні прояви

Індивіди з каріотипом 46, XY, у яких відсутні або є лише рудиментарні яєчка, але на якомусь етапі внутрішньоутробного життя з'являються безперечні ознаки ендокринної дисфункції цих залоз (наприклад, обов'язкова регресія мюллерової протоки і секреція тестостерону), можуть мати різний фенотип. Ця патологія трапляється досить рідко зустрічається, порушення слід *відрізнити від чистої дисгенезії гонад, при якій немає ознак, що вказують на функціонування гонад у процесі ембріонального розвитку*. Клінічно синдром проявляється по-різному – повною відсутністю вірилізації, неповною вірилізацією зовнішніх статевих органів різного ступеня або нормальним чоловічим фенотипом, за винятком двосторонньої анорхії.

Пропорції тіла – егнухоподібні: короткий тулуб при відносно довгих кінцівках.

Найчистіша форма патології – це особи з жіночим фенотипом і каріотипом 46, XY. У них немає тестикул, виражений статевий інфантилізм і відсутні як похідні мюллерових протоків, так і акцесорні органи чоловічої репродуктивної системи. Такі хворі відрізняються від осіб із 46, XY-формою чистої дисгенезії гонад тим, що в них не вдається виявити ніяких залишків гонад: ні гонадальних тяжів, ні похідних мюллерових протоків. Тестикулярна недостатність повинна виникати на етапі між початком виникнення речовини, що інгібує мюллерові протоки, і секрецією тестостерону, а отже, вже після розвитку сім'яних каналців, але перед початком функціонування клітин Лейдїга.

В інших хворих клінічна картина свідчить про **більш пізні прояви тестикулярної недостатності** в процесі внутрішньоутробного розвитку, і у них можуть виникати труднощі при виборі статі. У деяких випадках недостатність регресії мюллерових протоків може бути виражена сильніше, ніж недостатність секреції тестостерону, але повного розвитку мюллерових структур не

відбувається ніколи. В осіб із більш значною вірилізацією зовнішні статеві органи мають чоловічий фенотип, але можуть одночасно бути наявними і рудиментарні яйцеводи, і сім'явивідні протоки.

Виділяють також **синдром двосторонньої анорхії** в осіб із чоловічим фенотипом. При цьому у хворих відсутні мюллерові структури і гонади, але система вольфових протоків і зовнішні статеві органи розвинені за чоловічим типом. Наявність мікропеніса означає, що недостатність опосередкованого андрогенами зростання статевого члена виникає на пізніх стадіях ембріогенезу, вже після завершення анатомічного формування чоловічої уретри. Після очікуваного часу статевого дозрівання в одних хворих розвивається постійна гінекомастія, в інших – ні.

Патогенез

Патогенез хвороби нез'ясований. Регресія яєчок могла б визначатися мутантним геном, тератогеном або травмою. Описано множинні випадки агонадизму в однієї і тій самій сім'ї, причому в одних хворих порушення було однобічним, а в інших – двобічним. Кількісна динаміка секреції статевих стероїдів вивчена недостатньо. У двох хворих із жіночим фенотипом і первинною аменореєю, статевим інфантилізмом та відсутністю внутрішніх статевих органів кінетика андрогенів і естрогенів була подібна до такої при дисгенезії гонад; швидкість продукції естрогенів була низькою, секрецію тестостерону взагалі не вдалося виявити, що підтверджує функціональну, а не тільки анатомічну відсутність яєчок. В одного хворого з чоловічим фенотипом і двобічною анорхією продукція тестостерону та естрогенів здійснювалася лише за рахунок їх периферичного утворення з андростендіону плазми. Однак у деяких хворих, у яких при лапаротомії не вдалося виявити яєчка, рівень тестостерону в крові перевищував такий у кастрованих індивідів; імовірно, гормон продукувався залишками яєчок.

Лікування

Осіб із статевим інфантилізмом і жіночим фенотипом слід лікувати так само, як хворих із дисгенезією гонад, а отже, їм необхідно вводити **естрогени** в кількості, здатній викликати розвиток молочних залоз і характерні для жінки соматичні зміни. У разі будь-яких проявів супутньої агенезії вагіни показані **хірургічні або консервативні методи**. Подібно до цього, особам із чоловічим фенотипом і анорхією слід вводити **андрогени** в кількості, яка мог-

ла б забезпечити розвиток нормальних чоловічих вторинних статевих ознак. Хворим із неповною вірилізацією або амбісексуальним розвитком зовнішніх статевих органів потрібен індивідуальний підхід до вирішення питання про необхідність хірургічного лікування, крім гормонального лікування в термін очікуваного статевого дозрівання.

6.3.2. Синдром Шерешевського – Тернера

Синдром Шерешевського – Тернера – агенезія гонад (або їхня дисгенезія) та соматичні вади розвитку. Каріотип зазвичай, мозаїчний. Є лінія з каріотипом 45, XO, інша – з каріотипом 46, XX або 46, XY. Можливий мозаїцизм 45, XO/46, XX/47, XXX.

Клінічні прояви

Дисгенезії гонад характеризуються *первинною аменореєю, статевим інфантилізмом, низькорослістю, множинними вродженими аномаліями і наявністю гонадальних тяжів з обох боків* у фенотипових жінок із будь-яким дефектом X-хромосоми.

Цей стан слід відрізнити:

1) від змішаної дисгенезії гонад, при якій з одного боку є яєчко, а з іншого – гонадальний тяж;

2) від чистої дисгенезії гонад: у цьому випадку гонадальні тяжі з обох боків мають місце в осіб із нормальним каріотипом 46, XX або 46, XY, нормальним зростом і первинною аменореєю;

3) синдрому Нунан – автосомно-домінантного порушення в чоловіків і жінок, що характеризується складчатою шкірою на шії, низькорослістю, вродженими вадами серця, вальгусною деформацією передпліч та іншими вродженими дефектами, незважаючи на нормальні каріотип і гонади. Частота дисгенезії гонад – 1:2500 новонароджених дівчаток. Діагноз встановлюють або відразу після народження за супутніми вродженими вадами або, що частіше, в пубертатному віці, коли вроджені аномалії супроводжує аменорея.

Дисгенезія гонад – найпоширеніша причина **первинної аменореї** (близько 30%). Хворі **не досягають статевого дозрівання**, зовнішні геніталії жіночого типу, але недорозвинені, так само як і молочні залози (у тому випадку, якщо хвора не лікувалася естрогенами). Внутрішні геніталії представлені інфантильними матковими трубами і маткою; у широких зв'язках з обох боків наявні гонадальні тяжі. У процесі ембріогенезу транзиторно

з'являються примордіальні зародкові клітини, але вони зникають у результаті прискореної атрезії. До віку очікуваного статевого дозрівання ці тяжі вже не містять помітних фолікулів і яйцеклітин; у них наявна фіброзна тканина, що не відрізняється від нормальної строми яєчників. Супутні соматичні аномалії зачіпають в основному **скелет і сполучну тканину**. У дитячому віці хворобу діагностують за наявністю лімфатичного набряку кистей і стоп, складчастості шиї, низької лінії оволосіння, надлишкових шкірних складок на потилиці, щито-подібної грудної клітки з широко розставленими сосками і малої маси тіла при народженні. Крім того, у хворих **характерне обличчя** з маленькою щелепою, епікантус, низько розташовані або деформовані вуха, риби́ячий рот і птоз. У 50% випадків відзначають вкорочення IV п'ясткових кісток, а в 10-20% – коарктацію аорти. Зріст у дорослих хворих рідко перевищує 150 см. Супутні порушення включають вади розвитку нирок, пігментовані родимі плями, гіпоплазію нігтів, схильність до кетозу, втрату слуху, незрозумілу гіпертензію та автоімунні порушення. Близько 20% хворих страждають на гіпотиреоз.

Патогенез

Приблизно в 50% хворих виявляють каріотип 45, X, у 25% – мозаїцизм без структурних порушень (46, XX/45, X), а в інших – структурні порушення X-хромосоми з мозаїцизмом або без нього. Варіант 45, X зумовлений втраченою хромосоми в процесі гаметогенезу в будь-якого з батьків або з помилкою мітозу при одному з ранніх ділень заплідненої зиготи.

Низькорослість та інші соматичні зміни є наслідком втрати генетичного матеріалу з короткого плеча X-хромосоми. Гонадальні тяжі утворюються при втраті генетичного матеріалу або з довгого, або короткого плеча X-хромосоми. У хворих із мозаїцизмом або структурними порушеннями X-хромосоми зміни фенотипу займають за тяжкістю проміжне положення між тими, які спостерігаються при варіанті 45, X, і нормою.

У деяких хворих із гіпертрофією клітора, крім X-хромосоми, наявний фрагмент ще якоїсь хромосоми, імовірно – аномальної Y-хромосоми. У рідкісних випадках збалансована X-автосомна транслокація може зумовити сімейну передачу дисгенезії гонад. Раніше для виявлення порушень X-хромосом досліджували статевий хроматин. Статевий хроматин (тільца Барра) у здорових жінок – продукт інактивації однієї з двох X-хромосом; жінок із хромосомним набором, 45, X, подібно нормальним чоловікам, відносили до групи хроматиннегативних. Однак хроматиннегативними є лише близько 50% хворих із дисгенезією гонад (хворі з каріотипом 45, X і найбільш вираженим мозаїциз-

мом та структурними порушеннями). Тому для встановлення діагнозу та ідентифікації хворих з елементами Y-хромосоми й високим ризиком виникнення злоякісних пухлин у гонадальних тяжах необхідний **аналіз каріотипу**.

У період очікуваного статевого дозрівання оволосяння пахв і лобка незначне, молочні залози нерозвинені, менструацій немає. **Вміст ФСГ** у сироватці, підвищений у немовлят, у дитинстві знижується до норми, а у віці 9-10 років зростає до рівня, характерного для кастратів. У цей час **зміст ЛГ** у сироватці також підвищено, а рівень **естрадіолу** в плазмі знижений (менше 10 пг/мл). Приблизно у 2% хворих із варіантом 45, X і у 12% хворих із мозаїцизмом в яєчниках зберігається достатня кількість фолікулів, щоб іноді виникали менструації. До того ж в осіб із мінімальними пошкодженнями іноді можлива вагітність. Однак тривалість дітородного періоду в таких хворих невелика.

Лікування

В очікуваний час статевого дозрівання слід почати **замісну терапію естрогенами**, щоб індукувати розвиток молочних залоз, статевих губ, вагіни, матки і маткових труб. У перший рік лікування **естрадіолом** швидкість росту тіла в довжину і дозрівання кісток приблизно подвоюється, але остаточне зростання хворих рідко досягає очікуваного. Лікування гормоном росту не приносить успіху. У хворих із варіантом 45, X пухлини гонад зустрічаються рідко, але в деяких осіб із мозаїцизмом за Y-хромосомою вони виникають. Тому **гонадальні тяжі слід видаляти** в будь-якому випадку за наявності ознак вірилізації або при виявленні лінії клітин, що містять Y-хромосому.

Для стимуляції росту хворих призначають **соматотропін**, при ознаках гіпотиреозу – **замісну терапію левотироксинам**.

6.3.3. Синдром гермафродитизму

Синдром гермафродитизму – гетерогенна група захворювань із аномальною структурою зовнішніх статевих органів геніталій.

Етіологія:

- порушення біосинтезу стероїдних гормонів в яєчках та надниркових залозах;
- порушення ембріогенезу гонад;
- аномалії органів-мішеней.

Аномалії зовнішніх статевих органів в осіб жіночої статі (каріотип 46,XX) називають *жіночим псевдогермафродитизмом*; в осіб із чоловічим каріотипом (46, XY) – *чоловічим псевдогермафродитизмом*.

Захворювання, що супроводжуються синдромом гермафродитизму:

- справжній (істинний) гермафродитизм;
- синдром дисгенезії гонад;
- синдром дисгенезії яєчок;
- адреногенітальний синдром;
- синдром тестикулярної фемінізації;
- синдром неповної маскулінізації.

Істинний гермафродитизм – це стан, при якому у хворого є і яєчники, і яєчка або гонади з гістологічними особливостями тієї чи іншої статі (**овотестис**).

Підтвердити діагноз можна лише в тому випадку, якщо під час гістологічного дослідження виявлено гонадний епітелій обох типів (виявити тільки струму яєчника без ооцитів недостатньо).

Частота народження синдрому невідома, але в літературі описано понад 400 випадків. Хворих поділяють на три групи: 1) у 20% з обох сторін наявні і тестикулярна, і яєчникова тканина (овотестис); 2) у 40% на одному боці є овотестис, а на іншому – або яєчник, або яєчко; 3) у 40% на одному боці присутні яєчко, а на іншому – яєчник.

Клінічні прояви

Зовнішні статеві органи у хворих перебувають *на різних стадіях переходу від чоловічих до жіночих*. Дві третини досить маскулінізованих хворих (їх близько 60%) виховують як хлопчиків. Однак нормальні чоловічі зовнішні статеві органи мають менше 10% хворих; у більшості відзначають гипоспадію і більш ніж у 50% – неповне зрощення статевих губ у мошонку. У 60% осіб із жіночим фенотипом збільшений клітор, і у більшості є уrogenітальний синус. Диференціація внутрішніх протоків зазвичай відповідає прилеглий гонаді. Хоча в яєчка зазвичай розвинений придаток, сім'явивідна протока повністю формується лише в 30% хворих. Серед осіб з овотестис у 75% є придаток яєчка, у 60% – маткова труба. Матка зазвичай гипоплазована або має один ріг. Яєчники, як правило, займають нормальне положення, але яєчка або овотестис можуть виявлятися на будь-якому рівні вздовж шляху опущення яєчка в ембріогенезі і часто поєднуються з паховою грижою. У 30% хворих тестикулярна тканина локалізується в мошонці або губно-мошоночній складці, у 30% – у паховому каналі, у решти – у порожнині живота.

Період статевого дозрівання характеризується фемінізацією і вірилізацією тієї чи іншої мірою; у 75% хворих з'являється гінекомастія і приблизно в 50% – менструації. В осіб із чоловічим фенотипом менструації проявляються у вигляді циклічної гематурії. Овуляція відбувається приблизно у 25% хворих – частіше, ніж сперматогенез. В осіб із чоловічим фенотипом овуляція може проявлятися болями в яєчках. Описано фертильні індивіди з жіночим фенотипом, у яких були вилучені овотестис, а також «чоловік», який мав двох дітей. Вроджені вади інших систем трапляються рідко.

Патогенез

Приблизно в 60% хворих каріотип 46, XX, у 10% – 46, XY, а в інших – хромосомний мозаїцизм, при якому спостерігається клітинна лінія з Y-хромосомою. Механізм, який визначає такий розвиток гонад, невідомий. Вважають (хоча це і не доведено наявними методами каріотипування), що в даному випадку наявна достатня кількість генетичного матеріалу Y-хромосоми (унаслідок транслокації, нерозходження або мутації), щоб індукувати розвиток тестикулярної тканини. У рідкісних випадках уражаються багато сібсів із каріотипом 46, XX, що зумовлено, імовірно, наявністю автосомно-рецесивного гена або загальною транслокацією. Оскільки в яєчниках понад 25% хворих містяться жовті тіла, можна зробити висновок, що в таких індивідів нормально функціонує жіноча нейроендокринна система. Фемінізація (гінекомастія і менструації) зумовлена секрецією естрадіолу наявної яєчничкової тканини. У маскулінізованих індивідів секреція андрогенів переважає над секрецією естрогенів, і в деяких із них виробляються сперматозоїди.

Лікування

Якщо діагноз встановлено в новонародженого або дитини молодшого віку, вибір статі залежить від анатомічних ознак. У дітей старшого віку і дорослих слід *видаляти гонади та їх внутрішні протоки*, що суперечать переважному фенотипу (і статі виховання), і в необхідних випадках відповідно змінювати зовнішні статеві органи.

Хоча при істинному гермафродитизмі пухлини гонад трапляються рідко, в осіб з XY-клітинною лінією діагностують гонадобластоми. Тому при вирішенні питання про збереження тканини гонад треба враховувати можливість появи в них пухлини.

6.3.4. Крипторхізм

Крипторхізм – стан, коли одне або обидва яєчка не спускаються в мошонку.

Нормальний процес опущення яєчок – це, імовірно, найгірше вивчений аспект чоловічого статевого диференціювання як щодо природи сил, що викликають переміщення яєчок, так і гормональних чинників, що регулюють цей процес.

З анатомічних позицій **опущення яєчок можна розділити на три стадії:**

- 1) трансабдомінальне їх переміщення від місця утворення над нирками до пахового кільця;
- 2) формування отвору в паховому каналі (вагінальний відросток), через який яєчка залишають черевну порожнину;
- 3) проходження яєчок через паховий канал у мошонку.

Весь цей процес займає більше 6-7 міс. вагітності, починаючись приблизно на 6-му тижні і не закінчуючись повністю у деяких здорових хлопчиків навіть до моменту народження. Якщо андрогени і беруть участь у цьому процесі, вони, мабуть, не є єдиними гормонами, які зумовлюють нормальне опущення яєчок. Якщо який-небудь із лічених вище процесів не відбудеться, це може призвести до неопущення одного або обох яєчок (що трапляється в 3% доношених новонароджених хлопчиків і у 30% недоношених плодів чоловічої статі).

Етіологія

- Запропоновано **основні теорії виникнення крипторхізму** – *недостатній інтраабдомінальний тиск і недостатня ендокринна функція яєчок щодо або синтезу тестостерону, або утворення речовини, що інгібує мюллерові протоки*. Дійсно, вроджені вади, що призводять до недостатності інтраабдомінального тиску або розвитку самих яєчок, можуть супроводжуватися крипторхізмом. Як і в разі гипоспадії, відомі причини крипторхізму лежать в основі лише невеликої частини випадків, а причини більшості інших ще належить з'ясувати.
- Низький рівень ЛГ або ФСГ чи зменшення чутливості до них (спостерігається при гестозі, асфіксії плода в недоношених).
- Недостатня андрогенна активність внутрішньоутробного яєчка в результаті генетичних порушень, хромосомної аберації, впливу ембріотоксичних факторів біологічної, хімічної, фізичної природи.

- Механічні причини – вузький паховий канал, недорозвинення сім'яного канатика, вагінального відростка очеревини, гіпоплазія судин, недостатнє кровопостачання яєчка.

Крипторхізм поділяється на **інтраабдомінальний**, **ретрактильний** (періодичне втягування яєчок у паховий канал), **обструктивний** (постійне розташування яєчок у паху) і **високий мошоночний**. У більшості хворих відзначають ретрактильний крипторхізм, при якому в перші 6 тижнів – 3 міс. життя відбувається поступове опущення яєчок, так що в пізньому підлітковому віці патологія зберігається лише в 0,6-0,7% хворих, яким і потрібне штучне зведення тестикул. Після статевого дозрівання неопущене яєчко функціонує погано, але невідомо, до якої міри неопущення є результатом, а до якої – причиною порушення тестикулярної функції.

У разі неопущення яєчка в мошонку і перебування його в черевній порожнині яєчко *деградує* – гинуть сперматогонії, звужується просвіт сім'яних каналців, відбуваються склерозні процеси. Дистрофічні зміни захоплюють і протилежне яєчко. Якщо яєчко знаходиться в черевній порожнині до 7-8-річного віку, то страждає на його *андрогенну функцію* – зменшується виділення тестостерону, дегідротестостерону, збільшується виділення естрогенів. Тривала дистопія яєчка підвищує можливість канцерогенезу.

Лікування

Оптимальними термінами лікування крипторхізму є вік дитини 6-24 місяці. Лікування проводять **хоріонічним гонадотропіном людини**. Його призначають двічі на тиждень протягом 5 тижнів (на першому році життя – 250 ОД, на другому – 500 ОД, віком старше від 7 років – 1000 ОД). У разі неефективності першого курсу, лікування повторюють. Достатнім вважають 3 курси лікування. Якщо медикаментозне лікування неефективне, проводять хірургічне пониження яєчка з фіксацією його в мошонці (*орхіпексія*).

Мають значення два ускладнення крипторхізму: при температурі черевної порожнини сперматогенез не відбувається, і тому, щоб забезпечити можливу фертильність, корекцію процесу необхідно здійснювати як можна раніше. Однак та обставина, що чоловіки, ліковані з приводу як одnobічного, так і двобічного крипторхізму, часто безплідні, свідчить про те, що неопущені яєчка зазвичай є наслідком, а не причиною порушення їх функції. Відзначається також висока частота злоякісного переродження неопущених яєчок, і тому у всіх цих випадках слід було б вдаватися до хірургічного втручання.

6.3.5. Синдром моно- та анорхізму

Синдром монорхізму – це відсутність яєчка з одного боку. У 78% випадків це вроджена патологія. Набутий монорхізм виникає при травмі чи орхіті. Якщо збережене яєчко функціонує нормально, хлопчик розвивається нормально, дорослі чоловіки плідні. При гіпоплазії яєчка затримується статевий розвиток, формуються євнухоїдні пропорції тіла, порушується сперматогенез.

Лікування: призначення андрогенів.

Синдром анорхізму – двостороння відсутність яєчок у гено- та фенотипових хлопчиків. Найчастіше атрофія відбувається після 20 тижнів внутрішньоутробного розвитку, коли уретра вже сформована за чоловічим типом. Відсутність андрогенів призводить до недорозвинення кавернозних тіл статевого члена, мошонки. До пубертатного періоду хлопчики розвиваються задовільно. У пубертаті формується євнухоїдні пропорції тіла, відсутні вторинні статеві ознаки, у дорослих діагностують вторинний гіпергонадотропний гіпогонадизм.

Лікування: при несформованих кавернозних тілах, недорозвитку статевого члена доцільно виховувати дитину як дівчинку з проведенням фемінізації *естрогенами та хірургічною корекцією статі*.

6.3.6. Синдром Клайнфельтера

Синдром Клайнфельтера – захворювання, що виникає внаслідок наявності в чоловічому каріотипі додаткової X-хромосоми.

Патогенез

Класична форма зумовлюється нерозходженням хромосом у мейозі в процесі гематогенезу. Порушена схема нормального сперматогенезу і запліднення. Ефект нерозходження в мейозі або мітозі призводить до формування класичного синдрому Клайнфельтера, синдрому Тернера і мозаїчної форми синдрому Клайнфельтера. Схема не зміниться, якщо порушення будуть відбуватися в процесі оогенезу.

Приблизно в 40% випадків нерозходження в мейозі відбувається при сперматогенезі, а в 60% – при оогенезі. Зі збільшенням віку матері ймовір-

ність нерозходження збільшується. *Мозаїчну форму* відносять за рахунок нерозходження хромосом у мітозі після запліднення яйцеклітини; це нерозходження може мати місце як у 46, ХУ-зиготі, так і в 47, ХХУ-зиготі. Подвійний дефект (нерозходження 11 у мейозі і в мітозі) найчастіше є причиною синдрому і пояснює тим самим, чому його мозаїчна форма діагностується рідше, ніж класична.

Клінічні прояви

Синдром Клайнфельтера характеризується *первинним гіпогонадізмом* (маленькі тверді яєчка), *азооспермією*, *гінекомастією* і *підвищеним рівнем гонадотропінів у плазмі чоловіків із двома або більше Х-хромосомами*. Каріотип – частіше 47, ХХУ (класична форма) або мозаїцизм 46, ХУ/47, ХХУ. Цей синдром являє собою найпоширеніше порушення статевого диференціювання і трапляється з частотою приблизно 1 випадок на 500 чоловіків.

У препубертатном віці у хворих відзначають *маленькі тестикули*, але в іншому вони виглядають нормально. Після статевого дозрівання хвороба проявляється *безпліддям*, *гінекомастією* або іноді недостатньою гідрогенізацією. Постійною ознакою каріотипу 47, ХХУ є *гіалінізація сім'яних каналців і азооспермія*. Яєчка невеликі, щільні, довжиною менше 2 см (завжди менше 3,5 см), що відповідає об'єму 2 мл. Збільшення середнього зростання визначається подовженням нижньої частини тулуба. *Гінекомастія* з'являється зазвичай у підлітковому віці і, як правило, з обох боків; молочні залози болючі і можуть збільшуватися до розмірів, що змінюють фігуру. *Ризик виникнення раку молочних залоз* у 20 разів перевищує такий серед здорових чоловіків (але в 5 разів менше такого в жінок). Від 30 до 50% хворих страждають на *ожиріння і варикозне розширення вен*. Для більшості хворих характерна чоловіча психосексуальна орієнтація, статева функція в них, як у здорових чоловіків.

Часто трапляються *легка психічна відсталість, труднощі в соціальній адаптації, порушення функції ЩЗ, цукровий діабет і захворювання легень*.

За результатами *дослідження хромосомного каріотипу в лейкоцитах периферичної крові* встановлено, що на мозаїчний варіант синдрому страждають близько 10% хворих. Частота цього варіанта, мабуть, занижена, адже хромосомний мозаїцизм може мати місце тільки в тестикулах, а каріотип периферичних лейкоцитів – залишатися нормальним. Мозаїчна форма перебігає зазвичай не настільки важко, як варіант 47, ХХУ, і яєчка можуть зберігати нормальні розміри. Ендокринні порушення також виражені слабше, а гінеко-

мастія і азооспермія трапляються рідше. Більше того хворі з мозаїцизмом іноді можуть зберігати фертильність. У деяких із них через незначні фізичні відхилення від норми можна і не запідозрити правильного діагнозу.

Описано ще близько 30 варіантів каріотипу при синдромі Клайнфельтера як без мозаїцизму (XXY Y, XXX Y і XXXX Y), так і з мозаїцизмом із супутніми структурними порушеннями X-хромосоми або без них. Як правило, чим більший ступінь хромосомних порушень (а при мозаїчній формі – чим більше патологічних клітинних ліній), тим більш важкі клінічні прояви.

Діагностика

Рівень фолікулостимулюючого (ФСГ) і лютеїнізуючого гормону (ЛГ) в плазмі зазвичай підвищений. Через постійний дефект сім'яних канальців рівень ФСГ менше перекривається нормальними показниками і має більше діагностичне значення. **Рівень тестостерону** в плазмі в середньому становить половину нормального, але його коливання перебиваються нормальними. Середній вміст **естрадіолу** в плазмі підвищений. На ранніх етапах захворювання яєчка могли б секретувати великі кількості естрадіолу внаслідок підвищеного рівня ЛГ у плазмі, але зрештою кінців тестикулярна секреція естрадіолу (і тестостерону) знижується. Підвищення вмісту естрадіолу на пізніх стадіях захворювання можна пояснити, імовірно, поєднанням зменшення швидкості його метаболічного кліренсу з прискоренням конверсії тестостерону в естрадіол поза залози. У результаті як на ранніх, так і на пізніх стадіях проявляється той чи інший ступінь недостатньої андрогенізації і надлишкової фемінізації. Фемінізація, включаючи гінекомастію, залежить від відносного або абсолютного переважання естрогенів над андрогенами в крові, і в осіб із меншим вмістом тестостерону та великим вмістом естрадіолу зростає ймовірність розвитку гінекомастії.

Підвищення вмісту гонадотропінів у плазмі **після введення рилізінг-гормону лютеїнізуючого гормону (ЛГРГ)** у постпубертатном віці більш значне, а нормальна інгібуюча дія тестостерону на гіпофізарну секрецію ЛГ (негативний зворотний зв'язок) ослаблена. У хворих із нелікованим синдромом Клайнфельтера може мати місце **«реактивна патологія гіпофіза»** у вигляді збільшення або **деформації турецького сідла**. Це пояснюється, імовірно, хронічним випаданням впливу гонад за механізмом негативного зворотного зв'язку і гіпертрофією гонадотрофів унаслідок їх стимуляції ЛГРГ. Чи виникає в таких випадках справжня аденома, невідомо.

