



**Сумський
державний
університет**

О. К. Мелеховець

Ендокринологія

Конспект лекцій

Суми

Сумський державний університет

2020

Міністерство освіти і науки України

Сумський державний університет

Медичний інститут

Ендокринологія

Конспект лекцій
для студентів спеціальності 222 «Медицина»
та лікарів-інтернів і клінічних ординаторів
денної форми навчання

Затверджено
на засіданні
кафедри сімейної медицини
з курсом дерматовенерології
як конспект лекцій
із дисципліни «Ендокринологія».
Протокол № 12 від 25.03.2020.

Суми
Сумський державний університет
2020

Ендокринологія : конспект лекцій / укладач О. К. Мелеховець. – Суми : Сумський державний університет, 2020. – 338 с.

Кафедра сімейної медицини з курсом дерматовенерології Медичного інституту

План

- ▶ Лекція 1. Цукровий діабет. Сучасна класифікація, етіопатогенез, клініка, діагностика, актуальні питання діабетичної ангіо- та нейропатії
- ▶ Лекція 2. Диференційна діагностика діабетичних ком
- ▶ Лекція 3. Сучасне лікування пацієнтів з цукровим діабетом
- ▶ Лекція 4. Захворювання щитоподібної залози. Дифузний токсичний зоб
- ▶ Лекція 5. Гіпотиреоз і можливості його корекції

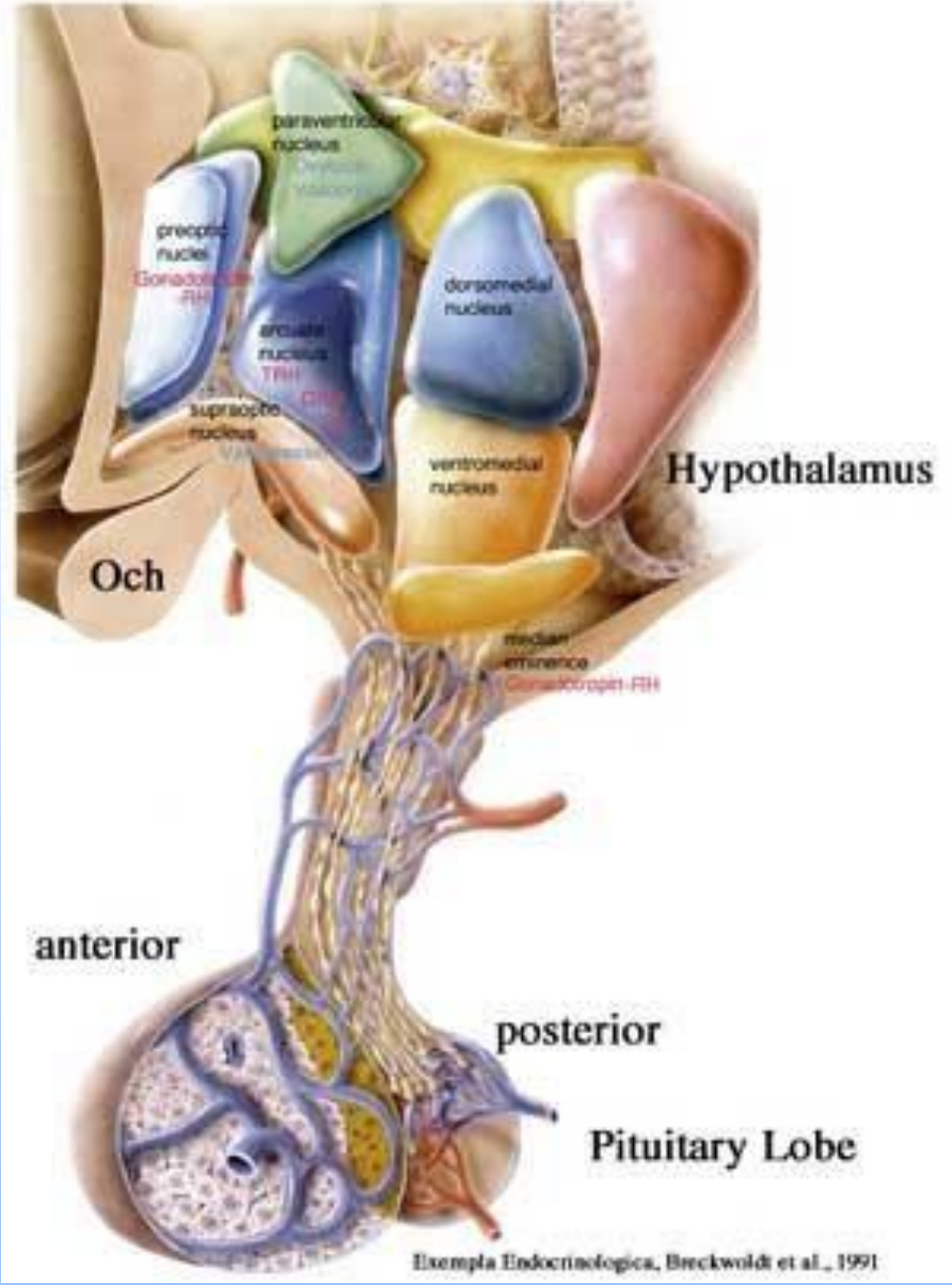


Сумський державний університет

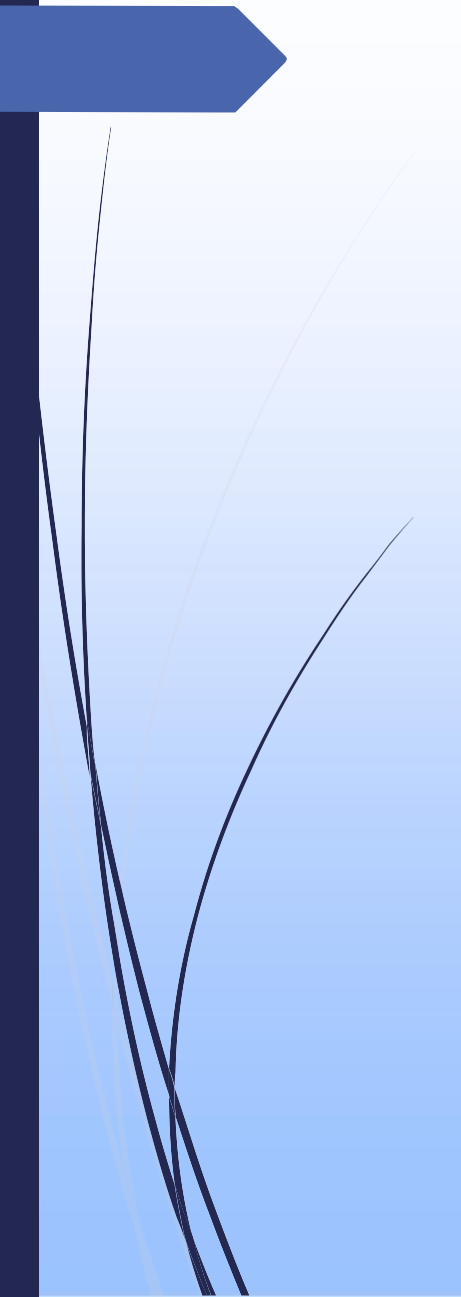
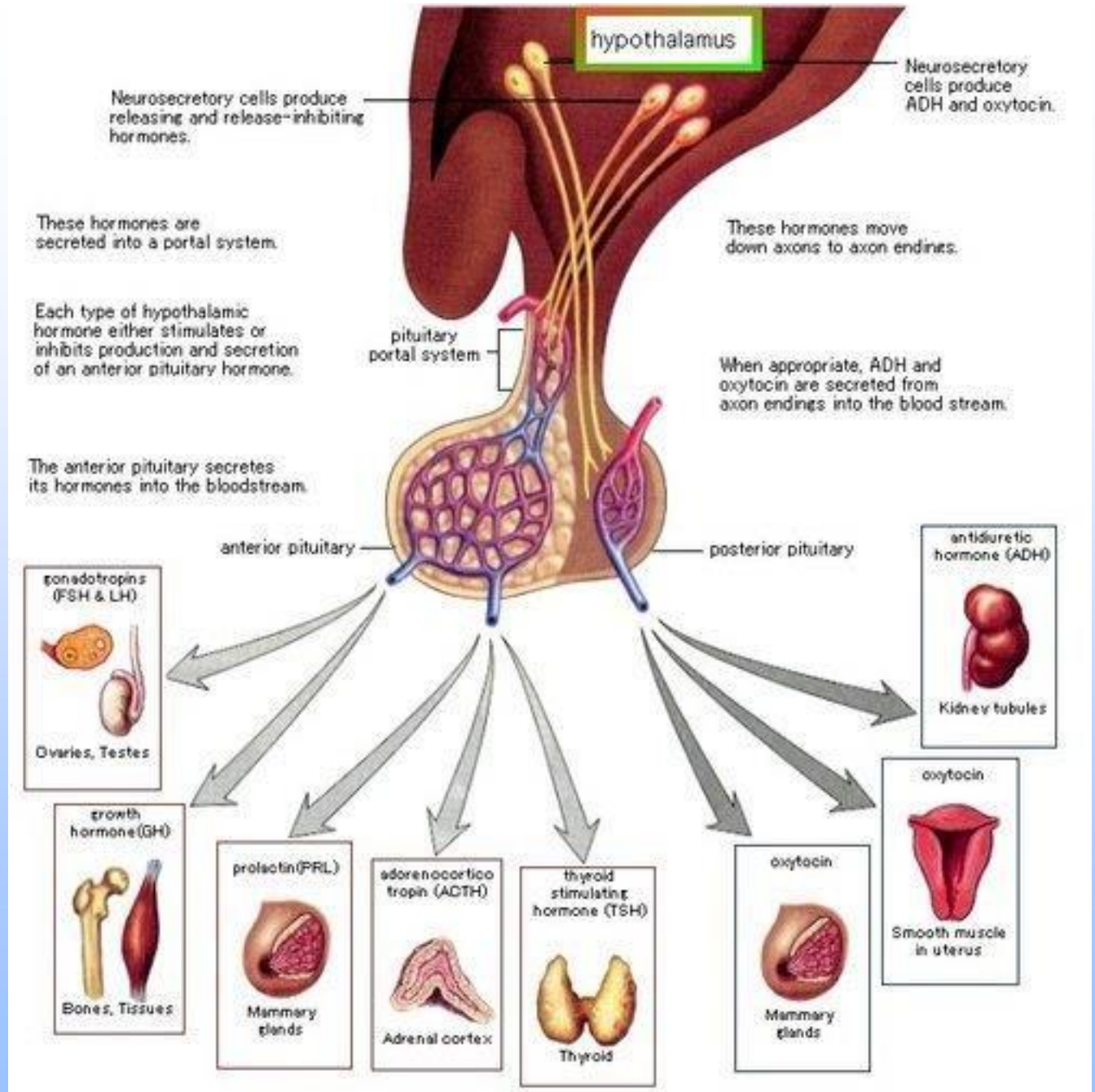
Лекція 1.

Цукровий діабет. Сучасна класифікація, етіопатогенез, клініка, діагностика, актуальні питання діабетичної ангіо- та нейропатії

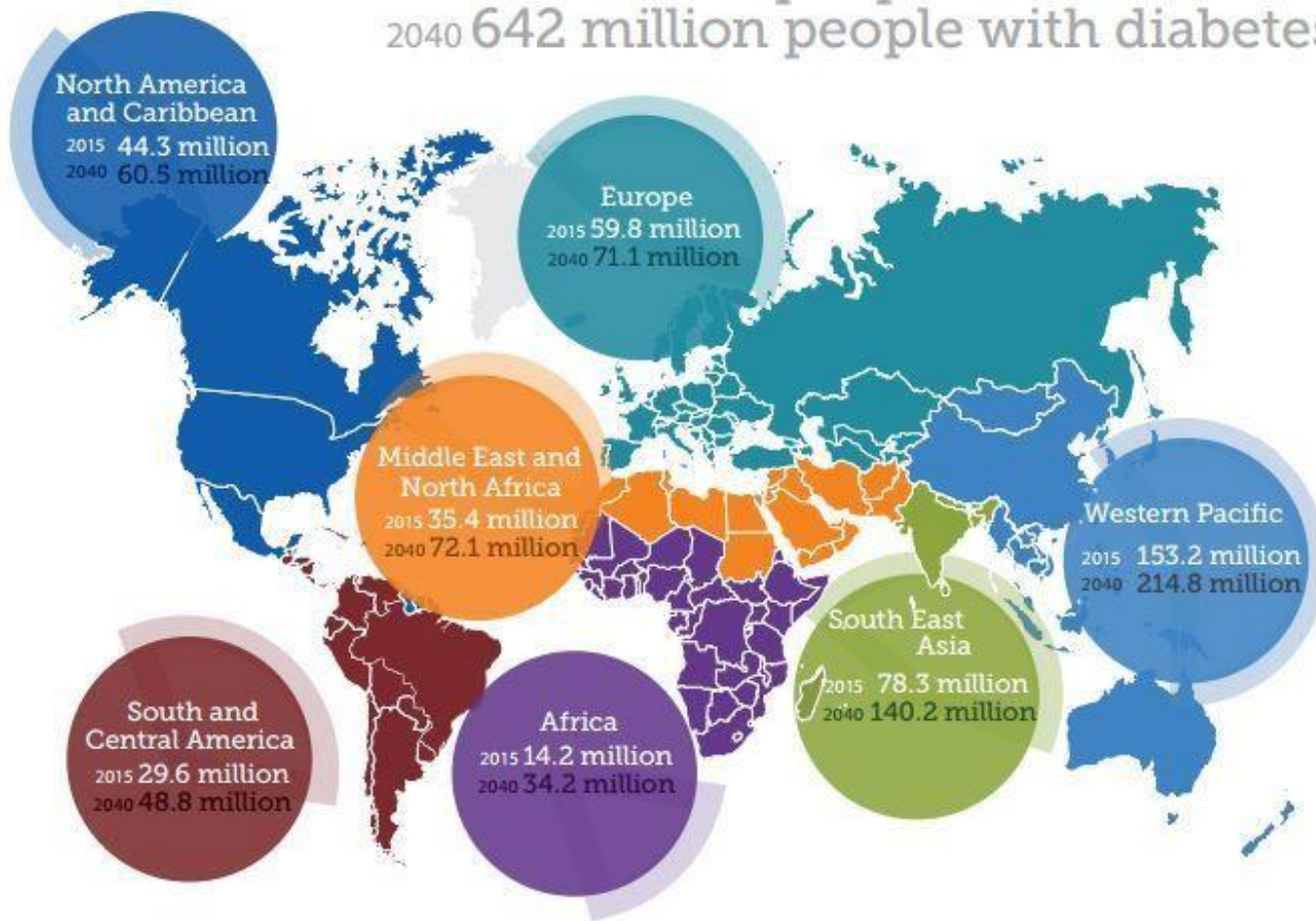
Доцент кафедри сімейної медицини Мелеховець
Оксана Костянтинівна



Exempla Endocrinologica, Breckwoldt et al., 1991



Worldwide 2015 415 million people with diabetes
2040 642 million people with diabetes



2015



One in 11 adults
has diabetes

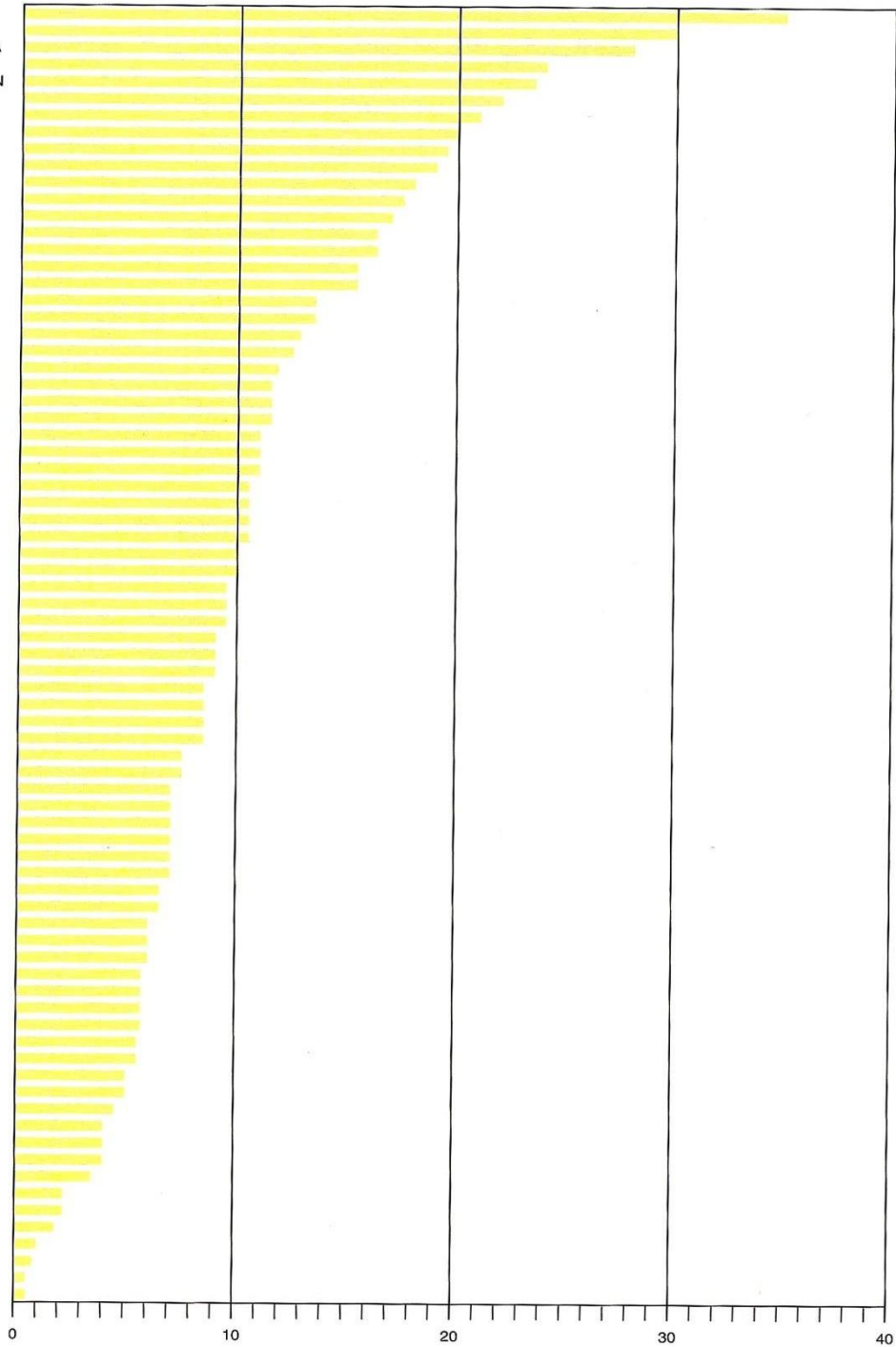
2040



One in 10 adults
will have diabetes



Finland
 Sardinia, ITA
 Virgin Islands (w), USA
 Sweden
 Prince Edward Isl, CAN
 Denmark
 Norway
 Tayside, UNK
 Scotland, UNK
 North Dakota, USA
 Wisconsin (part), USA
 Allegheny (w), USA
 Rochester, USA
 Northern Ireland, UNK
 Oxford, UNK
 Jefferson (w), USA
 Colorado (n-h), USA
 Malta
 United Kingdom
 Australia (west)
 Jefferson County, USA
 Jefferson (b), USA
 Aosta, ITA
 Canterbury, NEZ
 Allegheny (n-w), USA
 Netherlands
 Madrid, SPA
 Vicenza, ITA
 Catalonia, SPA
 Luxembourg
 Yorkshire, UNK
 Estonia
 Eastern Sicily, ITA
 Puerto Rico, USA
 Antwerpen, BEL
 Auckland, NEZ
 Montreal, CAN
 Iceland
 San Diego, USA
 Athen, GRE
 New Zealand
 Colorado (h), USA
 Leicestershire, UNK
 Coimbra, POR
 Turin, ITA
 Oran, ALG
 France
 Austria
 Hungary
 Sao Paulo, BRA
 Portugal, 3 regions
 Germany (GDR)
 Virgin Islands (n), USA
 Umbria, ITA
 Lithuania
 Lombardia, ITA
 Sofia, BUL
 Latvia
 Lazio, ITA
 Slovenia
 Sudan
 Virgin Islands (b), USA
 Poland, 3 cities
 Moscow, RUS
 Poland (west)
 Bucharest, ROM
 Greece (north)
 Novosibirsk, RUS
 Israel
 Kuwait
 Cuba
 Chile
 Hokkaido, JPN
 Peru
 Tanzania
 Korea
 Mexico City



Що таке цукровий діабет?

- ▶ це гетерогенна група захворювань, що характеризуються станом хронічної гіперглікемії, яка виникає при дефіциті інсуліну або при наявності факторів, що перешкоджають реалізації його ефектів на периферії

Діагностичні критерії ЦД

➤ КЛІНІЧНА ТРІАДА:

➤ Поліурія

➤ Полідипсія

➤ Невмотивована втрата маси тіла

ЛАБОРАТОРНА ВЕРИФІКАЦІЯ

➤ (Як мінімум в двох незалежних дослідженнях):

➤ Гіперлікемія натщесерце

➤ постпрандіальна гіперлікемія

Рівень глюкози в крові натще

Рік	Джерело інформації	Глюкоза
1979	National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus	7.8 mmol/l (140 mg/dl)
1985	World Health Organization: <i>Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group</i>	7.0 mmol/l (126 mg/dl)
1997	The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus	6.1 mmol/l (110 mg/dl)
1999	World Health Organization: <i>Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications</i>	

Рівень глюкози крові після їжі (постпрандіальний)

Рік	Джерело інформації	Глюкоза
1979	National Diabetes Data Group: Classification and diagnosis of diabetes mellitus	11.1 mmol/l (200 mg/dl)
1985 1999	World Health Organization: <i>Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group</i>	
1997	The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus	

РАННЯ ДІАГНОСТИКА

- ▶ спрага
- ▶ часте рясне сечовипускання,
- ▶ в тому числі нічні
- ▶ втрата ваги
- ▶ нічний енурез
- ▶ дратівливість, агресивність
- ▶ біль в животі
- ▶ порушення зору
- ▶ часті інфекційні та вірусні захворювання

КЛАСИФІКАЦІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ (ВООЗ, 1999 г.)

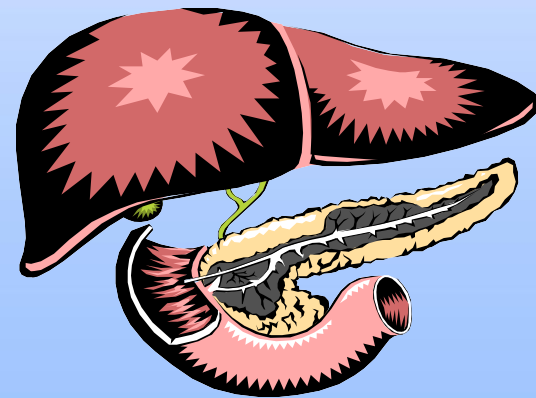
- ▶ 1. Цукровий діабет 1 типу.
- ▶ 2. Цукровий діабет 2 типу.
- ▶ 3. Інші типи цукрового діабету:
 - ▶ - генетичні дефекти функції β -клітин
 - ▶ - генетичні дефекти в дії інсуліну
 - ▶ - патологія екзокринної частини підшлункової залози
 - ▶ - ендокринопатії
 - ▶ - діабет, індукований лікарськими або хімічними речовинами
 - ▶ - інфекції
 - ▶ - іммуноопосередований цукровий діабет
 - ▶ - генетичні синдроми, що поєднуються з цукровим діабетом
- ▶ 4. Гестаційний цукровий діабет

Генетична схильність

- визначає чутливість β - клітин до вірусних агентів
- ступінь вираженості протівірусного імунітету
- схильність до аутоімунної агресії проти β - клітин (утворення руйнівних антитіл)

Цукровий діабет 1 типу

- специфічне аутоімунне захворювання, що виникло в результаті тривалого руйнування β - клітин підшлункової залози агресивними факторами власної імунної системи



ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

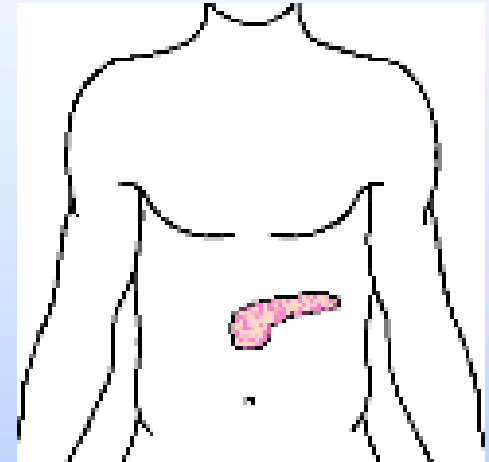
- ▶ Найбільш поширене дитяче ендокринне захворювання
- ▶ Максимальна захворюваність в Фінляндії
- ▶ Хвороба характерна для хлопчиків
- ▶ Максимальний ризик розвитку захворювання в 5-7 років і 10-12 років
- ▶ Зростає захворюваність в ранньому дитячому віці (0-4 роки)
- ▶ сезонний характер
- ▶ Ризик розвитку вище за наявності ЦД у батька

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ДІТЕЙ

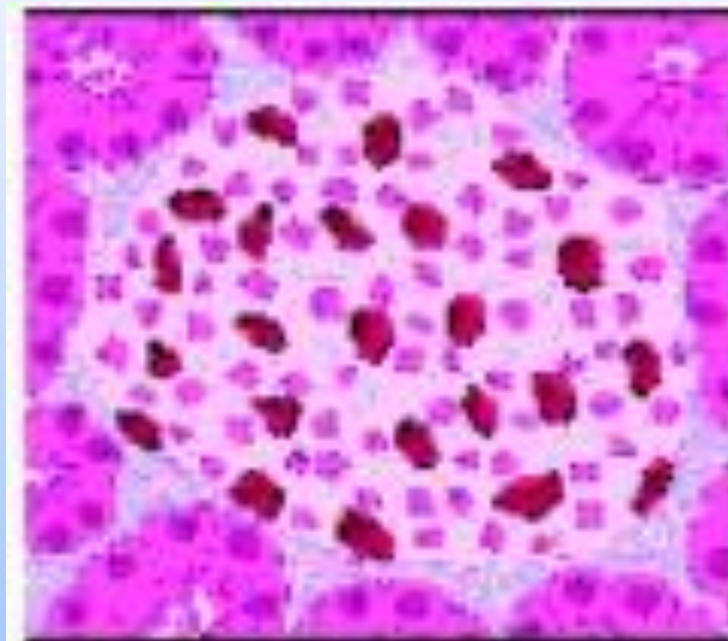
- 90% СД 1 типу
- Абсолютний або відносний дефіцит інсуліну
- аутоімунний процес
- Деструкція β -клітин