Лікування

Відновити фертильність при синдромі Клайнфельтера неможливо, а єдиним ефективним способом корекції гінекомастії є **хірургічне** видалення тканини молочних залоз. Деяким хворим із недостатньою андрогенізацією допомагає терапія **андрогенами**, але іноді вона призводить до парадоксального посилення гінекомастії, імовірно, за рахунок того, що збільшує доступність субстратів для утворення естрогенів у периферичних тканинах. Андрогени слід застосовувати у формі **тестостерону ципіонату або тестостерону енантату**. При введенні тестостерону рівень ЛГ у плазмі якщо і нормалізується, то лише через кілька місяців.

6.4. Порушення статевого розвитку в хлопчиків та дівчаток

6.4.1. Гіпогонадизм

Гіпогонадизм – патологічний стан, зумовлений зниженням продукції статевих гормонів в яєчках в осіб чоловічої статі та в яєчниках в осіб жіночої статі або резистентністю до статевих гормонів органів-мішеней.

Говорячи про підлітків, гіпогонадизмом називають відсутність появи вторинних статевих ознак у дівчат після 13 років, у хлопчиків – після 14 років.

Клінічна картина гіпогонадизму варіабельна та залежить від багатьох факторів: віку виникнення гіпогонадизму, причин, що призвели до розвитку гіпогонадизму, віку звернення пацієнта. Діагностика гіпогонадизму в дитячому віці утруднена внаслідок фізіологічно зумовленої низької продукції статевих гормонів у дітей. Винятком є випадки, де гіпогонадизм поєднується із затримкою росту чи іншими ендокринними порушеннями.

Класифікація:

Залежно від рівня ураження та часу виникнення гіпогонадизм поділяють на:

I. Первинний гіпогонадизм (гіпергонадотропний) – зумовлений первинним ураженням гонад

1. Вроджені форми:

E22.1 Гіперпролактинемія

E23.0 Гіпопітуїтаризм

E23.1 Медикаментозний гіпопітуїтаризм

E23.3 Дисфункція гіпоталамуса, не класифікована в інших рубриках

E28.3 Первинна яєчникова недостатність

E29.1 Гіпофункція яєчок

E29.8 Інші види дисфункції яєчок

E29.9 Дисфункція яєчок неуточнена

E30.0 Затримка статевого дозрівання

E30.9 Порушення статевого дозрівання неуточнене

E31.0 Автоімунна полігландулярна недостатність

E89.4 Порушення функції яєчників після медичних процедур

E89.5 Гіпофункція яєчок, що виникла після медичних процедур

А. Хромосомні аномалії гонад, що призводять до дисгенезії (с-м Тернера, с-м Клайнфельтера, XX дисгенезія гонад, ХУ дисгенезія гонад, різні форми мозаїцизму)

В. Дефекти ферментів, що беруть участь у біосинтезі стероїдних гормонів: ліпоїдна гіперплазія кори надниркових залоз, дефект 17α -гідроксилази, дефект 17β -гідроксистероїддегідрогенази III типу, дефект $17,20$ -ліази.

С. Резистентність до гонадотропінів: гіпоплазія клітин Лейдига (нечутливість до ЛГ у чоловіків), нечутливість до ФСГ у жінок, псевдогіпопаратиреоз тип 1А (резистентність до ЛГ, ФСГ, унаслідок мутації в гені GNAS)

2. Набуті форми (внаслідок пошкодження або дисфункції гонад):

- перекрут яєчок;
- синдром регресії яєчок;
- анорхізм;
- орхіт;
- передчасне виснаження яєчників;
- травма;
- операції;
- променева терапія;
- хіміотерапія;
- автоімунні захворювання;
- інфекції, що передаються статевим шляхом;
- прийом токсичних препаратів (наркотики, алкоголь тощо);
- прийом медикаментів, що блокують біосинтез статевих гормонів (блокатори стероїдогенезу, блокатори ароматази тощо).

II. Вторинний гіпогонадизм (гіпогонадотропний) – зумовлений порушеннями гіпоталамо-гіпофізарної системи, що призводять до зниження секреції гіпоталамічних та/або гіпофізарних гормонів, котрі стимулюють роботу гонад.

1. Вроджені форми:

А. Ізольовані форми: с-м.Кальманна з аномією/без аносії.

В. У складі дефіциту інших гіпофізарних гормонів: дефект PROP-1, с-м.фертильних євнухів, с-м Паскуалінні.

С. При синдромальних патологіях: с-м Прадера – Віллі, с-м Барде – Бідля, с-м Лоренса – Муна, с-м Рода, с-м Медока

Д. Мозочкові атаксії з гіпогонадизмом (атаксія Фрідрейха, синдром Марінеско – Шегрена, синдром Луї-Барр, синдром Буше – Нойхаузера, атаксія Холмса, синдром Олівера – МакФарлана).

Е. Гіпоплазія надниркових залоз у поєднанні з гіпогонадизмом (дефект DAX-1 гена).

2. Набуті форми (ушкодження гіпоталамо-гіпофізарної ділянки):

- травма;
- операції;
- променева терапія;
- хіміотерапія;
- автоімунні захворювання;
- прийом великих доз або тривалий час опіоїдів, статевих гормонів;
- прийом психотропних препаратів.

III. Транзиторний (симптоматичний) гіпогонадизм:

- Конституційна затримка зростання та статевого розвитку.
- Як ускладнення на тлі несприятливих ендогенних чи екзогенних факторів.

Етіологія та патогенез

Частота народження різних форм гіпогонадизму залежить від патогенезу захворювання: серед вроджених форм гіпогонадизму основна роль відводиться хромосомним та генетичним аномаліям, серед набутих форм – травмам і токсичним впливам, а також пухлинам головного мозку.

Найчастішою причиною розвитку гіпогонадизму як у чоловіків, так і жінок є **хромосомні аномалії**, що призводять до порушення закладки гонад та розвитку їх дисгенезії. Так, серед жінок частота народження синдрому Шерешевського – Тернера, зумовленого аномалією Х-хромосоми, коливається від 1:2000 до 1:5000 новонароджених дівчаток. Серед чоловіків частота синдрому Клайнфельтера, зумовленого наявністю додаткової однієї і більше Х-хромосоми в осіб чоловічої статі, коливається від 1:300 до 1:600 новонароджених хлопчиків. Інші форми вродженого первинного гіпогонадизму, такі як дефекти ферментів, що беруть участь у біосинтезі стероїдних гормонів, та резистентність до гонадотропіну трапляються вкрай рідко. В основному ці форми діагностуються в сім'ях із близьким родинним шлюбом чи ізолятах, тож більшість форм має автосомно-рецесивний характер спадкування.

Поширеність уроджених форм гіпогонадотропного гіпогонадизму коливається від 1:8000-10 000 новонароджених із ізольованими формами до 1:4000-10 000 новонароджених, при поєднаному дефіциті інших тропних гормонів, залежно від популяції. Частота народження гіпогонадотропного гіпогонадизму серед чоловіків у 5 разів вища, ніж у жінок.

Вроджений гіпогонадотропний гіпогонадизм зумовлений порушенням закладки, розвитку гонадотрофів у разі ізольованих форм або двох і більше інших гормонів продукуючих клітин аденогіпофіза (тиреотрофів, соматотрофів, кортикотрофів, лактотрофів), у випадках випадання двох та більше тропних гормонів. Найчастішою причиною дефіциту всіх тропних гормонів є дефект PROP 1 гена.

Наступною за частотою причиною розвитку гіпогондотропного гіпогонадизму є **оперативні втручання в гіпоталамо-гіпофізарній ділянці**.

В останні десятиліття, у зв'язку з покращенням якості лікування та прогнозом виживання пацієнтів з онкологічними захворюваннями, відзначається збільшення частоти набутих форм як первинного, так і вторинного гіпогонадизму серед пацієнтів з онкологічними захворюваннями в анамнезі. Це зумовлено використанням хіміопрепаратів, які мають токсичну дію як на гермінативні клітини, так і на клітини гіпофіза, застосуванням променевої терапії на ділянку гонад, голови або тотальним опроміненням всього тіла.

Рідше трапляється **нормогонадотропний гіпогонадизм**, що характеризується низькою продукцією статевих стероїдів за нормального рівня гонадотропінів. Припускають, що в його основі лежать змішані порушення у репродуктивній системі.

Транзиторний (симптоматичний) гіпогонадизм. Виникає на тлі важкої соматичної патології (при низці захворювань ендокринної системи – синдром Іценка – Кушинга, тиреотоксикоз, пролактинома, соматотропінома, нервова анорексія тощо), порушення функції печінки або нирок чи під дією препаратів (ятрогенний гіпогонадизм).

Клінічна картина

Симптоми гіпогонадизму залежать не тільки від ступеня недостатності статевих гормонів, а й термінів виникнення їхнього дефіциту. Розрізняють **внутрішньоутробні, допубертатні та постпубертатні клінічні прояви гіпогонадизму**.

Внутрішньоутробно гонади хлопчиків і дівчаток мають різну функціональну активність. Тоді як яєчники дівчаток не продукують стероїди, яєчка

в плодів чоловічої статі активно функціонують, синтезуючи АМГ, що призводить до регресії мюллерових каналів та тестостерону, концентрація якого досягає в цей період пубертатних значень. У цей період тестостерон та його активний метаболіт дегідротестостерон відповідають за формування зовнішніх і внутрішніх чоловічих статевих органів. Таким чином, у хлопчиків дефіцит тестостерону у внутрішньоутробний період до 14-го тижня буде призводити до порушення формування статі різного ступеня виразності (гіпоспадія різного ступеня тяжкості, жіноча будова зовнішніх геніталій).

Дефіцит тестостерону, що розвинувся після 14-го тижня ембріонального періоду, буде призводити до недорозвинення зовнішніх статевих органів, часто в поєднанні з крипторхізмом. У дівчаток дефіцит статевих стероїдів у внутрішньоутробному періоді не супроводжується відхиленнями в постнатальному періоді.

У **допубертатному віці** нормальним рівнем статевих гормонів – ЛГ, ФСГ, тестостерону є низько-нульові значення, у зв'язку з чим діагностика гіпогонадізму в цій віковій групі неможлива. Гіпогонадізм у цьому віці може бути запідозрений у хлопчиків за наявності мікропеніса, особливо в поєднанні з крипторхізмом. У такому разі рекомендується повторний огляд дитини та дослідження гормонального статусу при досягненні віку статевого дозрівання.

У **період статевого дозрівання** (з 8 до 13 років у дівчаток, з 9 до 14 років у хлопчиків) гіпогонадізм проявляється відсутністю (або слабкою виразністю) розвитку вторинних статевих ознак: відсутністю або мізерним оволосінням на лобку, відсутністю розвитку молочних залоз у дівчаток, відсутністю збільшення об'єму яєчок та зовнішніх статевих органів у хлопчиків. При вродженому ізольованому гіпогонадотропному гіпогонадізмі та синдром Клайнфельтера часто формуються евнухійні пропорції тіла: високий зріст, довгі кінцівки, укорочений тулуб. При синдромі Нунан та синдромі Тернера характерна виражена затримка росту. При гіпогонадізмі часто відзначається надмірне відкладення підшкірно-жирової клітковини з перерозподілом за геноїдними типом у хлопчиків, так само в хлопчиків із гіпогонадізмом часто трапляється справжня гінекомастія.

Основними симптомами гіпогонадізму в період пубертату є відсутність появи вторинних статевих ознак, убоге лобкове оволосіння і:

- **Дівчатка** – відсутність зростання молочних залоз у віці старше від 13 років,
- **Хлопчики** – об'єм яєчок менше 4 мл у віці старше від 14 років.

Постпубертатні форми гіпогонадізму характеризуються зникненням вторинних статевих ознак у первинно здорових статевозрілих людей: змен-

шенням оволошіння на обличчі та тілі, витонченням волосся на голові, гіпоплазією тестикул та порушенням статевих функцій у чоловіків та порушенням (припиненням) менструального циклу в жінок. У деяких хворих спостерігаються вегетативно-судинні розлади, підвищена стомлюваність.

Обстеження

Детальний сімейний анамнез: етнічна приналежність, ступінь спорідненості батьків (багато дефектів стероїдогенезу мають автосомно-рецесивний характер), схожі симптоми в родичів (виключення спадкових форм гіпогонадизму, синдрому тестикулярної фемінізації), безпліддя в членів сім'ї.

Важливою складовою обстеження є докладний **анамнез життя пацієнта:** перенесені травми, оперативні втручання на ділянку головного мозку. Наявність аносмії, гіпоосмії, дефектів середньої частини обличчя дозволяє припустити **с-м Кальманна**. Онкологічні захворювання в анамнезі із застосуванням високодозових курсів хіміотерапії опромінення, є частою причиною набутого гіпогонадизму. У 30-50% хлопчиків, які перенесли орхіт, розвивається гіпогонадизм у більш старшому віці.

Фізикальний огляд: оцінка стану шкіри – зниження тургору, в'ялість – часто відзначаються при гіпогонадизмі будь-якого генезу, наявність стрій, пігментацій дозволяє запідозрити супутню патологію, що веде до транзитного гіпогонадизму, наявність стигм дисембріогенезу потребує виключення синдромальних патологій, що поєднуються із гіпогонадизмом.

Проведення антропометричних досліджень – вимірювання зросту, пропорцій тіла (включає вимірювання довжини кінцівок, верхнього сегмента, розмаху рук).

Оцінка ступеня розвитку підшкірно-жирової клітковини, характер розподілу. У хлопчиків із гіпогонадизмом часто відзначається наявність істинної гінекомастії. М'язова маса часто знижена.

Важливим та обов'язковим є огляд зовнішніх статевих органів пацієнта:

У хлопчиків:

Наявність гіпоспадії та ступінь її виразності (головчаста, стовбурова, проміжна). Гіпоспадії частіше трапляються при дефектах стероїдогенезу та резистентності до тестостерону, відсутні при центральних формах гіпогонадизму.

Оцінка стану, розміру та положення яєчок щодо мошонки: об'єм яєчок вимірюється за допомогою орхідометра Прадера: препубертатні яєчка: 2-4 мл або 2 см у довжину, перипубертатні яєчка більше 4 мл і більше 2 см

у довжину, розмір ячок у статевозрілого чоловіка 20-30 мл, або 4,5-6,5 см у довжину, 2,8-3,3 см завширшки.

Збільшення розміру ячок є основним маркером початку статевого дозрівання хлопчиків. Через те що до 85% тканина ячка представлена герміногенними клітинами, при гіпогонадізмі ячка будуть зменшені в розмірах. Крипторхізм може бути одним із проявів вторинного гіпогонадізму.

У дівчаток ознаками початку статевого дозрівання є **збільшення молочних залоз**, рівень розвитку яких оцінюється за шкалою Таннера.

Лабораторні дослідження

Каріотипування – за підозри на гіпогонадізм у дітей допубертатного віку (особливо хлопчики з об'ємом ячок менше 1 мл або відсутністю ячок у мошонці, мікропенісом при народженні), за наявності стигм дисембріогенезу. Усім пацієнтам із первинним гіпогонадізмом, за відсутності обтяженого анамнезу (травми, операції, опромінення тощо)

Гормони крові: усі гормональні дослідження повинні проводитися в ранковий час для виключення впливу добових коливань рівня гормонів у крові. Гіпофізарні гормони ЛГ, ФСГ секретуються в пульсуючому режимі 1 раз на 60-90 хв, причому ФСГ циркулює в крові довше, ніж ЛГ, тому одноразове вимірювання ЛГ, ФСГ не завжди відображає справжню картину стану гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи.

При **дослідженні гормонального спектра статевих гормонів** важливо використовувати референсні нормативи для обстежуваної вікової групи в лабораторії, що має достатню чутливість приладів, для визначення низьких значень гормонів у дітей.

Спектр аналізів визначається віком на момент обстеження пацієнта: у період **мініпубертату**: новонароджені хлопчики до 5 місяців життя – ЛГ, ФСГ, тестостерон, АМГ; новонароджені дівчата до 1-1,5 року життя: ЛГ, ФСГ, Е2. У цей період рівень стероїдних та гіпофізарних гормонів у хлопчиків визначається в межах нормально-низьких значень норм для підлітків, у дівчаток рівень гонадотропіну досить високий. При виявленні низьких значень стероїдних та гонадотропних гормонів у цій віковій групі можна запідозрити гіпогонадотропний гіпогонадізм, при виявленні високих значень гонадотропінів, при низьких значеннях статевих стероїдів – гіпергонадотропний гіпогонадізм. Дослідження **АМГ** як маркера наявності нормально функціонуючої тестикулярної тканини в період мініпубертату показано в хлопчиків із підозрою на анорхізм, крипторхізм.

У віці після 5-6 місяців життя в хлопчиків та після 1-1,5 року життя в дівчаток і **до періоду статевого дозрівання** (8 років у дівчаток із 9 років у хлопчиків) рутинне дослідження гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи для виключення гіпогонадізму не показано, тобто в цей період настає так звана «ювенільна пауза», або «фізіологічний гіпогонадізм».

Винятком є деякі форми гіпергонадотропного гіпогонадізму (с-м Тернера, с-м Клайнфельтера), при яких не завжди відбувається фізіологічне зниження гонадотропіну.

У період статевого дозрівання, який у дівчаток може починатися у віковому проміжку від 8 до 13 років і в хлопчиків від 9 до 13,5 років, за відсутності будь-яких показань (травми статевих органів, стигми дисембріогенезу, супутня ендокринна патологія, хіміотерапія, крипторхізм) рутинне дослідження гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі також не показано, адже початок статевого дозрівання та швидкість його розвитку значно варіює серед підлітків. І необґрунтоване дослідження гормонів у цій віковий проміжок може призвести до неправильної інтерпретації результатів та необґрунтованого розширеного обстеження дитини (проведення стимуляційних проб, частий динамічний контроль показників крові тощо). За наявності показань – травми статевих органів, стигми дисембріогенезу, супутня ендокринна патологія, хіміотерапія, крипторхізм, необґрунтований набір ваги, гінекомастія в хлопчиків, у цей період показано дослідження гормонів гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної ділянки з метою виключення гіпергонадотропного гіпогонадізму.

Ушкодження гонад може призводити (але не завжди) до розгальмовування гіпоталамо-гіпофізарної осі та різкого зростання рівня ЛГ і ФСГ. Гіпогонадотропний гіпогонадізм у цій віковій категорії встановити неможливо внаслідок фізіологічної різниці на початку статевого дозрівання в дітей.

6.4.2. Затримка пубертату

Затримка пубертату – відсутність вторинних статевих ознак у дітей, які досягли верхньої межі норми терміну початку статевого дозрівання (14 років для хлопчиків та 13 років для дівчаток).

Клінічними критеріями початку статевого дозрівання є: збільшення молочних залоз у дівчаток та об'єму тестикул >4 мл у хлопчиків. Оцінку збільшення молочних залоз проводять візуально, об'єм ячок вимірюється за допомогою орхідометра Прадера.

Поява аксиллярного та лобкового оволосіння, без збільшення молочних залоз у дівчаток та зростання об'єму яєчок у хлопчиків не є маркером початку істинного статевого дозрівання, але є ознаками продукції андрогенів в основному адреналового походження. Найчастіше збільшення продукції адреналових андрогенів за термінами збігається з початком статевого дозрівання, проте до 20-30% дітей можуть мати ранній початок (з 6-7-річного віку) підвищення синтезу андрогенів надниркових залоз без активації ГГГ-системи.

Після 13-13,5 років у дівчаток та 13,5-14 років у хлопчиків, при низьких базальних значеннях гіпофізарних і статевих гормонів та відсутності ознак початку статевого дозрівання показано **проведення стимуляційних тестів** із метою оцінки стану гіпоталамо-гіпофізарної системи. На сьогодні проводяться такі дослідження: **пролактин, ТТГ, T₄ вільний, ІФР-1**, тому що їх відхилення можуть призводити до транзиторного або симптоматичного гіпогонадізму.

Стимуляційна проба з гонадотропін-рилізинг-гормоном (ГНРГ)

Методика проведення: визначення базальних рівнів ЛГ, ФСГ, використання аналога ЛГРГ короткої дії, з подальшим дослідженням гонадотропінів, ЛГ, ФСГ через 1 годину та 4 години після введення. Використовуваний препарат: Диферелін п/ш 100 мкг.

Інтерпретація: підйом ЛГ вище 10 мед/л дозволяє виключити вторинний гіпогонадізм. При конституційній затримці пубертату, кістковому віці менше 13 років у дівчаток і 14 років у хлопчиків негативна проба з аналогами ЛГРГ потребує повторного проведення проби через 1-2 роки.

Тест із хоріонічним гонадотропіном людини – проводиться в хлопчиків із метою оцінки функціонального стану яєчок. На сьогодні існує кілька протоколів. У нашій країні використовується 3-денний тест із введенням в/м 1500 ОД ХГЛ із наступним дослідженням рівня тестостерону через 24-48 годин після останньої ін'єкції. Інтерпретація: у дітей – підвищення абсолютноного значення тестостерону більше 3,5 нмоль/л дозволяє виключити наявність первинного гіпогонадізму.

Показання для проведення проби: підозра на первинний гіпогонадізм, при низьких показниках ЛГ, ФСГ.

Тест з антагоністами ЛГРГ – із кломіфеном (у підлітковій практиці використовується рідко) 100 мг протягом 7 днів. Інтерпретація: підйом ЛГ, ФСГ на 20-50% після відміни препарату свідчить про інтактність ГГ системи. Показання: підозра на вторинний гіпогонадізм.

Тест із прогестероном (у дівчаток). Щодня протягом 6 днів мікронізований прогестерон 100-200 мг або синтетичні гестагени – 6 днів по

10-20 мг. Інтерпретація: поява кров'янистих виділень через 3-7 днів після прийому свідчить про задовільну насиченість організму естрогенами.

Аналіз сперми (спермограма) – доцільно проводити після 18 річного віку. Дослідження еякуляту характеризує стан репродуктивної функції тестикул. Нормальний еякулят свідчить про достатній рівень статевих гормонів в організмі пацієнта. Це найпростіший і найдоступніший метод, що дозволяє побічно судити про гормональний статус статевої системи в чоловіків.

Інструментальні методи обстеження

Ультразвукове дослідження органів малого таза в дівчаток та чоловіків з простатою в хлопчиків – простий, доступний метод оцінки розвитку гонад, виключення наявності патологічних утворень та контролю статевого дозрівання. Рекомендується проведення всім дівчаткам із будь-якими формами гіпогонадізму. Ознаками гіпогонадізму є: гіпоплазія матки, гіпоплазія яєчників із бідно розвиненим фолікулярним апаратом.

Оцінка кісткового віку – найбільш простим та доступним непрямим способом діагностики гіпогонадізму є визначення так званого кісткового віку за допомогою **рентгенологічного методу**. Статеві стероїди (переважно естрогени) впливають на структуру кісткової тканини. Через те що дозрівання скелета залежить від насиченості організму статевими гормонами, то оцінка кісткового віку опосередковано дозволяє оцінити ступінь статевої зрілості організму. Найбільш показовими є ці процеси в кістках променево-зап'ясткового суглоба та кисті. Кістковий вік визначається шляхом зіставлення результатів вивчення рентгенограм кистей.

Денситометрія (за показаннями) – при підозрі на гіпогонадізм рутинно в підлітковому віці не проводиться. Показанням до призначення може бути пізнє звернення пацієнта (16-18 років) для оцінки ступеня зниження кісткової щільності та відповідно ризиків розвитку патологічних переломів (вкрай рідко), а надалі оцінки динаміки ефективності лікування.

МРТ головного мозку (за показаннями) – проводиться при підозрі на гіпогонадотропний гіпогонадізм у поєднанні зі зниженням функції інших тропних гормонів для оцінки стану анатомічних структур гіпоталамуса та передньої частки гіпофіза (ВІІ).

Консультація дитячого гінеколога, андролога.

Диференційна діагностика

Диференційна діагностика гіпогонадізму включає насамперед виключення захворювань, що призводять до транзиторних порушень гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи. Ретельний збір анамнезу, скарги пацієнта, фізикальний огляд дозволяють вже на долабораторному етапі припустити етіологічну причину гіпогонадізму та виключити його симптоматичні форми.

При проведенні лабораторних досліджень у пацієнтів із підозрою на **гіпергонадотропний гіпогонадізм** виявлятимуться високі рівні ЛГ, ФСГ, поєднані зі зниженням рівня статевих стероїдів; у пацієнтів із гіпонадотропним гіпогонадізмом: нормально-низькі рівні ЛГ, ФСГ та низькі рівні статевих стероїдів.

У підлітковому віці найчастіше доводиться проводити диференційну діагностику між гіпонадотропним гіпогонадізмом та **конституційною затримкою зросту і пубертату (КЗЗП)**. Конституційна затримка зросту та статевого розвитку становить до 80% від усіх причин затримки статевого дозрівання. Значно частіше трапляється в хлопчиків, ніж у дівчаток, у відсотковому співвідношенні 8:1. Найчастіше КЗЗП носить спадковий характер, т. зв. спадковий варіант КЗЗП, причому прояви в дітей залежать від того, у кого з батьків спостерігався пізній пубертат. За відсутності обтяженої спадковості говорять про спорадичний варіант.

Може бути **ідіопатичний варіант** затримки пубертату, тобто причина, що призвела до затримки пубертату невідома, **або як прояв впливу супутніх ендогенних або екзогенних факторів**: патологія вагітності, перинатальна травма, низькі зріст та вага при народженні; наявність хронічних захворювань ШКТ, що особливо супроводжуються порушенням всмоктування або мальабсорбцією, бронхолегеневої патології, вади розвитку органів серцево-судинної системи, нирок, системних захворювань, захворювань імунної системи; декомпенсація ендокринних захворювань – гіпотиреоз, хронічна надниркова недостатність, гіперпролактинемія, цукровий діабет, гіпоталамо-гіпофізарна дисфункція; наявність тривалої терапії глюкокортикоїдами (як в анамнезі, так і на момент звернення пацієнта), особливо при використанні супрафізіологічних доз (лікування системних захворювань, у складі хіміотерапії, тривалому використанні неадекватних доз при лікуванні хронічної надниркової недостатності); неадекватне надходження енергетичних речовин (нервова анорексія) або **незбалансоване харчування**; виражені енерговитрати: **надлишкові фізичні навантаження під час занять спортом; несприятлива соціальна обстановка: хронічний стрес, алкоголізм у сім'ї та ін.**

До цього часу чітких критеріїв диференційної діагностики між гіпогонадотропним гіпогонадизмом та КЗЗП до 17-18 років немає. Використовувані наразі діагностичні тести для оцінки ступеня дозрівання ГГГ-системи (тест з аналогами ГнРГ) дозволяють виключити гіпогонадотропний гіпогонадизм у разі адекватного підвищення гонадотропінів під час проведення тесту, однак негативний тест не є діагностичним критерієм для підтвердження діагнозу гіпогонадотропного гіпогонадизму до 17-18-річного віку. Якщо тест залишається негативним після 17-18 років, то з великою ймовірністю має місце гіпогонадотропний гіпогонадизм.

Також *на користь КЗЗП може свідчити*: поєднання обтяженого сімейного анамнезу (наявність у найближчих родичів пізнього пубертату), відставання в зрості від однолітків з 9-11-річного віку, відставання кісткового віку на 1,5-3 роки від паспортного.

Лікування гіпогонадизму

Загальні принципи:

Якщо гіпогонадизм є проявом іншої ендокринної патології, необхідно проводити лікування основного захворювання (пролактинома, гіпотиреоз, тиреотоксикоз, хвороба Іценка – Кушинга та ін.). Додаткового призначення статевих гормонів такі пацієнти не потребують.

Якщо гіпогонадизм є самостійним захворюванням чи симптомом захворювання (пангіпопітуїтаризм та ін.), пацієнти потребують проведення постійної замісної терапії препаратами андрогенів у чоловіків або естроген-прогестагенних препаратів у жінок (первинний, вторинний гіпогонадизм), або препаратами гонадотропінів (вторинний гіпогонадизм), тобто призначення препаратів носить довічний характер.

Мета фармакотерапії гіпогонадизму – повна нормалізація стану, зникнення клінічних симптомів захворювання та відновлення вторинних статевих ознак.

Терміни початку замісної гормональної терапії, при підтверджених формах гіпогонадизму, визначаються індивідуально з урахуванням етнічних, сімейних, психологічних, соціальних аспектів, у середньому в дівчаток терапію починають із 12-13 років, у хлопчиків – з 13-15 років. Починають замісну терапію з **мінімальних доз** із метою імітації швидкості прогресії статевого дозрівання в нормі та попередження передчасного закриття зон зростання, що спостерігається під час використання високих (дорослих) доз статевих стероїдів.

Початок лікування гіпогонадізму в хлопчиків: використовуються пролонговані форми *ефірів тестостерону* для парентерального запровадження (*Сустанон-250, Омнадрен 250*). Початкова доза 50-100 мг із поступовим збільшенням на 50 мг 1 раз на 6-8 міс.

Після досягнення дозування 250 мг 1 раз на 3-4 тижні можливе використання *пролонгованих форм тестостерону з ін'єкцією* 1 раз на 3-4 міс.

Доза лікарського засобу підбирається індивідуально під контролем рівня тестостерону в крові, який на тлі терапії, що проводиться, завжди повинен перебувати в межах нормальних показників (13-33 нмоль/л). Контроль рівня тестостерону в крові проводиться через 3 тижні та після ін'єкції. При недостатньому вмісті тестостерону в крові частоту ін'єкцій збільшують до 1 мл 1 раз на 2 тижні.

Початок лікування гіпогонадізму в дівчаток: ініціацію пубертату в дівчаток проводять препаратами *естрогенів*. Із цієї метою використовуються препарати *кон'югованих естрогенів* та препарати *природних естрогенів: похідні β-естрадіолу, похідні естрадіолу валеріату*. Препарати цієї групи призначають у дозі 1 мг на добу, можливе застосування *трансдермальних естрогенів*, що випускаються у вигляді гелів – *Дивігель*, який наносять 1 раз на добу на шкіру нижньої частини передньої стінки живота.

Через 1 рік монотерапії естрогенами переходять до циклічної замісної терапії *естроген-гестагенними препаратами*. Із цієї метою використовуються препарати, що містять природні естрогени: *Дівіна* і т.ін.

Лікування вторинного гіпогонадізму

При вторинному гіпогонадізмі можливе відновлення фертильності шляхом введення гонадотропінів. Тактика вибору лікування визначається бажанням пацієнта на зараз мати або не мати фертильність. Однак у дитячій практиці частіше дане питання не є актуальним. Останнім часом у літературі обговорюється питання про перевагу початку терапії вторинного гіпогонадізму в хлопчиків із гонадотропінів, тому що цей підхід імітує початок дозрівання клітин Сертолі в період статевого дозрівання та встановлення взаємозв'язку між клітинами Сертолі і Лейдіга, що може дозволити в майбутньому підтримувати сперматогенез без додаткового запровадження ФСГ.

Існує кілька протоколів лікування гонадотропінами:

1. Початок: препарати ФСГ у дозі 75-150 ОД в/м 1 раз на 2-3 дні не менше 6 міс. із подальшим додаванням гонадотропіну хоріонічного 1000-3000 ОД 1 раз на 3-4 дні, тривало.

2. Початок: гонадотропін хоріонічний 1000-3000 ОД 1 раз на 3-4 дні до досягнення рівня тестостерону не менше 12 нмоль/л, з подальшим додаванням препаратів ФСГ у дозі 75-150 ОД в/м 1 раз на 2-3 дні, під контролем АМГ, інгібіну В, спермограми.

3. Початок: відразу ж поєднане використання препаратів ФСГ у дозі 75-150 ОД в/м 1 раз на 2-3 дні та гонадотропіну хоріонічного 1000-3000 ОД 1 раз на 3-4 дні, тривало.

Прогноз

Адекватна замісна терапія, як правило, приводить до покращення самопочуття та зменшення симптоматики гіпогонадізму.

6.4.3. Передчасний статевий розвиток

Передчасним статевим розвитком (ПСР) є поява вторинних статевих ознак у дівчаток до 8 років та в хлопчиків до 9 років.

Епідеміологія

Поширеність передчасного статевого розвитку (ПСР) залежить від нозологічного варіанта, статі та віку. Гонадотропінзалежні форми ПСР трапляються в дівчаток значно частіше, ніж у хлопчиків. За даними світової літератури, поширеність центральних форм ПСР у дівчаток до 2 років становить 0,5 випадку:10 000 дитячого населення, від 2 до 4 років – 0,05:10 000, від 5 до 9 років – 8:10 000. Серед хлопчиків ПСР трапляється рідше незалежно від віку – 0,05:10 000.

Етіологія

В основу класифікації синдрому ПСР покладено патогенетичний принцип, що враховує первинну локалізацію патогенетичного процесу в системі гіпоталамус – гіпофіз – гонади – надниркові залози.

Виділяють **справжні або центральні форми** захворювання, патогенез яких зумовлений передчасною активністю центральної частини гонадостату: гіпоталамо-гіпофізарної системи. Підвищення секреції статевих стероїдів гонадами в такому разі є наслідком стимуляції гонад гонадотропінами.

Помилкові або **периферичні форми ПСР** зумовлені передчасною секрецією статевих гормонів пухлинами статевих залоз або наднирковими залозами, незалежною від секреції гонадотропнів.

У самостійну групу виділяють так звані **гонадотропін-незалежні форми ПСР**, за яких автономна активація діяльності статевих залоз зумовлена генетичними порушеннями.

При всіх перелічених формах захворювання статевий розвиток має всі основні характеристики прогресуючого пубертату: крім появи вторинних статевих ознак, збільшується швидкість росту та кісткового дозрівання, що відображають системний вплив статевих стероїдів на організм дитини.

Клінічні варіанти ПСР, які проявляються даним комплексом ознак, визначаються як **повна форма ПСР**.

Крім цього, виділяються так звані **парціальні (неповні) форми ПСР**, що характеризуються ізольованим розвитком вторинного оволошіння (передчасне пубархе) та ізольованим збільшенням молочних залоз у дівчаток (передчасне телархе).

Класифікація

1. Гонадотропінзалежний ПСР, зумовлений передчасною активацією гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи:

- **гіпоталамічна гамартома** (ектопія гіпоталамічної тканини, спричинена патологією міграції нейронів в ембріональному періоді). Гіпоталамічна гамартома секретує гонадотропін-рилізінг-гормон (Гн-РГ) та активує гіпофізарно-гонадну систему;
- **об'ємні утворення головного мозку** (глиоми та арахноїдальні кісти) хіазмально-селярної ділянки та дна 3 шлуночка;
- **органічне ураження ЦНС;**
- **ідіопатичний ПСР.**

2. Гонадотропін-незалежний передчасний статевий розвиток, зумовлений активацією стероїдсекретуючих елементів гонад без участі гонадотропнів.

У дівчаток:

- синдром МакК'юна – Олбрайта – Брайцева;
- персистуючі фолікулярні кісти.

У хлопчиків:

- ХГЛ-секретуючі пухлини (герміноми);
- тестотоксикоз.

3. Хибний передчасний статевий розвиток, зумовлений автономною секрецією статевих стероїдів наднирковими залозами або пухлиною:

- ізосексуальний ПСР зумовлений секрецією андрогенів у хлопчиків, естрогенів у дівчаток;
- естрогенпродукуючі пухлини яєчників або надниркових залоз у дівчаток;
- андрогенпродукуючі пухлини яєчок або надниркових залоз у хлопчиків;
- вроджена дисфункція кори надниркових залоз, дефіцит 21-гідроксилази або 11 β -гідроксилази;
- гетеросексуальний ПСР зумовлений підвищеною секрецією андрогенів у дівчаток, естрогенів у хлопчиків.

4. Ізольовані форми передчасного статевого розвитку:

- ізольоване передчасне телархе;
- ізольоване передчасне адренархе.

Клінічна картина

Справжній гонадотропінзалежний передчасний статевий розвиток завжди буває повним, тобто у дівчаток після збільшення молочних залоз та прискорення темпів зростання з'явиться статеве оволосіння і настане менархе, а в хлопчиків поряд із збільшенням геніталій та прискоренням зростання відбуватиметься зростання яєчок.

При **хибному статевому розвитку** у хлопчиків з тих чи інших причин відбувається андрогенізація, проте немає стимулюючого впливу ФСГ на гонади, унаслідок чого не відзначається зростання об'єму яєчок. У дівчаток при ізосексуальному хибному статевому розвитку естрогенізація не призводить до настання менархе.

Можливі ментсруалоподібні кровотечі при кістах яєчників або синдромі Мак'юна – Олбрайта – Брайцева, зумовлені різкими коливаннями рівня естрогенів, але які ніколи не бувають циклічними.

Особливості клінічної картини при різних нозологічних формах ПСР

Відмінною рисою **синдрому Мак'юна – Олбрайта – Брайцева** (OMIM 174800) є пігментні плями кольору кави з молоком неправильної форми асиметричної локалізації та фіброзно-кістозна дисплазія кісткової тканини. При даному синдромі можлива наявність іншої ендокринної (тиреотоксикоз, акромегалія, синдром Кушинга) та неендокринної (порушення серцевого ритму, гіперфосфатурична гіпофосфатемія) патології. Причиною цього захворюван-

ня є соматична мутація в гені GNAS1, що кодує альфа-субодиницю G-білка. Останній з'єднує білкові рецептори з аденілатциклазою (зокрема, рецептори ЛГ та ФСГ), що призводить до підвищення цАМФ у клітинах яєчників та продукції естрогенів без стимуляції гонадотропінами.

Тестотоксикоз (OMIM 176410) – захворювання з автосомно-домінантним типом успадкування, яке зумовлено активуючими мутаціями в гені LHCGR, що кодує рецептор ЛГ. Постійна активація рецептора призводить до стимуляції клітин Лейдіга та синтезу тестостерону без ЛГ. Відмінною рисою даної патології є високий рівень тестостерону при знижених рівнях гонадотропінів та при маленькому розмірі яєчок (не більше 6-8 мл), оскільки основний об'єм яєчок становлять структури, зростання яких стимульоване ФСГ.

Гіпоталамічна гамартома (ГГ). Найчастіше виявляється утворення ЦНС у дітей із істинним ПСР до 3 років життя незалежно від статі. Гіпоталамічна гамартома не є пухлиною, а є вродженою ектопією гіпоталамічної тканини. ГГ у 70% випадків викликає ПСР. Крім ПСР, гамартоми гіпоталамічної локалізації можуть супроводжуватися неврологічними та поведінковими аномаліями. Типовим для сесильного типу гамартом є напади насильницького сміху (gelastic seizures). Часто відзначаються емоційна лабільність, агресивність, зниження пам'яті, можливе зниження інтелекту. Супрагіпоталамічний тип локалізації гамартоми може викликати синдром нецукрового діабету.

Гліоми та астроцитоми як причина істинного ПСР трапляються значно рідше. Більшість гліом, що супроводжуються клінікою ПСР, локалізуються в ділянці хіазми і дна 3-го шлуночка або поширюються вздовж зорового тракту. Переважна кількість гліом мають низьку проліферативну активність і являють собою доброякісні пілоїдні астроцитоми, що мають тенденцію до повільного зростання.

Анапластичні астроцитоми (злаякісний варіант гліоми) зтрапляється переважно в дорослих. На МР-знімках гліоми є однорідною масою, подібною за щільністю з речовиною мозку.

Оптичні гліоми невеликих розмірів можуть маніфестувати лише симптомами ПСР, великі розміри пухлини хіазми та дна 3-го шлуночка можуть супроводжуватися явищами нецукрового діабету, СТГ-дефіциту, звуженням полів зору, зниженням гостроти зору та загальнономозковими симптомами, пов'язаними з підвищенням внутрішньочерепного тиску. Досить часто симптоми ПСР, або прискореного пубертату, розвиваються відразу після оперативного видалення або опромінення гліом хіазмально-селярної локалізації.

ХГЛ-секретуючі пухлини. З високою частотою в дитячому віці трапляються ХГЛ-секретуючі гепатобластоми, рідше – медіастинальні тератоми та

тератобластоми, ретроперитоніальні карциноми, хорікарциноми і герміноми гонад.

Для краніальних ХГЛ-секретуючих пухлин найбільш типова локалізація – пінеальна ділянки, рідше – супраселярна цистерна. До 30% гермінативно-клітинних пухлин мають злоякісний характер. Краніальні ХГЛ-секретуючі пухлини характеризуються різноманітною неврологічною симптоматикою. При супраселярній локалізації в неврологічній симптоматиці переважають симптоми підвищення внутрішньочерепного тиску та зорові порушення, пов'язані з ураженням оптичної хіазми. Можливі ендокринні порушення: із високою частотою трапляється нецукровий діабет, рідше – СТГ-дефіцит. При пухлинах, що локалізуються в пінеальній ділянці, характерна неврологічна симптоматика, зумовлена здавленням тенторіуму: ністагм, парез погляду вгору, анізокарія, а також виражені симптоми внутрішньочерепної гіпертензії.

Діагностика

Діагностика ПСР відбувається поетапно. На **першому етапі** необхідно констатувати наявність передчасного статевого розвитку, виділити групу неповних форм, т. зв. ізольоване телархе та адренархе.

На **другому етапі** в пацієнтів із підтвердженням передчасним статевим розвитком необхідно встановити нозологічний варіант із метою визначення тактики лікування.

I етап – підтвердження ПСР

Клінічна діагностика передчасного статевого розвитку ґрунтується на оцінці стадії статевого розвитку за шкалою Таннера.

Оцінка об'єму гонад у хлопчиків: при невідповідності розміру яєчок статевого ступеня розвитку можна говорити про неповну форму ПСР і хибний варіант захворювання.

Оцінка менструальної функції в дівчаток допомагає запідозрити гонадотропінзалежний ПСР при регулярному менструальному циклі.

Для підтвердження передчасного статевого розвитку проводиться:

- **Антропометрія** – перевищення зростання більш ніж 2SD відносного цільового зростання на цей вік є ознакою ПСР.
- **Підрахунок швидкості зростання за попередні 6-12 місяців** – збільшення швидкості зростання більше 2SD за попередній період свідчить на користь ПСР.

- **Оцінка кісткового віку** проводиться на підставі рентгенографії кистей (лівої кисті для правшій) – випередження кісткового віку більш ніж на 2 роки від паспортного підтверджує ПСР.

Додатковими методами обстеження для підтвердження ПСР є:

- **УЗД органів малого таза для дівчаток** – збільшення розмірів матки більше 3,4 см, формування кута між шийкою матки та тілом свідчить на користь ПСР; поява ендометрія (М-ехо) є 100% ознакою ПСР, але чутливість даного критерію невисока (42-87%); збільшення розмірів яєчників більше 1-3 мл свідчить на користь ПСР.

Застосування УЗД органів малого таза може слугувати додатковим методом диференційної діагностики між істинним ПСР та ізольованим телархе. Наявність одиничних фолікулів не дозволяє диференціювати ПСР від ізольованого телархе. Виявлення кіст яєчників допомагає в діагностиці гонадотропін-незалежних форм ПСР (синдром МакК'юна – Олбрайта – Брайцева та фолікулярних кіст яєчників).

- **Гормони крові** – найбільша інформативність у діагностиці гонадотропінзалежного ПСР має **рівень ЛГ**, але тільки при використанні високочутливих методик та наявності в лабораторії допубертатних нормативів. Перевищення ЛГ допубертатних показників свідчить на користь ПСР із високою специфічністю, особливо в хлопчиків, але чутливість даного критерію для дівчаток низька – до 50% здорових дівчаток із другою стадією статевого розвитку мають допубертатний рівень ЛГ.

Визначення **ФСГ** має меншу діагностичну цінність, але **співвідношення ЛГ/ФСГ** допомагає диференціювати швидкопрогресуючі форми ПСР (співвідношення вище) від повільно прогресуючих, що не потребують терапії.

Визначення підвищеного рівня **стероїдів** (тестостерону для хлопчиків, естрадіолу для дівчаток) дозволяє підтвердити діагноз ПСР вже при прогресуванні статевого розвитку і не є інформативним на ранніх стадіях.

II етап – диференційна діагностика нозологічних форм ПСР

1. Стимуляційна проба з гонадотропін-рилізинг-гормоном (ГнРГ) дозволяє диференціювати гонадотропінзалежні форми ПСР від гонадотропін-незалежних і від ізольованого телархе в дівчаток.

Методика проведення проби: визначається базальний рівень ЛГ та ФСГ, вводиться препарат ГнРГ, на тлі стимуляції визначається рівень ЛГ та ФСГ.

Критерії оцінки проби:

- Підвищення ЛГ більше 10 Од/л свідчить на користь гонадотропінзалежного ПСР.
- Відсутність стимуляції ЛГ свідчить на користь гонадотропін-незалежного ПСР.
- Перевищення ФСГ над ЛГ свідчить на користь ізольованого телархе.

2. Гормональний профіль.

У хлопчиків із ПСР обов'язковим є дослідження рівня **17-ОН-П**, **β-ХГЛ** для виключення гермінативно-клітинних пухлин та **ДГЕА/ДГЕА-с** для виключення андрогенпродукуючих пухлин надниркових залоз.

У дівчаток із гетеросексуальним варіантом ПСР (ізольоване адренархе) обов'язковим є визначення **17-ОН-П і ДГЕА/ДГЕАс та андростендіону, ДГЕА-с та тестостерону** для виключення андрогенпродукуючих пухлин яєчників або надниркових залоз.

Інструментальні методи обстеження

- **МРТ головного мозку** проводиться при доведеному гонадотропінзалежному характері ПСР. Обов'язковою вважається МРТ у всіх хлопчиків із ПСР та дівчаток до 6 років. Дівчаткам із дебютом ПСР у проміжку від 6 до 8 років МРТ проводиться за наявності неврологічної симптоматики та ознак гіпопітуїтаризму.
- **УЗД надниркових залоз та/або мошонки** при гонадотропін-незалежному ПСР у хлопчиків.
- **УЗД яєчників та/або надниркових залоз** при гонадотропін-незалежному ПСР у дівчаток.
- **МРТ головного мозку, УЗД печінки, КТ середостіння** проводиться хлопчикам із підвищеним рівнем ХГЛ із метою пошуку гермінативно-клітинних пухлин.

Проба з АКТГ проводиться за наявності передчасної адренархе і дозволяє діагностувати неklasичні форми захворювання.

Молекулярно-генетичні методи дослідження використовуються для підтвердження моногенних форм ПСР (тестотоксикоз).

Диференційна діагностика

Залежно від нозологічного варіанта, що спричинив ПСР, показано додаткове обстеження для запобігання іншим проявам захворювання.

Пацієнтам з об'ємними утвореннями головного мозку, що локалізуються в гіазмально-селярній ділянці, необхідне виключення гіпопітуїтаризму.

Протокол додаткового обстеження дівчаток із синдромом МакК'юна – Олбрайта – Брайцева:

- УЗД щитоподібної залози для виключення вузлового ураження.
- Гормони вільний T_4 , ТТГ для виключення тиреоїдної автономії.
- Гормони крові: СТГ, пролактин, ІФР-1 для виключення акромегалії та гіперпролактинемії.
- ОГТТ із визначенням СТГ (за показаннями – при підвищеному рівні СТГ та/або ІФР-1).
- МРТ головного мозку для виключення аденоми гіпофіза (за показаннями – за відсутності пригнічення СТГ на пробі або при гіперпролактинемії).
- Сцинтиграфія кісток для уточнення поширеності фіброзно-кістозної дисплазії.
- КТ (за показаннями).
- Виключення синдрому Кушинга (АКТГ, кортизол крові та сечі, ДГЕА-с).

Лікування

Терапевтична тактика визначається **етіологічним варіантом ПСР**. Метою лікування ПСР є, з одного боку, перешкода прогресу кісткового віку і, отже, профілактики низькорослості, з іншого боку – перешкода прогресії статевому розвитку, що дозволить адаптувати пацієнтів із психологічної та соціальної точки зору.

Лікування гонадотропінзалежного ПСР

Для лікування всіх варіантів гонадотропінзалежного ПСР існує ефективний засіб – **продлонговані аналоги ГнРГ**, які десенсибілізують гіпофіз до стимулюючого впливу. Ефективність лікування щодо збільшення кінцевого зростання доведено для хлопчиків і дівчаток, молодших від 6 років. У групі дівчаток 6-8 років достовірного прогнозу поліпшення зростання не отримано. Питання призначення терапії в цій групі пацієнтів вирішується індивідуально з урахуванням психологічної складової.

На сьогодні зареєстровані для використання в дітей із ПСР препарати з групи **продлонгованих аналогів ГнРГ: Диферелін 3,75 мг, Люкрин 3,75 мг та Декапептил-депо 3,75 мг**. Усі препарати мають схожу ефективність та безпеку. Препарат призначається в/м 1 раз на 28 днів у дозі 1,875 мг для дітей вагою менше 15 кг та 3,75 мг для дітей із вагою понад 15 кг.

Неодмінною умовою терапії пролонгованими аналогами ГнРГ є безперервність терапії, ведення календаря та дотримання режиму ін'єкцій. Оцінка ефективності проводиться не раніше ніж через 3 місяці від початку лікування, потім кожні 6 міс. Оцінка результату лікування проводиться лише за сукупністю клінічних та лабораторних показників.

Протокол ведення пацієнтів, які отримують терапію пролонгованими аналогами ГнРГ:

- Оцінка статевого розвитку – 1 раз/6 міс.
- Антропометрія – 1 раз/6 міс.
- Рентгенографія кистей – 1 раз/рік, при високих темпах зростання та прогресії статевого розвитку – 1 раз/6 міс.
- Гормони крові: ЛГ, ФСГ, Т або Е2 – 1 раз/6 міс.
- Проба з ГнРГ – через 6 міс. від початку терапії та при прогресії статевого розвитку.
- УЗД органів малого таза в дівчаток – 1 раз/6 міс.

До критеріїв ефективності терапії належать такі параметри:

- Швидкість зростання – до нижньої вікової норми.
- Відсутність прогресії статевого розвитку або регрес вторинних статевих ознак.
- Прогресія кісткового віку не більше ніж на 1 рік за рік (проводиться 1 раз на рік, у разі потреби через 6 міс.).
- Базальний рівень ЛГ та стероїдних гормонів (тестостерон для хлопчиків, естрадіол для дівчаток) може бути критерієм ефективності тільки в тому разі, якщо спочатку визначався підвищений рівень цих гормонів; помірно підвищений рівень ФСГ не є ознакою відсутності ефекту від терапії.
- Через 3-6 місяців від початку терапії в сумнівних випадках проводиться проба з ГнРГ, критерієм ефективності лікування є відсутність викиду ЛГ на пробі більше 4 Од/л.

У разі недостатнього пригнічення рівня гонадотропінів на тлі лікування проводиться корекція терапії. Можливе збільшення дози препарату вдвічі або скорочення інтервалу між ін'єкціями до 21 дня.

На сьогодні не існує чітких критеріїв визначальних термінів скасування терапії. Кожен випадок розглядається індивідуально, враховуючи такі критерії:

- Досягнення пубертатного віку (дівчатка 10-12 років, хлопчики 11-13 років).
- Досягнення кісткового віку (дівчата 12-13 років, хлопчики 14 років).
- Зниження швидкості зростання менше 2 SD для цього кісткового віку.

- Досягнення зростання відповідного кісткового віку (кінцеве прогнозоване зростання, близьке до цільового).
- Психологічна готовність дитини та батьків.

Хірургічне або променеве лікування об'ємних утворень головного мозку в дітей із ПСР проводиться тільки за неврологічними показаннями, що визначаються нейрохірургом.

Гонадотропінзалежний передчасний статевий розвиток добре піддається терапії пролонгованими аналогами ГнРГ незалежно від нозологічного варіанта і не є показанням до хірургічного лікування.

Лікування гонадотропін-незалежного ПСР

Усі варіанти ПСР, зумовлені об'ємними утвореннями надниркових залоз та гонад, лікуються **хірургічним методом**.

Хлопчики з ХГЛ-секретуючими гермінативно-клітинними пухлинами отримують лікування в онкологів за відповідними протоколами.

Для лікування вродженої дисфункції кори надниркових залоз застосовують **глюкокортикоїди**. Необхідно пам'ятати про можливу трансформацію гонадотропін-незалежного ПСР у гонадотропінзалежний при кістковому віці, близькому до пубертатного. Для діагностики цього стану використовується стандартна проба з ГнРГ. При доведеному гонадотропінзалежному характері ПСР можливе застосування пролонгованих аналогів ГнРГ лише з дозволу локального етичного комітету та наявності поінформованої згоди батьків.

Не існує єдиних загальноприйнятих схем терапії гонадотропін-незалежних форм передчасного статевого розвитку (синдром Мак'юна – Олбрайта – Брайцева та тестотоксикоз). На сьогодні в жодного з препаратів у показаннях до призначення немає передчасного статевого розвитку. Проводяться наукові та клінічні дослідження з лікування хлопчиків із тестотоксикозом і дівчаток із синдромом Мак'юна – Олбрайта – Брайцева **інгібіторами ароматази II та III поколінь** (анастрозол, летрозол, ексеместан) у поєднанні з **антиандрогенами** (ципротерон, бікалутамід) у хлопчиків та **антиестрогенами** (тамоксифен, тореміфен, фулвестрант) у дівчаток. Дане лікування проводиться тільки з дозволу етичного комітету за наявності поінформованої згоди батьків та лише в спеціалізованих наукових центрах.

6.5. Клімакс у жінок

Клімакс (клімактерій) – це фізіологічний перехідний період у житті жінки, упродовж якого на тлі вікових змін в організмі домінують інволютивні процеси в репродуктивній системі, що характеризуються зниженням репродуктивної і менструальної функції внаслідок генетично запрограмованого згасання та припинення функціонування яєчників.

Згідно з критеріями STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Workshop), виділяють **4 періоди клімактерію**: період менопаузального переходу, менопауза, перименопауза і постменопауза.

Період менопаузального переходу характеризується варіабельністю менструальних циклів, починається у віці 40-45 років і закінчується з настанням менопаузи. На тлі порушень менструального циклу можуть з'являтися вазомоторні симптоми (ВС) та психоемоційні симптоми дефіциту естрогенів, відзначаються варіабельні рівні фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), естрадіолу (Е2), зниження рівнів прогестерону, інгібіну В і антимюллерового гормону (АМГ).

Менопауза – це остання самостійна менструація в житті жінки, її дата оцінюється ретроспективно через 12 місяців відсутності менструацій.

Менопаузальний синдром – комплекс симптомів, які можуть супроводжувати клімактерій. *Ятрогенна менопауза* – припинення менструальної функції в результаті хірургічного видалення обох яєчників (з видаленням матки або без) або іншого способу припинення функції яєчників (радіоактивне опромінення, хіміотерапія).