➔ Клінічні прояви ЦД
виникають при
руйнуванні більш
90% всіх β -клітин

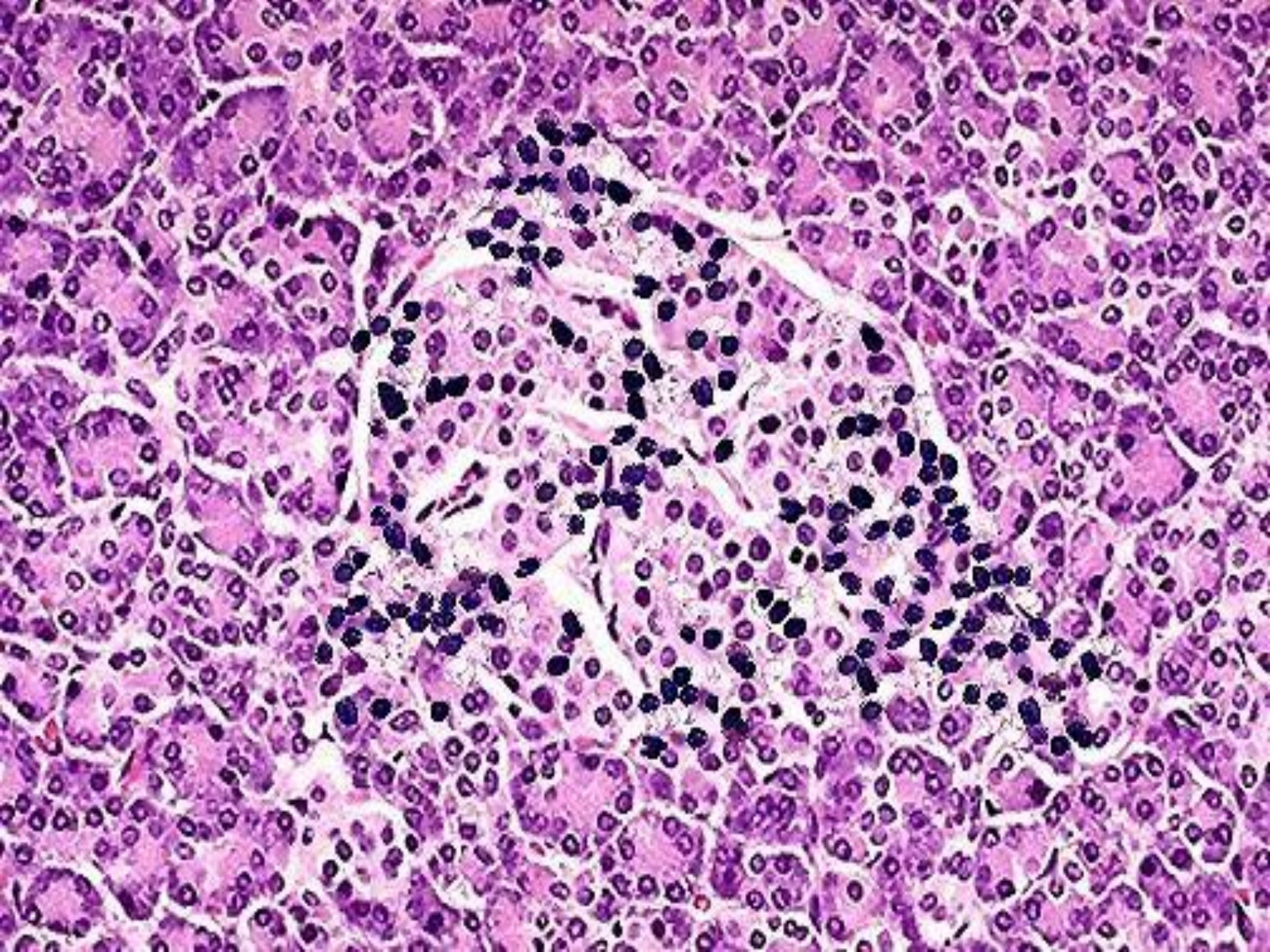
➔ Швидкість розвитку
захворювання
визначається
балансом між
триваючим
пошкодженням
інсулінпродукуючих
клітин і їх здатністю
відновлюватися

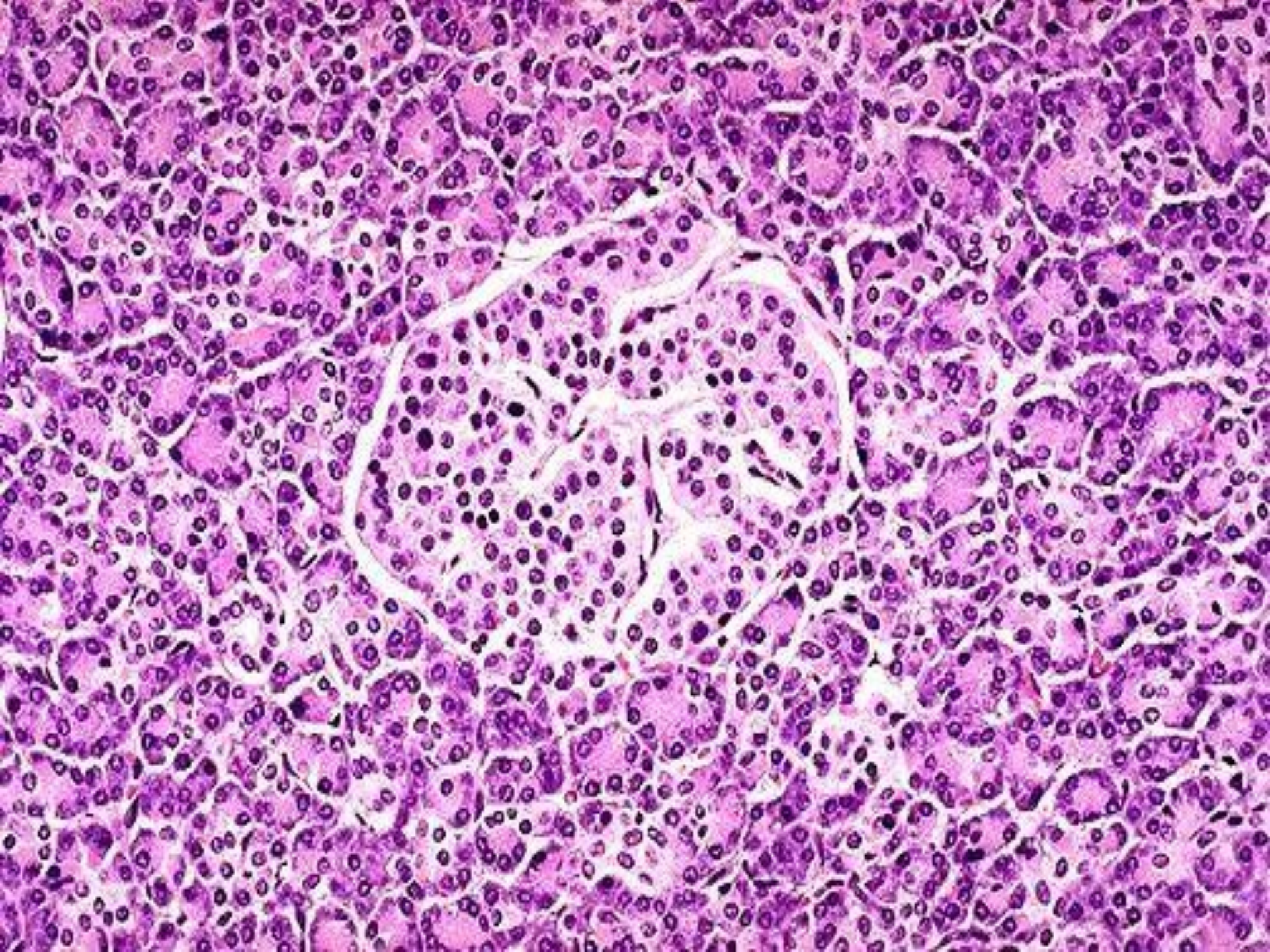



- ▶ Доказом імунних порушень при СД служать морфологічні зміни клітин, які свідчать про запалення і фіброз β - клітин аутоімунної природи і наявність специфічних антитіл тільки до даного виду клітин.



Pancreatic Islet inside
pancreatic digestive cells







■ Роль патології імунітету у хворих на ЦД 1 типу підтверджує наявність у ряду хворих або їх родичів аутоімунного ураження інших органів (ревматизм, ревматоїдний артрит, бронхіальна астма, вітіліго, захворювання щитовидної залози, анемії)

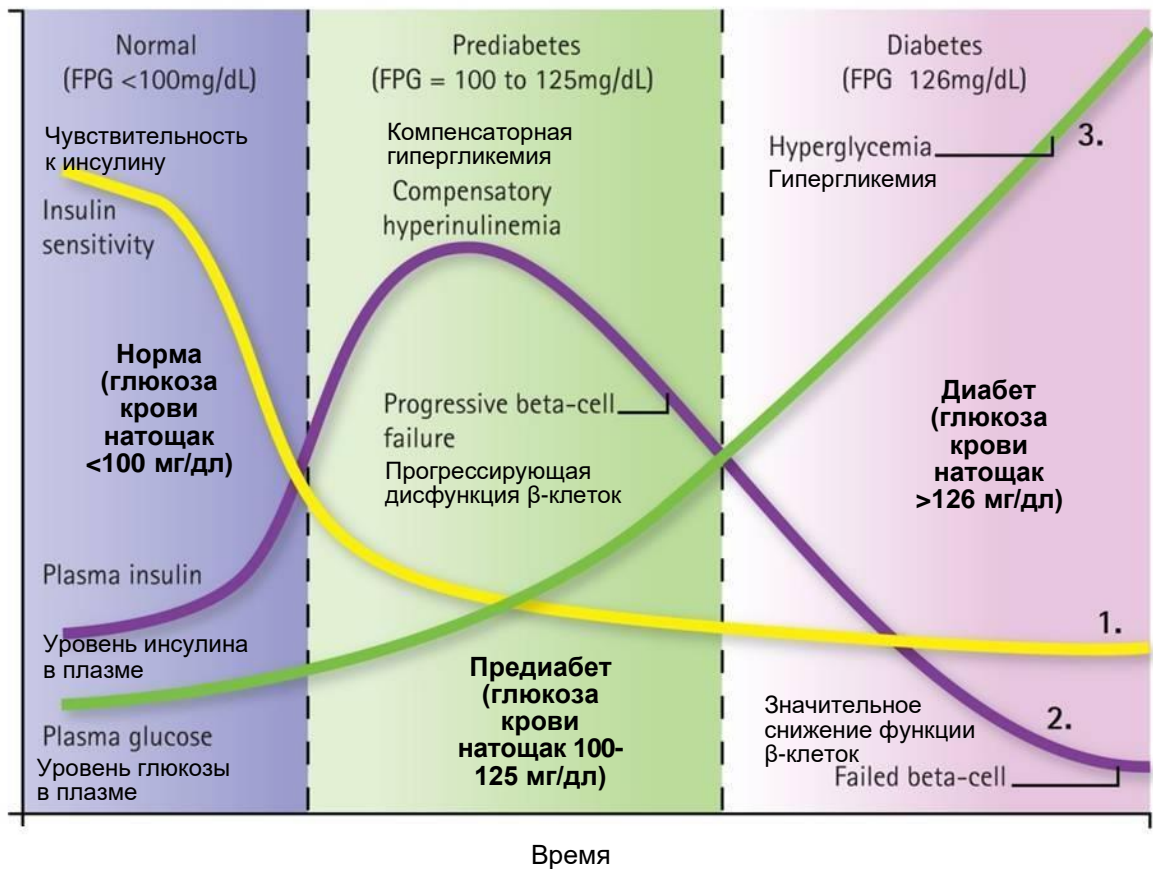
ЦД 2 типу

Переважання
інсулінорезистентн
ості з відносним
дефіцитом
інсуліна

ЦД 2
ТИПУ

Переважання
дефекту секреції
інсуліна з
інсулінорезистентн
істю

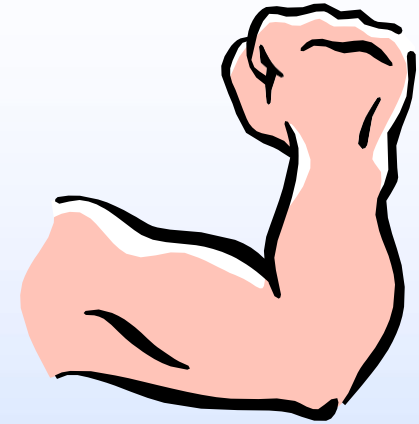
Виникнення та прогресування цукрового діабету 2 типу



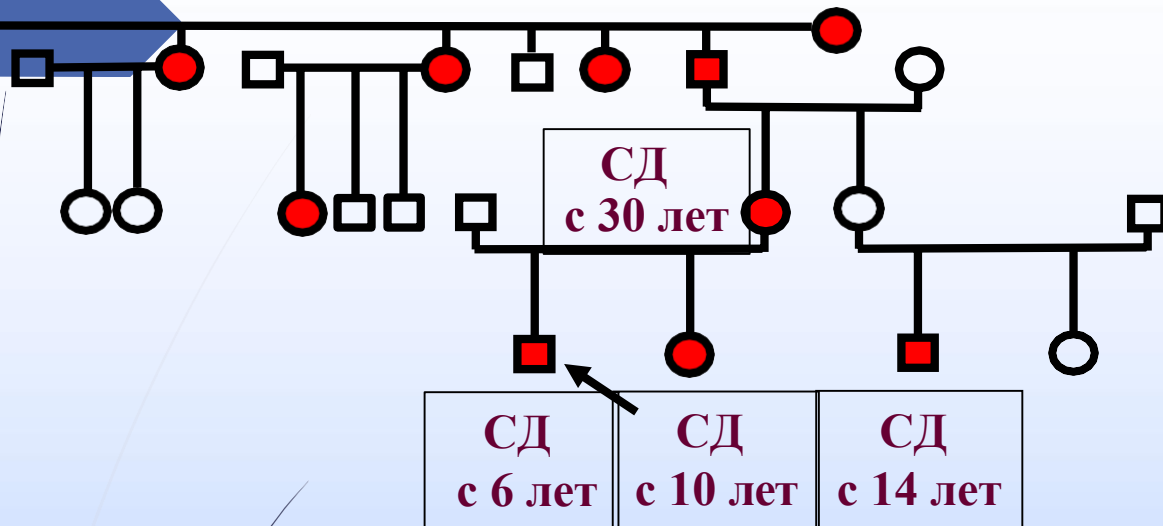
При диабете 2 типа:

1. Снижается чувствительность клеток организма к инсулину
2. Развивается дисфункция β-клеток
3. Возникает стойкая гипергликемия

- ◆ **Інсулінозалежні органи: Печінка, М'язи, Жирова тканина**
- ◆ **Інсулінонезалежні органи: Центральна нервова Система, периферичні Нерви, нирки, Сполучна тканина, Еритроцити**



Родовід сім'ї з MODY



	Пробанд	Сибс
МАУ (N до 20 мг/л)	4	600
НbA1с (N до 6,4%)	6,8	6,9
ТСА (N отр)	60	64
Инсулин (Ед/сутки)	17	9



Лепрехаунізм

Синдром Донахью (лепрехаунізм) - рідкісне аутосомно-рецесивне захворювання, асоційоване з мутаціями в гені рецептора інсуліну (INSR). Частота захворювання невідома. Для пацієнтів з синдромом Донахью характерні виражена інсулінорезистентність, відсутність підшкірної жирової клітковини, затримка росту, збільшення зовнішніх геніталій, стигми дізембріогенеза.

Патогенетична терапія відсутня. Прогноз вкрай несприятливий: більшість пацієнтів гинуть протягом перших двох років життя на тлі важкої гіпотрофії і рецидивуючих інфекцій.



DIDMOAD-синдром (Diabetes Insipidus, Diabetes Mellitus, Optic atrophy, Deafness)

мутація в ядерному та/або митохондриальному геномі

Компоненти синдрому	Терміни появи
Цукровий діабет	1-е десятиліття
Атрофія ДЗН	1-е десятиліття
Нецукровий діабет	2-е десятиліття
Нейросенсорна туговухість	2-е десятиліття
Дилятація МВС	3-е десятиліття
Ураження ЦНС	4-е десятиліття



DIDMOAD- синдром

(Diabetes Insipidus, Diabets Mellitus, Optic Atrophy, Deafness)

Сестри 20 та 14 років



А.К., 15 лет

Синдром Прадера-Віллі

Глікемія 6,5-8,0-9,5 ммоль/л

**Геномний імпринтинг,
делеція в 15 батьківській
хромосомі**

Гестаційний діабет

порушення толерантності до глюкози
будь-якого ступеня, яке розвинулося
(або вперше виявлено) під час вагітності
і проходить після її завершення

Клінічна класифікація цукрового діабету

- **Ступінь тяжкості** : легкий, середньої тяжкості, тяжка.
- **Стан компенсації**: компенсований, субкомпенсований, декомпенсований.

Визначення ступеня тяжкості цукрового діабету

► Легка форма

- ЦД типу 2 на дієтотерапії без мікро- і макросудинних ускладнень

► Середньої важкості

- ЦД типу 1 та 2 на цукрознижуючій терапії без ускладнень або за наявності початкових стадій ускладнень: діабетична ретинопатія непроліферативна стадія; діабетична нефропатія на стадії мікроальбумінурії; діабетична полінейропатія.

Визначення ступеня тяжкості цукрового діабету

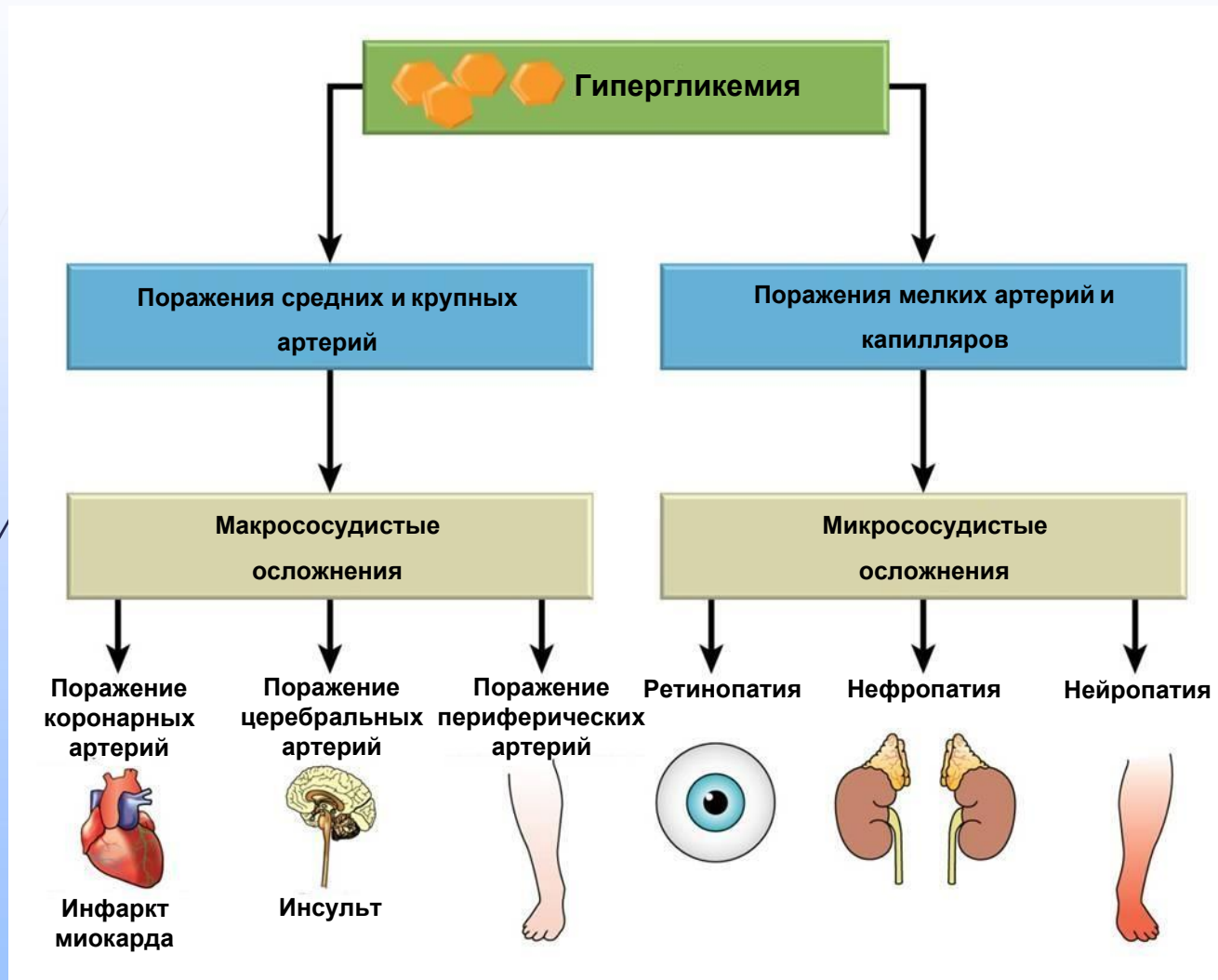
► Важка форма

Лабільний перебіг ЦД (часті гіпоглікемії і/або кетоацидотичні стани)

ЦД типу 1 та 2 з важкими судинними ускладненнями: діабетична ретинопатія, препроліферативна або проліферативна стадії; діабетична нефропатія, стадія протеїнурії, або хронічної ниркової недостатності; синдром діабетичної стопи; автономна полінейропатія; постінфарктний кардіосклероз; серцева недостатність; стан після перенесеного інсульту або порушень мозкового кровообігу; оклюзійне ураження судин нижніх кінцівок.

Діагноз	Визначення глюкози в крові	Концентрація глюкози, ммоль/л		
		Цільна кров		Плазма
		Венозна	Капіляр	Венозна
Норма	Натще	>3,3 <5,5	>3,3 <5,5	>4,0 <6,1
	Через 2 год. після ГТТ	<6,7	<7,8	<7,8
Цукровий діабет	Натще	>6,1	>6,1	>7,0
	Через 2 год. після ГТТ або випадкове визначення глікемії	>10,0	>11,1	>11,1
Порушена толерантність до глюкози	Натще	<6,1	<6,1	<7,0
	Через 2 год. після ГТТ	>6,7 <10,0	>7,8 <11,1	>7,8 <11,1
Порушена глікемія натще	Натще	>5,6 <6,1	>5,6 <6,1	>6,1 <7,0
	Через 2 год.	<6,7	<7,8	<7,8

Ускладнення діабету



Наявність ангіопатій (I - IV стадій) та нейропатій:

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



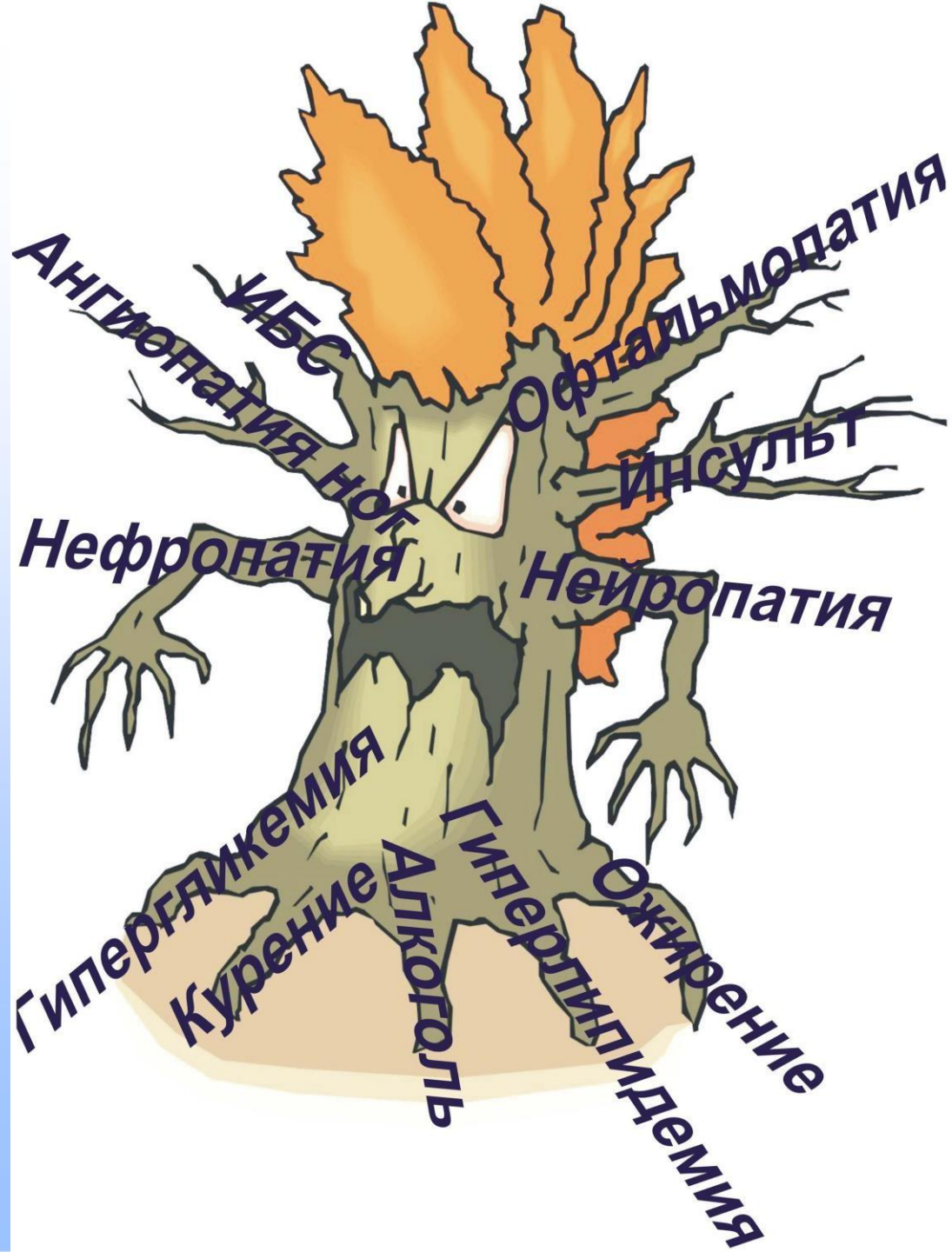
Ураження інших органів і систем:

- гепатопатія,
- дермопатія,
- ентеропатія,
- катаракта,
- остеоартропатія

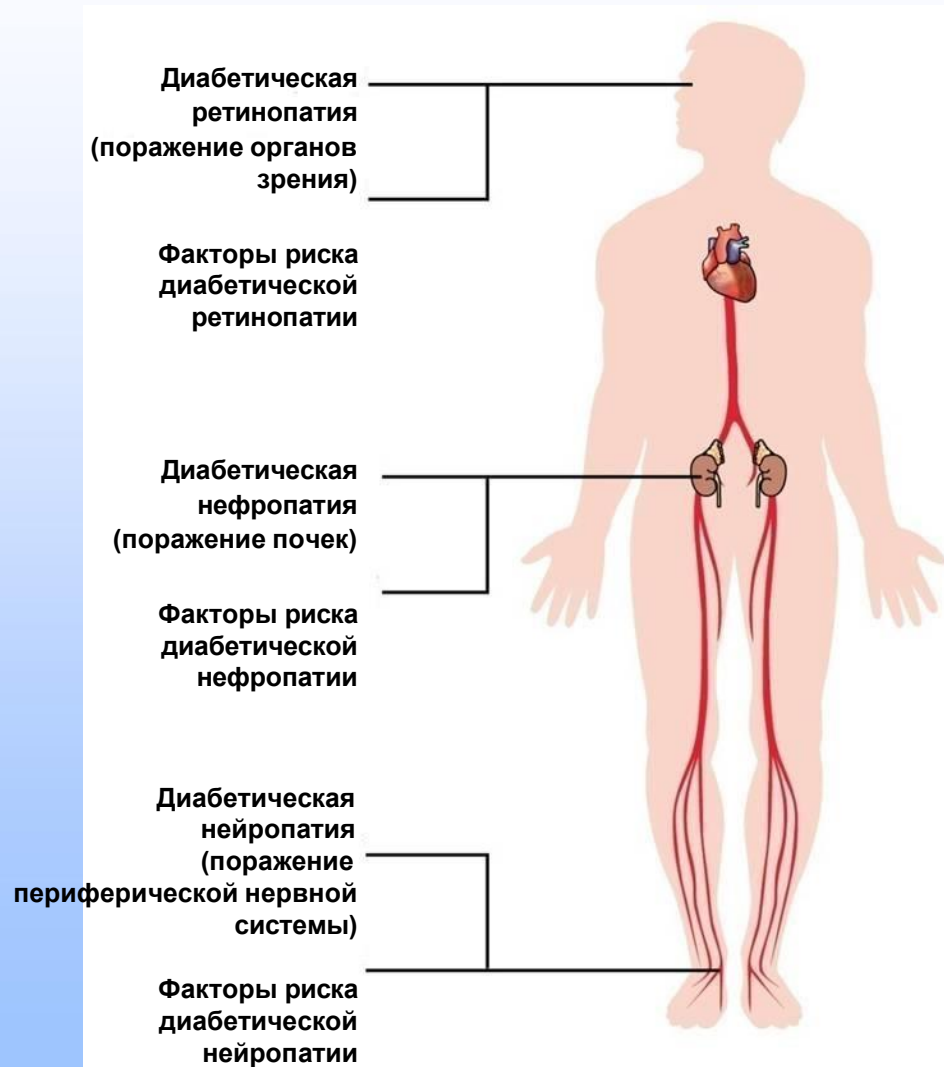


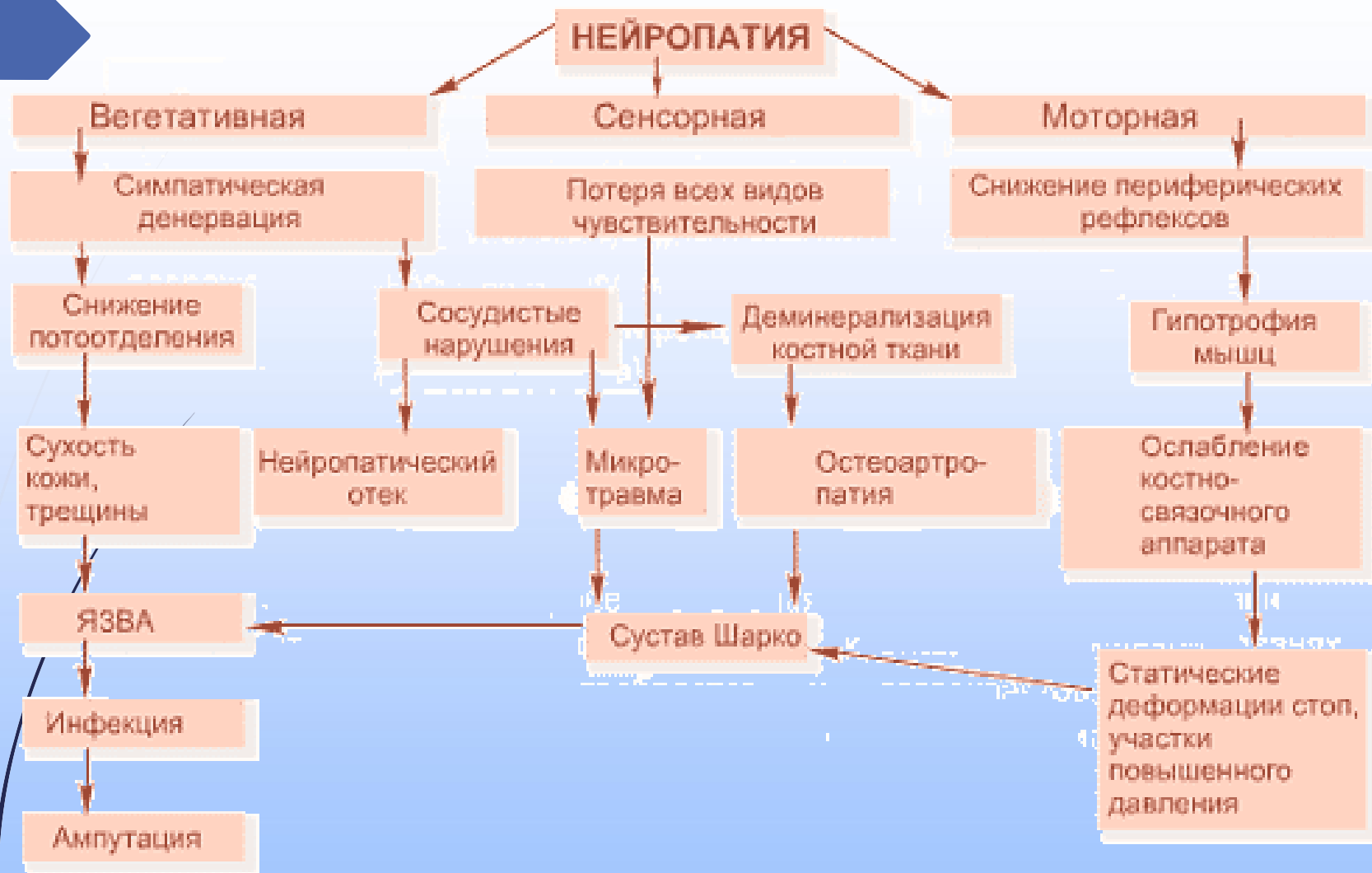
Гострі ускладнення діабету

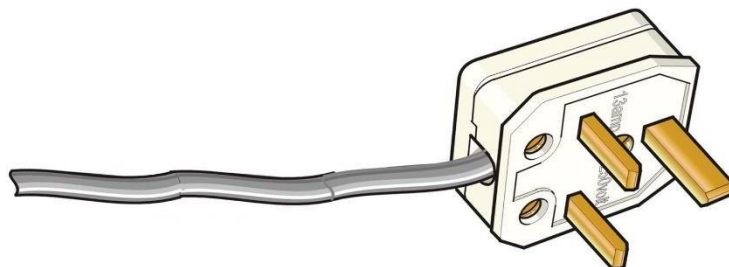
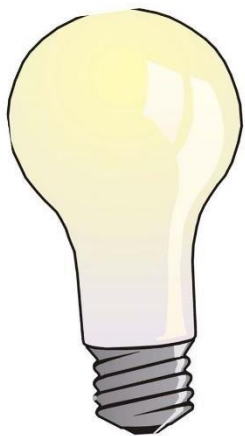
- Кетонемічна
(кетоацидотична) кома
- Гіперосмолярна кома
- Гіперлактацидемічна
кома
- Гіпоглікемічна кома



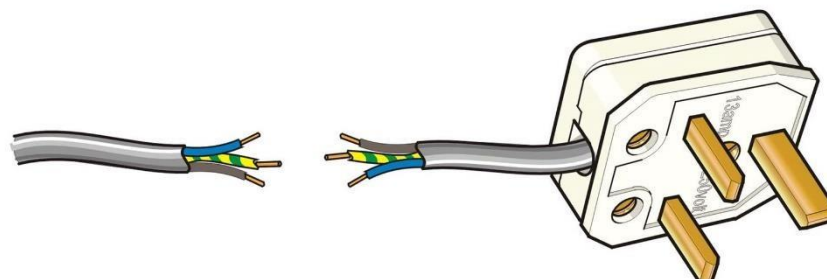
Мікросудинні ускладнення







Диабетическая нейропатия





Класифікація (формулювання діагнозу)

- ▶ *Ураження центральної нервової системи:*
- ▶ Енцефалопатія
- ▶ Мієлопатія

Ураження периферичної нервової системи:

- ▶ Діабетична хронічна сенсорно-моторна полінейропатія (діабетична полінейропатія): сенсорна форма (симетрична, несиметрична); моторна форма (симетрична, несиметрична); сенсорно-моторна форма (симетрична);
- ▶ Діабетична мононейропатія (ізольоване ураження провідних шляхів черепних або спинномозкових нервів);
- ▶ Автономна (вегетативна) нейропатія: кардіоваскулярна; шлунково-кишкова; сечостатева (діабетична цистопатія); порушення розпізнавання гіпоглікемії; інші.

Дистальна полінейропатія

- **Сенсорна**: Біль в ногах гострий пекучий або ниючий, що посилюється в спокої, особливо вночі, оніміння, парестезії, у т.ч. болісні, напруженість, поколювання, зниження порогу тактильної, больової, температурної чутливості, суглобного відчуття. Зниження амплітуди потенціалу дії та швидкості поширення збудження при ЕМГ сенсорного нерву.
- **Моторна**: Нічні судоми в м'язах, слабкість в м'язах, атрофії, нестійкість ходи, зниження ахіллового рефлексу, можливі мікросимптоми у вигляді зміни зіничних рефлексів, слабкості конвергенції, одностороннього зниження рогівкового рефлексу, легка атаксія. Зниження амплітуди потенціалу дії та швидкості поширення збудження при ЕМГ рухового нерву.

Автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН)

- ▶ Кардіопатія: Головокружіння при вставанні як прояв ортостатичної гіпотонії; зниження АТ при вставанні з ліжка більш, ніж на 30 мм.рт.ст.; постійна тахікардія, тахікардія спокою, патологічна проба Вальсальви: зниження коефіцієнту Вальсальви $<1,21$; тест глибокого дихання: $\max R-R$ на видиху / $\max R-R$ на вдиху $<1,21$;

Автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН)

► Нейропатія сечового міхура:

Атонія його, зменшення частоти сечовипускань, нетримання сечі (самоспорожнювання його), збільшення залишкового об'єму сечового міхура

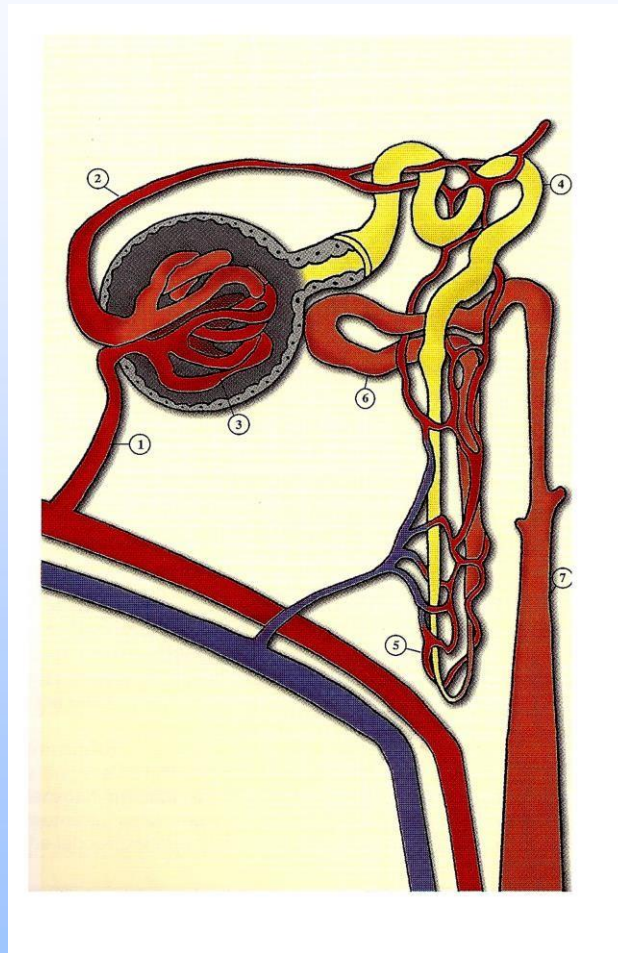
Автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН)

- ▶ Нейропатія шлунка: Гастропарез - відчуття переповнення шлунка, нудота, блювання, анорексія, рефлекс
- ▶ Діабетична ентеропатія, діабетична діарея: безболісна діарея, виникає ввечері та вночі, запори, які можуть змінюватися проносами

Автономна (вегетативна) нейропатія (ДАН)

- ▶ Нейропатія шкіри: Порушення потовиділення - пітливість після прийому їжі (особливо гострої), сухість ніг (ангідроз)

Діабетична нефропатія



Діабетична нефропатія

- **Нефропатія – ураження дрібних судин в нирках.**
- - Протеїнурія (поява білку в сечі);
- - набряки;
- - загальна слабкість;
- - спрага, сухість в роті;
- - зменшення кількості сечі;
- - нерисмні відчуття або тяжкість в поперековій ділянці

Класифікація діабетичної нефропатії

СТАДІЯ ДН	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ЧАС ВІД ДЕБІЮТУ ЦД
I. Стадія гіперфільтрації (гіперфункції)	<ul style="list-style-type: none">• гіперфільтрація• гіперперфузія• гіпертрофія нирки• нормаальбумінурія	Дебют захворювання
II. Стадія початкових структурних змін	<ul style="list-style-type: none">• потовщення базальної мембрани клубочка• експансія мезангіума• гіперфільтрація• нормаальбумінурія	2-5 років
III. ДН, що починається	<ul style="list-style-type: none">• мікроальбумінурія• нормальна або помірно↑ ШКФ	5-10 років
IV. Виражена ДН	<ul style="list-style-type: none">• протеїнурія (более 3,5 г/с)• артеріальна гіпертензія• СКФ (склероз 50-70% клубочків)	10-15 років
V. Стадія уремії	<ul style="list-style-type: none">• ↓ СКФ (менее 10 мл/мин.)• тотальний гломерулосклероз	15-20 років

Формули розрахунку ШКФ

Метод Реберга-Тареева

$$\text{ШКФ} = \frac{\text{креатинін сечі (ммоль/л)} \times \text{хвилиний діурез (мл/мин)}}{\text{креатинін крові (ммоль/л)}}$$

$$\text{Хвилиний діурез} = \text{сеча за длбу (мл)} / 1440 \quad (\text{мл/хв})$$

Формула Cockcroft-Gault

$$\text{ШКФ} = \frac{(140 - \text{вік (роки)}) \times \text{вага (кг)}}{\text{креатинін крові (мкмоль/л)}} \times 1,23 \quad (1,05) \quad \text{чол/жін.}$$

Формули розрахунку ШКФ

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

$$GFR = 141 * \min(Scr/\kappa, 1)^a * \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} * 0.993^{Age} * 1.018 \text{ [if female]} * 1.159 \text{ [if black]}$$

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)

$$GFR (mL/min/1.73 m^2) = 175 \times (S_{cr})^{-1.154} \times (Age)^{-0.203} \times (0.742 \text{ if female}) \times (1.212 \text{ if African American})$$

Внесок АГ в прогресування ДН

Підвищена чутливість еферентних судин нирки до вазоконстрикторів (АГ-ІІ, катехоламіни, ендотелін 1 и др)

Високий градієнт внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску

*Збільшення
внутрішньоклітинного
матрикса*

*Підвищення
проникності
БМК до макромолекул*

*Гіпертрофія
клубочка*

Дифузний гломерулосклероз

Шляхи профілактики/лікування ДН

Загальні принципи

- нормалізація глікемії – зниження ризику розвитку/прогресування ДН
- нормалізація АД – зниження ризику розвитку/прогресування ДН
- зниження вживання білка до 0,8 г/кг – Зниження ризику розвитку ДН

Принципи діагностики

- щорічне визначення мікроальбумінурії (ЦД-1 \geq 5 років, СД-2 з дебюту)
- щорічне визначення креатинуні для виявлення ШКФ у всіх дорослих

Лікування ДН

Основна мета – ліквідація гіперглікемії та артеріальної гіпертензії

I. Стадія мікроальбумінурії:

- нормалізація внутрішньониркової гемодинаміки (інгібітори АПФ)
- помірне обмеження білку (*менше 1г/кг ваги*)
- корекція дисліпідемії (*за необхідністю*)
- обмеження в кухонній солі (*до 5г/д*)

II. Стадія протеїнурії зі збереженою азотвидільною функцією нирок

- корекція артеріальної гіпертензії
- корекція дисліпідемії
- низькосольова (*менше 3-5 г/д*) та низькобілкова (*до 0,8 г/кг*) дієта

III. Стадія ХНН

- низькобілкова дієта (*менше 0,5 г/кг/с*)
- корекція артеріальної гіпертензії
- корекція гіпоглікемічної терапії
- лікування анемії, електролітних порушень

Лікування ХНН у хворих ЦД

1. Лікування АГ – короткодійчі препарати в оптимальних комбінаціях
2. Дієтотерапія - низькобілкова (0,5-0,6 г/кг/с), низькосольова
Додатково доцільні препарати а.к.- кетостерил
3. Боротьба з інтоксикацією
4. Лікування анемії – еритропоетин(60-240 МЕ/кг)
5. Корекція фосфорно-кальцієвого обміну – віт D (0,25-0,5мкг/с),
карбонат Са 2-4 г/с x 3 рази для досягнення Са²⁺1,15-1,3
ммоль/л, о-Са – 2,3-2,5 ммоль/л, фосфати – 0,8-1,5 ммоль/л
6. Профілактика гіперкаліємії – обережно і-АПФ, НПЗП
7. Корекція цукрознижуючої терапії

Zip





Класифікація діабетичної ретинопатії

В теперішній час у більшості країн використовується класифікація діабетичної ретинопатії, запропонована E. Kohner и M. Porta. Згідно до неї, виділяють наступні основні форми (стадії) діабетичної ретинопатії:

- 1.Непроліферативна ретинопатія
- 2.Препроліферативна ретинопатія
- 3.Проліферативна ретинопатія

1 Непроліферативна ретинопатія

Характеризується:

- Мікроаневризмами
- Крововиливами
- набряками сітківки
- Ексудативними вогнищами



2. Препроліферативно ретинопатія

Характеризується:

- Наявність венозних аномалій
- Інtrarетинальні мікросудинні аномалії (IRMA),
- Множинні крупні ретинальні геморагії
- Велика кількість твердих та «ватних» ексудатів



3. Проліферативна ретинопатія

Характеризується:

- Неоваскуляризація диска зорового
- Крововиливи у скловидне тіло
- Утворення фіброзної тканини в області преретинальних крововиливів





Ускладнення діабетичної ретинопатії:

- Фракційне відшарування сітківки.**
- Рубеоз райдужки.**
- Вторинна глаукома.**



Оптимізація метаболічного контролю

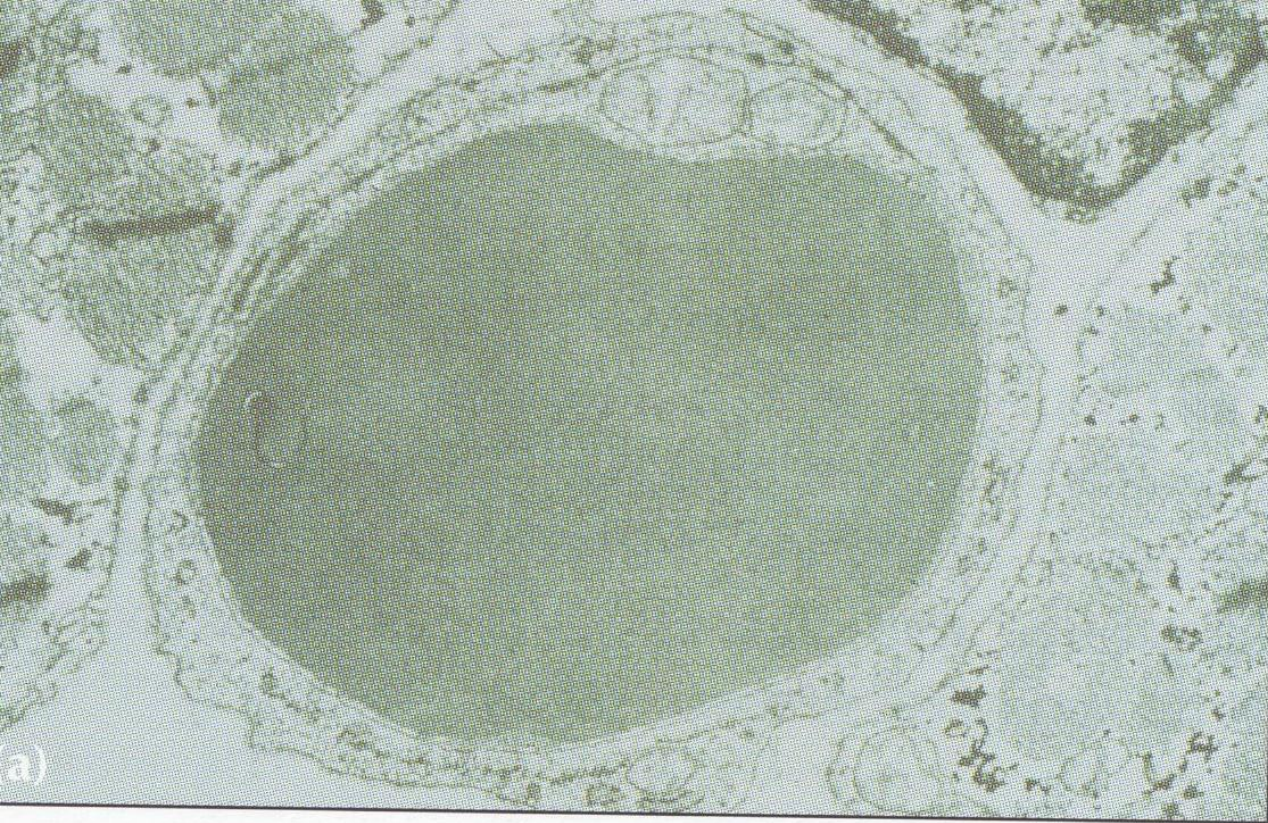
На всіх стадіях діабетичної ретинопатії повинно проводитись лікування основного захворювання, напревлене на корекцію метаболічних порушень. У теперішній час основним засобом профілактики діабетичної ретинопатії є підтримка тривалої та максимально стабільної компенсації цукрового діабету. Суворий контроль рівня глікемії та адекватна терапія цукрового діабету повинні бути організовані як найбільш рано від початку захворювання.

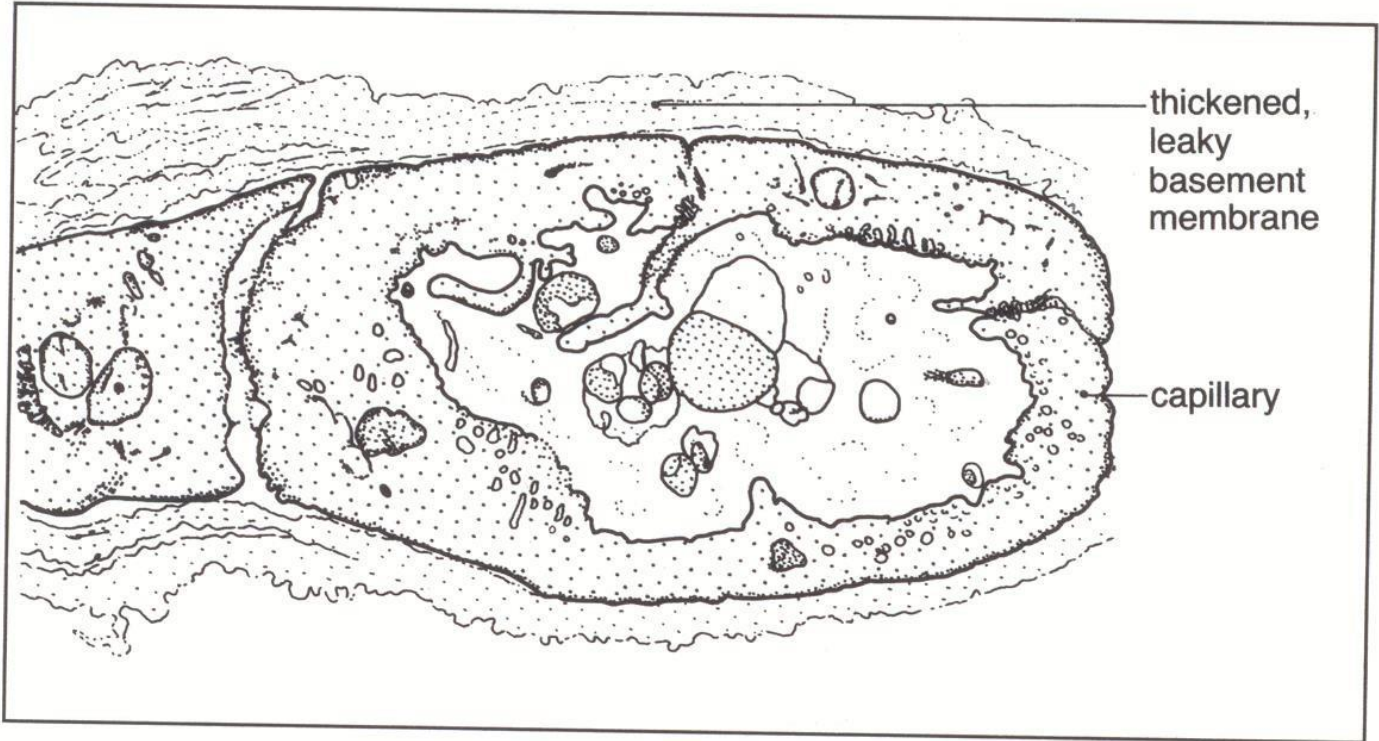
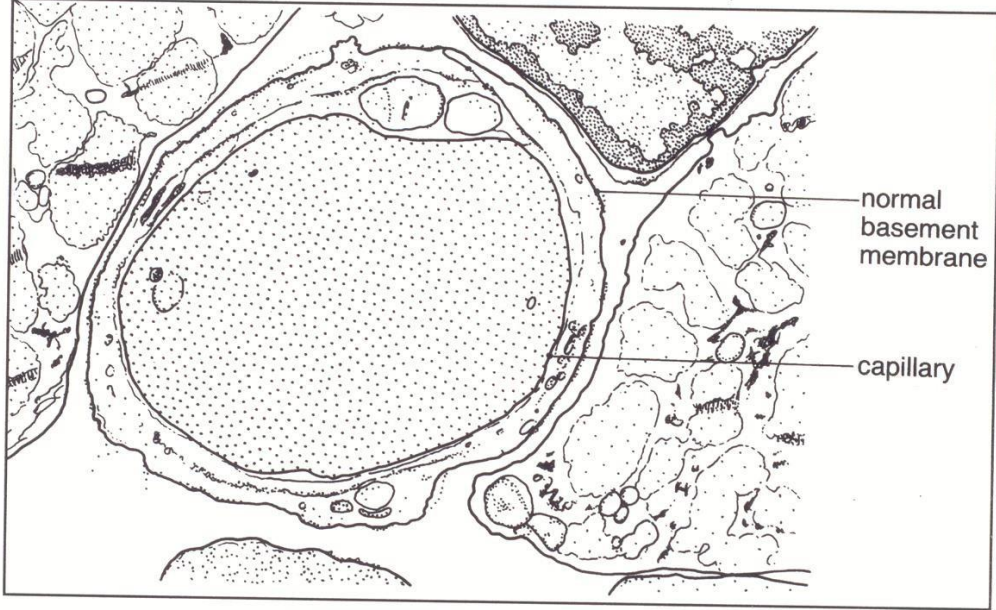
Лазерна фотокоагуляція

Лазерна фотокоагуляція направда на припинення функціонування новоутворених судин, що представляють основну загрозу розвитку змін в органі зору: гемофтальма, тракційного відшарування сітківки, рубезу.