Виділяють *передчасну недостатність яєчників* (до 40 років), *ранню менопаузу* (40-45 років), *своєчасну менопаузу* (46–54 роки) і *пізню менопаузу* (від 55 років).

Перименопауза включає період менопаузального переходу від появи перших симптомів та 12 місяців після останньої самостійної менструації.

Постменопауза – період після настання менопаузи до закінчення життя жінки. Розрізняють фази ранньої та пізньої постменопаузи. Фази ранньої постменопаузи, яка для більшості жінок триває протягом 5–8 років, притаманні симптоми клімактеричного синдрому. У фазі пізньої постменопаузи на перший план виходить соматичне старіння жінки, зокрема, кардіоваскулярні захворювання, остеопороз і генітоуринарний менопаузальний синдром. ВС менш виражені, але можуть персистувати протягом тривалого часу.

Етіологія та патогенез

Період менопаузи характеризується поступовим зниженням, а потім і «вимкненням» функції яєчників. Розвинутий унаслідок цього **стан гіпергонадотропного гіпогонадизму** характеризується зміною функції лімбічної системи, порушенням секреції нейрогормонів, розвитком інволютивних та атрофічних процесів у репродуктивних та нерепродуктивних органах-мішенях.

Незважаючи на універсальність ендокринних порушень упродовж репродуктивного старіння, у різних жінок окремі стадії цього процесу можуть відрізнятися за своєю тривалістю та супроводжуватися різними специфічними симптомами (вазомоторними, психоемоційними, вагінальними, сексуальними та ін.) і системними порушеннями: втратою кісткової маси, формуванням несприятливого профілю серцево-судинного ризику внаслідок розвитку вісцерального ожиріння, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, порушеннями толерантності до глюкози тощо.

Більшість симптомів менопаузи безпосередньо пов'язані з **дефіцитом естрогенів** як основних гормонів, що виробляються у фолікулах яєчників. Найчастішими та ранніми проявами менопаузи є **вазомоторні симптоми (ВС)**: припливи жару та гіпергідроз, озноби. На сьогодні ВС розглядаються як частина єдиного патофізіологічного процесу нейроендокринної та судинної дисрегуляції в період клімаксу.

Виникнення вазомоторних симптомів в умовах естрогенного дефіциту пов'язане із центральними механізмами за участю гіпоталамічних KNDу-нейронів, що продукують нейропептиди кіссептин, нейрокінін, динорфін, норадренергічної та серотонінергічної систем, що впливають на терморегуляторні процеси в організмі.

Дефіцит естрогенів призводить до суттєвих **змін кісткового метаболізму** з величезним переважанням кісткової резорбції над процесами її формування. Зменшення з віком абсорбції кальцію в кишечнику, дефіцит вітаміну D та порушення утворення в нирках активного 1,25-дигідроксिवітаміну D₃ сприяє розвитку вторинного гіперпаратиреозу, що також посилює кісткову резорбцію. Всі ці зміни призводять до зниження міцності кісткової тканини, переломів при мінімальному навантаженні на скелет (низькоенергетичні переломи).

Усі структури сечостатевого тракту є естрогензалежними, тому у відповідь на зниження рівня статевих стероїдів у слизовій оболонці піхви, вульви, сечового тракту, сполучної тканини і м'язах малого таза розвиваються **ішемія та атрофічні зміни**. Унаслідок цього з'являються симптоми сухості, свер-

бежу, дискомфортних та іноді болючих відчуттів у вагіні, відбувається різке олужнення вагінального середовища, можуть виникати дисбіотичні процеси в сечостатевому тракті та різні порушення сечовипускання, що формують **генітоуринарний менопаузальний синдром (ГУМС)**.

Клінічна картина

Клінічні ознаки, що виникають у період пери- і постменопаузи через нестачу естрогенів, складаються в **кліматеричний (менопаузальний) синдром**. Встановлено чіткий взаємозв'язок менопаузи та вазомоторних симптомів, порушень сну/безсоння, сухості вагіни, диспареунії, лабільності настрою, депресії і навіть розладів когнітивної функції.

Наявні про зв'язок **сексуальних дисфункцій** із дефіцитом естрогенів наразі неоднозначні.

Вазомоторні симптоми (припливи жару, пітливість, озноби) є найбільш частими проявами періоду пери- і ранньої постменопаузи. Суб'єктивно припливи жару сприймаються як раптове відчуття жару чи тепла, яке виникає у верхній частині тулуба, що часто супроводжується почервонінням шкіри, потовиділенням, іноді серцебиттям. Тривалість припливу в середньому від 3 до 4 хвилин із різними коливаннями (від 30 секунд до 60 хв). Як показують дані досліджень, початок припливів жару часто передує припиненню менструального циклу. Середня тривалість припливів становить 7,4 року, проте останнім часом з'являється все більше даних проспективних досліджень про те, що в значній кількості жінок вони можуть тривати ≥ 10 років.

Найбільш типова скарга пацієток із порушеннями сну – **часті пробудження** (фрагментація сну). Іншими проявами є безсоння, труднощі засинання та ранні пробудження. Нерідко порушення сну поєднуються з вазомоторними симптомами (будучи щодо них первинними або вторинними), а також із підвищеною тривожністю, лабільністю настрою. У виникненні порушень сну в період менопаузи важливу роль відіграють психосоціальні фактори, стрес та супутні захворювання.

Сухість вагіни, свербіж та диспареунія (болючість при статевому акті) є симптомами, пов'язаними із вульвовагінальною атрофією. В основі її розвитку лежить дефіцит статевих гормонів (насамперед естрогенів), що викликає низку інволютивних (атрофічних) процесів в урогенітальному тракті та супроводжується зміною складу мікробіоти. Симптоми атрофії нерідко поєднуються з розладами сечовипускання (полакіурія, ніктурія, цисталгія, імперативними позивами до сечовипускання).

Симптомокомплекс, котрий виникає в жінок на тлі дефіциту естрогенів, що включає фізіологічні та анатомічні зміни у вагіні, уретрі, сечовому міхурі та зовнішніх статевих органах, отримав назву **ГУМС**.

Виникнення **депресії** в період менопаузи, пов'язане з нестачею естрогени в організмі жінки, часто поєднується з вазомоторними симптомами та нічною пітливістю, що призводить порушення сну та безсоння і є результатом порушення регуляції норадренергічної та серотонінергічної систем. Ці ж процеси стосуються порушень когнітивної функції (як правило, зниження концентрації уваги та пам'яті), які більшою мірою спостерігаються в пацієток у період перименопаузи, проте зв'язок когнітивних порушень та дефіциту естрогенів носять більш складний характер. Слід відзначити, що ці прояви нерідко корелюють із вазомоторними симптомами, депресією та тривожними станами в менопаузальних жінок.

За часом появи розладу в пери- та постменопаузі клінічні прояви зазвичай поділяють на **три групи**. **Ранні симптоми** можуть маніфестувати ще на тлі збереженого менструального циклу в період менопаузального переходу або ранній постменопаузі. До них відносять вазомоторні (припливи жару, підвищена пітливість, головний біль, гіпотонія або гіпертонія, озноби, серцебиття) та психоемоційні порушення (дратівливість, сонливість, слабкість, неспокій, депресія, зниження лібідо). У кожній десятій пацієнтки з клімактеричним синдромом спостерігається середньоважкий і важкий його перебіг, причому вираженість клінічних проявів із віком може зберігатися і навіть наростати. Через 2-5 років після настання менопаузи починають прогресувати **середньовиражені симптоми** – уrogenітальні розлади (сухість, печіння у вагіні, прискорене сечовипускання), сексуальна дисфункція, а також косметичні проблеми за рахунок змін шкіри та її придатків.

Група пізніх порушень, що виникають через 5 років менопаузи та більше: високий ризик кардіоваскулярних захворювань та хвороби Альцгеймера. Так, наприклад, у жінок у постменопаузі ризик ішемічної хвороби серця підвищений у 3 рази, а інсульту – у 7 разів. Вкрай негативний вплив інволюційні гормональні зміни надають і мінеральній щільності кісткової тканини. Саме тому є такі поняття, як менопаузальний та постменопаузальний **остеопороз**.

До **загальносоматичних змін** відносять **трофічні розлади** (випадіння і ламкість волосся, ламкість нігтів, поява пігментних плям), порушення жирового обміну, транзиторну гіпертензію, гормональну кардіопатію, безсоння, драгівливість, миготіння іскор перед очима, запаморочення, утруднення дихання, боязкість. Всі ці явища пояснюються **ангіоневрозом** унаслідок зникнення статевих гормонів. **Порушення жирового обміну** нагадує ожиріння,

як при синдромі Іценка – Кушинга, рідше розвивається за адипозогенітальним типом або ліпоматозним. Розвиток ожиріння пов'язують із порушенням водного обміну на основі збільшеного виділення антидіуретичного гормону.

Гормональний дисбаланс у клімактеричному періоді призводить до **алергічних реакцій** на естрогенні гормони, рідше на прогестерон, проявляється нападами астматичного характеру, судинними порушеннями, шкірними реакціями, кон'юнктивітом.

Анамнез

Збір анамнезу та фізикальне обстеження допомагають визначити провідні симптоми менопаузи, скерувати жінку на обстеження, визначити/уточнити тактику ведення пацієнтки. Для уточнення стадій репродуктивного старіння доцільно використовувати *критерії Робочої групи з визначення стадій репродуктивного старіння жінок (STRAW +10)*.

Наступні стани діагностуються **без лабораторних досліджень** у здорових жінок віком старше від 45 років: *перименопауза* – на основі вазомоторних симптомів та нерегулярних менструацій; *менопауза* – у жінок, які не мали менструацій принаймні 12 місяців і при цьому не використовували гормональних контрацептивів, або на основі появи симптомів у жінок, у яких проведена гістеректомія.

Менопаузу слід розглядати як **фактор ризику розвитку ССЗ**, що запускає цілий каскад патологічних змін в організмі жінки, включаючи розвиток артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння за абдомінальним типом, виникнення інсулінорезистентності, збільшення симпатoadреналового тону, порушення ендотеліальної функції, запальні судинні реакції. Базовий ризик ішемічної хвороби серця (ІХС) та інсульту в жінок менопаузального віку варіює залежно від наявності чинників ризику. Визначення ризику ССЗ у жінок середнього віку проводиться згідно із системою таблиці SCORE або з використанням електронного інтерактивного інструменту для прогнозування й управління ризиком інфаркту та інсульту у вигляді електронного калькулятора в модифікації для країн Європи з високим кардіоваскулярним ризиком.

З метою визначення критеріїв для діагностичного пошуку супутньої соматичної патології та подальшого вибору оптимального обсягу обстежень, крім оцінки ризиків ССЗ, доцільно з'ясувати особистий анамнез супутніх захворювань і факторів **ризиків виникнення: раку молочної залози; остеопорозу** (за допомогою онлайн-інструменту, такого як FRAX); **цукрового діабету;**

венозної тромбоемболії; та наявності: сімейного та особистого анамнезу раку ендометрія, яєчників і кишечника (наприклад, синдром Лінча) та абсолютних або відносних протипоказань для призначення менопаузальної гормональної терапії (МГТ).

Фізикальне обстеження

Під час фізикального обстеження важливе значення має визначення ІМТ, окружності талії, виявлення артеріальної гіпертензії, оскільки ожиріння та гіпертонічна хвороба є суттєвими чинниками ризику кардіоваскулярних ускладнень МГТ. Обстеження органів малого таза включає проведення дослідження шийки матки в дзеркалах, бімануальне дослідження.

Лабораторна діагностика

Для діагностики менопаузи використовується **тест на ФСГ**: у жінок віком від 40 до 45 років із симптомами менопаузи, включаючи зміни менструального циклу; у жінок віком до 40 років, у яких підозрюється передчасна недостатність яєчників.

Для діагностики менопаузи в жінок, які використовують комбіновану гормональну контрацепцію або високі дози прогестагенів, не використовується тест на сироватковий ФСГ.

Для діагностики менопаузи в більшості здорових жінок віком старше від 45 років **не потрібно лабораторних гормональних досліджень**.

Перед призначенням **менопаузальної гормональної терапії (МГТ)** необхідне визначення **загального рівня холестерину** як одного з важливих лабораторних маркерів визначення кардіоваскулярного ризику згідно зі шкалою SCORE. За наявності факторів ризику супутньої соматичної патології обсяг обстежень визначається відповідними чинними галузевими стандартами медичної допомоги.

Інструментальні методи обстеження

У жінок із підвищеним ризиком остеопорозу та переломів, згідно з опитувальником FRAX, необхідно проводити **визначення мінеральної щільності кісткової тканини** за допомогою методу подвійної енергетичної рентгєнівської абсорбціометрії (DEXA).

Рекомендується проведення **рентгєнівської мамографії у двох проєкціях** для виявлення патології молочних залоз у жінок віком від 40 до 75 років включно 1 раз на 2 роки; проведення ультразвукового дослідження – за показаннями.

УЗД молочних залоз є основним скринінговим методом для жінок віком до 40 років. Він широко використовується як додатковий метод уточнювальної діагностики в жінок після 40 років.

Перед призначенням МГТ необхідно: провести УЗД органів малого таза з визначенням товщини та структури ендометрія; рекомендоване УЗД із доплерометрією каротидних і стегнових артерій із вимірюванням комплексу інтима-медіа (індивідуально, за наявності факторів ризику) в осіб із низьким та помірним кардіоваскулярним ризиком за шкалою SCORE.

Диференційна діагностика

Причини аменореї в молодих жінок – вагітність, гіперпролактинемія, захворювання ЩЗ, аменорея гіпоталамічного генезу, нервова анорексія, синдром полікістозних яєчників та ін.; поширені причини втоми, зміни настрою – захворювання ЩЗ, залізодефіцитна анемія, цукровий діабет 2-го типу, системні захворювання; причини припливів – захворювання ЩЗ, інфекції, іноді онкологічні захворювання, прийом певних лікарських засобів, а саме: тамоксифену при лікуванні раку молочної залози, деяких лікарських засобів для лікування остеопорозу та деяких антидепресантів.

Немедикаментозне лікування

Слід зосереджувати увагу на здоровому способі життя як частині первинної профілактики, включаючи регулярне фізичне навантаження, споживання кальцію/вітаміну D, відмову від куріння, надмірного споживання алкоголю та кофеїну, підтримання оптимальної ваги й зменшення стресу. Контрольоване дихання, когнітивно-поведінкова терапія, тренування усвідомленості, акупунктура, гіпноз та блокування зірчастих гангліїв можуть бути корисними методами, які слід враховувати при лікуванні вазомотронних симптомів, особливо у випадках, коли МГТ протипоказана.

Менопаузальна гормональна терапія

МГТ необхідно розглядати як частину загальної стратегії, включаючи рекомендації з модифікації способу життя відносно правильного харчування, регулярного фізичного навантаження, припинення куріння й безпечного рівня споживання алкоголю для підтримки здоров'я жінок у період пери- та постменопаузи.

Мета МГТ – частково компенсувати знижену функцію яєчників при дефіциті статевих гормонів, використовуючи оптимальні дози гормональних препаратів, які покращують якість життя та загальний стан пацієнток, забез-

печують профілактику пізніх обмінних порушень. МГТ залишається найбільш ефективною терапією ВС та ГУМС. Інші скарги, пов'язані з менопаузою, наприклад біль у суглобах та м'язах, коливання настрою, порушення сну й стаєва дисфункція (включаючи знижене лібідо), можуть зменшуватись під час застосування МГТ.

Ризики та переваги застосування МГТ відрізняються для жінок у період менопаузального переходу порівняно з жінками старшого віку. Якщо терапія була призначена жінці з менопаузальними симптомами у віці до 60 років або протягом перших 10 років постменопаузи, то *переваги такої терапії значно перевищують ризики*. Жінки, які мають спонтанну або ятрогенну менопаузу у віці молодше 45 років та зокрема, до 40 років, піддаються *високому ризику розвитку серцево-судинних захворювань, остеопорозу і підвищеному ризику афективних розладів та деменції*. МГТ може зменшити симптоми та зберегти мінеральну щільність кісток і рекомендується принаймні до досягнення середнього віку менопаузи, приблизно до 51 року. Для більшості жінок віком >50 років тривалість МГТ має становити близько 5 років постійного застосування (короткостроковий прийом) для полегшення/усунення симптомів менопаузи.

Абсолютні протипоказання для призначення МГТ:

- Діагностований у минулому або підозра на рак молочної залози.
- Діагностовані в минулому або підозра на естрогензалежні злоякісні пухлини.
- Встановлені прогестагензалежні новоутворення (наприклад, менінгіома) або підозра на них.
- Вагінальні кровотечі нез'ясованого генезу.
- Нелікована гіперплазія ендометрія. Наявна венозна тромбоемболія (тромбоз глибоких вен, тромбоемболія легеневих артерій).
- Відомі тромбофілії (наприклад, дефіцит протеїну С, протеїну S або антитромбіну III).
- Активні або нещодавні тромбоемболічні захворювання артерій (наприклад, стенокардія, інфаркт міокарда (ІМ)).
- Гострі захворювання печінки, а також наявність захворювань печінки в минулому, якщо показники її функції не нормалізувалися.
- Відома гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Порфірія.

Відносні протипоказання: лейоміома матки, ендометріоз, мігрень, сімейна гіпертригліцеридемія, жовчнокам'яна хвороба, епілепсія, підвищений

ризик розвитку раку молочної залози, рак ендометрія I та II ст.

МГТ необхідно індивідуалізувати та адаптувати відповідно до симптомів, особистого та сімейного анамнезу, результатів відповідних досліджень, побажань і очікувань жінок. Прийом індивідуалізованої МГТ може покращити сексуальність та загальну якість життя.

Вибір дозування препаратів МГТ необхідно проводити шляхом титрування до мінімально ефективної дози. Початок МГТ у постменопаузі переважно починається з **найбільш низької дози естрогенів (0,5 мг естрадіолу)**. За наявності ризику остеопорозу згідно зі шкалою FRAX доцільно починати з **більш високої дози (1 мг естрадіолу)**. У разі неефективності лікування препаратами з мінімальною дозою естрогенів доцільно розглянути перехід на лікарські засоби із більшою дозою.

Нерегулярні маткові кровотечі є поширеним побічним ефектом МГТ протягом перших 3 місяців лікування, але про це слід повідомляти жінок при призначенні МГТ та на огляді лікаря акушера-гінеколога через 3 місяці від початку терапії.

Не існує причин для встановлення обов'язкових обмежень тривалості МГТ. Дані, отримані в дослідженні «Ініціатива з підтримки здоров'я жінок», та дані інших досліджень підтверджують безпечне застосування МГТ протягом 5 років у здорових жінок, які розпочали лікування у віці до 60 років. Рішення щодо продовження або припинення терапії повинна приймати жінка та її лікуючий лікар залежно від конкретних цілей і об'єктивної оцінки індивідуальних переваг та ризиків. **Не слід рекомендувати МГТ** без чітких показань до застосування, тобто значущим симптомів або фізичних ознак дефіциту естрогенів. Для лікування ГУМС у жінок із протипоказаннями до системної МГТ можливе призначення *естрогенів* у лікарській формі *вагінальних супозиторіїв або вагінального крему*. Препарати естрогенів у жінок із *гінекологічним гормонзалежним раком* слід застосовувати з обережністю.

Лікування естрогенами знижує вагінальний рівень рН, усуває мікробіологічні зміни, які виникають після менопаузи, та є ефективним у профілактиці рецидивів інфекцій сечовивідних шляхів.

Режими менопаузальної гормонотерапії

1. Монотерапія естрогенами або прогестагенами. Монотерапія естрогенами трансдермально або перорально призначається жінкам після тотальної гістеректомії. Монотерапія прогестагенами призначається у фазі менопаузального переходу для регуляції менструального циклу.

2. Комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) у циклічному режимі. Двофазні пероральні лікарські засоби призначаються на стадії менопаузального переходу або в перименопаузі: естрадіол 1 мг (14 днів), потім естрадіол 1 мг + дидрогестерон 10 мг (14 днів); естрадіол 2 мг (14 днів), потім естрадіол 2 мг + дидрогестерон 10 мг (14 днів); естрадіол 2 мг (14 днів), потім естрадіол 2 мг + прогестерон у мікронізованій формі 200 мг (14 днів) і т. ін.

У разі застосування естрогенів у вигляді *трансдермального гелю, спрею або пластиру безперервно* слід обов'язково додавати *прогестагени* протягом останніх 12-14 днів на кожні 28 днів циклічного режиму (дидрогестерон 10 мг/добу або прогестерон у мікронізованій формі 200 мг/добу).

3. Монофазна комбінована терапія (естрогени з прогестагенами) у безперервному режимі в постменопаузі. Жінкам у постменопаузі з інтактною маткою призначаються комбіновані монофазні низькодозовані пероральні лікарські засоби (естрадіол + дидрогестерон 1/5 мг, 0,5/2,5 мг; естрадіол 1 мг + дроспіренон 2 мг; естрадіол 2 мг + дієногест 2 мг), а також тиболон 2,5 мг.

Ризик розвитку раку ендометрія в жінок із позаплановою матковою кровотечею, які отримують МГТ, значно нижчий, ніж при постменопаузальних кровотечах у жінок, які не отримують МГТ, особливо в жінок, у яких не спостерігалися кровотечі до початку МГТ та які застосовують прогестагени. Проривні маткові кровотечі, які виникають після 4-6 місяців від початку МГТ, потребують проведення обстеження, а саме УЗД органів малого таза та/або біопсії ендометрія.

Ризики та довгострокові переваги менопаузальної гормональної терапії

Серцево-судинні захворювання. Наявність серцево-судинних факторів ризику не є протипоказанням до МГТ, якщо вони оптимально лікуються та якщо підібрано оптимальне лікування основного захворювання. МГТ не збільшує ризик ССЗ у жінок віком до 60 років та ризик смерті від ССЗ. Останні дані свідчать, що застосування МГТ не пов'язане зі збільшенням АТ. До того ж, МГТ не протипоказана жінкам з артеріальною гіпертензією, і їм може бути призначена гормональна терапія, якщо рівень АТ контролюється антигіпертензивними препаратами.

Венозна тромбоемболія. Венозна тромбоемболія (ВТЕ) – узагальнене поняття, що включає тромбоз глибоких вен, тромбофлебіт і тромбоемболію

легеневої артерії чи її гілок. Ризик її розвитку, пов'язаний із трансдермальною МГТ, що застосовується в стандартних терапевтичних дозах, не перевищує вихідний популяційний ризик. Комбінація трансдермального естрогену та прогестерону в мікронізованій формі або дидрогестерону є безпечнішим варіантом, який не суттєво збільшує ризик розвитку ВТЕ відносно індивідуального ризику для пацієнтки.

Тип прогестагену, що застосовується при МГТ, може впливати на ризик розвитку **інсульту**. Слід розглянути можливість застосування прогестерону в мікронізованій формі або дидрогестерону в комбінації з трансдермальним естрадіолом у жінок із підвищеним ризиком інсульту.

Мігрень з ауурою не є протипоказанням для призначення МГТ. Перевага віддається менш тромбогенним гормональним засобам, тобто естрогенам у трансдермальних лікарських формах (пластир, спрей або гель), за необхідності призначення МГТ жінкам із мігренню та ауурою в постменопаузі.

Цукровий діабет. Серед прогестагенів рекомендується застосування лікарських засобів із нейтральною дією на метаболізм глюкози, такими як прогестерон у мікронізованій формі або дидрогестерон.

Будь-яке збільшення ризику **раку молочної залози** пов'язане з тривалістю лікування та зменшується після припинення МГТ. Зокрема, використання МГТ протягом 10 років призводить до підвищення ризику раку молочної залози приблизно вдвічі порівняно з 5-річним застосуванням. Застосування МГТ при раку молочної залози **протипоказано**.

Остеопороз. Під час застосування МГТ ризик переломів кісток та розвитку остеопорозу зменшується. Ця перевага зберігається під час лікування, але зменшується після його припинення та може тривати довше в жінок, які приймали МГТ більш тривалий час.

Деменція. Ймовірність впливу МГТ на ризик розвитку деменції невідома.

ВІЛ-позитивні жінки. МГТ у ВІЛ-позитивних пацієнток із менопаузальними порушеннями проводиться за загальними стандартами та не потребує додаткового обстеження й особливих підходів.

Негормональне медикаментозне лікування

Лікування вазомоторних симптомів без застосування гормональних препаратів можливе і може бути єдиним варіантом для жінок із протипоказаннями до терапії естрогенами або прогестагенами. Лікарські засоби на основі **сангвінарії канадської** можуть полегшити вазомоторні симптоми. Дані препарати впливають на продукцію, метаболізм і біологічну активність статевих гормонів та внутрішньоклітинних ферментів – ароматаз, що регулюють поза-

гонадне утворення гормонів. Завдяки слабкій естрогенній дії вони зменшують ступінь тяжкості клімактеричного синдрому, не впливаючи при цьому на проліферативні процеси в ендометрії. Лікарські засоби на основі **циміцифуги** – найбільш широко вивчені й ефективні фітофармацевтичні препарати для лікування менопаузальних симптомів. Тритерпенові глікозиди цимицифуги мають ефекти, подібні до дії селективних модуляторів рецепторів естрогенів (SERM), антиоксидантні, протизапальні та серотонінергічні ефекти. Не мають естрогенних властивостей, але справляють виражений позитивний вплив на зниження симптомів, здійснюють помірний позитивний вплив на кісткове ремоделювання та незначний позитивний вплив на вагінальний епітелій, при цьому практично не впливають або діють як антиестрогени на ендометрій, молочні залози, фактори згортання крові.

До лікарських засобів, які мають заспокійливу дію на вазомоторні симптоми, відносяться **селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну** (СІЗЗС) (*пароксетин, флуоксетин* та ін.) та **інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну** (ІЗЗСН) (*венлафаксин, дулоксетин* та ін.), *клонідин*, деякі протиепілептичні препарати та інші лікарські засоби центральної дії. Однак вони не застосовуються як терапія першої лінії. Жінки з раком молочної залози в анамнезі є важливою категорією пацієнток, у яких негормональні методи лікування корисні для лікування. СІЗЗС/ІЗЗСН зменшують припливи у цих пацієнток до 50%, що є прийнятним у більшості випадків.

Для пацієнток із посиленням припливів у нічний час, із нічним потовиділенням та повторюваними пробудженнями може бути особливо корисним **габапентин** завдяки седативному ефекту. Пацієнткам із такими симптомами рекомендується приймати разову дозу габапентину перед сном. Такий графік лікування може допомогти зменшити побічну дію габапентину. Для лікування припливів жару та інших симптомів також може використовуватися **бета-а-ланін**. Його дія спрямована на регуляцію просвіту судин шляхом пригнічення вивільнення гістаміну, збільшення утворення карнозину та активації рецепторів гліцину. Також лікарський засіб діє як антагоніст нікотинової кислоти, що дозволяє застосовувати його для зменшення кількості та інтенсивності припливів, покращення сну. Задовільна переносимість і відсутність залежності дає можливість застосовувати препарат без обмеження в тривалості.

Лікування ГУМС слід починати якомога раніше, до того, як відбулися незворотні атрофічні зміни. Терапію необхідно продовжувати для збереження позитивних результатів. Лікарські засоби, що застосовуються в урології (**оксибутинін**) у комбінації з *місцевими естрогенами*, становлять фарма-

кологічне лікування першої лінії для жінок після менопаузи із симптомами гіперактивності сечового міхура.

Лікарські засоби з гормоноподібною дією. Тиболон – синтетичний стероїд, що має андрогенні, гестагенні та естрогенні властивості та виділений в окремий клас терапії – STEAR (тканиноселективний регулятор естрогенної активності). Тиболон не відрізняється за ефективністю від традиційної МГТ у лікуванні вазомоторних та урогенітальних симптомів, збільшує мінеральну щільність кісткової тканини й ефективний у профілактиці остеопорозу. Тиболон слід застосовувати лише жінкам >12 місяців після менопаузи, оскільки він може спричинити нерегулярні кровотечі в молодих жінок.

Прогноз: при своєчасній раціональній терапії в більшості випадків сприятливий.

Профілактика включає здоровий спосіб життя, попередження та адекватне лікування захворювань різних органів і систем.

6.6. Клімакс у чоловіків

Чоловічий клімакс – це вікове зниження статевої функції чоловіка, що супроводжується патологічною симптоматикою на тлі зміни концентрації гонадотропних гормонів у крові.

Термін вперше був застосований доктором Вернером у 1939 році для опису симптомокомплексу 50-річних чоловіків, у яких на тлі втрати сексуального бажання розвивалася швидка стомлюваність, депресія, нервозність, погіршувався сон, знижувалися увага і пам'ять, виникали припливи «жару» та пітливості.

Через те що в чоловіків, на відміну від жінок, немає певних вікових періодів різкого зниження концентрації статевих гормонів в організмі, відсутнє явне припинення репродуктивної функції, говорити про «чоловічий клімакс» не зовсім коректно. Справа в тому, що слово «climax» у перекладі з латинського означає «сходінка на сходах», що цілком укладається в швидку, стрибкоподібну зміну жіночого гормонального статусу. Але визначення зовсім не відображає подібні ендокринні порушення в чоловіків, у яких цей процес має розмитий початок, характеризується поступовим характером розвитку та розтягується на багато років.

Досить широко для визначення цього складного періоду в житті чоловіка застосовується термін **«андропауза»** (пауза в чоловічій функції). Однак цей термін також є не зовсім правочинним, оскільки повного припинення вироблення андрогенів у чоловічому організмі не відбувається ніколи.

У 1994 року «Австрійське урологічне суспільство» запропонувало термін «PADAM» – partial androgen deficiency of aging male, що звучить як «**часткова андрогенна недостатність чоловіків похилого віку**». Саме цей термін став найбільш прийнятним визначенням вікового андрогенного дефіциту.

У здорових чоловіків **тестостерон циркулює в крові у вигляді трьох фракцій**:

1. Вільний (незв'язаний) тестостерон.
2. Тестостерон, пов'язаний із високоафінним щодо нього білком – глобуліном, що зв'язує статеві гормони.
3. Тестостерон, пов'язаний з альбуміном (менш стійко, ніж із глобуліном, що зв'язує статеві гормони).

Тільки 43% циркулюючого тестостерону є біологічно активним, тобто здатним взаємодіяти з рецепторами в клітинах-мішенях.

Основна причина чоловічого клімаксу – поступове зниження рівня тестостерону, зміна концентрації інших гонадотропних гормонів (ліберинів гіпоталамуса та лютропінів гіпофіза) унаслідок природного старіння чоловічого організму. **Причини**:

- Скорочення кількості клітин Лейдіга.
- Зниження щільності рецепторів до лютеїнізуючого гормону.
- Зменшення продукції ферментів синтезу тестостерону.
- Дисрегуляторні порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз.
- Хронічні захворювання (ІХС, цукровий діабет).
- Генетична схильність.

Крім того, є низка причин, які провокують раніше розвиток чоловічого клімаксу:

- шкідливі звички (алкоголь, куріння, статеві надмірності, зловживання жирною їжею);
- нервовий стрес, робота «на знос»;
- ушкодження та аномалії статевих органів, кастрація;
- наявність ендокринних захворювань;
- запальні захворювання, які, зокрема, передаються статевим шляхом;
- вплив радіації, токсичних факторів;
- прийом певних лікарських засобів.

Патогенез

Ендокринні вікові зміни пов'язані з процесами природного старіння. Старіння є нормальним фізіологічним процесом. У цей час відбуваються змі-

ни всіх органів та тканин із загальною тенденцією до їхньої атрофії і зниження функціональних резервів.

Причини та механізми старіння до кінця не виявлені. Існує чимало теорій:

- *Теорія запрограмованості*: процес старіння визначено в генах, і смерть є обумовлене самогубство.
- *Мутаційна теорія* – з віком накопичуються спонтанні мутації, особливо в мітохондріальній ДНК, які впливають на всі органи та організм загалом.
- *Автоімунна теорія* – до старості виробляються аномальні речовини, які розпізнаються імунокомпетентними клітинами (лімфоцитами, плазматичними, опасистими клітинами) як чужорідні. В результаті утворюються специфічні антитіла, що викликають незворотні ушкодження клітин старіючого організму.
- *Теорія пошкодження клітин кисневими радикалами* – утворюються під час окислювального обміну і пошкодження життєво важливих молекул.
- *Теорія накопичення шкідливих продуктів метаболізму* – до смерті призводить збільшення кількості деяких сполук (наприклад, ліпофусцину), які пошкоджують клітини і тканини.

Клімактеричний період чоловіка – результат вікової перебудови всього чоловічого організму протягом його життя. Поступово, у міру старіння, збільшується тропність гіпоталамуса до тестостерону. Також відбувається підвищення концентрації в крові гонадотропінів. Основною ж причиною зниження тестостерону є **зниження кровотоку в тканинах яєчка**, що також призводить до різкого зниження рецепторів у тестикулах, а це ще більше посилює патологічний процес.

Клінічні прояви

1. З боку ЦНС:

- швидка стомлюваність;
- порушення когнітивних (інтелектуальних та творчих) функцій;
- депресії;
- лабільність настрою;
- порушення сну.

2. З боку серцево-судинної системи:

- несподівані перебої в роботі серця;
- біль у серці без змін на ЕКГ.

3. З боку вегетативної нервової системи:

- пітливість;

- припливи «жару»;
- виражена сухість шкірних покривів.

4. Шкіра, волосся:

- зниження еластичності шкіри;
- зниження секреції сальних залоз;
- випадіння волосяного покриву голови, рук, ніг, грудей;
- поява пігментних плям у різних ділянках тіла.

5. Сечостатева система:

- часте сечовипускання;
- еректильна дисфункція;
- швидка еякуляція.

6. Опорно-руховий апарат:

- зменшення витривалості та сили;
- зменшення м'язової маси, навіть за фізичних навантажень;
- остеопороз, біль у кістках.

7. Ендокринна система:

- ожиріння;
- гінекомастія;
- зниження лібідо.

Класифікація та стадії розвитку чоловічого клімаксу

Слід розрізнити **два основних стани вікового андрогенного дефіциту**:

1. **Абсолютний дефіцит тестостерону** – зниження загального тестостерону нижче 12 нмоль/л.

2. **Відносний дефіцит тестостерону** – зниження рівня основного чоловічого гормону в динаміці, відповідно до віку, але не виходить за референтні значення норми.

За часом прояву симптомів клімакс поділяється на:

- ранній (до 45 років);
- звичайний (46-60 років);
- пізній (після 60).

За клінічними проявами:

- із серцево-судинною симптоматикою;
- із психоневрологічною симптоматикою;
- з ендокринними порушеннями;
- з порушеннями в сечостатевій сфері.

Виділяють **3 варіанти перебігу чоловічого клімактеричного періоду**:

- спокійне згасання чоловічої функції (44%);

- екзальтація з прискороною еякуляцією (30%);
- ажитовано-невротичний варіант (26%).

Ускладнення чоловічого клімаксу:

- швидке збільшення маси тіла;
- розвиток захворювань серцево-судинної системи, гіпертонічної хвороби;
- розлад пам'яті на недавні події, нездатність запам'ятовувати числа, імена, прізвища;
- зниження слуху, особливо високі тони;
- дегенеративні зміни яєчок;
- розвиток цукрового діабету, подагри;
- розвиток парезу кишечника (закрепи);
- невротичні та психічні порушення, пов'язані зі страхом втрати статевої функції.

Деякі з чоловіків втрачають інтерес до улюбленої професії, сім'ї, а іноді й до життя.

Особливості вікового дефіциту андрогенів:

- поступове зниження синтезу тестостерону клітинами Лейдіга;
- поступове зниження або відсутність підвищення рівня лютеїнізуючого гормону при низьких значеннях тестостерону;
- зниження рівня всіх тестикулярних та надниркових андрогенів;
- посилення ароматизації андрогенів на тлі ожиріння, гіперестрогенемія;
- неухильне зниження рівня вільного та біологічно доступного тестостерону плазми;
- супутні хронічні захворювання, що призводять до зниження вироблення андрогенів.

*Категорії пацієнтів, що мають підвищений ризик вікового андрогенного дефіциту, у яких **проведення гормонального скринінгу абсолютно необхідно:***

- чоловіки з еректильною дисфункцією;
- чоловіки зі зниженням лібідо;
- чоловіки з незрозумілим зниженням фізичної активності;
- чоловіки, які тривалий час отримують глюкокортикоїди;
- чоловіки, які мають хронічні системні захворювання (цукровий діабет, ІХС);
- чоловіки з гінекомастією, що недавно виникла;
- чоловіки, які зловживають алкоголем та наркотиками;
- чоловіки з ожирінням (об'єм талії більше ніж 102 см, наявність метаболічного синдрому).

*Категорії пацієнтів, що мають підвищений ризик розвитку вікового андрогенного дефіциту, у яких проведення гормонального скринінгу **бажано**:*

- чоловіки із підвищенням індексу маси тіла;
- чоловіки з дисліпідемією;
- чоловіки з депресією;
- чоловіки з анемією.

Діагностика

- опитування з оцінкою симптомів старіння чоловіка за системою Aging Males Symptoms;
- заповнення анкети «Міжнародного індексу еректильної дисфункції»;
- загальний аналіз крові (формула);
- загальний аналіз сечі із мікроскопією осаду;
- біохімічний аналіз крові (сечовина, креатинін, глюкоза, холестерин, тригліцериди, ліпопротеїди високої щільності, аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза, ліпопротеїди низької щільності);
- дослідження ПСА (простат-специфічного антигена) у крові;
- дослідження гормонального статусу (загальний та пов'язаний тестостерон, індекс вільного тестостерону, пролактин, ФСГ – фолікулоstimулюючий гормон, ЛГ – лютеїнізуючий гормон, естрогени та ін.);
- визначення добового ритму тестостерону;
- спермограма;
- проба Риголі – Гольяни на насиченість організму андрогенами;
- електрокардіограма;
- щоденник артеріального тиску;
- дослідження неврологічного статусу лікаря-невролога;
- трансректальне дослідження передміхурової залози;
- УЗД органів мошонки;
- дослідження метаболізму кісткової тканини;
- МРТ головного мозку з метою виключення пухлини гіпофіза (виявляється в понад 10% випадків, за даними різних авторів).

Постановка діагнозу:

Досліджують **рівень загального тестостерону**. Забір крові повинен проводитися вранці між 7:00 та 11:00 год. Якщо рівень загального тестостерону вище 12 нмоль/л (3,46 нг/мл), за наявності клінічної картини андрогенного дефіциту, то необхідно підрахувати рівень вільного тестостерону за формулою. Якщо рівень загального тестостерону нижче 12 нмоль/л (200 пмоль/л), необхід-

но визначити **рівні ТТГ, пролактину, провести оцінку функції печінки та нирок, стану вуглеводного і ліпідного обміну** для виключення індукованого гіпогонадізму іншими захворюваннями.

Віковий андрогенний дефіцит повинен бути діагнозом виключення, тобто встановлюється лише після виключення всіх можливих причин гіпогонадізму, включаючи медикаментозно-індукований гіпогонадізм.

Критерії встановлення діагнозу:

Відповідно до сучасних уявлень, віковий андрогенний дефіцит характеризується зниженням рівня тестостерону сироватки крові менше 12 нмоль/л у поєднанні з не менш ніж однією із таких клінічних ознак:

1. Сексуальною дисфункцією у вигляді зниження лібідо, еректильної функції та чутливості статевого члена, труднощами досягнення оргазму, зменшенням об'єму еякуляту.
2. Зниженням загального тону, підвищеною стомлюваністю.
3. Зниженим настроєм чи депресивним станом.
4. Підвищеною дратівливістю.
5. Порушенням концентрації уваги та іншими когнітивними розладами.
6. Припливами жару.
7. Зниженням мінеральної щільності кісток, що призводить до остеопенії, остеопорузу та підвищеного ризику переломів.

Лікування

Терапія чоловічого клімаксу – процес непростий і трудомісткий, залежить від багатьох факторів: вираженості клімактеричного періоду, характеру скарг та клінічних проявів, симптомів, віку тощо. Проте лікар має вирішити головне питання для пацієнта – про призначення замісної гормональної терапії. Йдеться насамперед про призначення **препаратів тестостерону**.

Ще далекого 1940 року були зроблені успішні спроби лікування чоловічого клімаксу ефіром тестостерону – препаратом «тестостерону пропіонат» (Thomas H.B., Hill R.T.). Однак після цього замісна терапія андрогенами чоловіків похилого віку не обговорювалася серед лікарської спільноти. Вважалось, що зміни, які відбуваються зі зрілим чоловіком, мають природний «фізіологічний» характер. Перші препарати тестостерону були недосконалими – мали токсичну дію на печінку, могли викликати онкологію. На сьогодні синтезовано нові форми тестостерону, вільні від цих недоліків, що дозволяють проводити повноцінну замісну гормональну терапію.

Основною метою замісної гормональної терапії андрогенного дефіциту є зменшення клінічних симптомів, покращення загального стану. Ця терапія дозволяє підвищити фізичну активність, покращити статевий потяг, нівелювати психічні розлади, підвищити щільність кісток і навіть наростити м'язову масу.

Але питання про призначення препаратів тестостерону вирішується в кожному випадку індивідуально, залежить від показників гормонального фону та багатьох інших чинників з урахуванням усіх показань і протипоказань.

Лікування вікового андрогенного дефіциту повинно починатися лише за наявності точного клінічного та біохімічного підтвердження діагнозу. Краще, якщо рішення про призначення тестостерон-терапії прийматиме лікар-андролог та лікар-ендокринолог, які компетентні в питаннях фертильності, ерекційної дисфункції, психосексуальних проблемах.

Абсолютні протипоказання до замісної терапії:

- карцинома передміхурової залози;
- карцинома грудної залози;
- важка обструкція сечовивідних шляхів;
- плановане батьківство.

Відносні:

- поліцитоз;
- синдром нічного апное;
- гінекомастія нез'ясованої етіології.

Побічні ефекти андрогенотерапії:

- поліцитемія;
- різке посилення статевого потягу;
- пріапізм;
- затримка рідини, набряки;
- акне, себорея, облісіння.

На сьогодні при проведенні замісної терапії андрогенного дефіциту *цільовими показниками рівня тестостерону вважають 14,0-17,5 нмоль/л.*

Андрогенні препарати добре поєднуються із цукрознижувальними засобами, зокрема інсулінотерапією та метформіном, а також із гіпотензивною і гіполіпідемічною терапією, що дозволяє широко використовувати їх у комплексній терапії метаболічного синдрому в чоловіків з андропаузою (табл. 27).

Прогноз

Чоловічий клімакс – природний віковий етап життя чоловіка, тому йому надзвичайно складно запобігти. ТПроте, досягнення сучасної медицини дозволяють суттєво покращити якість життя пацієнта із цією проблемою. За-

порукою чоловічого та вікового довголіття є щорічне профілактичне відвідування уролога-андролога, фізична й розумова активність, здоровий спосіб життя, відмова від алкоголю та куріння. Однією з ефективних складових профілактики чоловічого клімаксу є регулярна сексуальна активність, це дозволяє відсунути патологічні симптоми на більш пізній термін або навіть «згладити» виникнення небажаних проявів клімаксу.

Профілактика

Профілактика раннього та патологічного чоловічого клімаксу багато в чому пов'язана з профілактикою передчасного старіння загалом.

Таблиця 27. Препарати тестостерону

Препарат	Переваги	Недоліки
Внутрішньом'язові ефіри тестостерону	Тривалість дії можливість використання низки препаратів ефірів 1 раз на 2-4 тижні або на 3 міс.). Виражений і швидкий ефект	Необхідність ін'єкцій. Коливання концентрації від супра- до субфізіологічного рівня. Неможливість швидкого припинення дії при появі побічних ефектів (для препаратів із тривалою дією)
Тестостерону ундеканоат	Пероральний прийом. Відсутність ефекту первинного проходження через печінку	Щоденний прийом. Індивідуальна варіабельність характеру всмоктування. Коливання концентрації в плазмі. Не завжди достатньо виражений ефект
Местеролон	Може бути корисним у пацієнтів з ожирінням, гінекомастією	Неповний спектр активності андрогенів (через нездатність до ароматизації)
Пластирі	Стабільна фізіологічна концентрація в крові. Використання 1 раз на добу	Істотне підвищення рівня ДГТ через високу активність 5 α -редуктази в шкірі. Роздратування шкіри. Висока вартість. Необхідність видалення волосся
Гелі тестостерону та дигідротестостерону	Стабільна концентрація в крові. Зручність використання	Можливість супрафізіологічної концентрації через високу швидкість абсорбції. Імовірність контакту партнерки із препаратом
Підшкірні імпланти	Стабільна концентрація в крові. Дія протягом 6 міс.	Необхідність невеликого перативного втручання. Можливість екструзії

Розділ 7. ЗАХВОРЮВАННЯ ОБМІНУ РЕЧОВИН

7.1. Ожиріння

Ожиріння – хронічне захворювання, що характеризується надмірним відкладенням жирової маси в організмі, гетерогенне за етіологією та клінічними проявами. Морбідне ожиріння – надмірне відкладення жирової маси з ІМТ ≥ 40 кг/м² або ІМТ ≥ 35 кг/м² за наявності серйозних ускладнень, пов'язаних з ожирінням.

Ожиріння може бути самостійним захворюванням або синдромом, що розвивається за інших захворювань. Ожиріння та асоційовані з ним метаболічні порушення є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки призводять до розвитку цілої низки тяжких захворювань.

Соціальна значущість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідності пацієнтів молодого віку та зменшенням загальної тривалості життя у зв'язку з частим розвитком тяжких супутніх захворювань. До серйозних ускладнень (асоційованих захворювань), пов'язаних з ожирінням, належать: цукровий діабет 2-го типу та ранні порушення вуглеводного обміну, серцево-судинні захворювання, дисліпідемія, синдром обструктивного апное уві сні, порушення опорно-рухової системи, злоякісні пухлини окремих локалізацій, неалкогольна жирова хвороба печінки, репродуктивні порушення. Ожиріння є як естетичною проблемою, так і однією з провідних причин ендокринопатій, вражаючи як дорослих, так і дітей у всьому світі.

Етіологія та патогенез

До факторів, що визначають розвиток ожиріння, належать:

- психологічні та поведінкові (харчування, фізична активність, алкоголь, куріння, стреси);
- демографічні (стать, вік, етнічна приналежність);
- соціально-економічні (освіта, професія, сімейний стан);
- спадкова схильність.

Ці причини, що визначають розвиток ожиріння, діють, як правило, у поєднанні одна з одною, проте головним визначальним фактором є **надмірна калорійність харчування в поєднанні з малорухомим способом життя в осіб зі спадковою схильністю**. В основі патогенезу ожиріння лежить порушення рівноваги між надходженням енергії та її витратами. У людини індивідуальна витрата енергії залежить від *трьох факторів*. **Перший** – основний обмін, що відповідає витратам енергії на підтримку основних фізіологічних функцій у стандартних умовах. **Другий** – специфічно-динамічна дія їжі (термогенний ефект), що становить близько 5-10% від загальної витрати енергії та пов'язана з додатковою витратою енергії на травлення. **Третій фактор** – фізична активність, що забезпечує найбільшу витрату енергії. Надходження надлишку енергії зумовлено надмірною калорійністю їжі з переважанням у раціоні жирів при порушеному добовому ритмі харчування.

ВООЗ, американська та Європейська діабетологічні асоціації виділяють такі види ожиріння:

- **Первинне ожиріння** (екзогенно-конституційне) розвивається за причини енергетичного дисбалансу між надходженням та витратою енергії при певній генетичній схильності; причинами ожиріння найчастіше є низький рівень фізичної активності й неправильне харчування, у якому переважають висококалорійні продукти зі збільшенням у раціоні жирів та порушений добовий ритм прийому їжі.
- **Вторинне ожиріння** – симптоматичне, на тлі встановленого генетичного захворювання.
- **Церебральне** – пов'язане з ураженням головного мозку, а також на тлі психічних захворювань.
- **Ендокринне** – пов'язане з патологією ендокринної системи.
- **Ятрогенне** – зумовлене прийомом лікарських засобів.

На сьогодні з'являється багато нових наукових даних про патогенетичні механізми розвитку ожиріння. Вивчаються як центральні механізми регуляції споживання та витрати енергії, так і вплив безпосередньо самої жирової тканини на розвиток і прогресування ожиріння та асоційованих із ним захворювань.

Прогрес у вивченні біології адипоциту дозволяє вважати **жирову тканину** не пасивним депо енергії, а важливим **ендокринним органом**, що відіграє ключову роль в енергетичному гомеостазі. У ній синтезується велика кількість біологічно активних речовин (адипоцитокінів), які розглядаються як можливі медіатори метаболічних порушень та ендотеліальної дисфункції.

За останні 20 років наші уявлення про жирову тканину істотно змінилися. Так, до 1980 р. жирова тканина уявлялася як тканина, що відповідає за зберігання енергії, теплоізоляцію та, нарешті, захист органів (жирова подушка). У 1994 р. були зроблені важливі відкриття – лептин, адипонектин, адипсин. Причому лептин було названо молекулою десятиліття. Вчені тоді вважали, що нічого цікавішого, ніж лептин, не було відкрито.

І нарешті у 2015 р. ми дізналися, що адипоцити виробляють і секретують понад 600 адипокінів, метаболітів, сфінголіпідів тощо. У зв'язку із цим адипоцит був названий професійною секреторною клітиною.

На сьогодні виділяють **3 типи жирової тканини**: білу, буру (коричневу) та бежеву. Важливо відзначити, що всі 3 типи жирової тканини мають різні лінії походження і виконують різні метаболічні функції. Вищесказане означає дуже важливий для нас факт: кожен тип жирової тканини має своє призначення, свою спеціалізацію, і вона не вимірюється кілограмами. **Біла жирова тканина (БЖТ)** у людському організмі є основним місцем запасу надлишкової енергії. Вона складається з адипоцитів, позаклітинного матриксу, судин, нервів та інших типів клітин: преадипоцитів, фібробластів, стовбурових та імунних клітин, таких як макрофаги і Т-лімфоцити. Жирова тканина секретує велику кількість біологічно активних пептидів, відомих під загальною назвою **адипокіни**.

БЖТ – це білі адипоцити, високоспеціалізовані клітини, які є основною складовою жирової тканини в людини. Насамперед БЖТ призначена для створення запасів енергії; вона в основному складається з тригліцеридів (ТГ), які, у свою чергу, є найефективнішою формою збереження енергії. Білі адипоцити мають форму круглої печатки та можуть бути легко виділені внаслідок їхньої здатності триматися на поверхні, що відрізняє їх від інших типів клітин. БЖТ здійснює довгострокове резервування енергетичного палива, акумулюючи його в підшкірному депо в періоди неприйняття їжі. Дію БЖТ можна порівняти з дією термоса. БЖТ відіграє велику роль у метаболічній регуляції енергетичної рівноваги та судинного гомеостазу. Однак це не пасивний провідник для збереження й витрачання енергії, що відповідає за зрушення в енергетичному балансі. Якщо необхідна енергія, вона береться не із циркулюючого палива або запасів вуглеводів, а мобілізується з БЖТ через процеси ліполізу та розщеплення ТГ у гліцерин і неестерифіковані жирні кислоти (ЖК). Ці процеси відбуваються за участю симпатичної нервової системи, що регулює ліполіз. Хоча слід зазначити, що переконливих даних, що свідчать про симпатичну іннервацію БЖТ, немає.

Білі адипоцити мають певні розміри: у худих людей їх діаметр в середньому становить близько 70 мілімікрон і доходить приблизно до 120 мілімікрон у діаметрі в осіб із тяжкою формою ожиріння.

Обговорюючи функції дорослих жирових клітин, слід пам'ятати, що адипоцити – це високодиференційовані клітини, які несуть відповідальність за цілу низку найважливіших для організму людини функцій: запаси енергії/метаболізм; імунні; механічні; температурні; ендокринні/паракринні.

Цікаво відзначити, що адипоцит може змінюватись більш ніж у 20 разів у діаметрі та більш ніж у 1000 разів в об'ємі. Встановлено, що кожен адипоцит може зберігати (утримувати) до 1,2 мкг ТГ. Ця функція забезпечується двома ферментами – ліпопротеїнліпазою та білком, що стимулює ацилювання під впливом інсуліну і хіломікронів. Відомо, що концентрація ТГ, що знаходяться всередині адипоцитів, зазвичай не перевищує 0,6 мкг в одній клітині, тоді як середня кількість адипоцитів у тілі людини становить $30\text{--}60 \times 10^9$ і кожний містить 0,5 мкг ТГ. У цьому випадку можна припустити, що загальний об'ємжирової тканини в організмі людини становить 15 кг, або 135000 ккал.

Слід зазначити, що нині немає великого прогресу в розумінні та ідентифікації сигналів, що надходять із збільшених у розмірах жирових клітин, як недостатньо відомостей про регулювання процесу формування адипоцитів у людини.

Незважаючи на занепокоєння, викликане ожирінням і небажаною наявністю жиру, БЖТ виконує багато іноді критичних, дуже важливих фізіологічних функцій. Коли йдеться про продукти секреції адипоцитів, найчастіше в цьому списку згадують естрогени, ангіотензиноген, простагландини, фактор некрозу пухлини (ФНП) α , цитокіни, лептин, інсуліноподібний фактор росту, інгібітор активатора плазміногену 1 та інші. Однак, якщо розглядати продукти секреції адипоцитів через призму їх приналежності до того чи іншого класу біологічно активних речовин, можна скласти більш повне уявлення про багатогранні функції жирової тканини (табл. 28).

Поряд з адипоцитокінами БЖТ містить цілу низку рецепторів, що забезпечують реалізацію гормональних сигналів для більшості відомих гормонів (табл. 29). Наприклад, адипоцит має понад 200 000 рецепторів до інсуліну на одну клітину. Фактично це означає, що жирова тканина бере участь у реалізації функції практично всіх ендокринних залоз.

Список продуктів, що синтезуються БЖТ, необхідно доповнити ензимами та транспортерами, які вона продукує (табл. 30).

Таблиця 28. Адипоцитокіни, що продукуються білою жировою тканиною

Лептин	Інгібітор активатора плазміногену 1
Адипонектин	Тканинний фактор
Резистин	ФНП-α
Ангіотензиноген	Протеїнзв'язувальний ретинол
Інтерлейкін-6	Адипсин
Протеїн, що стимулює ацетилювання	

Таблиця 29. Рецептори, що продукуються білою жировою тканиною

Інсулін	Інтерлейкін-6
Глюкагон	Естроген
Тиреотропний гормон	Лептин
Гормон росту	Рецептор, що активується пероксисомними проліфераторами (PPARs)
Ангіотензин II	Глюкокортикоїди
Гастрин/холецистокінін	ФНП-α
Глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид (ГІП)	Прогестерон
Адипонектин	Андроген
Вітамін D	Нуклеарний фактор κВ

Таблиця 30. Ензими та транспортери, що синтезуються білою жировою тканиною

Метаболізм ліпідів забезпечується	Метаболізм стероїдів забезпечується	Метаболізм глюкози забезпечується
Ліпопротеїнліпаза Аполіпопротеїн Е Протеїн, що зв'язує ЖК адипоцита	Ароматаза 11-HSD-1 17-HSD	Субстрат інсулінових рецепторів 1, 2 Глют 4 Протеїнкіназа В Кіназа 3α

Одним із найважливіших метаболічних порушень при ожирінні вважається *лептинорезистентність*. **Лептин** – це гормон, який продукується жировою тканиною та впливає на рецептори в гіпоталамусі, повідомляючи про достатнє споживання їжі і достатні запаси жиру в організмі, лептин виділяється після кожного прийому їжі в кількості, пропорційній кількості з'їдених нутрієнтів та об'єму жирової тканини.