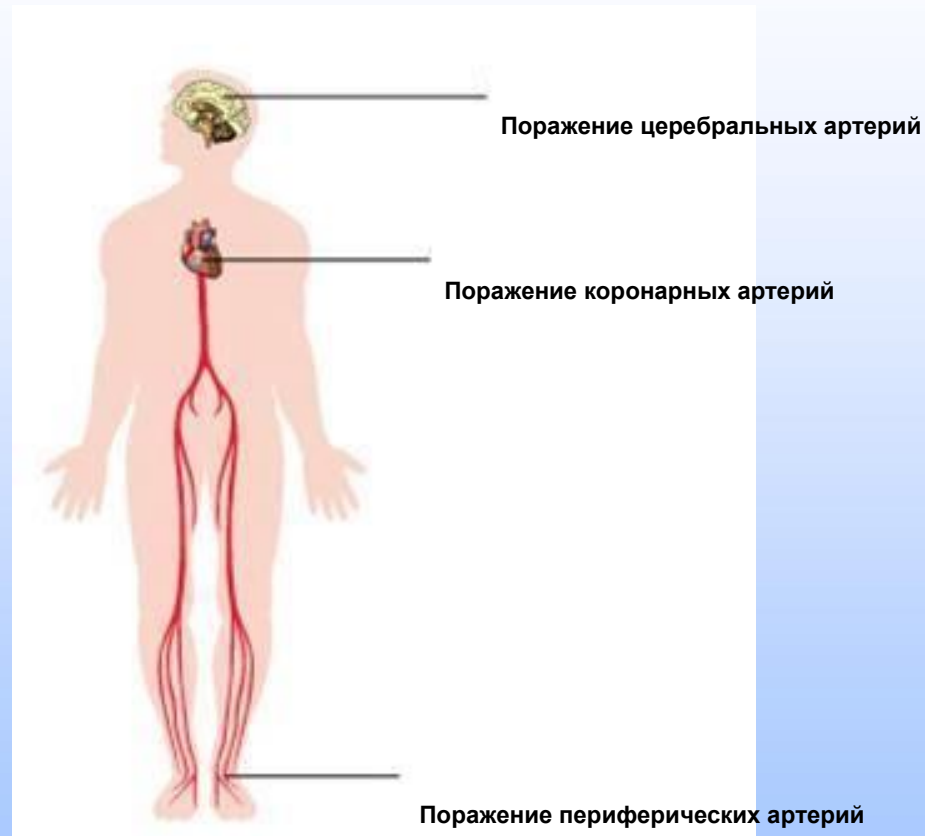
Своєчасне та кваліфіковано проведене лікування дозволяє зберегти зір на пізніх стадіях діабетичної ретинопатії у 60% хворих протягом 10-12 років.





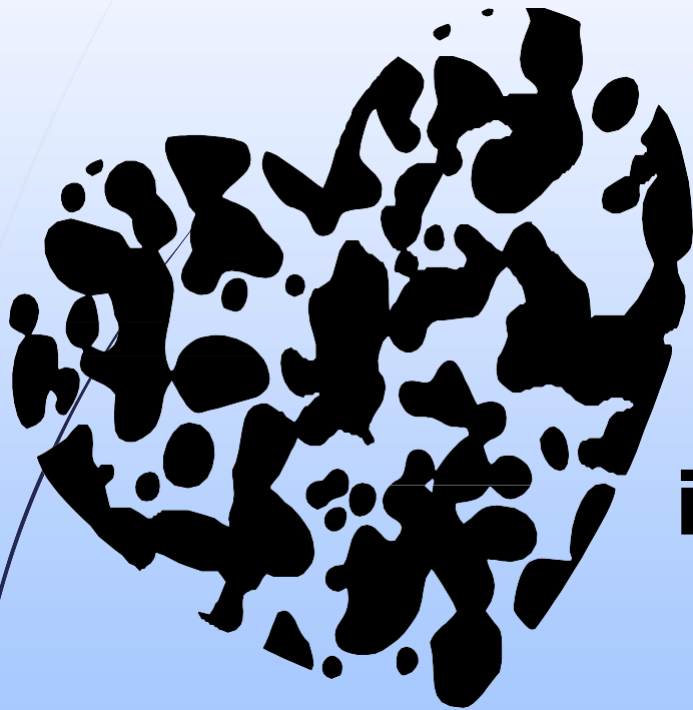


Макросудинні ускладнення



- ▶ Причиною смерті 80% пацієнтів з ЦД є серцево-судинні захворювання

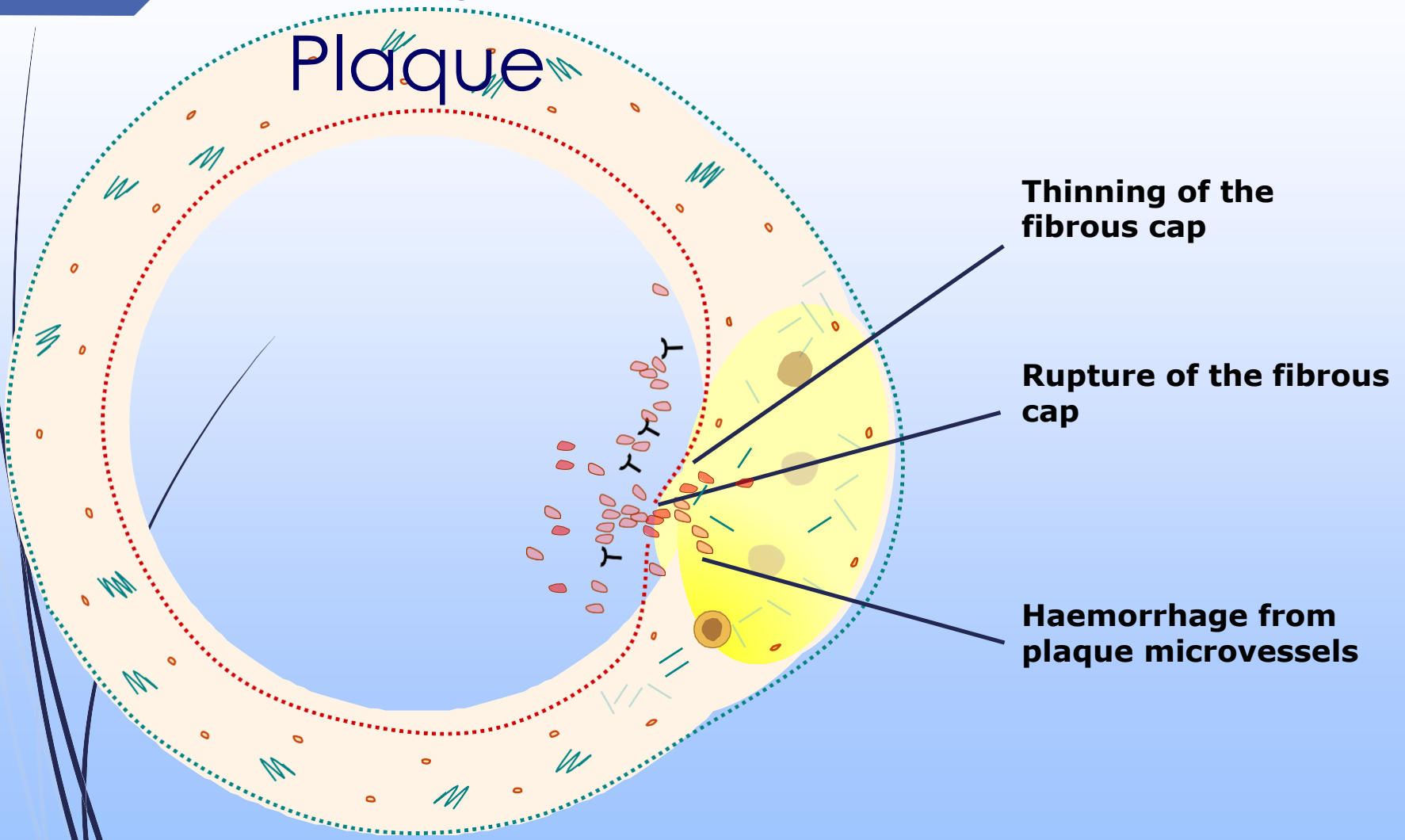
Причиною смерті



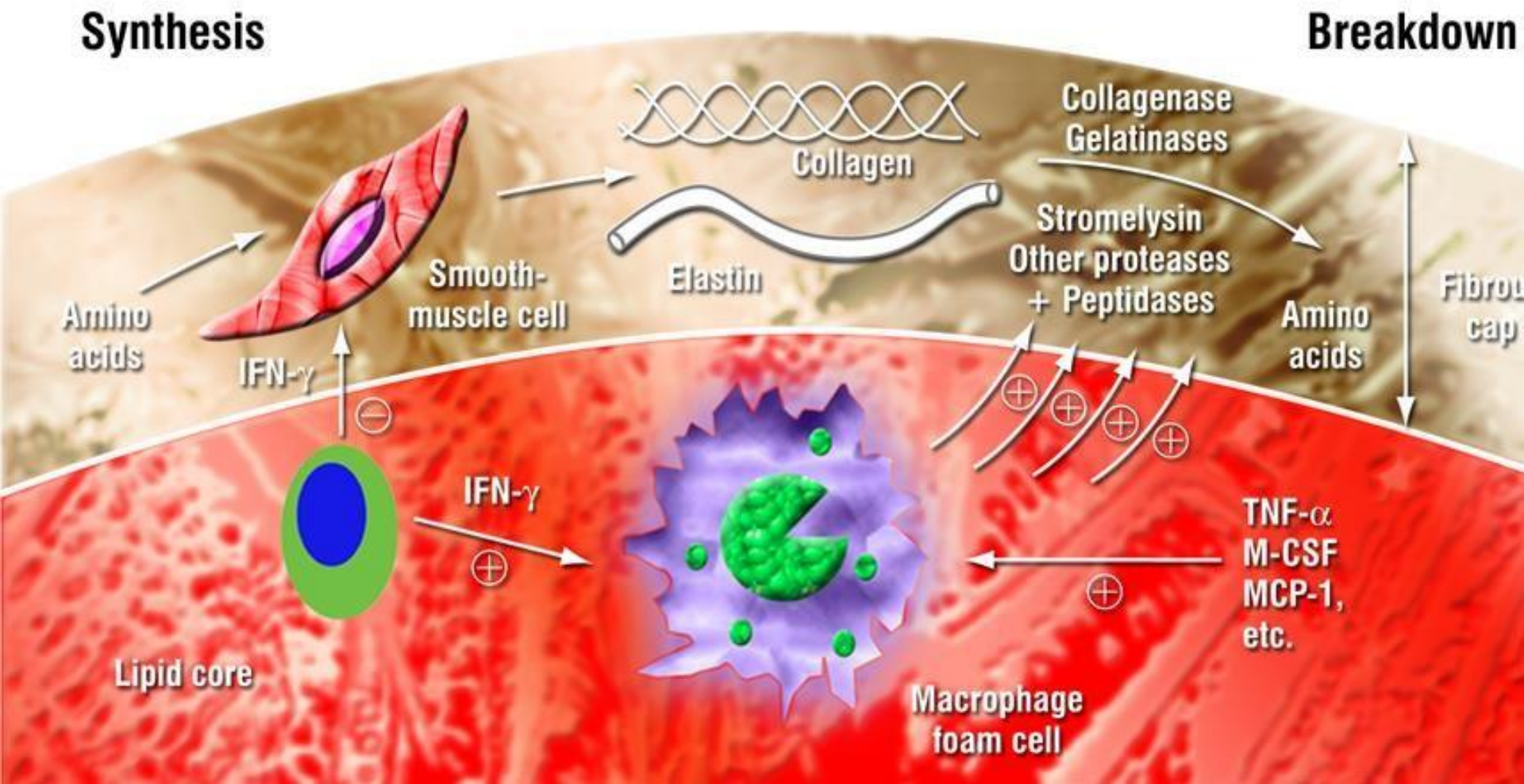
50%

**хворих діабетом є
інфаркт міокарду**

The Unstable Atherosclerotic Plaque



The Synthesis and Breakdown of Atheromatous Plaques



Оцінка коронарного ризику

Фактори ризику розвитку ІХС

- Артеріальна гіпертензія
- Дисліпідемія
- Куріння
- Ожиріння
- Малорухливий спосіб життя
- Цукровий діабет
- Спадковість за ІХС
- Моногенні ГЛП
- Вік
 - 45 років та старше для чоловіків
 - 55 років та старше для жінок
- Чоловіча стать

модифіковані

немодифіковані

Класифікація

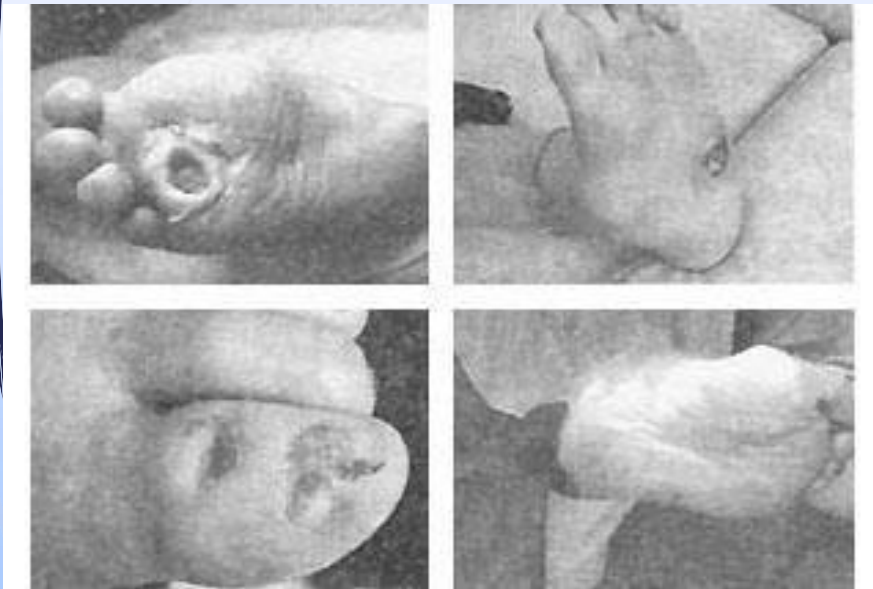
1. **Нейропатична** інфікована стопа, для якої характерна наявність тривалого діабетичного анамнезу, інших пізніх ускладнень діабету, відсутність больового синдрому, звичайний колір та температура шкірних покривів, збережена пульсація на артерія стоп, зниження усіх видів периферичної чутливості.

2. **Ішемічна** стопа, з вираженим больовим синдромом, блідістю шкірних покривів та зниження їх температури, різке зниження пульсації на артеріях стоп та збереженою чутливістю. Цей стан, як правило, супроводжується гіпертензією та дисліпидемією.

3. **Змішана** форма (нейро-ішемічна).

Класифікація

- ▶ Нейропатична інфікована стопа



Обов'язкові умови успішного лікування синдрому діабетичної стопи

Мероприяття	Методи реалізації
Правильна містерна обробка рани	а) Некрэктомия, регулярное удаление гиперкератоза вокруг раны б) Промывание антисептиками, нетоксичными для грануляционной ткани (диоксидин, мирамистин, хлоргексидин) в) Наложение лечебной повязки на основе атравматичного перевязочного материала
Разгрузка конечности	Использование специальных разгрузочных приспособлений, чтобы защитить рану от механической нагрузки, даже когда пациент встает с кровати
Подавление раневой инфекции	Системная антибиотикотерапия (местные антисептики неэффективны). Требуется примерно у 50% пациентов
Компенсация углеводного обмена	Инсулинотерапия (возможно, временная). В редких случаях - пероральные сахароснижающие препараты (при устойчивой компенсации и нетяжелых формах СДС)
Устранение отека конечности	Выраженный отек нарушает кровообращение в стопе. В ряде случаев применяются диуретики
Дезинтоксикационная терапия при необходимости	Внутривенное введение инфузионных растворов, сорбентов (гемодез)

СИНДРОМОМ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

- **0 ст.** - Виразковий дефект відсутній. Наявна сухість шкіри, деформації пальців, виступання головок метатарзальних кісток, інші кісткові та суглобові аномалії
- **1 ст.** - Поверхневий виразковий дефект без ознак інфікування
- **2 ст.** - Глибока інфікована виразка
- **3 ст.** - Глибока виразка з залученням до процесу кісткової тканини, наявністю ознак остеомієліту
- **4 ст.** - Обмежена гангрена (пальця чи стопи)
- **5 ст.** - Гангрена всієї стопи





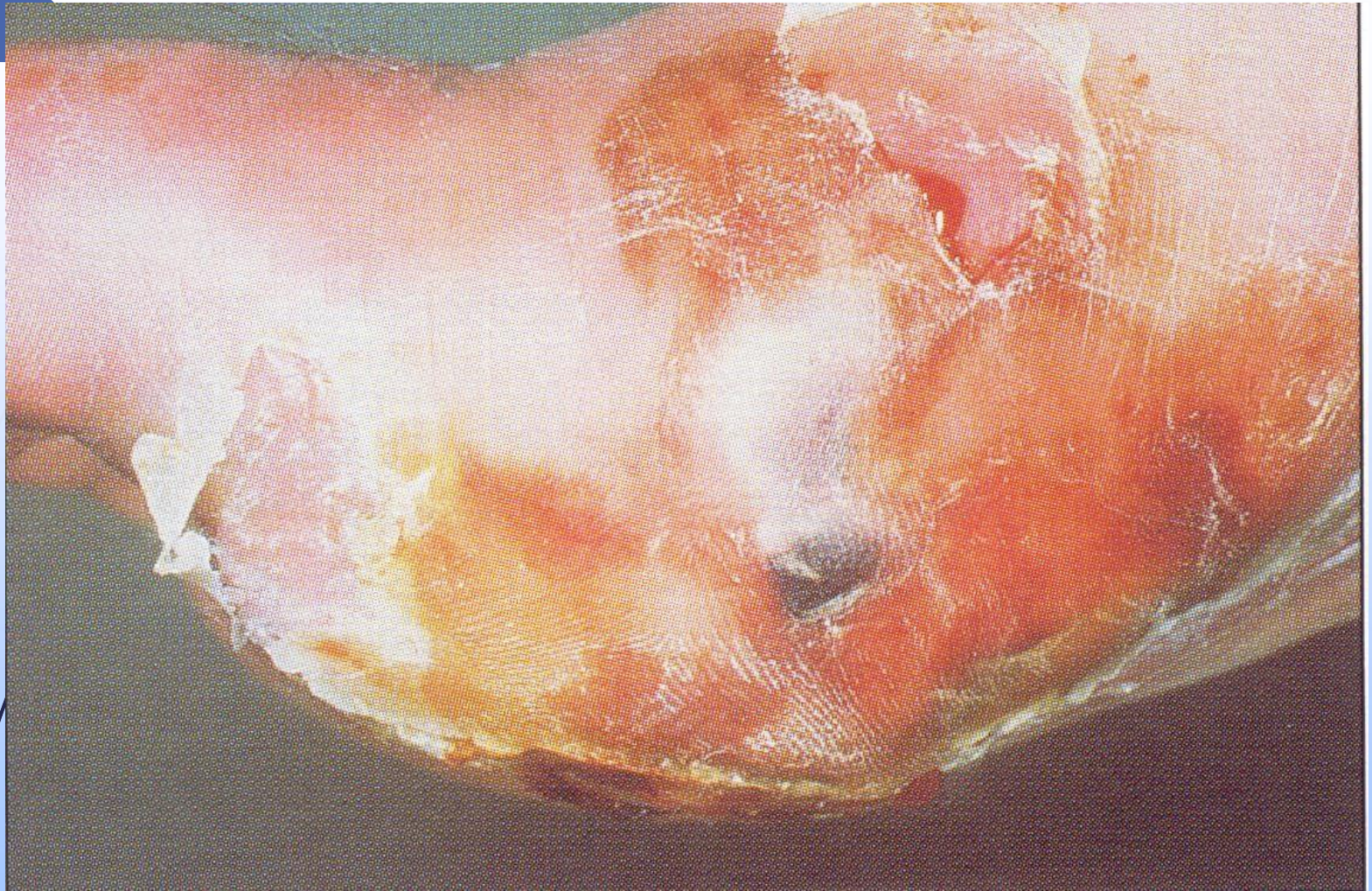






Pressure Ulcer










Критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 1 та та ЦД типу 2

Показники		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
HbA1c		<7,0	7,1 - 7,5	>7,5
	Глікемія натще	5,0 - 6,0	6,1 - 6,5	>6,5
Контроль глюкози в капілярній крові, ммоль/л	Постпрандіальна глікемія (ч/з 2 год. після прийому їжі)	7,5 - 8,0	8,1 - 9,0	>9,0
	Глікемія перед сном	6,0 - 7,0	7,1 - 7,5	>7,5



Перелік
питань для
підготовки
до
практичних
занять

- ▶ Етіологія і патогенез цукрового діабету.
- ▶ Цукровий діабет тип 1: роль вірусної інфекції та аутоімунних процесів, генетичної схильності.
- ▶ Цукровий діабет тип 2: роль генетичної схильності, ожиріння, зовнішніх факторів. Класифікація порушень глікемії (ВООЗ, 1999 р.), клінічні форми цукрового діабету. Клініка цукрового діабету.
- ▶ Основні клінічні симптоми цукрового діабету.
- ▶ Характеристика уражень внутрішніх органів за цукрового діабету: серцево-судинної системі гепатобіліарної системи, органів сечовиділення, діабетичні остеоартропатії. Критерії діагностики цукрового діабету та інших категорій гіперглікемії (ВООЗ, 1999 р.).




**Сумський
державний
університет**

Лекція 2. Диференційна діагностика діабетичних ком

Доцент кафедри сімейної медицини з курсом
ендокринології

факультету післядипломної медичної освіти СумДУ

Мелеховець Оксана Костянтинівна



В клініці цукрового діабету розглядаються одна гіпоглікемічна та три гіперглікемічні коми:

- ▶ - кетоацидотична
- ▶ - гіперосмолярна
- ▶ - лактацидемічна
- ▶ - гіпоглікемічна



Діабетичний кетоацидоз

- ▶ Летальність в спеціалізованих відділеннях– 10 %, загальна летальність досягає 30-50%
- ▶ Характеризується поступовим розвитком симптоматики (протягом декільких діб)

Провокуючі чинники:

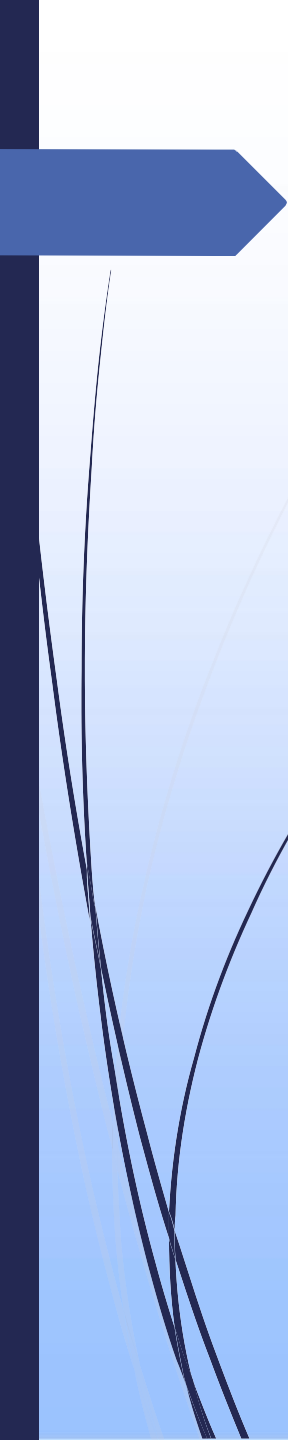
- Супутні захворювання (гострі запальні процеси, загострення хронічних захворювань, інфекційні хвороби).
- Порушення режиму лікування (пропуск або відміна введення інсуліну пацієнтами; помилки у призначенні або введенні дози інсуліну; введення непридатного за терміном дії або за умовами зберігання інсуліну; заміна одного препарату на інший, до якого хворий виявився нечутливим; несправності в системах введення інсуліну - шприц-ручках).
- Недостатній контроль за рівнем глюкози в крові.
- Хірургічні втручання і травми.
- Вагітність.
- Несвоєчасна діагностика ЦД, особливо типу 1.
- Хронічна терапія антагоністами інсуліну (глюкокортикоїдами, діуретиками)

Патогенез

- ▶ В умовах дефіциту інсуліну блокується транспорт глюкози до м'язевої та жирової тканин, знижується рівень глюкози у клітинах; тканини відчують “енергетичний голод”

Активізуються механізми, направлені на компенсаторне підвищення глікемії:

- ▶ гіперсекреція контрінсулярних гормонів,
- ▶ стимулюється глікогеноліз, глюконеогенез, розвивається значна гіперглікемія, та у зв'язку з дефіцитом інсуліну глюкоза не може проникнути в інсулінзалежні тканини (“голод серед надлишку”)
- ▶ для забезпечення клітин енергією та під впливом надлишку контрінсулярних гормонів активується ліполіз, жири розщеплюються до ВЖК, які є джерелом енергії для м'язів



Але в умовах дефіциту інсуліну відбувається надмірне неконтрольоване утворення кетонових тіл;
тяжкі електролітні порушення
(дефіцит K^+ , Na^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} , P^+)
та порушення водного балансу (виражене зневоження)

ОСНОВНА ЛАНКА ПАТОГЕНЕЗУ

АБСОЛЮТНИЙ ДЕФІЦИТ ІНСУЛІНУ

ЕТАПИ ПАТОГЕНЕЗУ:

- 1) РОЗВИТОК ГІПЕРГЛІКЕМІЇ
- 2) РОЗВИТОК КЕТОЗУ
- 3) РОЗВИТОК АЦИДОЗУ
- 4) ДЕГІДРАТАЦІЯ

ДІАБЕТИЧНИЙ КЕТОАЦИДОЗ

- ▶ Гіперглікемія значна - 30 mmol/l
- ▶ Ацидоз рН < 7.3
- ▶ Бікарбонати сироватки < 15 mEq/L
- ▶ Кетонемія

Клінічні варіанти кетозидотичної коми

- ▶ серцево-судинний варіант;
- ▶ абдомінальний варіант;
- ▶ нирковий варіант;
- ▶ енцефалопатичний варіант

Клінічна картина

- Спрага
- Поліурія (з подальшою олігурією і анурією)
- Наростаюча сухість шкіри і слизових оболонок
- Слабкість, адинамія
- Головний біль
- Тахікардія
- Відсутність апетиту, нудота, блювота
- Запах ацетону з ротової порожнини
- Втрата свідомості
- Дихання Кусмауля
- Значна сухість шкіри
- Гіпотермія
- Нормо- або гіпотензія
- Тахікардія
- Знижений тонус очних яблук
- Звуженість зрачків
- У 30-50% випадків - «абдомінальний синдром» з клінікою «гострого живота» (біль в животі, часта блювота, болючість і напруження черевної стінки, зменшення перистальтики та ін.)