При постійному переїданні кількість лептину стійко підвищено, що призводить до нечутливості гіпоталамуса до його коливань.

Гіпоталамус у режимі нечутливості до лептину поводить себе так само, як і в режимі нестачі лептину, а саме пригнічує роботу більшості ендокринних залоз, внутрішніх органів за допомогою зниження рівня стимулюючих гормонів – тобто переводить організм в енергозберігаючий режим, що характеризується уповільненням обміну речовин на 25-50%, запасанням додаткової кількості жиру, особливо вісцерального, знижує функції статевих залоз, ЩЗ та імунної системи. При цьому активізується функція надниркових залоз гіперсекрецією катехоламінів та кортизолу, оскільки режим енергозбереження є стресовою ситуацією для організму.

Лептинорезистентність є основою неефективності більшості стратегій лікування ожиріння. Пацієнт стикається з підвищенням апетиту, зниженням мотивації до фізичних навантажень, депресією, у зв'язку з чим гіпоталамус в умовах лептинорезистентності переводить організм у режим економії енергії. При застосуванні низькокалорійної дієти та інтенсивних фізичних навантажень рівень лептину сильно знижується, проте організм сприймає різке зниження лептину як режим голоду та підключає контррегуляторні механізми, спрямовані на збільшення кількості споживаної їжі, уповільнення обміну речовин, зниження мотивації до рухової та розумової активності, це призводить до частих рецидивів надлишкової маси тіла й психологічних порушень у пацієнта.

Ожиріння індукує запальний процес, який, імовірно, зумовлює його патогенне значення. Накопичення жиру в адипоцитах призводить до їх гіпертрофії, викликаючи «клітинний стрес» та активацію шляхів прозапальної сигналізації, зокрема *нуклеарного фактора-кВ*. Останній стимулює продукцію прозапальних адипокінів. Деякі з них є хемокінами та зв'язуються зі специфічними рецепторами (CCR та CXCR) моноцит-макрофагів, залучаючи їх до жирової тканини.

Прозапальні адипокіни також стимулюють експресію ендотеліальних молекул адгезії (ICAM-1, VCAM-1), які, зв'язуючись з інтегринами моноцитів, залучають їх до жирової тканини. У гіпертрофованій жировій тканині більша

частина макрофагів групується, утворює «короноподібні структури», оточуючи загиблі адипоцити та пожираючи їх трупи. Крім збільшення кількості макрофагів, ожиріння змінює їхній фенотип на прозапальний режим: активовані макрофаги вивільняють численні прозапальні цитокіни. Крім того, посилення ліполізу в гіпертрофованих адипоцитах та метаболічна ендотоксемія (збільшення кількості циркулюючих ліпополісахаридів) посилюють запалення. Вільні жирні кислоти (ВЖК) та ліпополісахариди зв'язуються з рецептором TLR4, розташованим і на поверхні адипоцитів, і на поверхні макрофагів. У результаті відбувається додаткова стимуляція NF-κB-залежної сигналізації. З іншого боку, гіпоксія, що розвивається в гіпертрофованій жировій тканині, на дуже ранній стадії ожиріння може стимулювати запальну відповідь та стрес, що ще більше ампліфікує цей стан. Місцеве запалення набирає сили і завдяки адипокіну переходить на системний рівень.

Ожиріння є чинником ризику численних хвороб. Ожиріння є компонентом не тільки «метаболічного синдрому», а й пусковим процесом. Відомо, що ожиріння є найбільш важливим фактором ризику для *цукрового діабету 2-го типу*. Небезпечним та неминучим супутником ожиріння є *есенціальна гіпертензія, синдром обструктивного апное уві сні, артрози, жовчнокам'яна хвороба, хронічна серцева недостатність, інсульт* тощо.

Ожиріння також підвищує *ризик розвитку злоякісної пухлини* товстої кишки, молочної залози, ендометріуму, стравоходу та жовчного міхура. Фактором, що сприяє підвищенню артеріального тиску, є також інсулінорезистентність (гіперінсулінемія) та хронічне запалення.

При ожирінні підвищується ймовірність розвитку важливих факторів ризику атеросклерозу, таких як *артеріальна гіпертензія, ЦД та дисліпідемія*. З іншого боку, характерні для ожиріння прозапальні та прокоагулянтні зміни безпосередньо призводять до пошкодження ендотелію судин, відчиняючи двері перед ЛНЩ. Проходження ЛНЩ в інтиму є важливою патогенетичною ланкою розвитку *атеросклерозу*. Розвиток *низки злоякісних пухлин* зумовлено надмірною вагою та ожирінням. *Зазначимо патогенетичні механізми цього взаємозв'язку.*

1. Посилення дії інсуліну та інсуліноподібних факторів росту (ІФР). Зумовлена ожирінням інсулінорезистентність сприяє активації вивільнення інсуліну. Інсулін стимулює зростання та проліферацію клітин, сприяє посиленню анаболізму в тканинах. Особливо суттєвою в цьому контексті є активація експресії інсулінових та ІФР рецепторів пухлинними клітинами. Поряд із цим проліферативний вплив може мати гіперлептинемія та зниження рівня адипонектину. Було показано, що адипонектин пригнічує ріст клітин, сприяє

апоптозу, активуючи АМФ-кіназу і залучаючи до цього механізму p53 і p21. Адипонектин також пригнічує ангиогенез та інвазивне зростання.

2. При ожирінні збільшується активність периферичної ароматази, що призводить до посилення синтезу статевих гормонів. Водночас знижується синтез глобуліну, який зв'язує статеві гормони, унаслідок чого підвищується проліферативна активність цих гормонозалежних тканин (молочної залози, ендометрія).

3. Як зазначалося вище, ожиріння характеризується хронічним системним запаленням, яке за допомогою численних механізмів сприяє розвитку злоякісної пухлини.

4. Продовжуються дослідження з вивчення взаємозв'язку між ожирінням та внутрішньоклітинними mTOR5 та АМФ-К.

5. Місцеві фактори: наприклад, при ожирінні, внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску, підвищується ризик рефлюкс-езофагіту, що сприяє розвитку метоплазії в нижній третині стравоходу (стравохід Барретта), а надалі – злоякісної пухлини.

Про патогенне значення ожиріння свідчать такі факти: при зниженні маси тіла на 10% і вище ризик серцево-судинних патологій знижується на 9%, цукрового діабету – на 44%, смертність від пухлин, пов'язаних з ожирінням, – на 40%, загальна смертність – на 20%.

Класифікація ожиріння (МКХ-10)

E66.0 Ожиріння, зумовлене надлишковим надходженням енергетичних ресурсів

E66.1 Ожиріння, спричинене прийомом лікарських засобів

E66.2 Крайній ступінь ожиріння, що супроводжується альвеолярною гіповентиляцією

E66.8 Інші форми ожиріння

E66.9 Ожиріння неуточнене

E67.8 Інші уточнені форми надмірності живлення

E68 Наслідки надмірності живлення

Критерії ожиріння ВООЗ

Індекс маси тіла (ІМТ, індекс Кетле), який визначають як відношення маси тіла в кілограмах до квадрата зростання в метрах. У США прийнято вважати, що у віці 19-35 років ІМТ повинен дорівнювати 19-25 кг/м², у віці старше 35 років – 21-27 кг/м², при ІМТ більше 25 кг/м² у молодих та 27 кг/м² в осіб старшого віку діагностують ожиріння. У країнах Західної Європи до ожиріння відносять випадки перевищення ІМТ понад 30 кг/м².

Критерії діагностики ступеня ожиріння. Класифікація Міжнародної групи з вивчення ожиріння (International Obesity Task Force-IOTF) недостатньою, надмірної ваги та ожиріння залежно від ІМТ:

- **Недостатня маса тіла.** ІМТ – менше 18,5 кг/м², ризик супутніх ожирінню захворювань низький.
- **Нормальний діапазон маси тіла.** ІМТ 18,5-24,9 кг/м², ризик супутніх ожирінню захворювань середній.
- **I ступінь (надлишкова) маса тіла.** ІМТ 25,0-29,9 кг/м², ризик супутніх ожирінню захворювань дещо підвищений.
- **IIa ступінь (ожиріння).** ІМТ 30,0-34,9 кг/м², ризик супутніх ожирінню захворювань помірно підвищений.
- **IIб ступінь (виражене ожиріння).** ІМТ 35,0-39,9 кг/м², ризик супутніх ожирінню захворювань високий.
- **III ступінь (різко виражене, морбідне ожиріння).** ІМТ більше 40,0 кг/м², ризик супутніх ожирінню захворювань дуже високий.

Характер розподілу жирової клітковини досить точно відображає **співвідношення довжин об'єму талії та стегон (ОТ/ОС)**. У жінок цей показник не повинен перевищувати 0,8, у чоловіків – 1,0. Про критичне щодо розвитку обмінно-ендокринних порушень накопичення абдомінального жиру в жінки свідчить **об'єм талії** понад 80 см, у чоловіків – понад 102 см.

Залежно від характеру розподілу надлишкової жирової тканини в організмі ВООЗ виділяє такі типи ожиріння:

- **Андройдний тип** характеризується тим, що жирова тканина в основному відкладається у верхній частині тіла (пахвова ділянка, живіт). Накопичення жиру відбувається переважно під шкірою живота, також виникає збільшення об'єму жирової клітковини, що оточує внутрішні органи.
- **Гіноїдний тип** – надлишок жирової тканини локалізується переважно в нижній частині тулуба під шкірою живота, сідниць та стегон, частіше трапляється в жінок.
- **Змішаний тип ожиріння** – рівномірний розподіл надлишку жирової тканини в організмі.

Клінічна картина при ожирінні характеризується не лише збільшенням маси та об'ємів тіла за рахунок надлишкових жирових відкладень, а й наявністю низку патологічних станів, асоційованих з ожирінням: предіабет, метаболічний синдром та діабет 2-го типу, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, серцево-судинні захворювання, неалкогольна жирова хвороба печінки, синдром полікістозних яєчників, жіноча безплідність, чоловічий гіпогонадизм, обструктивне сонне апное, астма/реактивне захворювання

дихальних шляхів, остеоартроз, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, депресія.

При клінічній оцінці пацієнта з ожирінням необхідно оцінювати *антропометричні показники, метаболічний статус та функціональний стан органів і систем*. Необхідна рання діагностика патологічних станів, асоційованих з ожирінням, своєчасне лікування й профілактика важких ускладнень.

Ризик розвитку ускладнень суттєво наростає при ОТ понад 88 см у жінок та 102 см у чоловіків. При цих показниках пацієнт потребує обов'язкового розширеного обстеження з метою виявлення захворювань і патологічних станів, асоційованих з ожирінням, оцінки серцево-судинного ризику за шкалою SCORE та заходів профілактики виникнення ускладнень.

При збиранні анамнезу необхідно враховувати етнічне походження пацієнта, сімейний анамнез, звички в харчуванні, характер, тривалість та інтенсивність виконуваної фізичної активності, харчову поведінку (епізоди переїдання, синдром нічної їжі, пропуск сніданку, харчування переважно у вечірній час), наявність депресії та інших порушень настрою, можливі причини ожиріння, такі як генетичні фактори, прийом деяких ліків, ендокринологічні захворювання, психосоціальні фактори, зокрема хронічний недосип, хронічний стрес, недавнє припинення куріння, а також попередній досвід лікування ожиріння.

Об'єктивний огляд: необхідно виміряти зріст та вагу пацієнта, розрахувати ІМТ, виміряти й оцінити об'єм талії, артеріальний тиск на обох руках, використовуючи манжету відповідного діаметра. Також необхідно оцінити наявність і ступінь виразності захворювань, асоційованих з ожирінням, стигм інсулінорезистентності, таких як чорний акантоз та ін.

Мінімально необхідний обсяг лабораторних досліджень включає глюкозу крові натщесерце, ліпідний спектр крові, аналіз крові на сечову кислоту, показники функції ЩЗ, печінки та нирок, рівень статевих гормонів. Необхідна оцінка серцево-судинного ризику та ендокринного статусу (якщо є підозра на хворобу Іценка – Кушинга), УЗД черевної порожнини для виявлення ознак неалкогольної жирової хвороби печінки.

Усім пацієнтам із морбідним ожирінням рекомендується пройти обстеження для виявлення його причин та ускладнень. З огляду на результати обстеження має бути проведено спільне з пацієнтом обговорення подальшої тактики лікування.

Стандартний алгоритм **лабораторної діагностики** при морбідному ожирінні включає такий комплекс визначень:

- **ліпідний спектр крові** (загальний холестерин, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, тригліцериди);

- **оральний глюкозолерантний тест** (ОГТТ) в осіб без встановленого діагнозу ЦД 2-го типу;
- **глікований гемоглобін** (HbA1c);
- **рівень ферментів**: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатаміно-трансфераза (АСТ), гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТ), сечова кислота, креатинін, сечовина;
- **рівень тиреотропного гормону** (ТТГ);
- **оцінка добової екскреції кортизолу із сечею**, або нічний тест з 1 мг дексаметазону, або оцінка рівня кортизолу в слині;
- **загальний та іонізований кальцій**, **25-гідрокси-вітамін D (25(OH)D)** та **паратиреоїдний гормон** (ПТГ).

Інструментальна діагностика

Рекомендується включити до рутинного кардіологічного обстеження пацієнта з ожирінням:

- **вимірювання артеріального тиску**, у разі потреби – добуве моніторування АТ;
- **електрокардіографія**;
- **рентгенологічне дослідження органів грудної клітки**;
- **доплер-ехокардіографія з дослідженням характеристик трансмітрального потоку крові та оцінкою локальної кінетики міокарда, холтерівське моніторування ЕКГ**;
- **при підозрі на ІХС – стрес-тест**, при фізичній неможливості виконання пацієнтом навантажувальної проби показана фармакологічна стрес-ехокардіографія з добутамінном;
- **дуплексне сканування вен нижніх кінцівок**

Усім пацієнтам із морбідним ожирінням рекомендується пройти обстеження для уточнення змін печінки. Проведення **УЗД печінки та жовчовивідних шляхів** необхідне для діагностики жовчнокам'яної хвороби й оцінки розмірів печінки.

Нічна пульсоксиметрія – неінвазивний метод вимірювання відсоткового вмісту оксигемоглобіну в артеріальній крові (SpO₂) – рекомендується як метод скринінгу синдрому обструктивного апное уві сні (СОАС).

Лікування

Консервативне лікування

Метою консервативного лікування ожиріння є зниження маси тіла на 5-10% за 3-6 місяців терапії та утримання результату протягом року, що дозволяє зменшити ризики для здоров'я, покращити перебіг захворювань, асоційованих з ожирінням.

Немедикаментозне лікування

Зміна способу життя за допомогою корекції харчування та розширення обсягу фізичних навантажень є основою в лікуванні ожиріння й рекомендується як перший та постійний етап лікування ожиріння. Для більшості пацієнтів, які страждають на морбідне ожиріння, зміна харчування на тривалий період часу становить нездійсненне завдання. Зниження калорійності харчування на 500–1000 ккал на добу від розрахункового приводить до зменшення маси тіла на 0,5–1,0 кг на тиждень. Такі темпи зниження маси тіла зберігаються протягом 3-6 місяців. Надалі помірне зниження маси тіла приводить до зменшення енерговитрат на 16 ккал/кг на добу в чоловіків та на 12 ккал/кг на добу в жінок за рахунок зменшення худі маси, унаслідок чого втрата маси тіла припиняється.

Для адекватного зниження ваги достатньо знизити добову калорійність раціону на 15-30% від початкової. Особливу увагу слід приділяти зменшенню об'єму талії та складу тіла з акцентом на збереження й нормалізацію кількості м'язової маси. Правильна постановка мети в лікуванні ожиріння включає в себе зниження маси тіла на 5-10% протягом 6 місяців, утримання досягнутої ваги та профілактику його повторного збільшення, зниження ризику ускладнень, досягнення ремісії чи контролю вже наявних ускладнень ожиріння.

Ожиріння є хронічним захворюванням, тому контролювати його, щоб уникнути рецидивів, необхідно довічно. При зниженні ваги на 5-10% рекомендується утримувати її протягом року і лише потім переходити до наступного етапу збільшення ваги.

Раціон необхідно складати з урахуванням індивідуальних переваг пацієнта та культурних традицій його оточення, що значно підвищує прихильність до дотримання дієтичних рекомендацій. Застосування низькоуглеводних, низьколіпідних, вегетаріанських дієт допустимо, якщо пацієнт не може дотримуватися рекомендацій правильного харчування. Голодна дієта зі створенням добової калорійності менше 1200 ккал допустима лише у виняткових випадках, під наглядом лікарів, її застосування часто невиправдане, оскільки вона викликає виражене зниження обміну речовин із зупинкою втрати ваги, а

також із високою ймовірністю призводить до повторного набору ваги.

Необхідно уникати зниження добової калорійності раціону більш ніж на 25-30 ккал на 1 кг маси тіла, оскільки це може призвести до уповільнення базового метаболізму та підвищеного ризику раннього рецидиву ожиріння. Рекомендації щодо харчування мають бути акцентовані на необхідності збільшити споживання овочів, бобових, зернових культур, несолодких цільнозернових каш, клітковини, а також заміни жирного м'яса та молочних продуктів їх нежирними аналогами. Рекомендується уникати їжі, що містить додані цукор і тверді жири, а також солодких та алкогольних напоїв.

Поведінкова терапія. Ведення щоденника харчування дозволяє більше якісно контролювати харчову поведінку – частоту прийомів їжі, нічне харчування, пропуски прийомів їжі, емоційне переїдання. Виявлення індивідуальних тригерів переїдання дозволяє знизити вираженість стресу (зниження рівня стресу). Доцільні консультації та лікування в психолога в разі потреби.

Фізична активність рекомендується як невід'ємна частина лікування ожиріння та підтримки, досягнутої в процесі лікування маси тіла. Для низки пацієнтів розширення режиму фізичної активності неможливе у зв'язку з наявністю патології опорно-рухового апарату та/або серцевої і дихальної недостатності.

Аеробне фізичне навантаження, обсягом 150 хвилин на тиждень, виконувати частинами за 3-5 занять на тиждень. Силові тренування на великі групи м'язів оптимальні 2-3 рази на тиждень, слід індивідуалізувати програму фізичної активності з урахуванням переваг хворого та фізичних обмежень.

На додаток до аеробного навантаження рекомендується 2-3 тренування з обтяженнями на тиждень. Підвищення фізичної активності справляє дуже значний метаболічний ефект. Відбувається зменшення кількості вісцерального жиру на 10-30%, підвищуються базові енерговитрати організму в спокої, нівелюється ефект уповільнення обміну речовин у спокої, який зазвичай спостерігається при дієтичних обмеженнях калорійності раціону, знижується артеріальний тиск, підвищується толерантність до глюкози та чутливість до інсуліну, покращується ліпідний профіль і фізична форма, комплаєнс до дієтичного режиму. Аеробні навантаження мають позитивний вплив на довгострокове збереження досягнутої ваги, покращують самопочуття та самооцінку, зменшують тривогу й депресію.

Медикаментозна терапія

Призначення фармакологічних препаратів для лікування ожиріння рекомендується при ІМТ ≥ 30 кг/м² або за наявності асоційованих з ожирінням захворювань у пацієнтів із ІМТ 27–29,9 кг/м².

На сьогодні в Україні використовуються методичні рекомендації Робочої групи з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань Української асоціації кардіологів та Української асоціації ендокринологів. У рекомендаціях наголошується, що першочерговим завданням у лікуванні метаболічного синдрому є ранній початок заходів щодо корекції метаболічних порушень, таких як інсулінорезистентність, дисліпідемія, АГ. Вказується на те, що лікування має включати не лише заходи щодо модифікації способу життя, а й медикаментозну терапію, що справляє метаболічні та органопротективні ефекти.

Як головні завдання лікування ожиріння та метаболічного синдрому виділяються:

- нормалізація маси тіла;
- нормалізація рівня фізичної активності;
- поліпшення чутливості до інсуліну та нормалізація показників глікемічного профіля;
- антигіпертензивна терапія;
- нормалізація ліпідного спектра крові.

В європейських та американських рекомендаціях щодо надання допомоги пацієнтам з ожирінням зареєстровано кілька препаратів для зниження маси тіла. В Україні наразі за даними Державного реєстру лікарських засобів України зареєстровано лише *орлістат*.

Орлістат (інгібітор кишкової ліпази) – препарат периферичної дії, що має терапевтичну дію в межах ШКТ і не має системних ефектів. Будучи специфічним, тривалої дії інгібітором шлунково-кишкової ліпази, орлістат перешкоджає розщепленню та подальшому всмоктуванню жирів, які надходять з їжею (близько 30%), створюючи тим самим дефіцит енергії, що приводить до зниження маси тіла.

Орлістат зменшує кількість вільних жирних кислот та моногліцеридів у просвіті кишечника, таким чином знижуючи розчинність і подальше всмоктування холестерину, сприяючи зниженню гіперхолестеринемії, причому незалежно від ступеня зниження маси тіла. Оптимальною дозою препарату є 120 мг 3 рази на добу під час їди або пізніше ніж за годину після неї. Якщо прийом їжі пропускають або їжа не містить жиру, прийом препарату також можна пропустити. Дозволена максимальна тривалість лікування становить 4 роки.

Застосування орлістату у хворих на ожиріння, зокрема морбідне, дозволяє суттєво покращити профіль факторів ризику ЦД 2-го типу, серцево-судинних та інших захворювань, асоційованих з ожирінням, що може сприятливо вплинути на прогноз життя в цієї категорії хворих. Метааналіз рандомізова-

них плацебо-контрольованих досліджень тривалістю від 1 року до 4 років показав, що терапія орлістатом за вирахуванням ефекту плацебо дозволяє досягти додаткового зменшення маси тіла менше ніж на 5 кг. З огляду на зниження маси тіла відзначається поліпшення низки метаболічних і біохімічних показників, які є чинниками ризику захворювань, асоційованих з ожирінням. Проте результати обсерваційних досліджень не підтверджують, що цілеспрямоване зниження маси тіла, зокрема в осіб, які страждають на ожиріння, супроводжується зниженням смертності від ССЗ та загальної смертності. Даних, які дозволяють судити про вплив орлістату на загальну смертність або смертність від серцево-судинних захворювань, нині немає.

Сибутрамін (інгібітор зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну і, меншою мірою, допаміну, у синапсах центральної нервової системи) – препарат для лікування ожиріння з подвійним механізмом дії: з одного боку, він прискорює відчуття насичення, знижуючи кількість їжі, з іншого – збільшує енерговитрати організму, що в сукупності призводить до негативного балансу енергії.

Як початкову дозу сибутрамін призначають по 10 мг уранці, щодня, незалежно від прийому їжі. Якщо маса тіла за перший місяць лікування знизилася менше ніж на 2 кг, рекомендується збільшити дозу до 15 мг за умови хорошої переносимості. Якщо після наступного місяця маса тіла зменшилася менше ніж на 2 кг або за 3 місяці прийому менше ніж на 5% від початкової, лікування вважається неефективним. Препарат *не може бути призначений* пацієнтам із неконтрольованою АГ, ІХС, декомпенсованою серцевою недостатністю, порушенням ритму серця, цереброваскулярними захворюваннями (інсультом, транзиторними порушеннями мозкового кровообігу), при тяжких ураженнях печінки та нирок, які часто трапляються при ожирінні, у разі одночасного прийому або через менше ніж 2 тижні після відміни інгібіторів моноамінооксидази чи інших препаратів, що діють на ЦНС (у т. ч. антидепресантів). Такі побічні дії, як нудота, втрата апетиту, закріп, сухість у роті, зміна смаку, безсоння, головний біль, збудження, пітливість зазвичай слабо виражені, відзначаються лише на початку лікування, мають тимчасовий характер і, як правило, не потребують відміни терапії.

Лікування ожиріння сибутраміном потребує обов'язкового лікарського спостереження. Контроль АТ і пульсу необхідний у всіх хворих до початку лікування, далі з 1-го по 3-й місяць лікування – кожні 2 тижні, з 4-го по 6-й місяць – щомісяця, з 6-го по 12-й місяць – кожні 3 місяці. Препарат скасовують при частоті пульсу понад 10 уд. за хвилину, підвищенні АТ більше ніж на 10 мм рт. ст., і навіть якщо воно перевищує 140/90 мм рт. ст. при раніше ком-

пенсованій АГ, якщо прогресує задишка, біль у грудях або набряки суглобів. Предиктором успішного зниження та довготривалого утримання маси тіла є втрата понад 2 кг за перший місяць лікування або понад 5% від початкової маси за 3 місяці. Жінки, порівняно з чоловіками, частіше худнуть успішніше, особливо в молодому віці. Чим вищий вихідний ІМТ, тим інтенсивнішого зниження ваги очікується. Наявність супутніх морбідному ожирінню захворювань зумовлює повільну втрату ваги.

Ліраглутид – аналог людського глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), стійкий до дипептидилпептидази-4, є фізіологічним регулятором апетиту та споживання їжі. Ліраглутид регулює апетит за допомогою посилення почуття наповнення шлунка та насичення, одночасно послаблюючи почуття голоду та зменшуючи передбачуване споживання їжі. Ліраглутид стимулює секрецію інсуліну й зменшує невиправдано високу секрецію глюкагону глюкозозалежним чином, а також покращує функцію бета-клітин підшлункової залози, що призводить до зниження концентрації глюкози натще і після їди. Механізм зниження концентрації глюкози включає невелику затримку спорожнення шлунка. Препарат підшкірно вводять 1 раз на добу в дозі 3 мг. Ліраглутид не збільшує 24-годинну витрату енергії.

Метформін рекомендується як препарат першого ряду в пацієнтів із надмірною масою тіла та цукровим діабетом 2-го типу. Слід прагнути досягнення цільових рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), які асоціюються з максимально позитивним клінічним ефектом терапії.

Пацієнтам із вираженою дисліпідемією, яка не піддається корекції за допомогою дієтотерапії, призначають гіполіпідемічні препарати – **стати́ни** (аторвастатин, розувастатин або симвастатин) або **фі́брати**. Рішення про медикаментозне лікування дисліпідемії приймається після визначення ліпідного спектра крові через 3–6 місяців гіполіпідемічної дієти, а також на підставі визначення сумарного ризику розвитку атеросклерозу за оновленою шкалою SCORE. За відсутності ефекту від немедикаментозних методів лікування та цукрознижувальної терапії також додають гіполіпідемічні засоби.

Найважливішим аспектом лікування пацієнтів із ожирінням є **нормалізація рівня артеріального тиску**. Першочерговими мають бути заходи, спрямовані на зниження маси тіла та нормалізацію метаболічних порушень. Вплив зменшення маси тіла на рівень артеріального тиску був продемонстрований у низці великих багаточетрових досліджень.