Лабораторна діагностика

- ▶ Лейкоцитоз
- ▶ Глюкозурія
- ▶ Кетонурія
- ▶ Протеїнурія (непостійно)
- ▶ Гіперглікемія
- ▶ Гіперкетонемія
- ▶ Підвищення азоту сечовини і креатиніну (непостійно)
- ▶ Декомпенсований метаболічний ацидоз

Дегідратація

- ▶ ПОЛІУРІЯ, КОМПЕНСАТОРНА СПРАГА ТА ПОЛІДИПСІЯ
- ▶ СУХІСТЬ ШКІРИ ТА СЛИЗОВИХ
- ▶ ЗНИЖЕННЯ ВНУТРІОЧНОГО ТИСКУ
- ▶ ЗМЕНШЕННЯ МАССИ ТІЛА
- ▶ ГЕМОДИНАМІЧНА КОМПЕНСАЦІЯ: ЗНИЖЕНИЙ АТ, ТАХІКАРДІЯ
- ▶ ЕКСИКОЗ
- ▶ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННА ДЕГІДРАТАЦІЯ: ПОРУШЕНИЙ ЗІР, СВІДОМІСТЬ

КАТАБОЛІЧНИЙ НАПРЯМОК БІЛКОВОГО ОБМІНУ

- М'ЯЗЕВА СЛАБКІСТЬ
- ГІПО-, АДИНАМІЯ
- ВІДСУТНІСТЬ АПЕТИТУ
- ЗМЕНШЕННЯ МАСИ ТІЛА
- ГІПЕРТЕРМІЯ У ТЕРМІНАЛЬНИЙ ПЕРІОД

КЕТОАЦИДОЗ

- ▶ НУДОТА, БЛЮВАННЯ
- ▶ ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЯ – ДИХАННЯ КУСМАУЛЯ
- ▶ ЗАПАХ АЦЕТОНУ У ВИДИХАЄМОМУ ПОВІТРІ
- ▶ АБДОМІНАЛЬНИЙ СИНДРОМ З СИМПТОМАМИ ПОДРАЗНЕННЯ БРЮШИНИ, ПІДВИЩЕННЯ АМІЛАЗИ

Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)

Основні компоненти:

- Усунення інсулінової недостатності
- Боротьба з дегідратацією та гіповолемією
- Відновлення електролітного балансу і кислотно-лужної рівноваги (КЛР)
- Діагностика і лікування патологічних станів, що призвели до коми

Регідратація

- ▶ 0,9% розчин хлориду натрію (при рівні натрію плазми <150 ммоль/л), з розрахунку 500 мл/час - дітям, 500-1000 мл/час – дорослим



- ▶ 0,45% NaCl - гіпотонічний (при рівні Na плазми 150 ммоль/л)
При глікемії <14 ммоль/л
 - 5-10% розчин глюкози, можливо разом з 0,9% NaCl

Швидкість регідратації:

- ▶ **перша година** - 1000 мл фіз. розчину;
- ▶ **друга і третя години** - по 500 мл фіз. розчину;
- ▶ **подальші години** - по 300-500 мл фіз. розчину.
- ▶ **Швидкість регідратації** коректується за правилом: об'єм введеної за годину рідини може перевищувати годинний діурез не більше, ніж на 500-1000 мл.
- ▶ **Припиняють інфузію** при можливості самостійного прийому рідини.

Інсулінотерапія: режим малих доз

- ▶ 0,1 ОД/кг інсуліну короткої дії в/в струминно
- ▶ Інсулін короткої дії - 0,1 ОД/кг/год в/в на ізотонічному розчині хлориду натрію
- ▶ Цільва глікемія у першу добу - 14 ммоль/л
- ▶ Швидкість зниження рівеню глюкози не більше ніж на 5,5 ммоль/год

Швидкість зниження глікемії

не більше **5,5 ммоль/л**
за годину і не нижче
13-14 ммоль/л у першу
добу

При глікемії <14 ммоль/л – у
якості інфузійного розчину
використовується **5%**
розчин глюкози



Корекція електролітних порушень

Оскільки існує високий ризик швидкого розвитку гіпокаліємії, тому внутрішньовенне крапельне введення препаратів калію розпочинають одночасно з початком інсулінотерапії

Корекція електролітних порушень

K⁺ плазми, ммоль/л	Швидкість введення хлориду калію (ммоль на год)	
	При рН >7,1	
<3,5	40,0	
3,5 – 5,5	20,0	
>5,5	Препарати калію не вводяться	

Корекція метаболічного ацидозу

- ▶ Етіологічним лікуванням метаболічного ацидозу при кетоацидотичній комі є інсулінотерапія.

▶ Показання до введення бікарбонату натрію суворо обмежені:

- ▶ рН крові $<7,0$ або рівень стандартного бікарбонату <5 ммоль/л.

▶ Без визначення рН рутинне введення бікарбонату протипоказане!

Профілактика синдрому дисемінованого внутрішньосудинного згортання

- ▶ гепарин по 2500 - 5000 ОД 4 рази на добу
(контроль часу згортання крові)

при підвищеній осмолярності плазми (вище 320 мОсм/л).

Лабораторний контроль

- ▶ Експрес-аналіз глюкози крові - щогодини до зниження глікемії до 13-14 ммоль/л, потім - 1 раз в 2 години
- ▶ Аналіз сечі на ацетон (при можливості - кетонові тіла в сироватці) - 2 рази на добу (у перші 2 доби, згодом - 1 раз на добу)
- ▶ Загальний аналіз крові і сечі; натрій і калій в плазмі крові, креатинін сироватки, газоаналіз і рН капілярної крові, коагулограма, ЕКГ
- ▶ Щогодинний контроль за діурезом (постійний сечовий катетер) до усунення дегідратації або до відновлення свідомості і довільного сечовипускання

Після стабілізації

- ▶ рівня глікемії не вище 10-12 ммоль/л,
- ▶ нормалізації КЛР,
- ▶ відновлення свідомості,
- ▶ стабілізації АТ –

перехід на підшкірне введення інсуліну короткої дії (кожні 4-5 год., доза - залежно від рівня глікемії)

Гіперглікемічна гіперосмолярна кома

- ▶ Гіперглікемія різко виражена $> 50 \text{ mmol/l}$
- ▶ Осмолярність $> 310 \text{ mosm/kg}$
- ▶ Відсутність ацидозу; рН крові > 7.3
- ▶ Бікарбонати сироватки $> 15 \text{ mEq/L}$
- ▶ Летальність досягає 60%

Основні причини

- ▶ виражена відносна інсулінова недостатність в поєднанні
- ▶ з різкою дегідратацією

Провокуючі фактори:

- 1. Стани, що посилюють інсулінову недостатність:
- Супутні захворювання
- Хірургічні втручання і травми
- Тривалий прийом препаратів, які знижують секрецію інсуліну або підвищують глікемію: циметидін, глюкокортикоїди, катехоламіни, некардіоселективні β -адреноблокатори, манітол, тіазидові діуретики тощо.

2. Стани, що спричиняють розвиток дегідратації

- ▶ Блювота, діарея (особливо часто при інфекційних захворюваннях, гострому панкреатиті)
- ▶ Застосування діуретиків
- ▶ Порушення концентраційної функції нирок
- ▶ Кровотечі, опіки
- ▶ Супутній нецукровий діабет
- ▶ Невірні медичні рекомендації (заборона достатнього споживання рідини при спразі)

▶ 3. *Похилий вік.*

Клінічна картина

- ▶ Виражена сухість шкіри і слизових оболонок;
- ▶ Виражена поліурія (згодом можлива олігурія та анурія);
- ▶ Прогресуюча слабкість;
- ▶ Адинамія;
- ▶ Знижений тургор шкіри;
- ▶ Зниження тонусу очних яблук;
- ▶ Сонливість;
- ▶ Запах ацетону з ротової порожнини відсутній;
- ▶ Дихання Кусмауля відсутнє;
- ▶ Поліморфна неврологічна симптоматика (порушення мови, ністагм, парези, паралічі, судоми та ін.), нерідко домінуюча в клінічній картині, але зникає після усунення гіперосмолярності.
- ▶ Важливе проведення диференційного діагнозу з набряком мозку з метою уникнення помилкового призначення сечогінних замість регідратації.

Лабораторна діагностика

Виражена гіперглікемія (зазвичай, понад 30 ммоль/л);

Гіперосмолярність (Норма: 285-300 мОсм/л)

- ▶ Відсутність кетонемії;
- ▶ Нормальні показники КЛР
- ▶ Гіпернатріємія.
- ▶ Масивна глюкозурія;
- ▶ Відсутність ацетонурії.

Лікування

(клас ІІА, рівень доказовості В)

Регідратація

- ▶ При рівні $\text{Na}^+ = 145-165$ ммоль/л регідратацію проводять 0,45% (гіпотонічним) розчином хлориду натрію.
- ▶ При рівні $\text{Na}^+ > 165$ ммоль/л введення розчинів, що містять Na, протипоказане, регідратацію розпочинають з 5% розчину глюкози.
- ▶ При рівні $\text{Na}^+ < 145$ ммоль/л регідратацію проводять ізотонічним розчином хлориду натрію (0,9%).



Інсуліноterapia

Здійснюється за тими ж принципами, що і при діабетичній кетоацидотичній комі, але враховуючи високу чутливість до інсуліну при цьому виді коми

Лактатацидоз

- ▶ Гіперглікемія помірна
- ▶ Ацидоз $\text{pH} < 7.3$
- ▶ Бікарбонати сироватки $< 15 \text{ mEq/L}$
- ▶ Відсутність кетонемії
- ▶ Лактат сироватки $> 5 \text{ mmol/L}$.
- ▶ Летальність досяє 80%

Класифікація лактацидозу

Пов'язаний з тканинною гіпоксією (тип А)	Не пов'язаний з тканинною гіпоксією		
	Тип В1	Тип В2	Тип В3
Кардіогенний шок	Різко і тривало декомпен- сований ЦД	Бігуаніди	Глікогеноз 1 типу (хвороба Гірке - дефіцит Г6ФДГ)
Ендотоксичний, гіповолемічни й шок, отруєння чадним газом	Порушення функції нирок або печінки	Парентеральне введення фруктози, сорбіту, ксиліту у великих кількостях	Метилмалонова ацидемія
Анемія	Злоякісні новоутворення	Саліцилати	
Феохромоцитома	Гемобластози	Метанол, етанол	
Епілепсія	Інфекційні захворювання	Ціаніди	

Провокуючі фактори при цукровому діабеті

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

Клінічна картина

- ▶ Стійкий біль в м'язах, що не знімається прийомом анальгетиків;
- ▶ Біль в ділянці серця, що не знімається прийомом антиангінальних препаратів;
- ▶ Біль в животі;
- ▶ Біль голови;
- ▶ Слабкість, адинамія;
- ▶ Нудота, блювота;
- ▶ Артеріальна гіпотонія;
- ▶ Сонливість, що переходить в стан ступору і коми;
- ▶ Задишка, а згодом - дихання Кусмауля


Лабораторна діагностика

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



Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)

- ▶ зменшення продукції лактату,
- ▶ видалення надлишку лактату і бігуанідів (якщо вони застосовувались),
- ▶ боротьба з шоком,
- ▶ відновлення КЛР, усунення
- ▶ провокуючого чинника.



Зменшення продукції лактату:


- ▶ введення інсуліну короткої дії по 2-4 ОД за годину в/в з 5% розчином глюкози по 100-250 мл за годину.

Видалення надлишку лактату і бігуанідів (якщо вони застосовувались):

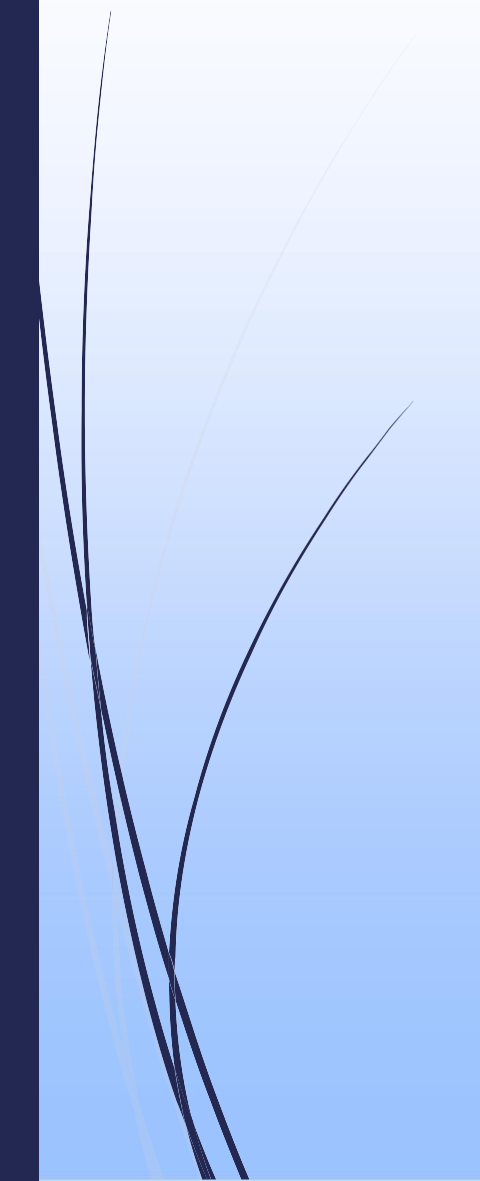
- гемодіаліз - єдиний ефективний захід (з безлактатним діалізатором).

Відновлення КЛР:

- ▶ штучна гіпервентиляція легень для усунення надлишку CO₂;
- ▶ введення бікарбонату натрію з великою обережністю в малих дозах (не більше 50 мл 8,5% розчину одноразово), зважаючи на небезпеку парадоксального посилення внутрішньоклітинного ацидозу і посилення продукції лактату



Боротьба з шоком і гіповолемією:

- ▶ за загальними правилами інтенсивної терапії з використанням колоїдних плазмозамінників і вазопресорів.
- 

Гіпоглікемія

Неврогенна (автономна) симптоматика:

тахікардія, тремор, гіпергідроз, почуття голоду, тривожність

Нейроглікопенічна симптоматика:

порушення зору, артикуляції,
дискоординація, сонливість, слабкість,
неадекватність поведінки, агресивність,
втрата свідомості

Основна причина:

- ▶ надлишок інсуліну в організмі по відношенню до надходження вуглеводів ззовні (з їжею) або з ендогенних джерел (продукція глюкози печінкою), а також при пришвидшеному засвоєнні вуглеводів (м'язова робота).

Провокуючі чинники:

- ▶ Порушення дієти (пропуск своєчасного прийому їжі або недостатній вміст в ній вуглеводів);
- ▶ Передозування інсуліну або препаратів сульфонілсечовини, у т.ч. з суїцидальною метою;
- ▶ Прийом алкоголю без збільшення споживання їжі;
- ▶ Фізичні навантаження (незаплановані або без прийняття відповідних заходів профілактики гіпоглікемії);
- ▶ Порушення функції печінки і нирок.

Класифікація гіпоглікемій за ступенем важкості:

- ▶ *Легка* (1 ст.): діагностується хворим, без втрати свідомості, не потребує сторонньої допомоги і усувається самотійно прийомом цукру, солодоців;
- ▶ *Помірна* (2 ст.): хворий не може усунути гіпоглікемію самотійно, потребує сторонньої допомоги, але лікування за допомогою прийому всередину цукру є успішним;
- ▶ *Важка* (3 ст.): хворий у напівсвідомості або в комі, потребує допомоги інших осіб, парентеральної терапії.
- ▶ *Безсимптомна*, «біохімічна гіпоглікемія».

КЛІНІЧНА КАРТИНА

- Швидкий розвиток клінічної симптоматики
- Наявність ознак активації симпато-адреналової системи
- Відсутність ознак дегідратації
- Відсутність ознак кетоацидозу

Клінічна картина

► Адренергічні симптоми:

тахікардія, мідріаз, тремтіння, блідість шкіри, посилена пітливість, нудота, сильний голод, неспокій, агресивність;



Нейроглікопенічні СИМПТОМИ:

- ▶ слабкість, порушення концентрації, головний біль, головокружіння, парестезії, відчуття страху, дезорієнтація, порушення мови, зору, поведінки, амнезія, порушення координації рухів, судоми

Лабораторна діагностика

- ▶ Глікемія нижче 2,8 ммоль/л
- ▶ (при комі - зазвичай, нижче 2,2 ммоль/л)

Лікування (клас ІІА, рівень доказовості В)

- ▶ Легка гіпоглікемія – без втрати свідомості, пацієнт не потребує сторонньої допомоги.

Прийом простих вуглеводів, які легко засвоюються в кількості 1-2 ХО: цукор (4-5 кусочків, краще розчинити у воді або в чаї), або мед, або варення (1-1,5 ст.ложки), або 200 мл солодкого фруктового соку, або 100 мл лимонаду (пепсі-коли, фанти), або 4-5 великих таблеток глюкози.

Тяжка гіпоглікемія


- ▶ В/в введення 40% розчину глюкози в кількості від 20 до 100 мл до повного відновлення свідомості
- ▶ Альтернатива – 1,0 мл розчину глюкагону внутрішньом'язово або підшкірно (може здійснювати родич хворого)
- ▶ При відсутності відновлення свідомості після в/в введення 40% розчину глюкози, розпочати в/в крапельне введення 5-10% розчину глюкози і транспортувати хворого у відділення реанімації.

Класи клінічних рекомендацій:

- ▶ Клас I Є об'єктивні докази і / чи досягнута загальна точка зору експертів відносно доцільності та ефективності методу лікування чи процедури
- ▶ Клас II Наявні суперечливі дані досліджень і / чи різні точки зору експертів відносно доцільності та ефективності методу лікування чи процедури
- ▶ Клас II a Дані досліджень і точки зору експертів схиляються в бік доцільності та ефективності методу лікування чи процедури
- ▶ Клас II b Доцільність та ефективність методу лікування чи процедури в меншій мірі підтверджені даними досліджень чи точками зору експертів
- ▶ Клас III Згідно існуючим даним чи загальній точці зору експертів, метод лікування чи процедура не доцільні і не ефективні, а в окремих випадках шкідливі.

Рівні доказовості клінічних рекомендацій:

- ▶ *Рівень доказовості А.* Дані базуються на результатах численних рандомізованих клінічних досліджень чи мета аналізу.
- ▶ *Рівень доказовості В.* Дані базуються на результатах одиничних рандомізованих клінічних досліджень або великих нерандомізованих досліджень.
- ▶ *Рівень доказовості С.* Існує єдина точка зору експертів та / чи результати невеликих досліджень, ретроспективних досліджень або реєстрів.



Перелік
питань для
підготовки
до
практичних
занять

- Кетоацидотичні стани з діабетичною (гіперкетонемічною) комою. Етіологія, патогенез, клініка, діагностика, диференційний діагноз, лікування.
- Гіперосмолярна (неацидотична) діабетична кома.
- Молочнокислий ацидоз і кома.



**Сумський
державний
університет**

Лекція 3. СУЧАСНЕ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Лектор:

кандидат мед. наук,

доцент Мелеховець Оксана Костянтинівна

Основні принципи сучасної діабетології

❖ **Нормалізація глюкози в крові – основа профілактики розвитку та прогресування ускладнень**

❖ **Необхідно контролювати три параметри – глікемія натще, постпрандіальна глікемія, HbA1c
Постпрандіальна глікемія – окремий фактор ризику розвитку ускладнень.**

❖ **При ЦД 2 типу необхідно проводити активну (агресивну) терапію, у тому числі своєчасно переходити на інсулінотерапію для досягнення мети лікування.**

❖ **Сучасні інсуліни з заданими фармакологічними властивостями досягти кращого результату лікування.**

ВІДКРИТТЯ ІНСУЛІНУ

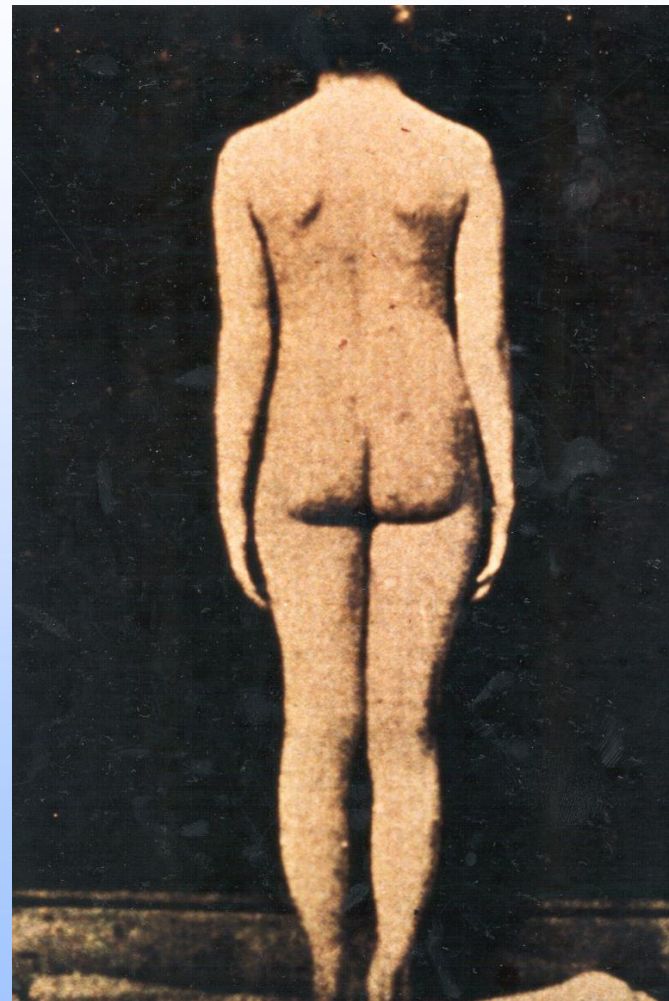
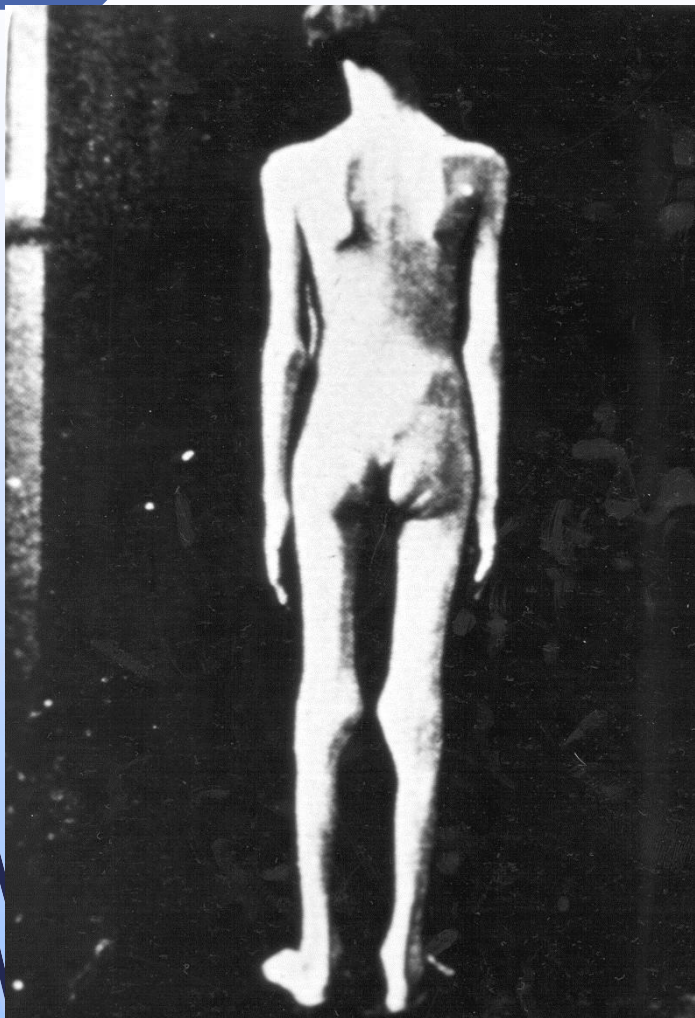
Experiments in Toronto University

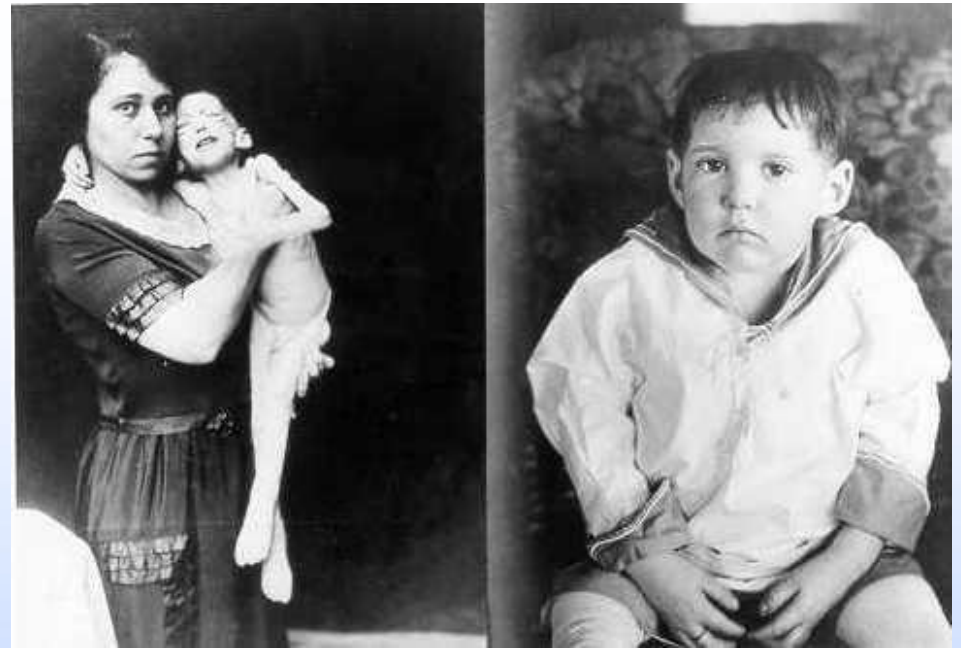
FG Banting, surgeon
CH Best, medical college student

30 July 1921



ЖИТТЯ ДО ТА ПІСЛЯ ІНСУЛІНУ





JL on 12/15/22 and 2 mos later

Before insulin was discovered in 1921, everyone with type 1 diabetes died within weeks to years of its onset