Хворим на метаболічний синдром рекомендовано застосування препаратів центральної дії, а саме **активатора імідазолінових рецепторів моксонідину**. Ця група препаратів має здатність покращувати чутливість тка-

нин до інсуліну, а також має кардіопротективну дію та здатність зменшувати гіпертрофію лівого шлуночка, дані ефекти можна порівняти з результатами застосування інгібіторів АПФ.

При морбідному ожирінні ефективність консервативної терапії становить лише 5-10%. До 60% пацієнтів не можуть утримати знижену масу тіла протягом 5 років спостереження. Однією з основних причин цього є недотримання пацієнтами необхідних рекомендацій щодо харчування і небажання міняти стереотипи харчової поведінки, що роками і десятиліттями склалися.

Хірургічне лікування

У всьому світі в останні десятиліття стали широко застосовуватися хірургічні методи лікування важких форм ожиріння (**баріатрична хірургія**). За сучасними уявленнями, мета баріатричної хірургії – не просто зменшити вагу пацієнта, але також досягти сприятливих метаболічних ефектів (нормалізація глікемії, ліпідного обміну). У цьому більшість сучасних баріатричних втручань об'єднуються терміном «метаболічна хірургія».

Баріатрична/метаболічна хірургія наразі є найефективнішим способом у боротьбі з ожирінням, що істотно скорочує як частоту розвитку супутніх ожирінню захворювань, так і смертність хворих. Крім того, вона дозволяє суттєво знизити фінансові витрати на лікування супутніх ожирінню захворювань.

Показання до хірургічного втручання

Показання до хірургічного лікування виникають за відсутності досягнення мети терапії після кількох спроб консервативного лікування ожиріння або за наявності протипоказань до медикаментозного лікування ожиріння.

Баріатричні/метаболічні операції показані пацієнтам із такими характеристиками:

- з ІМТ понад 40 кг/м²;
- з ІМТ 35-40 кг/м² за наявності супутніх ожирінню захворювань, при яких слід очікувати поліпшення в міру зниження маси тіла (цукровий діабет 2-го типу, захворювання серцево-судинної системи, ураження суглобів, СОАС).

Показання до проведення баріатричних операцій при ІМТ >40 кг/м² ґрунтуються на результатах численних досліджень із найвищим рівнем доказовості. Переваги хірургічного лікування при ІМТ вище 35 кг/м² у пацієнтів, які не мають протипоказань до оперативного лікування, були продемонстровані щодо ремісії ЦД 2-го типу, смертності, стійкої втрати маси тіла.

Втрата ваги, досягнута за допомогою інтенсивного лікування безпосередньо під час підготовки до баріатричної операції, та зниження ІМТ нижче 35 кг/м² не є протипоказанням до операції. Баріатрична хірургія також по-

казана пацієнтам, яким вдалося знизити вагу консервативними методиками, але вони не змогли довгостроково утримувати отриманий результат і почали знову набирати вагу (навіть у разі, якщо ІМТ не досяг 35 кг/м²).

У пацієнтів віком понад 60 років показання до оперативного лікування рекомендується розглядати індивідуально. Важливо пам'ятати, що основна мета баріатричної хірургії – поліпшити якість життя.

Противопоказання до баріатричної хірургії:

- загострення виразкової хвороби шлунка та дванадцятипалої кишки. Операція може проводитись після курсу противиразкової терапії та підтвердження загоєння ерозій/виразок після проведеного лікування;
- вагітність;
- онкологічні захворювання, тривалість ремісії яких після лікування не перевищує 5 років;
- психічні розлади: тяжкі депресії, психози (зокрема, хронічні), зловживання психоактивними речовинами (алкоголем, наркотичними та іншими психотропними), деякі види розладів особистості (психопатії);
- захворювання, що загрожують життю найближчим часом, тяжкі незворотні зміни з боку життєво важливих органів (ХСН III-IV функціональних класів, печінкова, ниркова недостатність тощо.).

Види баріатричних операцій

Українська асоціація баріатричної хірургії (UABS) була створена у 2001 році в Києві на базі Національного інституту хірургії та трансплантології 23 січня 2001 року (Інститут клінічної та експериментальної хірургії). З 2001 року Асоціація баріатричної хірургії є повноправним членом Міжнародної федерації хірургії ожиріння (IFSO). Перші операції з хірургічного лікування ожиріння були виконані академіком О.О. Шалімовим у 1976 році. Це були операції єюноілеошунтування, що передбачають виключення з травлення більшої ділянки тонкої кишки. Надалі вперше в Україні були виконані операції бандажування шлунка (1985), операція біліопанкреатичного шунтування (2000), операція шунтування шлунка (2001). З 2000 року широко впроваджуються мініінвазивні методи лікування ожиріння. Нині в Україні доступні такі баріатричні операції: рукавна резекція шлунка, мінішунтування шлунка, шунтування шлунка за Ру, гастроплікація, бандажування шлунка, біліопанкреатичне шунтування, операція SAD1 – «проміжна ланка» між шунтуванням шлунка та біліопанкреатичним шунтуванням.

Найпопулярнішою баріатричною операцією в Україні є **мінішунтування шлунка**. Операція мінішунтування шлунка дозволяє досягти позитивних результатів класичної операції шунтування шлунка, а також має низку переваг

за рахунок малоінвазивності, дає змогу скоротити час перебування хворого в стаціонарі та отримати хороший косметичний ефект.

Не рекомендується застосування абдомінопластики та ліпосакції для лікування морбідного ожиріння. Ці втручання можуть бути наступним етапом косметичного хірургічного лікування у міру зниження та стабілізації маси тіла.

7.1.1. Ожиріння в дітей та підлітків

За даними ВООЗ, понад мільярд людей на планеті мають зайву вагу, у 2014 році зареєстровано понад 500 млн хворих на ожиріння. При цьому 30 млн дітей та підлітків Європейського регіону характеризуються наявністю надлишкової маси тіла та 15 млн мають ожиріння (Health in the European Union. Trends and analysis» ВООЗ, 2009). Однією з найнегативніших тенденцій можна назвати збільшення кількості надлишкової маси тіла в дітей віком молодшого віку. За оцінкою ВООЗ, існуючі тенденції можуть зумовити наявність ожиріння в 70 млн дітей до 5 років до 2025.

З урахуванням особливостей розвитку сучасного суспільства **серед основних факторів ризику розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння** можна виділити незбалансоване харчування, дефіцит фізичної активності, відсутність режиму харчування й відпочинку, емоційні навантаження, вплив освіти та сімейних традицій, зміни мікробіоценозу кишечника, соціальні впливи (агресивна реклама нездорового харчування). **Генетична складова** є визначальною для моногенних та деяких синдромальних форм ожиріння. Значно рідше ожиріння в дитячому та підлітковому віці пов'язано із **застосуванням лікарських препаратів** (наприклад, кортикостероїдів, антидепресантів, антипсихотичних, протиепілептичних засобів) або **наявністю захворювань** (пухлин гіпоталамуса та стовбура мозку, променевої терапії пухлин головного мозку та гемобластозів, травмою черепа, інсультом, гіперкортицизмом, гіпотиреозом і нейроендокринними захворюваннями, хромосомними порушеннями).

Таким чином, незважаючи на те, що конституційно-екзогенне ожиріння є захворюванням зі спадковою схильністю, ймовірність його розвитку та ступінь прояву багато в чому залежать від способу життя й характеру харчування.

Надмірна маса тіла та ожиріння – це найбільш поширені ендокринні порушення в дітей та підлітків, частота яких серед дітей шкільного віку нині сягає 25-30%.

Як діагностичний критерій надлишкової маси тіла та ожиріння в дітей рекомендовано визначення величини стандартних відхилень індексу маси тіла (SDS IMT).

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, **ожиріння** в дітей та підлітків від 0 до 19 років слід визначати як *IMT, рівний або більше +2,0 SDS IMT, а надмірну масу тіла – від +1,0 до +2,0 SDS IMT. Нормальна маса тіла* діагностується при значеннях *IMT у межах $\pm 1,0$ SDS IMT.*

Класифікація ожиріння в дітей та підлітків

1. За етіологією:

- *просте* (конституційно-екзогенне, ідіопатичне) – ожиріння, пов'язане з надлишковим надходженням калорій в умовах гіподинамії та спадкової схильності;
- *гіпоталамічне* – ожиріння, пов'язане з наявністю та лікуванням пухлин гіпоталамуса і стовбура мозку, променевою терапією пухлин головного мозку та гемобластозів, травмою черепа чи інсультом;
- *ожиріння при нейроендокринних захворюваннях* (гіперкортицизмі, гіпотиреозі тощо.);
- *ожиріння ятрогенне* (викликане тривалим прийомом глюкокортикоїдів, антидепресантів та інших препаратів);
- *моногенне ожиріння* – унаслідок мутацій генів лептину, рецептора лептину, рецепторів меланокортинів 3-го та 4-го типу, проопіомеланокортину, проконвертази 1-го типу, рецептора нейротрофічного фактора – тропоміозинзв'язаної кінази;
- *синдромальне ожиріння* (при хромосомних порушеннях, захворюваннях унаслідок геномного імпринтингу, інших генетичних синдромах – Прадера – Віллі, крихкої X-хромосоми, Альстрема, Кохена, Дауна, при псевдогіпопаратиреозі тощо.);

2. За наявності ускладнень та коморбідних станів:

- *порушення вуглеводного обміну* (порушення толерантності до глюкози, порушення глікемії натщесерце, інсулінорезистентність);
- *неалкогольна жирова хвороба печінки* (жировий гепатоз та стеатогепатит як стани, які найбільш часто трапляються в дітей);
- *дисліпідемія*;
- *артеріальна гіпертензія*;
- *цукровий діабет 2-го типу*;
- *затримка статевого розвитку*;
- *прискорений статевий розвиток*;
- *синдром гіперандрогенії*;
- *синдром апное-гіпопное*;

- порушення опорно-рухової системи (хвороба Блаунта, остеоартрит, спондилолітез тощо);
- жовчнокам'яна хвороба.

3. За рівнем ожиріння:

- SDS IMT 2,0-2,5, I ступінь
- SDS IMT 2,6-3,0, II ступінь
- SDS IMT 3,1-3,9, III ступінь
- SDS IMT $\geq 4,0$, морбідне

Діагностика

Скарги та анамнез. При зборі анамнезу виявляють вагу при народженні, вік дебюту ожиріння, психомоторний розвиток, спадковий анамнез ожиріння (включаючи зріст та вагу батьків), цукрового діабету 2-го типу і серцево-судинних захворювань, динаміку зростання, наявність неврологічних скарг (головний біль, порушення зору).

Фізичне обстеження. Усім дітям з ожирінням та надмірною масою тіла рекомендовано проводити вимірювання зросту, ваги з розрахунком SDS IMT, об'єму талії, оцінювати характер розподілу підшкірної жирової клітковини, проводити вимірювання артеріального тиску й оцінювати його з урахуванням статі, віку та зросту, визначати наявність і характер стрій, фолікулярного кератозу, *acanthosis nigricans*, андрогензалежної дермопатії (у дівчаток – гірсутим, акне, жирна себорея), оцінювати стадію статевого розвитку, виявляти специфічні фенотипові особливості (характерні для синдромальних форм).

Лабораторні та інструментальні дослідження

1. Проводяться **біохімічні дослідження**: ліпідограма крові, рівні ферментів печінки (АлАТ, АсАТ) у поєднанні з ультразвуковим дослідженням печінки. Діагноз **дисліпідемії** встановлюється за наявності 2 і більше «високих» та/або «низьких» показників:

- холестерин $> 5,2$ ммоль/л;
- тригліцериди $> 1,3$ (для дітей віком до 10 років); $> 1,7$ (для дітей віком від 10 років) ммоль/л;
- ЛПВЩ* $\leq 0,9$ (хлопчики) та $\leq 1,03$ (дівчатка) ммоль/л;
- ЛПНЩ* $> 3,0$ ммоль/л.

2. Усім дітям та підліткам з ожирінням рекомендовано **проведення стандартного перорального глюкозотолерантного тесту з глюкозою** (ОГТТ) з визначенням глюкози натще і через 120 хвилин.

3. Для скринінгу НАЖХП та жовчнокам'яної хвороби в дітей та підлітків з ожирінням і надмірною масою тіла проводиться **УЗД черевної порожнини**.

4. Доцільне дослідження композиційного складу тіла методом **біоімпедансного аналізу**.

5. Проведення **нічної полісомнографії** рекомендовано дітям та підліткам з ожирінням при клінічних ознаках синдрому обструктивного апное уві сні: *підвищена сонливість у денний час, хропіння під час сну, зупинки дихання в час сну*.

6. Рекомендовано проводити **фактичну оцінку харчування** за допомогою харчового щоденника для призначення дієтотерапії чи її корекції.

7. З метою підвищення ефективності лікування ожиріння в дітей та підлітків дієтологами активно використовується визначення енерговитрат спокою і метаболізму макронутрієнтів, які відносяться до провідних складових персоналіфікованої дієтотерапії. Основним методом визначення основного обміну нині є **непряма респіраторна калориметрія**. Дана методика рекомендована Американською асоціацією дієтологів та нутриціологів і Американською академією педіатрії як кращий метод для оцінки основного обміну в дітей та підлітків.

Додаткові дослідження (оцінка гормонального профілю, МРТ головного мозку, молекулярно-генетичні та цитогенетичні методи) у дітей та підлітків з ожирінням проводяться тільки при підозрі на гіпоталамічну, синдромальну, ендокринну чи моногенну форми ожиріння.

Гормональні дослідження проводяться суворо за показаннями.

- дослідження *тиреοїдного профілю (ТТГ, Т₄ вільний)* доцільне при підозрі на гіпотиреоз;
- оцінка *кортизолу, АКТГ та лептину* – при підозрі на моногенне ожиріння, пов'язане з дефіцитом лептину;
- дослідження *кортизолу та АКТГ, добового ритму їх секреції, збирання добової сечі на кортизол, супресивні тести з дексаметазоном* – при підозрі на ендогенний гіперкортицизм;
- визначення *паратгормону, проінсуліну* – при підозрі на синдромальні форми ожиріння – псевдогіпопаратиреоз, дефіцит проконвертази 1-го типу;
- дослідження *ІФР1* рекомендовано при підозрі на гіпоталамічне ожиріння;
- оцінку *пролактину* показано при підозрі на гіпоталамічне ожиріння, а також при порушенні менструального циклу в дівчаток;
- дослідження *ЛГ, ФСГ, тестостерону, антимюллерового гормону* проводиться при синдромі гіперандрогенії, дисменореї в дівчаток і порушенні статевого розвитку в хлопчиків;

- стимуляційні проби на викид *СТГ* проводяться при підозрі на соматотропну недостатність або гіпоталамічне ожиріння;
- дослідження *альдостерону*, *активності реніну плазми*, *метанефринів та норметанефринів добової сечі* показано для уточнення генезу вперше виявленої при обстеженні пацієнта з ожирінням артеріальної гіпертензії залежно від клінічних проявів.

Молекулярно-генетичні та цитогенетичні дослідження: визначення каріотипу, пошук мутацій у генах при підозрі на моногенне ожиріння та синдромальні форми.

Особливістю **синдромальних форм ожиріння** є наявність вираженої неврологічної симптоматики – затримка психомоторного розвитку, знижений інтелект та ін. У цьому випадку бажана консультація генетика, проведення генетичних досліджень з урахуванням клінічної картини та фенотипових особливостей.

Консультації профільних фахівців необхідні дітям і підліткам із надмірною масою тіла та ожирінням при виявленні профільних супутніх захворювань.

Оцінка інсулінорезистентності в дітей та підлітків з ожирінням проводиться за показаннями і не рекомендована в рутинній клінічній практиці.

Диференційну діагностику конституційно-екзогенного ожиріння слід проводити з **генетичними синдромами, асоційованими з ожирінням** (синдромальні та моногенні форми), гіпоталамічним ожирінням, нейроендокринним та ятрогенним ожирінням.

Скринінг на наявність генетичних форм ожиріння рекомендований дітям із раннім (до 5 років життя) ожирінням на тлі **вираженої гіперфагії**, особливо за наявності вираженого ожиріння в сімейному анамнезі.

Синдромальні форми ожиріння характеризуються раннім дебютом ожиріння та його швидким прогресуванням. Для більшості синдромальних форм характерна затримка нервово-психічного розвитку від помірного до тяжкого ступеня виразності, наявність дисморфічних ознак та органоспецифічних аномалій розвитку. Вивчено не менше 30 синдромів, асоційованих з ожирінням. Причинами синдромального ожиріння можуть бути мутації як одного (с-м Альстрема, с-м Коена), так і кількох генів (с-м Барде – Бідля), хромосомні перебудови та/або патологія імпринтингу (с-м Прадера – Віллі, спадкова остеодистрофія Олбрайта – Брайцева).

Синдром Прадера – Віллі (СПВ) є найчастішою синдромальною формою ожиріння, що трапляється в 1 з 10-30 тис. новонароджених. Розвиток СПВ зумовлений порушенням експресії генів батьківської алелі 15-ї хромосоми (мікрodelеція, материнська дисомія, мутації центру імпринтингу, хромо-

сомні транслокації). Діагноз можна запідозрити ще пренатально за наявності зниженої рухової активності плода, а неонатальна гіпотонія з відсутністю смоктального рефлексу є настільки значною клінічною ознакою синдрому, що дозволяє встановити діагноз ще в пологовому будинку, особливо в поєднанні з характерними фенотиповими стигмами (доліхоцефалія, акромікрія, тонкі губи з опущеними вниз кутами, мигдалеподібні очі, страбізм) й ознаками гіпогонадізму (гіпоплазія зовнішніх статевих органів, крипторхізм) у новонароджених. У неонатальному періоді через труднощі з годуванням діти із СПВ можуть відставати у вазі, тоді як із 2 років життя відзначається другий характерний для синдрому період, який супроводжується надлишковим збільшенням ваги, підвищеним інтересом до їжі, гіперфагією, що призводить до морбідного ожиріння. Затримка психомоторного розвитку відзначається практично у всіх дітей із СПВ. Гіпоталамічна дисфункція лежить в основі багатьох проявів синдрому (гіперфагія, температурна, больова дисрегуляція, ендокринопатії, включаючи дефіцит гормону росту, гіпогонадізм, гіпотиреоз, надниркову недостатність центрального генезу). ДНК-метилування за допомогою метилспецифічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) є високоспецифічним методом дослідження, що дозволяє підтвердити чи виключити діагноз СПВ.

Синдром Барде – Бідля (СББ) – автосомно-рецисивне захворювання, що характеризується ожирінням, пігментним ретинітом, полідактилією, розумовою відсталістю, гіпогонадізмом та нирковою патологією (аномалії розвитку нирок, ниркова недостатність). Принаймні 19 різних генів беруть участь у розвитку СББ, а також у розвитку та функціонуванні цилій (первинних вій), які в основному є сенсорними органелами та беруть участь у роботі сигнальних шляхів, включаючи регуляцію харчової поведінки. СББ вважається циліопатією, а механізми розвитку ожиріння при СББ досі вивчаються.

Псевдогіпопаратиреоз 1А типу характеризується поєднанням резистентності до паратгормону та специфічним фенотипом, названим *спадковою остеодистрофією Олбрайта*. Патологія поєднує в собі специфічні (брахідактилія, підшкірні кальцинати) та неспецифічні прояви (ожиріння, низькорослість, місяцеподібне обличчя, розумова відсталість). Псевдогіпопаратиреоз 1 типу розвивається внаслідок порушень пострецепторної передачі сигналу від рецептора до клітини, і найчастішою причиною є інактивуючі мутації гена GNAS, що призводять до зниження експресії та функції стимулюючої α -субодиниці G білка (Gas). Захворювання характеризується автосомно-домінантним типом спадкування. Ген GNAS імпринтований тканеспецифічно і

Gas утворюється в низці тканин (соматотрофах, гонадах, щитоподібній залозі, проксимальних ниркових каналцях) тільки з материнської алелі. Через ці особливості експресії GNAS, якщо мутація успадкована від матері, то розвивається як даний синдром, так і резистентність до паратгормону, також може відзначатися резистентність до ТТГ, гонадотропних гормонів і соматоліберину. При інактивуючій мутації GNAS батьківської алелі експресія Gα з материнської алелі збережена, тому, як правило, розвиваються лише специфічні фенотипові ознаки остеодистрофії Олбрайта.

Моногенні форми ожиріння трапляються дуже рідко, відрізняються раннім дебютом (із перших місяців життя – до 1 року), поліфагією. Для більшості пацієнтів характерний нормальний нервово-психічний розвиток. Моногенні форми ожиріння розвиваються через мутацію одного з генів, що кодують білки лептин-меланокортинової системи. Ця система є ключовою в регуляції харчової поведінки та енергетичного обміну, активується лептином (LEP), який секретується адипоцитами, але свою дію чинить через лептиновий рецептор (LEPR) аркуатних ядер гіпоталамуса, призводячи до активації проопіомеланокортину (ПОМК). Під впливом ферменту конвертази прогормону 1 (КП1) з ПОМК утворюються адренокортикотропний гормон та α-меланоцитостимулюючий гормон (α-МСГ), який, у свою чергу, активує рецептор MC4R у паравентрикулярних ядрах, що призводить до сигналу про насичення. Фермент КП1 розщеплює прогормони в парах основних амінокислот, залишаючи термінальні основні залишки, які видаляє карбоксипептидаза E (КПЕ). Нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) та його рецептор (TrkB) також беруть участь у регуляції сигнального шляху MC4R, а ген SIM 1 (single-minded homolog 1) кодує транскрипційний фактор, що бере участь у розвитку супраоптичних і паравентрикулярних ядер.

Дефіцит лептину

Вроджений дефіцит лептину – рідкісний синдром, що характеризується морбідним ожирінням із перших місяців життя на тлі вираженої гіперфагії та низьким, невизначеним рівнем лептину. Для цих пацієнтів характерний гіпогонадотропний гіпогонадизм, дефіцит гормону росту, гіпотиреоз центрального генезу, а також діти з дефіцитом лептину часто хворіють на респіраторні інфекційні захворювання через гіпофункції Т-клітин.

Дефіцит рецептора лептину

Характеризується схожою з дефіцитом лептину клінічною картиною, проте відмінною лабораторною ознакою цього синдрому є підвищений (а не знижений) вміст лептину в сироватці крові.

Дефіцит ПОМК

Поєднання швидкопрогресуючого морбідного ожиріння, підвищеного апетиту і надниркової недостатності з невизначеними в сироватці крові рівнями кортизолу та АКТГ характерні для вродженого дефіциту проопіомеланокортину. Дефіцит ПОМК призводить до гіперфагії та раннього розвитку ожиріння через втрату передачі сигналу меланокортину на рецептор меланокортину 4 (MC4R). У післянатальному періоді життя в новонародженого настає криза надниркової недостатності (вторинної через дефіцит АКТГ, оскільки ПОМК – його попередник) з характерною гіпоглікемією, тривалою жовтяницею, схильністю до тяжких інфекцій. Через відсутність впливу меланоцитостимулюючого гормону (МСТ) на рецептори меланокортину 1 у більшості таких дітей бліда шкіра та руде волосся.

Дефіцит конвертази прогормону 1

Мутації в цьому ферменті призводять до порушення обробки безлічі прогормонів, наприклад препрогонадотропін-релізинг-гормону, пре-проТРГ і ПОМК, і до розвитку СТГ-дефіциту, вторинного гіпокортицизму, гіпотиреозу, гіпогонадизму.

Нездатність розщеплювати ПОМК – імовірний механізм розвитку ожиріння в таких пацієнтів. Інтестинальна дисфункція та постпрандіальна гіпоглікемія пояснюються порушенням дозрівання гастрину, глюкагону, глюкагоноподібного пептиду 1 та інсуліну (підвищено вміст проінсуліну) при дефіциті КР1.

Дефіцит нейротрофічного фактора головного мозку (BDNF) та його рецептора (TrkB)

Розвиток та диференціювання нейронів центральної і периферичної нервової системи залежить від нейротрофічних факторів (нейротрофінів), що секретуються тканинами-мішенями. Сигналінг нейротрофінів здійснюється через специфічну активацію рецепторів тирозинкінази B. Гетерозиготна мутація в гені NTRK2, що кодує тирозинкіназу B (TrkB), була виявлена у 8-річного хлопчика з вираженою затримкою розвитку (зниження короткострокової пам'яті, стереотипна поведінка), порушенням больової чутливості та важким ожирінням.

Мутація в гені SIM1

De novo транслокація між 1-ю та 6-ю хромосомами була виявлена в дівчинки, яка мала масу тіла 47 кг у віці 67 міс. (5,5 років). Мутація призводить до розриву у SIM1 гені, людському гомологу *Drosophila* Single-minded (Sim) гена, що регулює нейрогенез. SIM1 ген кодує транскрипційний фактор, залучений до формування паравентрикулярного та супраоптичного ядер. Очевидно, ця аномалія порушує енергетичний баланс шляхом стимуляції апетиту (прийому їжі), тоді як витрата енергії залишається нормальною.

Дефіцит MC4R

Мутації гена MC4R – найчастіша моногенна причина ожиріння, описана до сьогодні в людей. В осіб, які страждають на ожиріння, виявлені гетерозіготні мутації в MC4R. У різних етнічних групах поширеність цих мутацій становить 0,5-1%, збільшуючись до 6% при тяжкому ранньому початку ожиріння. Пацієнти з дефіцитом MC4R характеризуються підвищеним апетитом, ожирінням у поєднанні з високими темпами зростання. Аналогічно збільшенню жирової маси у хворого з дефіцитом MC4R також підвищена кількість м'язової маси та збільшена мінеральна густина кісток, тому такі люди часто здаються ширококістовими. Привертає увагу лінійне зростання. Діти, які страждають на цю патологію, мають максимальний показник середнього відхилення зростання +2, тоді як в інших дітей із важким раннім ожирінням, – +0,5. У хворих із дефіцитом MC4R відзначаються високі концентрації інсуліну натще порівняно з дітьми аналогічного віку, статі та показника середнього відхилення ІМТ. Дорослі носії мутації, які страждають на ожиріння, повідомляють про менше виражене почуття голоду, у них менш виражена гіперінсулінемія, ніж у дітей із тією самою мутацією.

Гіпоталамічне ожиріння є досить частим ускладненням, що розвивається внаслідок лікування пухлин гіпоталамуса і стовбура мозку, променевої терапії пухлин головного мозку та гемобластозів, травм черепа. Відмінною рисою гіпоталамічного ожиріння є виражена поліфагія, що розвивається безпосередньо після проведення лікування та призводить до стрімкого збільшення ваги.

Діти та підлітки з гіпоталамічним ожирінням часто пред'являють скарги на порушення ритму сну та неспання, головні болі та інші неврологічні й поведінкові порушення. Нейроендокринні захворювання є рідкісними причинами ожиріння в дитячому віці та відрізняються характерними клінічними ознаками. Так, для гіперкортицизму характерне зниження темпів зростання поряд із прогресуючим ожирінням, тоді як поява сухості шкірних покривів, непереносимості холоду, швидка стомлюваність може свідчити про наявність гіпотиреозу.

Лікування

Зміна способу життя (дієтотерапія, розширення фізичної активності та корекція харчової поведінки) у дітей та підлітків з ожирінням або надмірною масою тіла і навіть членів їх сім'ї становить основу терапії ожиріння та її профілактики. У разі неефективності модифікації способу життя можливе вико-

ристання фармакологічних засобів, список яких у дітей та підлітків обмежений *орлістатом*.

Біаріатрична хірургія є ще одним методом лікування морбідного ускладненого ожиріння в підлітків.

Дієтотерапія

Для контролю маси тіла в дітей і підлітків з ожирінням та надмірною масою тіла рекомендовано формування й підтримання норм раціонального харчування з урахуванням вікових особливостей.

Сучасний тренд у дієтології дитячого ожиріння – **нормокалорійний раціон** відповідно до віку з достатньою кількістю білків, вуглеводів, вітамінів та мікроелементів і необхідним мінімумом жирів, складений з урахуванням смакових уподобань дитини.

Усі види дієт – гіпокалорійна, кетогенна, низькожирова, зі зниженим глікемічним індексом та ін. є альтернативними варіантами терапії, що застосовуються за показаннями та часто в умовах спеціалізованих відділень.

Це пов'язано з кількома чинниками. По-перше, актуальні дослідження показали, що тривале застосування рестриктивних дієт призводить до порушень харчового статусу, що небажано в дітей. По-друге, вихідний рівень добової калорійності раціону в дітей і підлітків з ожирінням досить високий, і різке обмеження його супроводжується посиленням почуття голоду, що призводить до зриву мотивації, невиконання даних рекомендацій та втрати комплаєнтності.

Необхідні умови ефективного лікування:

- обмеження солодких напоїв: заборона (споживання не більше 1 порції не частіше ніж 1 раз на тиждень) не тільки газованих солодких напоїв, а й соків, компотів, морсів із дозволом прийому питної води за бажанням дитини;
- обмеження солодких фруктів до 1 порції (100 г) на день;
- щонайменше 4-разове харчування, обов'язковий сніданок;
- заборона солодких молочних продуктів;
- контроль розміру/кількості порцій. Для наочності бажаного розміру порцій наразі широко застосовуються «тарілки харчування». Якщо дитина хоче з'їсти другу порцію обіду/вечері – дозволити її через 20 хвилин від першої за умови регулярного (як мінімум 4-разового) прийому їжі на день;
- збагачення раціону овочами (для дітей молодшого віку – 300 г, підлітків – 400 г на день, з обмеженням застосування в таких кількостях картоплі як єдиного овочу), харчовими волокнами, цільнозерновими продуктами;

- вивчати дітей повільно, без комп'ютерного/телевізійного/мобільного су-проводу.

Фізичні навантаження та профілактика «малорухомого способу життя»

- Дітям та підліткам з ожирінням і надмірною масою тіла віком від 6 до 17 років рекомендовані щоденні фізичні навантаження помірної та високої інтенсивності загалом не менше 60 хвилин.
- Фізичні навантаження високої інтенсивності рекомендовано включати в обов'язкову годину щоденної фізичної активності та виконувати не менше трьох разів на тиждень.

Регулярна фізична активність є важливим компонентом здорового способу життя. Наукові дослідження показали, що фізична активність справляє значний позитивний вплив на стан здоров'я дітей та підлітків, зокрема на ризик появи в них надлишкової маси тіла, розвитку ожиріння та цукрового діабету 2-го типу, а також стан кістково-м'язової системи. В останні десятиліття фізична активність дітей і підлітків падає, що значно підвищує ймовірність розвитку надлишкової маси тіла та ожиріння, які можуть призвести до серцево-судинних, онкологічних захворювань й остеопорозу в старшому віці. Навпаки, гарний фізичний розвиток та високий рівень фізичної активності дітей і підлітків асоціюються з нижчим ризиком зазначених захворювань.

Відповідно до глобальних рекомендацій ВООЗ, адекватна фізична активність для дітей та підлітків віком 6-17 років має на увазі щоденні заняття тривалістю щонайменше 60 хвилин на день. Фізична активність понад 60 хвилин на день дає додаткові переваги здоров'ю.

Рекомендована щоденна тривалість фізичних навантажень (60 хвилин і більше) може складатися протягом дня з більш коротких навантажень (наприклад, 2 рази на день – 30 хвилин). Мінімально ефективними вважаються 10-хвилинні періоди фізичної активності – від помірної до найвищої інтенсивності. До фізичних навантажень легкої інтенсивності відносяться: домашні справи (прасування, прибирання, чищення), ходьба прогулянковим кроком (3-4 км/год); до навантажень помірної інтенсивності – малювання, ходьба помірним (4-6 км/год) та швидким кроком (більше 6 км/год), парний теніс, гольф, їзда велосипедом (16-19 км/год); до навантажень високої інтенсивності – аеробіка, їзда велосипедом (19-22 км/год), плавання (45 м/хв), одиночний теніс і біг (від 9 до 14 км/год).

Медикаментозна терапія

Використання фармакотерапії (у комбінації зі зміною способу життя) у дітей та підлітків з ожирінням доцільне **після 12 років** за неефективності заходів, спрямованих на формування здорового образу життя, тривалість яких

становила щонайменше 1 рік. Єдиним препаратом, дозволеним для лікування ожиріння в дітей, є **орлістат**.

Медикаментозна терапія ожиріння в підлітків обмежена. Єдиний препарат, дозволений для лікування ожиріння в дітей старше від 12 років, у світі – це орлістат. *Орлістат* є інгібітором шлункової та панкреатичної ліпази, які беруть участь у гідролізі тригліцеридів і необхідні для всмоктування жирів у тонкому кишечнику. Унаслідок дії препарату порушується розщеплення харчових жирів та зменшується їх всмоктування. Після відміни препарату його дія швидко припиняється, а активність ліпази відновлюється. Ефективність орлістату в комплексній терапії ожиріння в підлітків оцінена в контрольованих клінічних дослідженнях. Згідно з даними роботами, середня динаміка ваги в групі орлістату становлять від +0,53 кг (12 місяців терапії, 12 місяців спостереження, 539 підлітків) до –6,9 кг (6 місяців терапії, 60 пацієнтів). Орлістат призначається по 1 капсулі (120 мг) перед основними прийомами їжі, максимальна добова доза становить 360 мг (3 капсули, по 1 капсулі 3 рази на день). Тривалість лікування може становити від 3 до 12 місяців; при призначенні препарату більше 3 місяців до терапії рекомендовано додавати полівітамінні комплекси з огляду на можливий ризик зниження рівня жиророзчинних вітамінів у сироватці крові.

Метформін відноситься до групи бігуанідів і в більшості випадків є першою лінією терапії ЦД 2-го типу, але не схвалений для лікування ожиріння як у дітей, так і дорослих. Застосування метформіну в педіатричній практиці дозволено у віковій групі старше 10 років із встановленим діагнозом цукрового діабету 2-го типу. Метааналізи демонструють помірний позитивний ефект метформіну, виражається переважно в стабілізації ваги та SDS IMT, а також незначному поліпшенні метаболічного профілю у дітей і підлітків з ожирінням.

Згідно з даними, представленими Міжнародним консорціумом дитячих ендокринологів з питань діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників у підлітків, метформін справляє позитивний вплив на пацієток із СПЯ з надмірною масою тіла та ожирінням у короткостроковому періоді (6 місяців). Також терапія метформіном знижує частоту ановуляції та рівень тестостерону в пацієток із СПЯ без ожиріння. Таким чином, терапія метформіном «офф-лейбл» найбільш доцільна в групі пацієток із гіперандрогенією та порушеннями менструального циклу, що входять до групи ризику розвитку синдрому полікістозних яєчників. Механізм впливу метформіну на зниження маси тіла наразі повністю не зрозумілий. Основними ефектами метформіну є гальмування процесів глікогеногенезу та швидкості утворення глюкози печінкою, підвищення чутливості тканин печінки, скелетної мускулатури та адипоцитів до дії інсуліну, у тому числі за рахунок індукції утворення транспортерів

глюкози (GLUT-1 та GLUT-4). Глюкозонормалізуюча дія метформіну реалізується в основному через створення інсулінорецепторного субстрату 2, найбільша концентрація якого реєструється в печінці. На початку лікування можливі гастроінтестинальні побічні ефекти: метеоризм, нудота, здуття живота, рідке випорожнення, металевий присмак у роті. Також на тлі прийому метформіну описані випадки лактацидозу. На ризик розвитку лактатацидозу не впливають ні тривалість лікування, ні дозування метформіну, а також – вік та стать пацієнта. Однак імовірність лактатацидозу зростає при нирковій чи печінковій недостатності.

Використання **препаратів октреотиду, лептину, гормону росту обмежено** рамками клінічних та наукових досліджень і не може бути рекомендовано для застосування в загальній практиці.

Застосування **аналога глюкогоноподібного пептиду 1 – ліраглутиду** схвалено FDA для лікування дітей та підлітків із цукровим діабетом 2-го типу. Проводяться клінічні дослідження ефективності й безпеки застосування ліраглутиду в лікуванні ожиріння в дітей та підлітків (від 7 до 17 років) без порушень вуглеводного обміну. Отримано дані про порівнянний із дорослими профіль безпеки й порівнянну ефективність у зниженні ваги, проте до тепер терапія ліраглутидом для лікування ожиріння в дітей та підлітків без цукрового діабету можлива лише в рамках клінічних досліджень.

У дітей із дефіцитом ПОМК застосовується **агоніст MC4R (Сетмеланотид)**, який справляє виражений позитивний ефект на зниження ваги та зменшення гіперфагії. Також ці пацієнти потребують довічної замісної терапії глюкокортикоїдами. Розширюються показання для прийому Сетмеланотиду, який показав свою ефективність у клінічних дослідженнях у пацієнтів із синдромом Беквіта – Відемана, дефіцитом рецептора до лептину. На сьогодні терапія Сетмеланотидом можлива лише в межах клінічних досліджень.

Дослідження останніх років показують, що заходи, спрямовані на зміну способу життя, що включають мотиваційне навчання пацієнтів та їхніх батьків, а також застосування медикаментозної терапії з метою зниження ожиріння в дітей та підлітків, мають короткострокову ефективність. У зв'язку із цим лікування ожиріння в дітей та підлітків має бути тривалим.

Хірургічне лікування

Хірургічні методи лікування ожиріння (**баріатрична хірургія**) можуть бути **рекомендовані підліткам із морбідним ожирінням лише при дотриманні таких умов:**

- ІМТ >35 кг/м² у поєднанні з тяжкими ускладненнями (неалкогольний стеатогепатит, цукровий діабет 2-го типу, синдром обструктивного апное уві сні, хвороба Блаунта, тяжка артеріальна гіпертензія).

- $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ ($SDS \text{ IMT} > 4,0$ для даної статі та віку) незалежно від наявності ускладнень.
- Завершений або близький до завершення фізичний розвиток (часткове або повне закриття зон зростання), досягнення IV-V-ї стадій статевого розвитку за шкалою Таннера.
- Документально підтверджена неефективність консервативних методів лікування ожиріння протягом 12 місяців у спеціалізованих центрах.
- Відсутність психічних захворювань та розладів харчової поведінки (у тому числі зумовлених наявністю синдромальних та гіпоталамічних форм ожиріння).
- Готовність/здатність підлітка та членів його сім'ї до тривалого і регулярного післяопераційного динамічного спостереження.

Хірургічні методи лікування морбідного ожиріння (баріатрична хірургія) у підлітків набувають все більшого поширення у світі в останні десятиліття. Основними перевагами баріатричної хірургії є швидке зниження ваги, поліпшення метаболічних показників та якості життя пацієнтів із морбідним ожирінням. Згідно з клінічними рекомендаціями Міжнародного ендокринологічного товариства, баріатрична хірургія є методом вибору для лікування морбідного ожиріння в підлітків. У хірургії ожиріння в підлітків кращим є *лапароскопічний доступ* як менш інвазивний. Баріатричні операції поділяються на *три групи*: рестриктивні (гастрообмежувальні), мальабсорбтивні (шунтуючі) та комбіновані. Рестриктивні операції спрямовані на зменшення об'єму шлунка. Зниження маси тіла при цьому відбувається за рахунок обмеження кількості споживаної їжі та швидкого насичення під час їди. До найпоширеніших гастрообмежувальних операцій відносяться регульоване бандажування шлунка та поздовжня резекція шлунка (ПРШ). До комбінованих операцій – різні модифікації гастрощунтування за Ру (ГШ за Ру).

На сьогодні існує кілька консенсусів, присвячених питанням метаболічної хірургії в підлітків із морбідним ожирінням: клінічні рекомендації щодо хірургічного лікування морбідного ожиріння у підлітків під егідою Міжнародної групи дитячих ендоскопічних хірургів (IPEG); Європейські міждисциплінарні клінічні рекомендації щодо хірургічного лікування морбідного ожиріння під егідою баріатричної дослідницької групи співробітництва (BSCG); та рекомендації педіатричної робочої групи Американського товариства метаболічних та баріатричних хірургів (ASMBS).

Профілактика та диспансерне спостереження

Дітям і підліткам із надмірною масою тіла та ожирінням рекомендовано динамічний нагляд із контролем антропометричних показників, оцінкою ІМТ та фактичного харчування, а також, по можливості, композиційного складу.

Диспансерне спостереження дітей дошкільного та молодшого шкільного віку з надмірною масою тіла може проводитися як педіатром, так і дитячим ендокринологом. Найважливішим компонентом такого спостереження, як і раніше, буде оцінка динаміки антропометричних показників, SDS ІМТ, оцінка способу життя дитини та докладна бесіда з батьками.

При диспансерному спостереженні підлітків з ожирінням показана консультація дитячого ендокринолога. За наявності надлишкової маси тіла та ожиріння обов'язковим є скринінг факторів ризику розвитку серцево-судинної патології та цукрового діабету 2-го типу. Диспансерне спостереження здійснюється щомісяця в перші 3 місяці, далі (при позитивній динаміці) – 1 раз на 6 місяців.

Для профілактики ожиріння в дітей рекомендовано активне виявлення надлишкової маси тіла віком від 2 до 9 років та регулярне мотиваційне навчання із залученням батьків і сім'ї.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Основна література

1. Хворостінка В.М., Лісовий В.М., Моїсеєнко Т.А., Журавльова Л.В. Клінічна ендокринологія. Підручник / За ред. проф. В.М. Хворостінки. – Київ, «Медицина», 2009. – 542 с.
2. Ендокринологія: підручник (П.М. Боднар, Г.П. Михальчишин, Ю.І. Комісаренко та ін.) / За ред. професора П.М. Боднара. – Вид. 3, перероб. та доп. – Вінниця: Нова Книга, 2013. – 480 с.
3. Ендокринологія: підручник (П.М. Боднар, Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин та ін.) / За ред. професора П.М. Боднара. – Вид. 4, перероб. та доп. – Вінниця: Нова Книга, 2017. – 456 с.
4. Ендокринологія: підручник (Ю.І. Комісаренко, Г.П. Михальчишин, П.М. Боднар та ін.) / За ред. професора Ю.І. Комісаренко. – Вид. 5, перероб. та доп. – Вінниця: Нова Книга, 2020. – 536 с.
5. Внутрішня медицина: Порадник лікарю загальної практики: навчальний посібник / А.С. Свінціцький, О.О. Абрагамович, П.М. Боднар та ін.; За ред. проф. А.С. Свінціцького. – ВСВ «Медицина», 2014. – 1272 с. + 16 с. кольоров. вкл.
6. Davidson's Principles and Practice of Medicine 23rd Edition. Editors: Stuart Ralston, Ian Penman, Mark Strachan Richard Hobson. Elsevier. – 2018. – 1440 p.
7. International Textbook of Diabetes Mellitus, 2 Volume Set. Ed. by R.A. Defronzo, E. Ferrannini, P. Zimmet, G. Alberti. 4th Edition, 2015. – 1228 p.
8. Harrison's Endocrinology. Ed. by J. Larry Jameson, Mc Graw – Hill., New York, Chicago, Toronto. e.a. 4rd edition, 2016. – 608 p.
9. Williams Textbook of Endocrinology. Ed. by Henry M. Kronenberg, Shlomo Melmed, Kenneth S. Polonsky, P. Reed Larsen. Saunders. 13 edition, 2015. – 1936 p.

Рекомендована література

1. Актуальні підходи до лікування хворих на цукровий діабет : навч. посібник для студентів, лікарів-інтернів терапевтів, ендокринологів та лікарів загальної практики. Присвячується 80-річчю від дня народження доктора медичних наук, професора В. М. Хворостінки / Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова. – Харків : ХНМУ, 2019. – 124 с.
2. Зак К.П., Тронько М.Д., Попова В.В., Бутенко А.К. Цукровий діабет, імунітет і цитокіни. Київ: Книга-плюс, 2014. – 500 с.
3. Клінічна настанова, заснована на доказах «Ожиріння у дітей», МОЗ, 2022.
4. Наказ МОЗ України 17 червня 2022 року № 1039 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Менопаузальні порушення та інші розлади в перименопаузальному періоді».
5. Наказ МОЗ України від 14 серпня 2021 року № 1946 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Нецукровий діабет».

6. Наказ МОЗ України №1021 від 29.12.2014 «Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у молодих людей та дорослих».
7. Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».
8. Настанова 00515. Хвороба Аддісона та інші стани, що викликають гіпокортицизм, 2017. <http://guidelines.moz.gov.ua/documents/2918?id=ebm00515&format=pdf>.
9. Стандарти надання медичної допомоги хворим з патологічними станами щитоподібної та прищитоподібних залоз в умовах дії негативних чинників довкілля (видання третє, розширене) / За ред. О.В. Камінського. – Харків: «Юрайт», 2017. – 312с.
10. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих», 2023. <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
11. AACE And ACE Guidelines For Management Of Growth Hormone Deficiency In Adults And Patients Transitioning From Pediatric To Adult Care. *Endocr Pract* 2019; 25: 1191-1232.
12. Acromegaly Clinical Practice Guidelines. *Pituitary*. 2021;24:1-13.
13. Advanced Diabetes Technology Guideline. American Association of Clinical Endocrinology. *Endocr Pract* June 2021;27: 505-537.
14. American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management. *Diabetes Care*. 2017; 40 (Suppl 1):75 - 87.
15. American Diabetes Association. Children and adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018 // *Diabetes Care*. 2018; 41(1):126 - 136.
16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S83-S96. doi: 10.2337/dc22-S006. PMID: 34964868.
17. American Thyroid Association Guidelines For Diagnosis And Management Of Hyperthyroidism And Other Causes Of Thyrotoxicosis. *Thyroid* 2016;26(10): 1343-1421.
18. American Thyroid Association Management Guidelines For Adult Patients With Thyroid Nodules And Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force On Thyroid Nodules And Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016, 26(1): 1-133.
19. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, et al. The Science of Obesity Management: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocr Rev*. 2018 Apr 1;39(2):79-132. doi: 10.1210/er.2017-00253. PMID: 29518206; PMCID: PMC5888222.
20. Clinical Practice Guidelines For The Perioperative Nutrition, Metabolic, And Nonsurgical Support Of Patients Undergoing Bariatric Procedures. *Endocr Prac* 2019; 25: 1-75.
21. Consensus On Diagnosis And Management Of Cushing's Disease: A Guideline Update. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9:847-875.
22. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020 Jan;26(1):107-139.
23. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease:

- Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022 Dec 1;45(12):3075-3090. doi: 10.2337/doi22-0027. PMID: 36189689; PMCID: PMC9870667.
24. Diabetes Technology—Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Therapy And Continuous Glucose Monitoring In Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2016; 101:3922–3937.
 25. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Patterns. *Ophthalmology* Volume 127, Issue 1, PP66-P145, January, 2020.
 26. Diagnosis And Treatment Of Primary Adrenal Insufficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016;101:364–389.
 27. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. On behalf of the American Diabetes Association. Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S191-S202. doi: 10.2337/dc23-S011. PMID: 36507634; PMCID: PMC9810467.
 28. European Society Of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine Work-Up In Obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1): G1-G32.
 29. European Society Of Endocrinology. Clinical Practice Guidelines For The Care Of Girls And Women With Turner Syndrome: Proceedings From The 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology* (2017) 177, G1–G70.
 30. Evaluation And Management Of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. *The Journal of Urology* Vol. 200, 423-432, August 2018.
 31. Faubion SS, Larkin LC, Stuenkel CA, et al. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause*. 2018 Jun;25(6):596-608. doi: 10.1097/GME.0000000000001121. PMID: 29762200.
 32. Fleseriu M, Biller BMK, Freda PU, et al. A Pituitary Society update to acromegaly management guidelines. *Pituitary*. 2021 Feb;24(1):1-13. doi: 10.1007/s11102-020-01091-7. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33079318; PMCID: PMC7864830.
 33. Fleseriu M, Hashim IA, Karavitaki N, et al. Hormonal Replacement in Hypopituitarism in Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Nov;101(11):3888-3921. doi: 10.1210/jc.2016-2118. Epub 2016 Oct 13. PMID: 27736313.
 34. Giustina A, Barkhoudarian G, Beckers A, et al. Multidisciplinary management of acromegaly: A consensus. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020 Dec;21(4):667-678. doi: 10.1007/s11154-020-09588-z. Epub 2020 Sep 10. PMID: 32914330; PMCID: PMC7942783.
 35. Guidelines For Management Of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021 Mar;31(3):337-386.
 36. Guidelines Of The American Thyroid Association For The Diagnosis And Management Of Thyroid Disease During Pregnancy And The Postpartum. *Thyroid* 2017, 27(3): 315-389.
 37. Guidelines On Diabetes, Pre-Diabetes, And Cardiovascular Diseases Developed In Collaboration With The EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323.
 38. Gynecomastia Evaluation And Management Clinical Practice Guidelines. *Andrology*. 2019;7: 778-793.
 39. Hamoda H, Moger S, Morris E, et al. Menopause practice standards. *Post Reprod Health*. 2022 Sep;28(3):127-132. doi: 10.1177/20533691221110001. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35924760.

40. Hormonal Replacement In Hypopituitarism In Adults: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101: Pages 3888–3921.
41. Hormone Therapy For The Primary Prevention Of Chronic Conditions In Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2017 Dec 12;318(22):2224-2233.
42. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs Aging*. 2019 Oct;36(10):897-908. doi: 10.1007/s40266-019-00700-w. PMID: 31452067; PMCID: PMC6764929.
43. Marx N, Federici M, Schütt K, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 14;44(39):4043-4140. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192. Erratum in: *Eur Heart J*. 2023 Dec 21;44(48):5060. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 22;: PMID: 37622663.
44. Nutrition and Metabolic Management Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care, Clinical Nutrition Branch of Chinese Nutrition Society, Chinese Diabetes Society, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Clinical Nutritionist Center of Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for medical nutrition treatment of overweight/obesity in China (2021). *Asia Pac J Clin Nutr*. 2022;31(3):450-482. doi: 10.6133/apjcn.202209_31(3).0013. PMID: 36173217.
45. Oral And Topical Treatment Of Painful Diabetic Polyneuropathy: Practice Guideline Update Summary. *Neurology* 2022, 98: 31-43.
46. Orloff LA, Wiseman SM, Bernet VJ, et al. American Thyroid Association Statement on Post-operative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults. *Thyroid*. 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309. Epub 2018 Jun 29. PMID: 29848235.
47. Petranović Ovcariček P, Giovannella L, et al. An essential practice summary of the new EANM guidelines for parathyroid imaging. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jun;66(2):93-103. doi: 10.23736/S1824-4785.22.03427-6. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35166093.
48. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. // *Diabetes Care*. 2018; 41 (1): 73 - 85.
49. Pharmacological Management Of Osteoporosis In Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *JCEM* 2020;105: 1–8.
50. Pheochromocytoma And Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–1942.
51. Pofuss ML, Duderstadt KG, Kilanowski JF, Thompson ME, Davis RL, Quinn M. Childhood Obesity: Evidence-Based Guidelines for Clinical Practice-Part One. *J Pediatr Health Care*. 2020 May-Jun;34(3):283-290. doi: 10.1016/j.pedhc.2019.12.003. Epub 2020 Jan 28. PMID: 32005502.
52. Ryan DH, Kahan S. Guideline Recommendations for Obesity Management. *Med Clin North Am*. 2018 Jan;102(1):49-63. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.006. PMID: 29156187.
53. Scheen A. Pharmacokinetic Characteristics and Clinical Efficacy of an SGLT2 Inhibitor Plus DPP-4 Inhibitor Combination Therapy in Type 2 Diabetes // *J. Clin. Pharmacokinet*, (2017), 56 Issue 7, P. 703.
54. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260. PMID: 37247330; PMCID: PMC10361012.

55. Screening For Gestational Diabetes. *JAMA* 2021;326: 531-538.
56. Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. *Clin Diabetes* 2022;40(1):10–38.
57. The Management Of Hyperglycemia In Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report By The American Diabetes Association (ADA) And The European Association For The Study Of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701.
58. The Management Of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, And Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2016; 101:1889–1916.
59. The Management Of Type 1 Diabetes In Adults. A Consensus Report By The American Diabetes Association (ADA) And The European Association For The Study Of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2021;64:2609–2652.
60. Thyroid Nodule Algorithmic Tool White Paper. *Endocr Prac* 2021; 27:649-660.
61. Treatment Of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2015; 100: 2807–2831.
62. Treatment Of Symptoms Of The Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015; 10:3975–4011.
63. Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, et al. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillessement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745.
64. Woodcock T, Barker P, Daniel S, et al. Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia*. 2020 May;75(5):654-663. doi: 10.1111/anae.14963. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Anaesthesia*. 2020 Sep;75(9):1252. PMID: 32017012.
65. Zitzmann M, Akglaede L, Corona G, et al. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. *Andrology*. 2021 Jan;9(1):145-167. doi: 10.1111/andr.12909. Epub 2020 Oct 6. PMID: 32959490.
66. Zoungas S., Arima H., Gerstein H.C., et al. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials // *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2017; 5: 431 – 437.

Інформаційні ресурси

1. Накази МОЗ України <https://moz.gov.ua/nakazi-moz>
2. American Diabetes Association (ADA) <https://diabetes.org/>
3. American Association of Diabetes Education (AADE) <https://www.adcesconnect.org/>
4. National Diabetes Educator Program <https://www.diabetescare.co.in/ndep/>
5. European Association For The Study Of Diabetes (EASD) <https://www.easd.org/>
6. International Diabetes Federation (IDF) <https://idf.org/>
7. American Association of Clinical Endocrinology (AACE) <https://www.aace.com/>
8. EndocrineWeb: Hormone Health Information and Expert Advice <https://www.endocrineweb.com/>
9. American Thyroid Association <https://www.thyroid.org/>
10. European Society of Endocrinology <https://www.ese-hormones.org/>
11. European Medicines Agency <https://www.ema.europa.eu/en>
12. Food and Drug Administration <https://www.fda.gov/>
13. European Society for Paediatric Endocrinology (ESPE) <https://www.eurospe.org/>
14. PubMed <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
15. Вебсайт Центру громадського здоров'я МОЗ України: <http://phc.org.ua/>

Серія «Бібліотечка практикуючого лікаря»

Навчальне видання

Журавльова Лариса Володимирівна
Кривоносова Олена Михайлівна

ОСНОВИ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ОСНОВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Навчальний посібник

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига» Київ, 2024

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців, виготовлювачів та розповсюджувачів видавничої продукції ДК 5123 від 10.06.2016

Спеціалізоване видання, призначене для лікарів та медичних установ.

За достовірність фактів, цитат, імен, посилань, використання спеціальних термінів, географічних та інших назв несуть відповідальність автори.

Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.

www.medknyha.com.ua

Шеф-редактор О. Влас, тел. +38-066-7851156, e-mail: zdovado@ukr.net

Відділ маркетингу Т. Овчаренко, тел. +38 066 753 81 78

Підписано до друку 12.03.2024. Тираж 4000. Друк офсетний.

Відгуки та пропозиції надсилайте на адресу: а/с-18, м. Київ-108, 04108