1923: Nobel Prize to Banting and Macleod



FG Banting



JJR Macleod



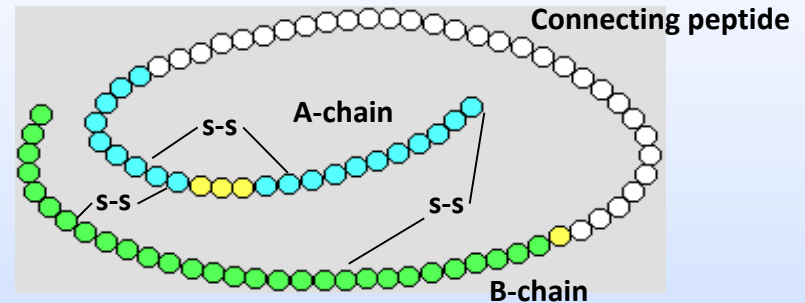
CH Best



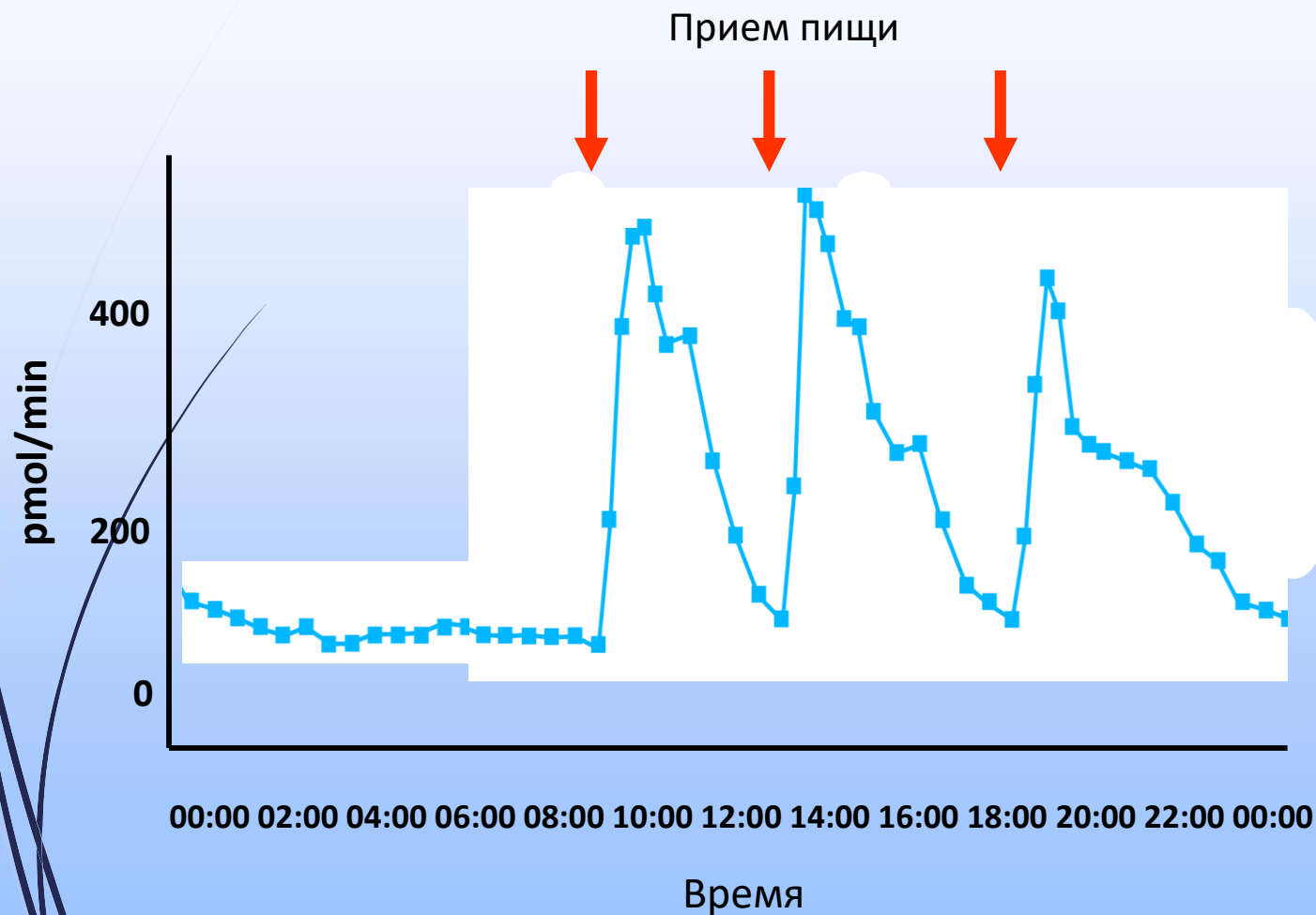
JB Collip

1958 Nobel Prize Frederick Sanger

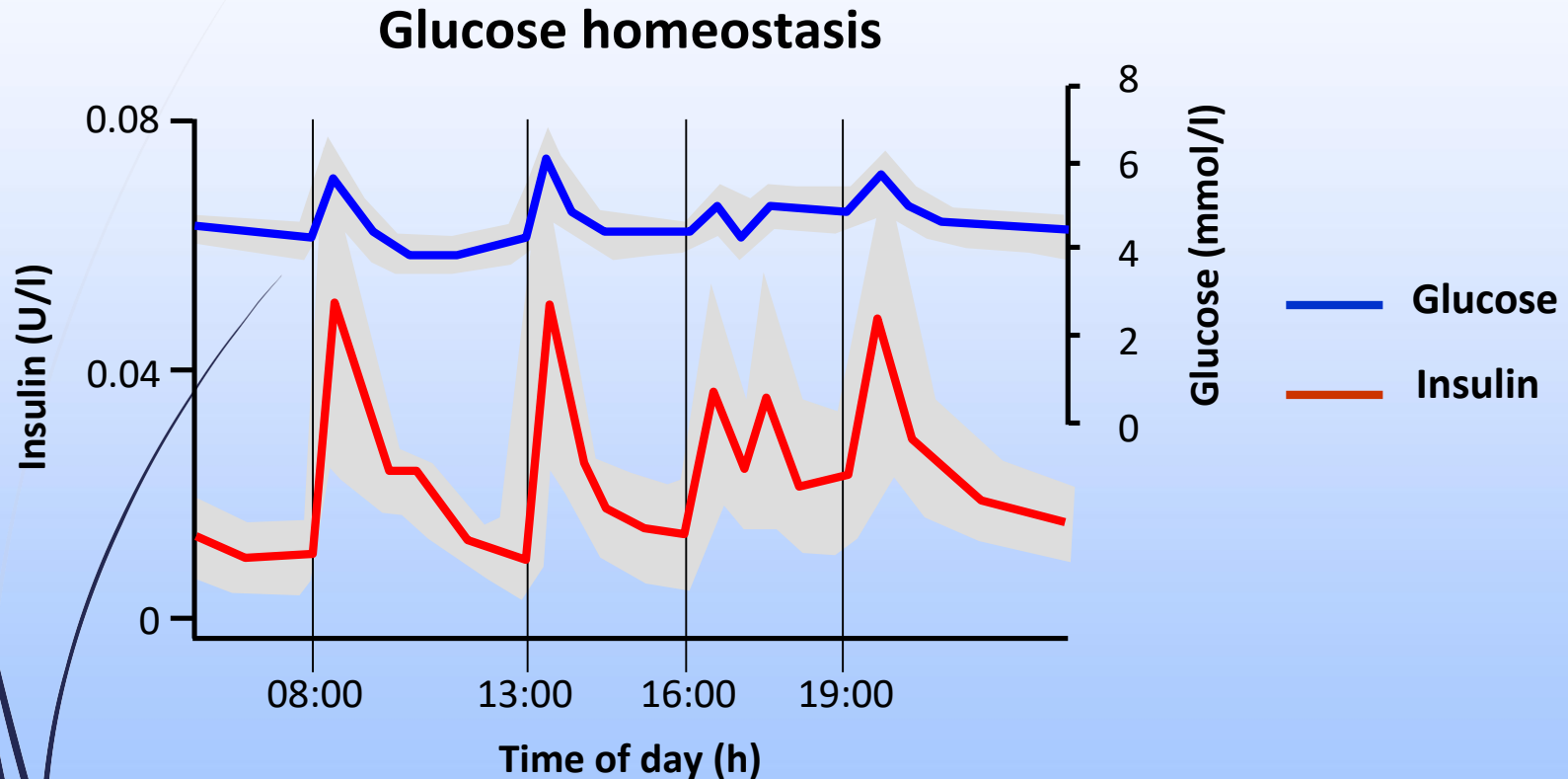
- 1955, Фредерик Сангер ідентифікував амінокислотну послідовність інсуліну
- α -ланцюг -21 АК
залишок
- β -ланцюг – 30 АК
залишок
- Half-life - 4–5 minutes



Секреція інсуліну в нормі

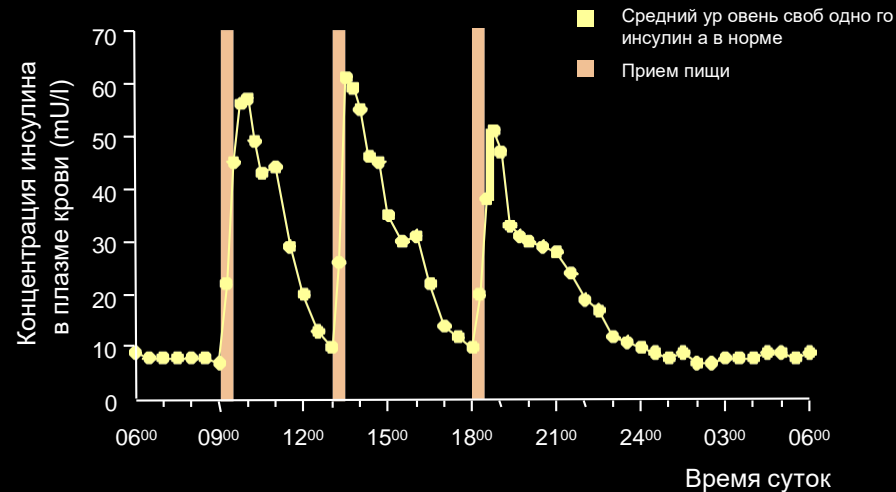


Добовий інсуліновий профіль



Mean (95% CI) 24h plasma glucose and insulin profiles in healthy individuals (n = 12)

Изменение уровня инсулина у здоровых людей



Polonsky et al. 1988 (адаптовано)

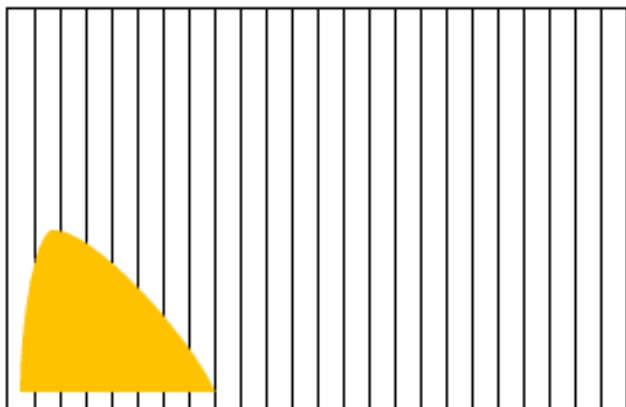
Мета інсулінотерапії – **максимальна імітація фізіологічного профіля інсулінової секреції**

Сучасні інсуліни: необхідні властивості:

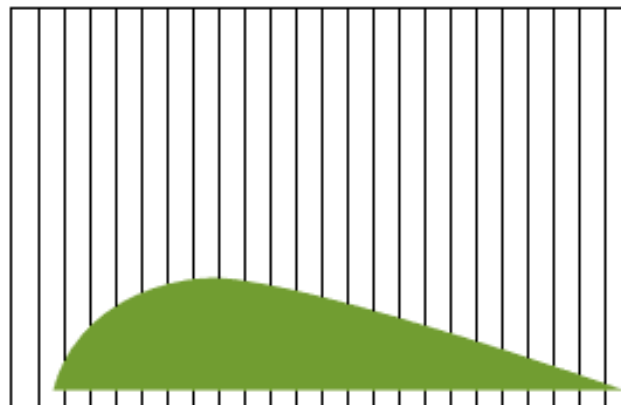
- ▶ Прандіальні (напр., інсулін аспарт) повинні мати наступні властивості:
 - Швидко всмоктуватись
 - ▶ Пік дії інсуліну повинен співпадати з піком всмоктування вуглеводів
- ▶ Базальні – повинні забезпечувати:
 - ▶ Слабку та постійну швидкість всмоктування
 - ▶ Тривала дія
 - ▶ Низьку інтра-індивідуальну варіабельність дії

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ

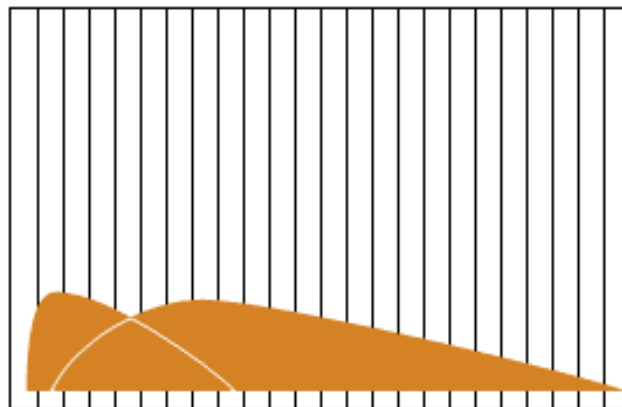
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24



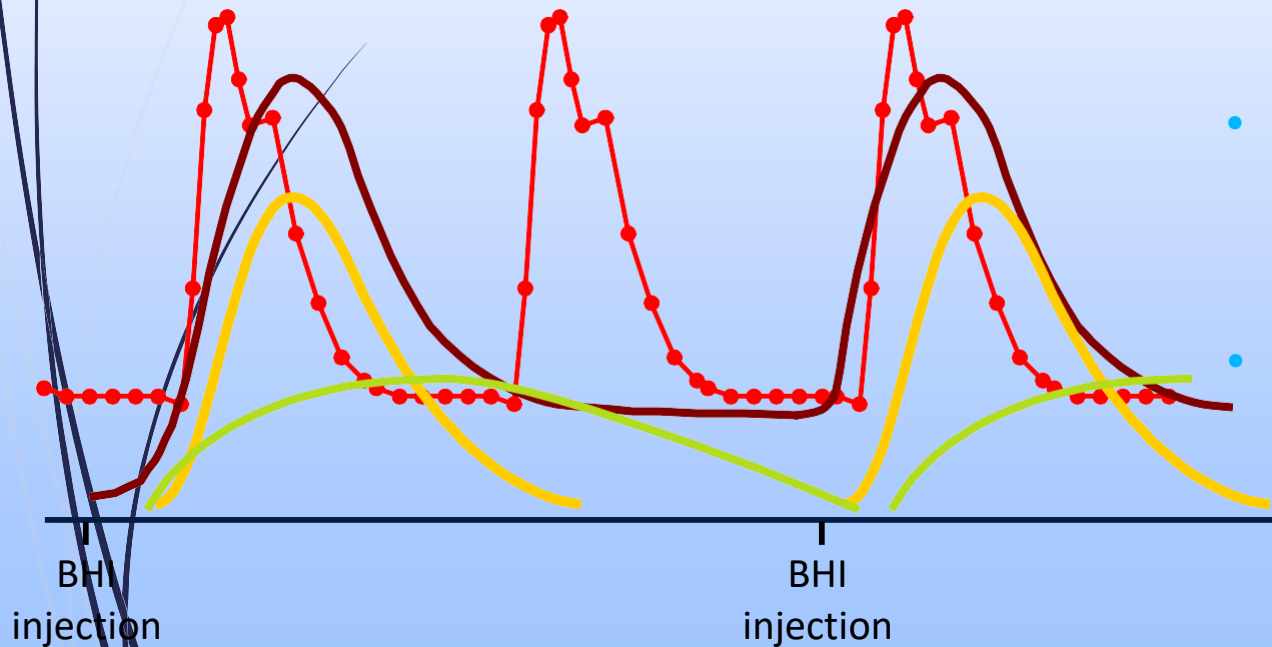
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24



0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24

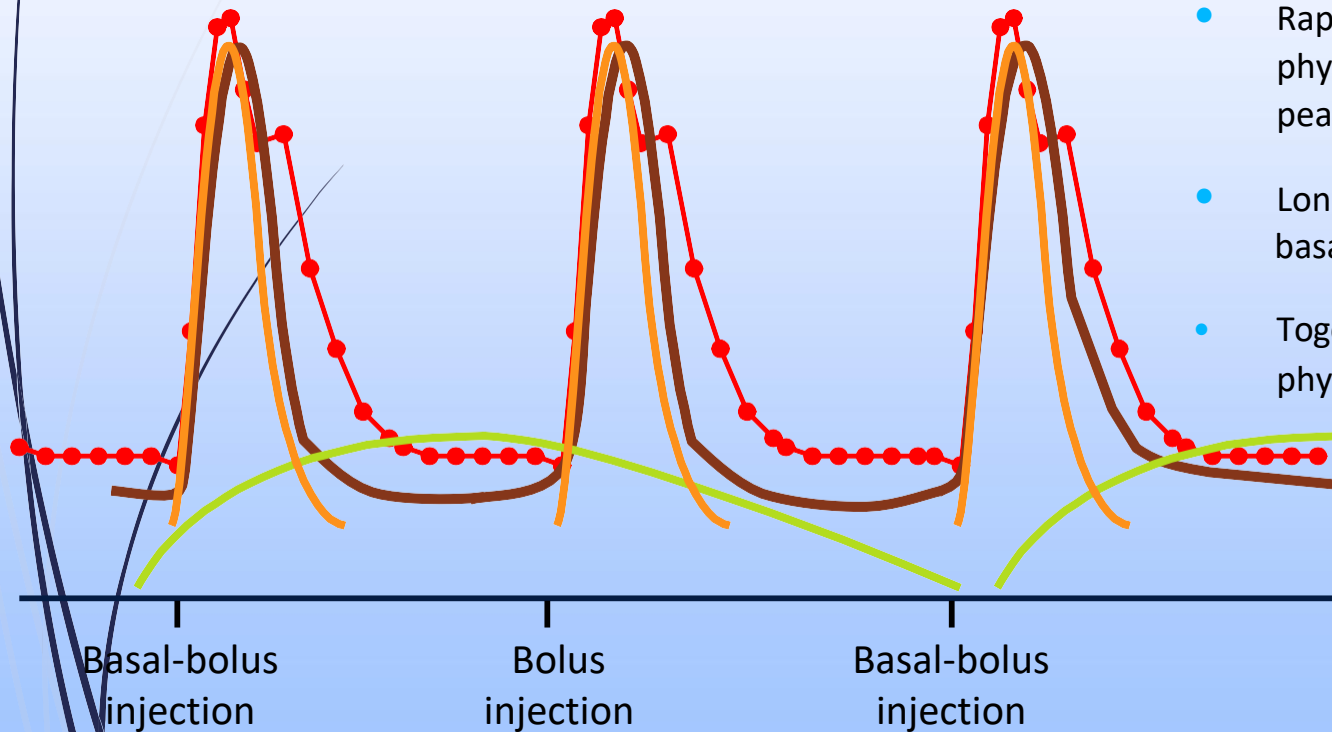


Режим з ін'єкціями двічі на день



- Фізіологічний профіль:
 - Базальний компонент
 - Асоційований з їжею компонент
- Soluble insulin fails to match normal insulin peak
- Intermediate-acting insulin provides basal insulin replacement, but...
- ...together these fail to recreate the physiological insulin profile

Basal-bolus regimen provides a physiological profile

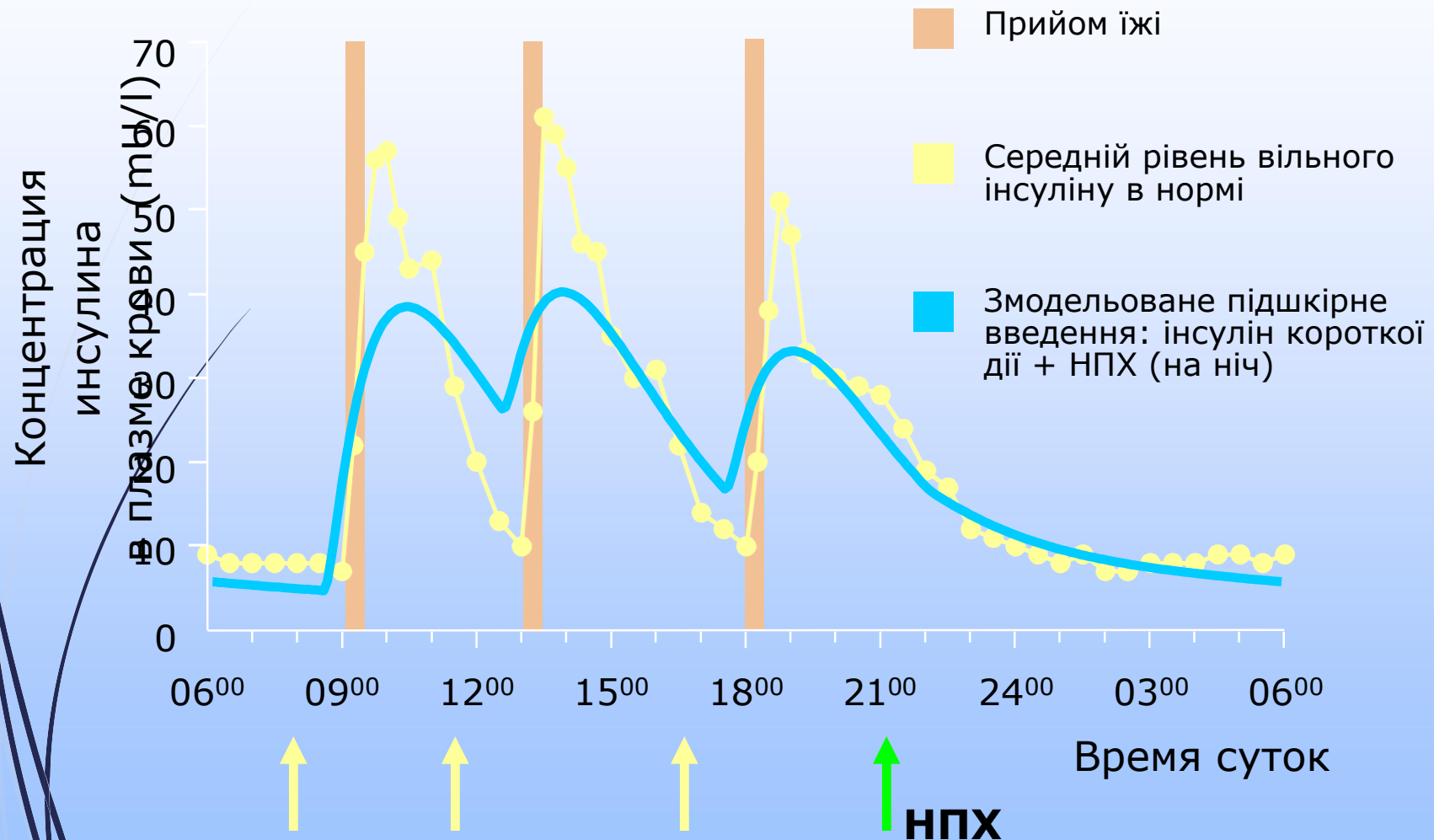


- Physiological insulin profile:
 - basal component
 - meal-related peaks
- Rapid-acting bolus provides physiological meal-related peaks
- Long-acting insulin provides basal insulin replacement
- Together these approximate a physiological insulin profile

Препарати інсуліну

Препарат інсуліну	Початок дії	Пік дії	Тривалість дії
Короткої дії	через 30 хв.	через 1-3 год.	5-8 год.
Аналоги інсуліну людини ультракороткої дії	через 10-20 хв.	через 0,5-3 год.	2-5 год.
Середньої тривалості дії	через 1-1,5 год.	через 4-12 год.	12-24 год.
Ваздалегідь змішаний	через 0,5-1 год.	через 1-8 год.	12-24 год.
Заздалегідь змішаний аналог інсуліну людини тривалої дії	через 10-20 хв.	через 1-4 год.	15-24 год.
Аналог інсуліну людини тривалої дії	через 1 год.	безпіковий	До 24 год.

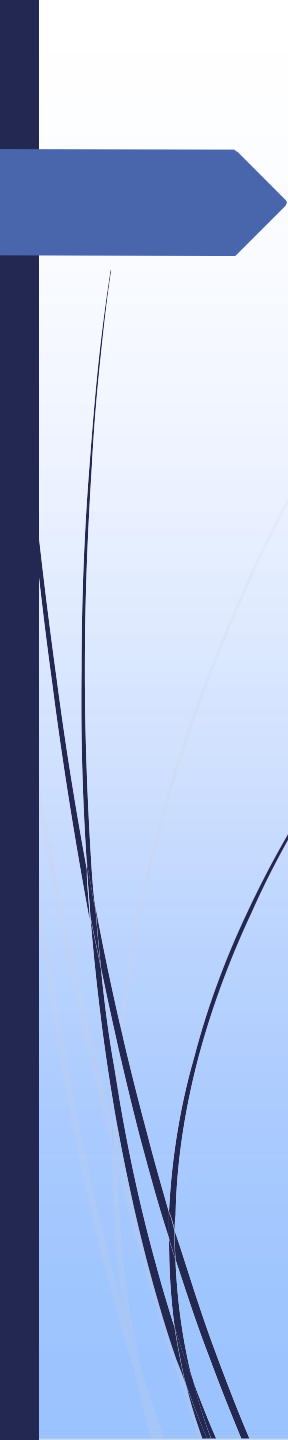
НЕПРАВИЛЬНА ШВИДКІСТЬ ДІЇ





■ Головна ціль -

ІМІТАЦІЯ ФІЗІОЛОГІЧНОГО
РИТМУ СЕКРЕЦІЇ ІНСУЛІНУ.

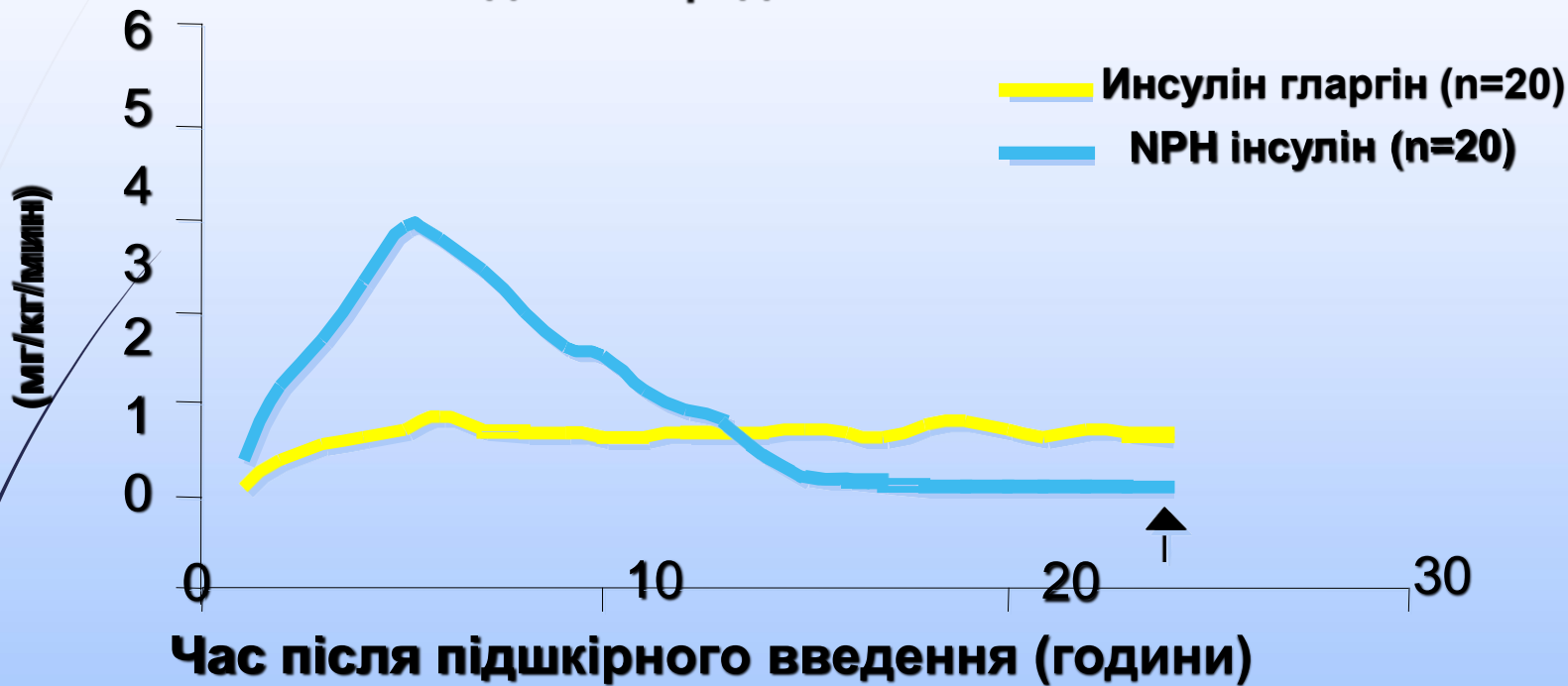


За останні роки було розроблено декілька аналогів людського інсуліну зі зміненими фармакокінетичними властивостями, мета їх створення була в необхідності кращага відтворення прандіальних та базальних аспектів фізіологічного профілю інсуліну. До нових інсулінових аналогів короткої дії відносяться інсулін аспарт (НовоРапід®) та інсулін лізпро (Хумалонг).

Лантус (інсулін гларгін) – єдиний базальний інсулін, що забезпечує дію протягом 24 годин без піків концентрації.

Швидкість утилізації глюкози
(мг/кг/мин)

Погодинні середні значення



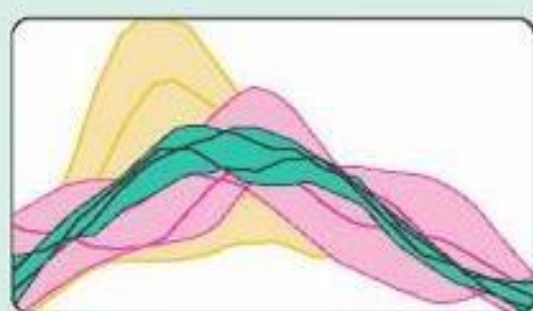
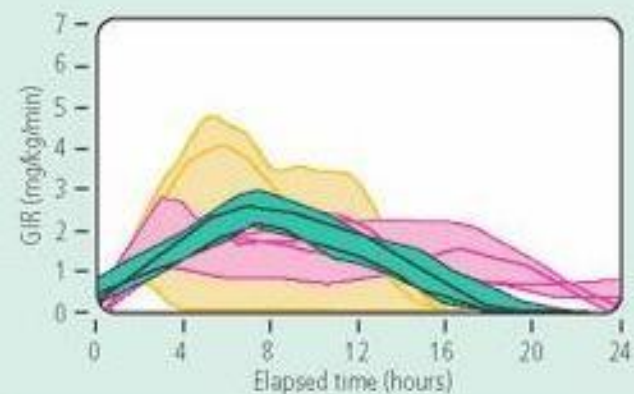
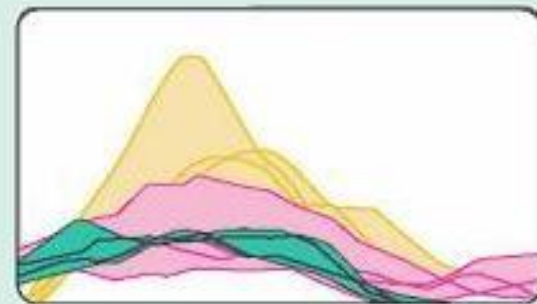
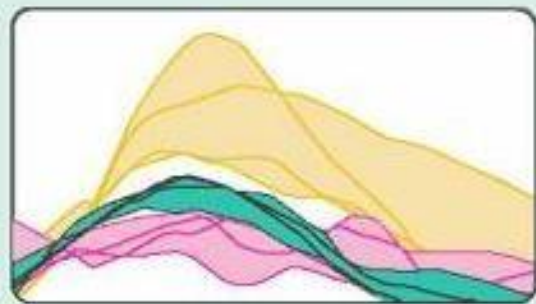
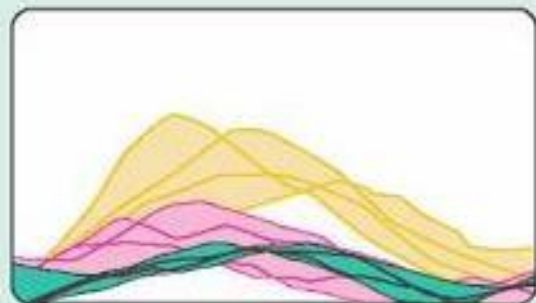
▲ = кінець періоду спостереження

ЛАНТУС

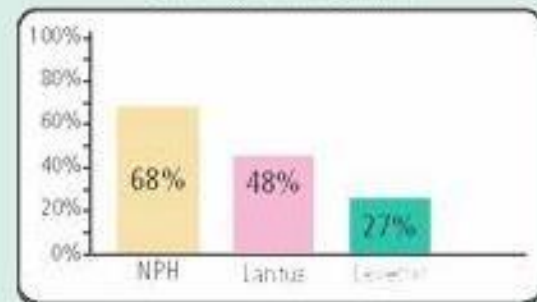
(інсулін гларгін)

Перший безпіковий аналог
інсуліну тривалої дії,
однократне введення
якого забезпечує 24-
годинний базальний
глікемічний контроль

Клепм-профілі інсуліну НПХ, інсуліну гларгін та інсуліну детемір

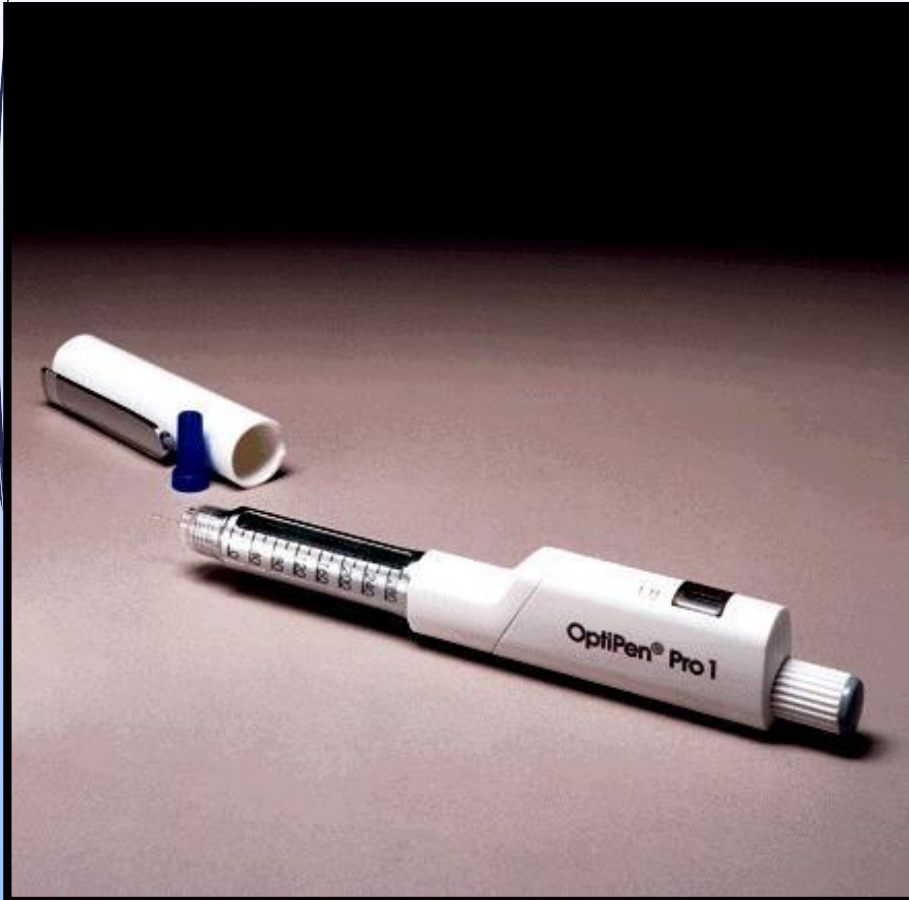


Co-efficient of variation

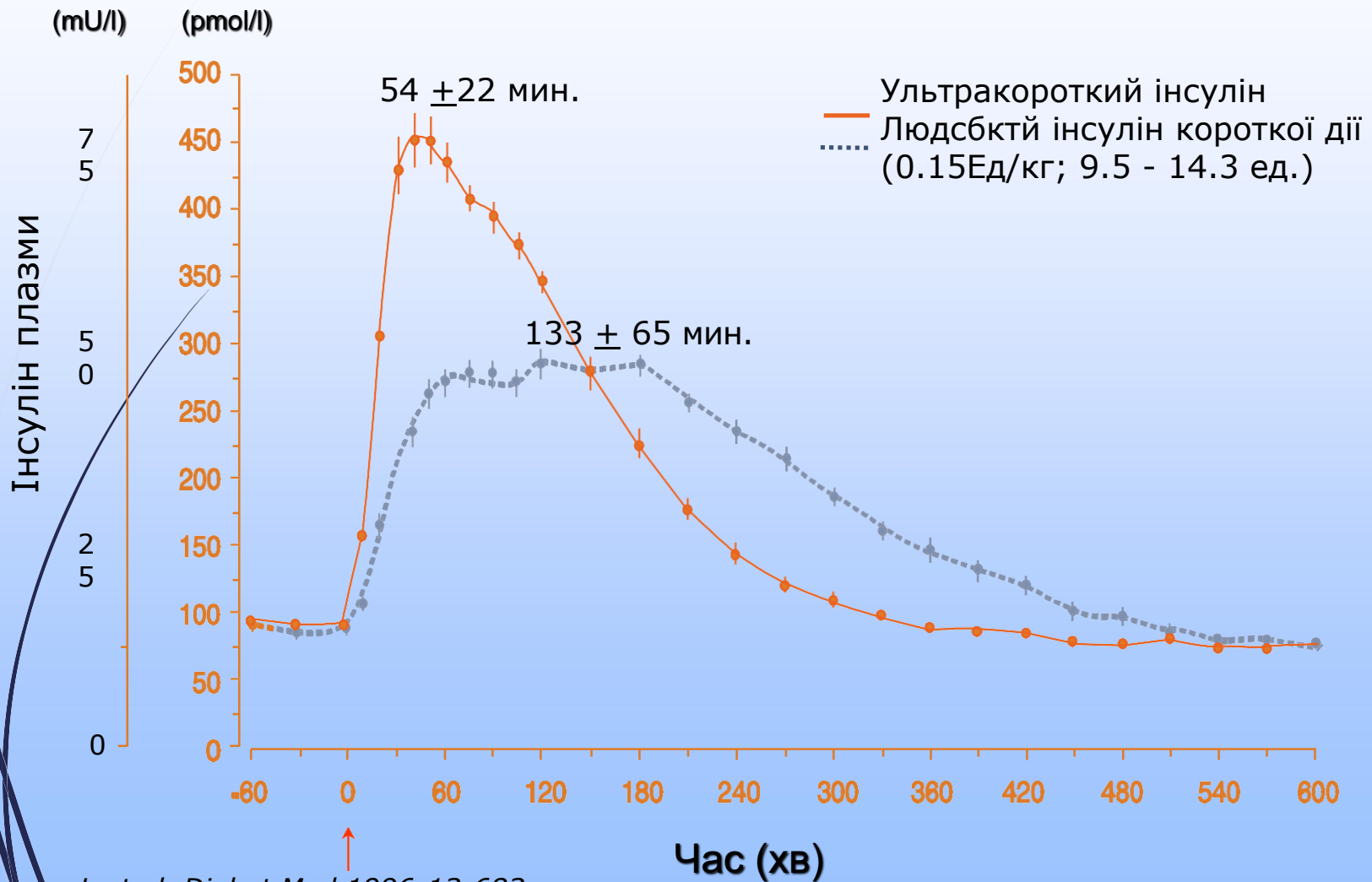


Лантус (інсулін гларгін)

- ***Прозорий розчин***
- ***Однократне на добу п/к введення***
- ***Пен-система введення (OptiPen® Pro)***
- ***Не придатний до змішування з іншими інсулінами***



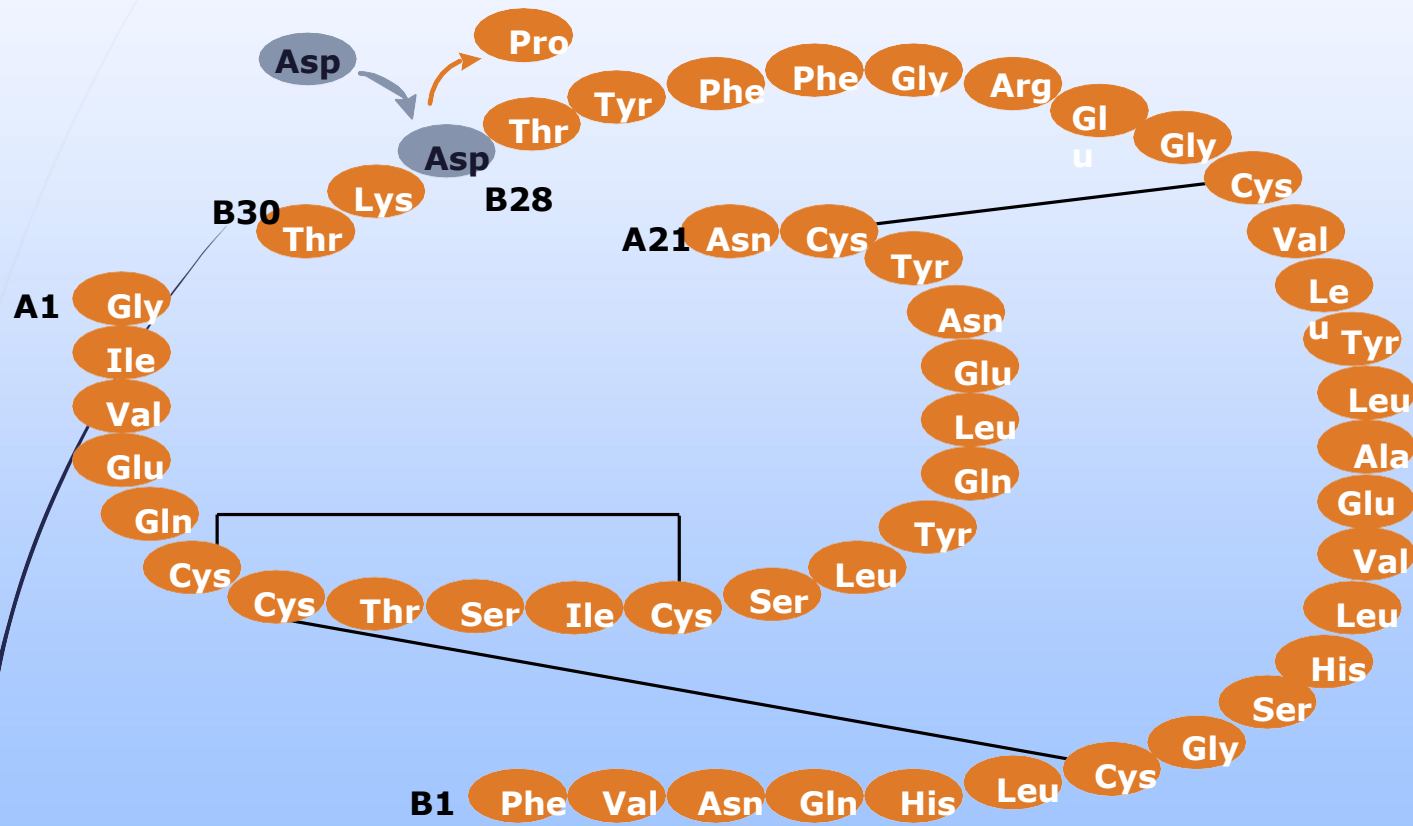
Профіль інсуліну в плазмі у здорових добровольців



Эпайдра

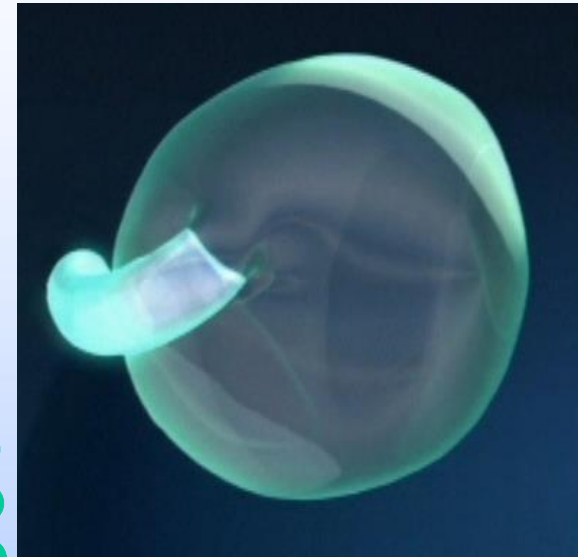
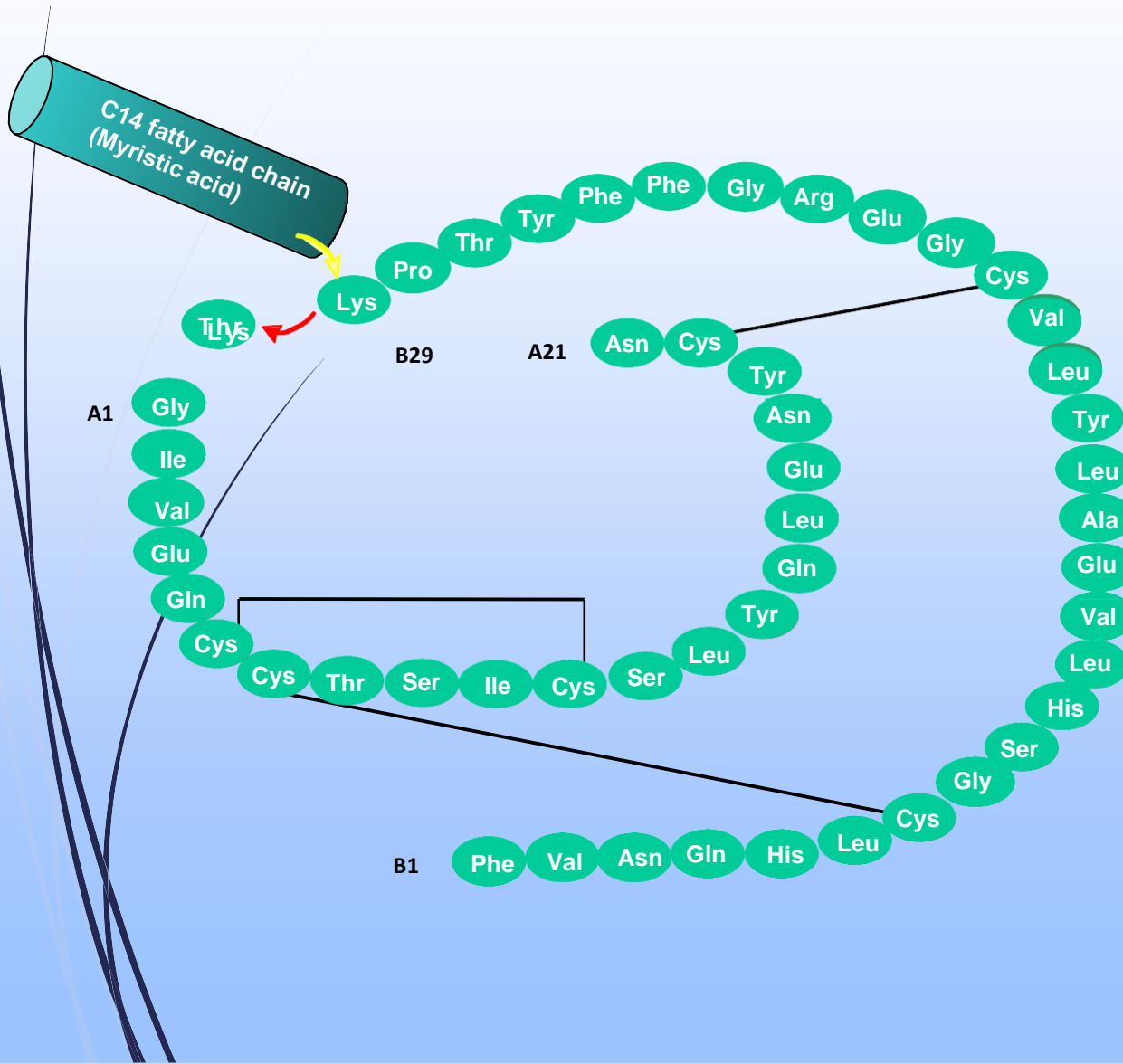
- Епайдра (3 Lys-29^В Glu-human insulin^В) швидко діючий аналог інсуліну людини, в якому аспаргін в положенні В3 заміщений на лізін та лізин в положення В29 – на глутамінову кислоту
- Ця заміна сприяє швидкій абсорбції інсуліну після підшкірної ін'єкції
- Епайдра має профіль дії, що максимально імітує нормальну секрецію ендогенного інсуліну у відповідь на прийом їжі.

NovoRapid[®] (insulin aspart) short-acting insulin analogue

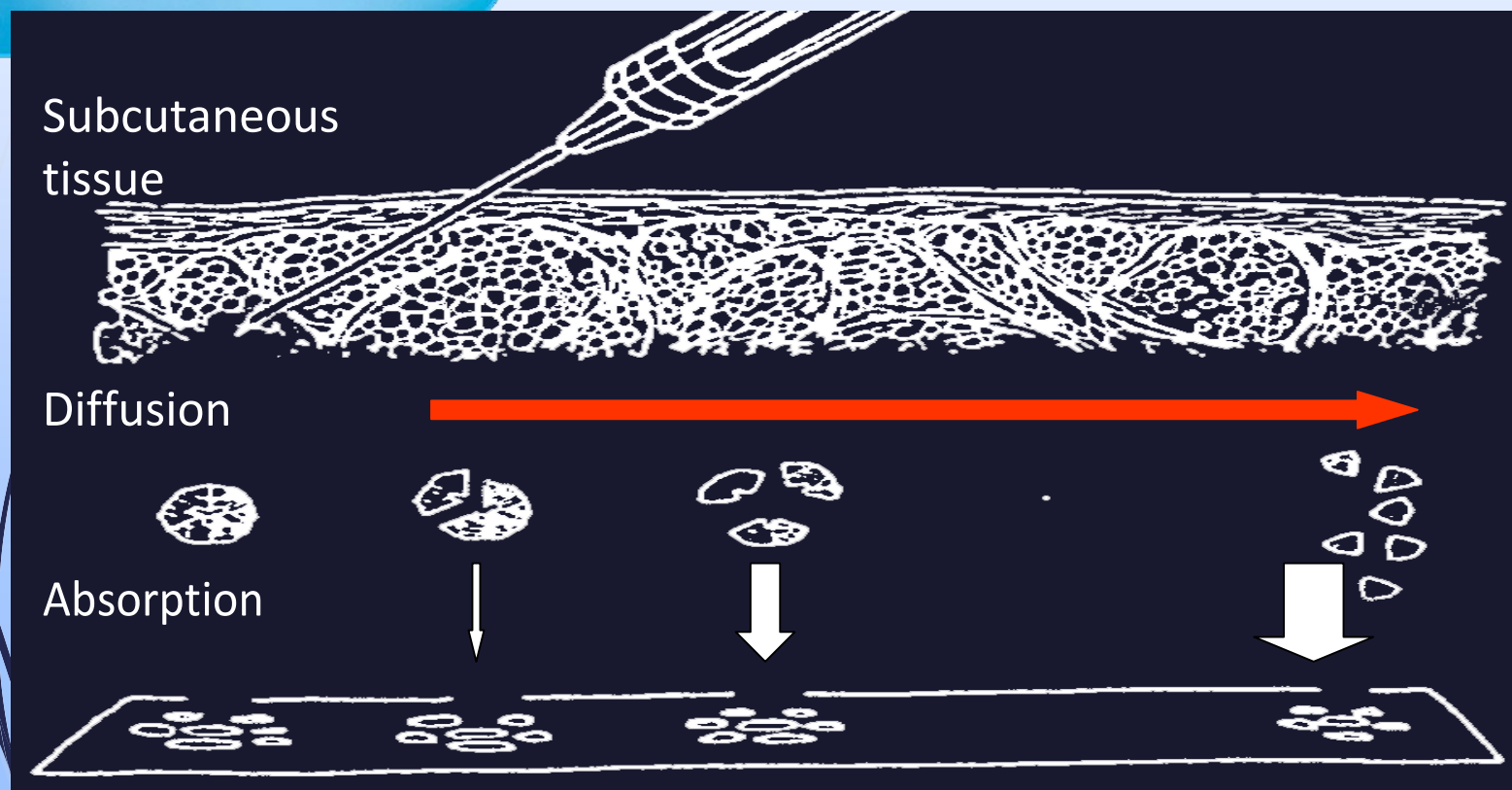


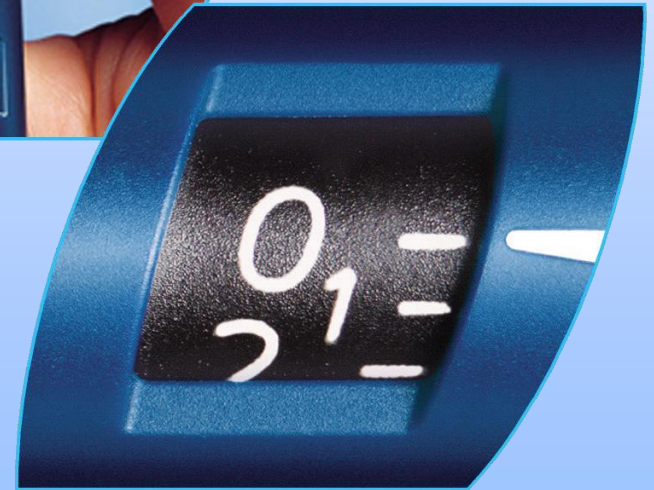
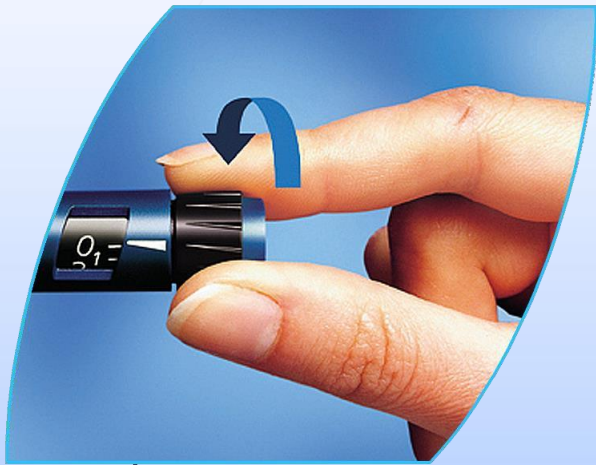
Insulin detemir (Levemir[®])

LysB29(*N*-tetradecanoyl)des(B30)human insulin



Постпрандіальний інсулін



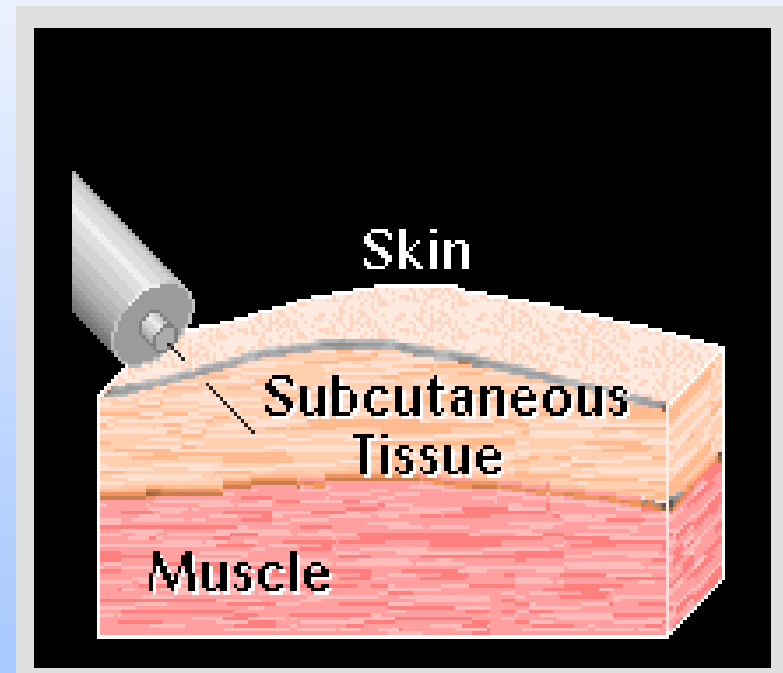




Швидкість всмоктування інсуліну

залежить від:

- ✓ Місця ін'єкції (живіт, сідниці, плечі, стегна)
- ✓ Температури шкіри в місці ін'єкції
- ✓ Масажу місця ін'єкції
- ✓ Фізичного навантаження
- ✓ Шляху введення препарату (внутрішньовенне, внутрішньом'язове, підшкірне)
- ✓ Якості перемішування суспензії перед ін'єкцією

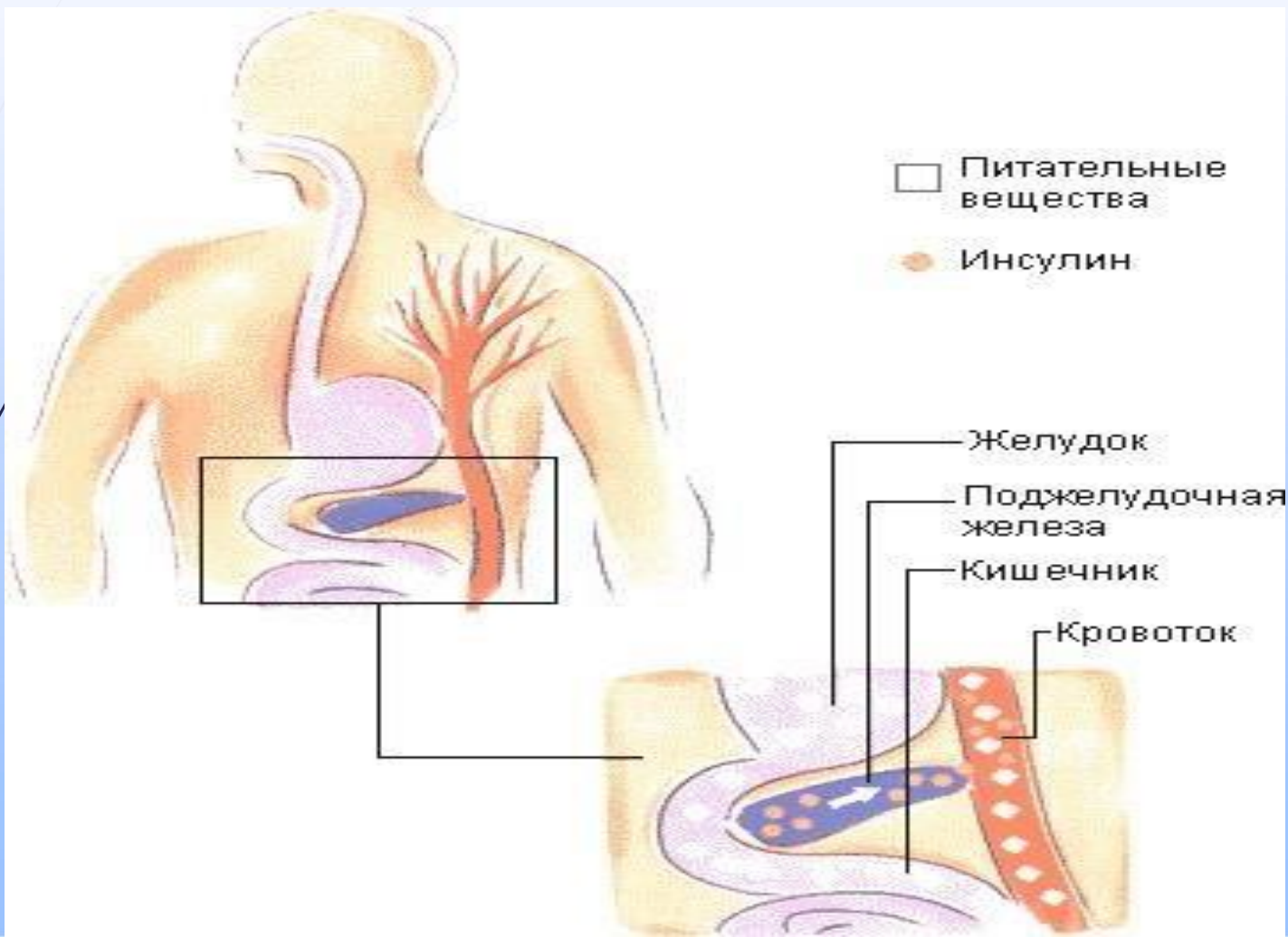


**Очікуваний
результат –
нормалізація
вуглеводного
обміну, мінімізація
темтів розвитку
хронічних
ускладнень ЦД**



✓ **100 одиниць//мм
(U – 100)**

ПРИНЦИП ІНСУЛІНОТЕРАПІЇ – МАКСИМАЛЬНО БЛИЗЬКА ВІДПОВІДНІСТЬ ДО ПРИРОДНОЇ СЕКРЕЦІЇ ІНСУЛІНУ ОРГАНІЗМОМ



ПОТРЕБА В ІНСУЛІНІ

- Період ремісії < 0.5 ОД/кг/добу
- Препубертатний період
 - 0.6–1.0 ОД/кг//добу
- Пубертатний період
 - 1.0–2.0 ОД/кг//добу

Добова потреба в інсуліні:

- Середня добова потреба інсуліну у хворого на цукровий діабет 1 типу становить 40 – 60 ОД (клас ІІА, рівень доказовості С).
- Дебют діабету - 0,5 - 0,6 ОД/кг
- Період ремісії («Медовий місяць») - <0,4 ОД/кг
- Тривалий діабет - 0,7 - 0,8 ОД/кг
- Декомпенсація (період пубертації, кетоацидоз) - 1,0 - 1,5 ОД/кг

«Медовий місяць» - ремісія діабету

- ✓ Триває від декількох тижнів до декількох місяців
- ✓ Коротший у немовлят
- ✓ Рівень глюкози нормалізується
- ✓ Зменшується потреба в інсуліні < 0.5 ОД/кг//добу
- ✓ Достатньо однієї ін'єкції пролонгованого інсуліну
- ✓ Інсуліноterapia не переривається!!!

СИНДРОМ
АСИМПТОМАТИЧНОЇ
ГІПОГЛІКЕМІЇ ТА ПОРУШЕНОЇ
КОНТРРЕГУЛЯЦІЇ -

ПРОБЛЕМА СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ

ФАКТОРИ РИЗИКУ ФОРМУВАННЯ АСИМПТОМАТИЧНИХ ГІПОГЛІКЕМІЙ

Тяжкі гіпоглікемії в анамнезі

Прагнення нормоглікемії

Тривалість ЦД

Нічні гіпоглікемії

Можливі причини ранкової гіперглікемії

- ▶ Пік дії у інсулінів НПХ (6-12 год.)
- ▶ Передозування вечірньої дози інсуліну НПХ
- ▶ Фізичне навантаження вдень або ввечері
- ▶ Денні та вечірні гіпоглікемії
- ▶ Нестача вечірної дози інсуліну НПХ
- ▶ «Феномен ранкової зорі»

Ризик розвитку гіпоглікемії



На кожні 20
хвилин занять
необхідно
додаково
вжити 1 ХО
вуглеводів



Глікемічний індекс деяких вуглеводвміщуючих продуктів (глікемічний індекс глюкози – 100%)

- **90-100%** - кока-ї пепсі-кола, цукор, картопляне пюре, печена картопля, мед, кукурузні пластівці
- **70-90%** - білий та сірий хліб, сухе печиво, рис, пшеничне борошно, пісочне тісто, пиво
- **50-70%** - вівсяні пластівці, банани, кукуруза, варена картопля, житній хліб, хліб з висівок, фруктові соки без цукру
- **30-50%** - молоко, йогурт, кефір, макаронні вироби, фрукти
- **< 30%** - овочі (крім картоплі та кукурузи), бобові (горох, квасоля), горіхи, цукрозамінники

▶ При застосуванні дієти не рекомендується:

Вживати солодкі напої (кока- та пепсі-колу, фанту та інші), які дуже швидко підвищують рівень цукру у крові

▶ **Вживати одразу велику кількість вуглеводвміщуючих продуктів (більше 7 ХО), тому що це вимагає призначення великої дози інсуліну і підвищує ризик розвитку гіпоглікемії через 4 години після їжі**



Показники вуглеводного обміну (European Diabetes Policy Group, 1998-1999)

Показники		Низький Ризик Ангіопатії (цільові значення)	Ризик макроангіопатії	Ризик мікроангіопатії
HbA1c, %		$\leq 6,5$	$> 6,5$	$> 7,5$
Глікемія ММОЛЬ/Л	Натще	$\leq 5,5$	$> 5,5$	$> 6,0$
	Через 2 год. після їжі	$< 7,5$	$\geq 7,5$	$> 9,0$

Характеристика препаратів для лікування



Групи пероральних цукрознижуючих препаратів, що використовуються для лікування ЦД 2 типу

1. Секретагоги інсуліну короткої дії (глініди).
2. Похідні сульфанілсечовини.
3. Бігуаніди (метформін).
4. Глітазони (тіазолідиндіони).
5. Інгібітори α -глікозидази (засоби, що впливають на зниження абсорбції вуглеводів в ШКТ).
6. Антагоністи глюкагоноподібного пептиду-1.
7. Інгібітори дипептидилпептидази-4.
8. Інгібітори натрійзалежного переносника глюкози 2 типу (дапагліфлозин).

Сучасні рекомендації з лікування ЦД 2 типу за ADA/EASD 2015

Монотерапія

ефективність
риск гіпоглікемії
вес
побочні ефекти
стоюмість

Двойная терапія

ефективність
риск гіпоглікемії
вес
побочні ефекти
стоюмість

Тройная терапія

Комбинированная инъекционная терапия

Здоровое питание, контроль веса, повышение физической активности, обучение контролю диабета

Метформин

высокая
низкий риск
нейтральный/потеря
ЖКТ/лактоацидоз
низкая

Если целевое HbA_{1c} не достигается через 3 месяца монотерапии, перейдите к комбинации 2 препаратов (порядок назначения – без каких-либо конкретных предпочтений – выбор зависит от типа пациента и специфических факторов заболевания):

Метформин + ПСМ	Метформин + Тиазолидиндионы	Метформин + Ингибитор ДПП-4	Метформин + Ингибитор НЗКТГ-2	Метформин + Агонист рецепторов ГПП-1	Метформин + Инсулин (базальный)
высокая	высокая	средняя	средняя	высокая	наивысшая
умеренный риск	низкий риск	низкий риск	низкий риск	низкий риск	высокий риск
увеличение	увеличение	нейтральный	потеря веса	потеря веса	увеличение
гипогликемия	отеки, СН, переломы	редкие	ГИ, ИНМП, обезвоживание	ЖКТ	гипогликемия
низкая	низкая	высокая	Высокая	высокая	вариабельная

Если целевое HbA_{1c} не достигается через 3 месяца двойной терапии, перейдите к комбинации 3 препаратов (порядок назначения – без каких-либо конкретных предпочтений – выбор зависит от типа пациента и специфических факторов заболевания):


Метформин + ПСМ	Метформин + Тиазолидиндионы	Метформин + Ингибитор ДПП-4	Метформин + Ингибитор НЗКТГ-2	Метформин + Агонист рецепторов ГПП-1	Метформин + Инсулин (базальный)
ТЗД	ПСМ	ПСМ	ПСМ	ПСМ	ТЗД
или иДПП-4	или иДПП-4	или ТЗД	или ТЗД	или ТЗД	или иДПП-4
или иНЗКТГ-2	или иНЗКТГ-2	или иНЗКТГ-2	или иДПП-4	или Инсулин	или иНЗКТГ-2
или аГПП-1	или аГПП-1	или Инсулин	или Инсулин		или аГПП-1
или Инсулин	или Инсулин				

Если целевое HbA_{1c} не достигается через 3 месяца тройной терапии и пациент (1) использует комбинацию пероральных препаратов, то перейдите к инъекционным препаратам; (2) использует аГПП-1, то добавьте базальный инсулин; или (3) использует оптимальную дозу базального инсулина, то добавьте аГПП-1 или прандиальный инсулин. У рефрактерных пациентов рассмотреть добавление ТЗД или иНЗКТГ-2.

Метформин +

Базальный инсулин +	Прандиальный инсулин	или	аГПП-1
---------------------	----------------------	-----	--------

Сокращения: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ПСМ – препараты сульфанилмочевины; СН – сердечная недостаточность; ГИ – генитальные инфекции; ИНМП – инфекции нижних мочеполовых путей; ТЗД – тиазолидиндионы; иДПП-4 – ингибитор дипептидилпептидазы-4; иНЗКТГ-2 – ингибитор натрий-зависимого котранспортера глюкозы-2; аГПП-1 – агонист рецептора глюкогоноподобного пептида-1.



Серед основних препаратів для лікування ЦД в Україні 46,2%
займає глібенкламід, 21,7% - гліклазид, 14,2 % —
метформін,

7,7 % — глімепірид,

7,4 % — метформін и сульфаніламід

Таким чином, 75,6 % хворих з ЦД приймають похідні
сульфонілсечовини

Міметики інкретинів

Властивості інкретинів має два

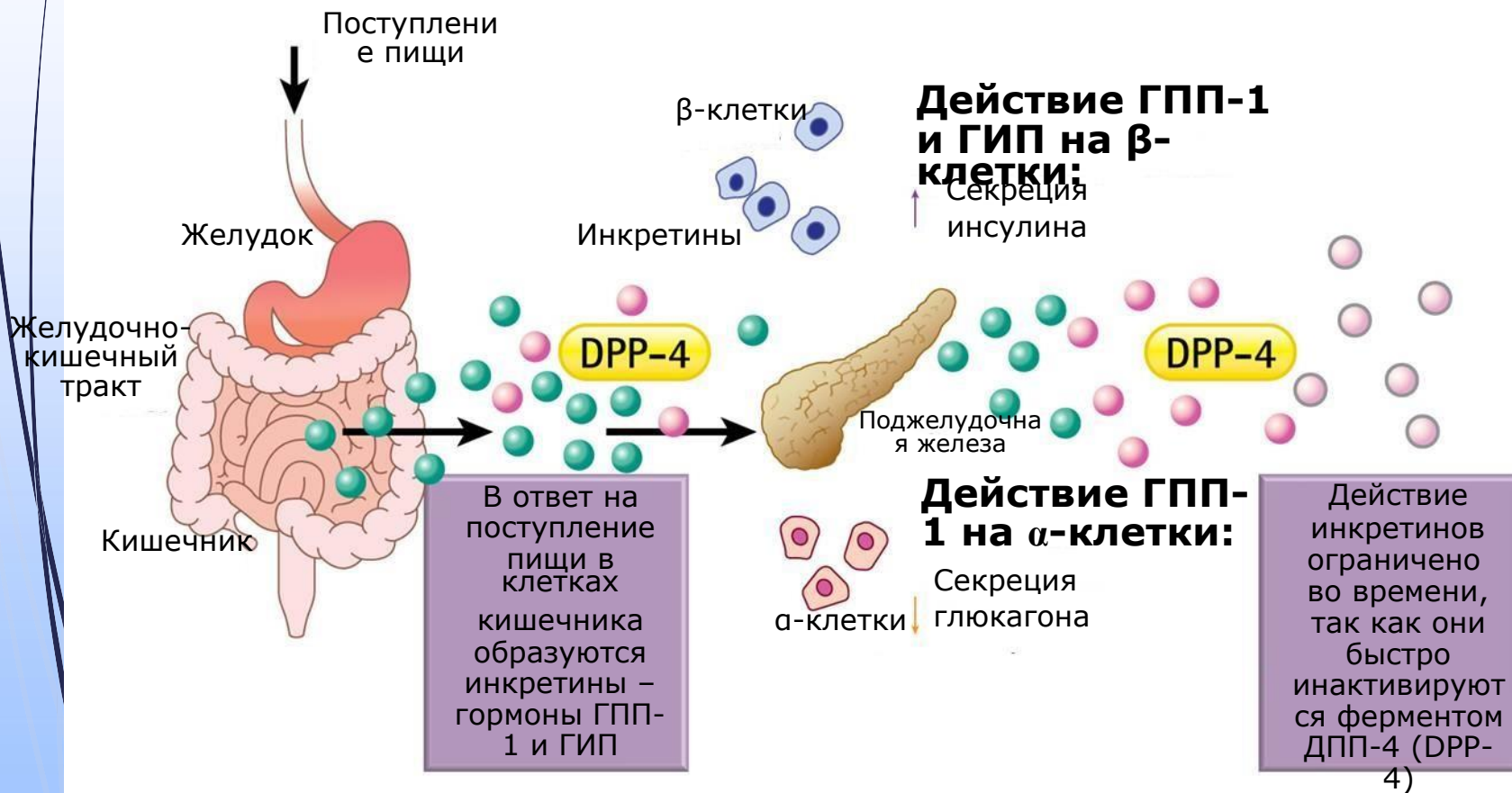
гормони - глюкозозазелжний
інсулінотропний поліпептид (ГІП)

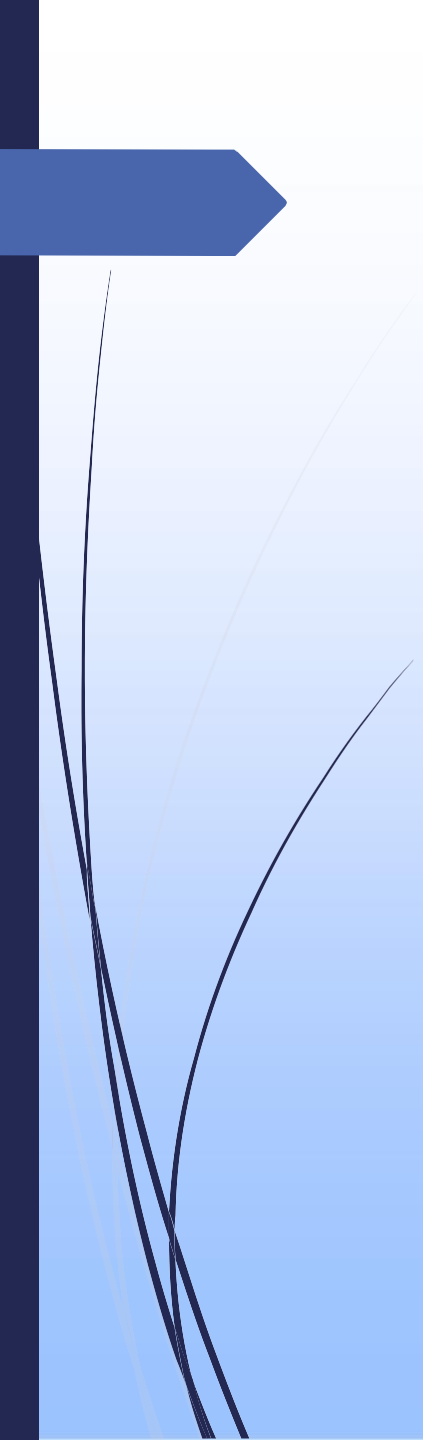
Та глюкагоноподібний пептид-1 (ГПП-1)



- Обидва гормони синтезують в ендокринній клітинах ШКТ у відповідь на прийом їжі, переважно вуглеводів, та стимулюють секрецію інсуліну при підвищенні рівня глюкози в крові.
- В нормі інкретиновий ефект забезпечує до 60% постпрандіальної секреції інсуліну

Инкретины






У хворих ЦД 2 типу
інкретиновий ефект
порушений переважно за
рахунок зниженої секреції ГПП-
1, але може повністю
відновлюватись при введенні
пептиду в концентрація в 4-5
вищих за фізіологічну

ГПП-1 має цілий спектр властивостей, що регулюють рівень глюкози

- ▶ Глюкозозалежна стимуляція секреції інсуліну
- ▶ Глюкозозалежна супресія постпрандіальної секреції глюкагону
- ▶ Сповільнення швидкості евакуації їжі
- ▶ Зниження апетиту та більше швидке насичення



ГПП-1 приймає участь у просах біосинтезу інсуліну, стимулюючи транскрипцію гену інсуліну та експресію мРНК внутрішньоклітинних транспортерів глюкози – глюкокінази та GLUT2, що забезпечують периферичну утилізацію глюкози

ВІКТОЗА® – багатофакторний підхід та нові можливості в терапії ЦД І не тільки ...



Информация для специалистов здравоохранения.

Эта информация предназначена для ознакомления зарегистрированных специалистов здравоохранения в рамках специализированной конференции по медицинской тематике. Распространение этого материала способами, которые предоставляют доступ к нему неопределенному кругу людей, запрещен.

Порівняльне дослідження SCALE™: Віктоза® vs. Орлістат® при ожирінні у людей без ЦД



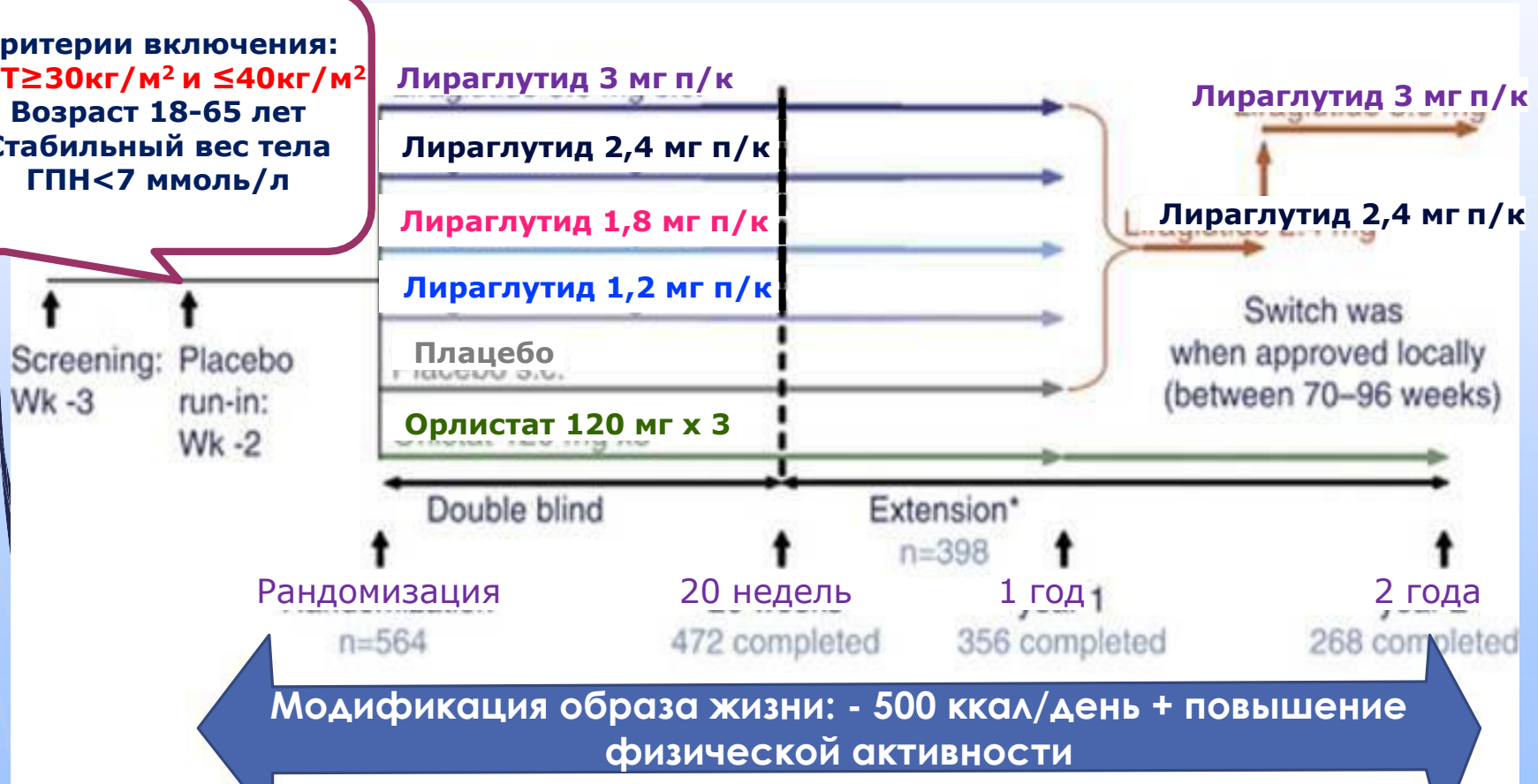
Информация для специалистов здравоохранения.

Эта информация предназначена для ознакомления зарегистрированных специалистов здравоохранения в рамках специализированной конференции по медицинской тематике.

Распространение этого материала способами, которые предоставляют доступ к нему неопределенному кругу людей, запрещен.

Перше порівняння Віктоза® з препаратом для лікування ожиріння

Критерии включения:
ИМТ ≥ 30 кг/м² и ≤ 40 кг/м²
Возраст 18-65 лет
Стабильный вес тела
ГПН < 7 ммоль/л



Исследование длилось с января 2007 по апрель 2009 г. Зарегистрировано Clinicaltrials.gov, number NCT00480909.

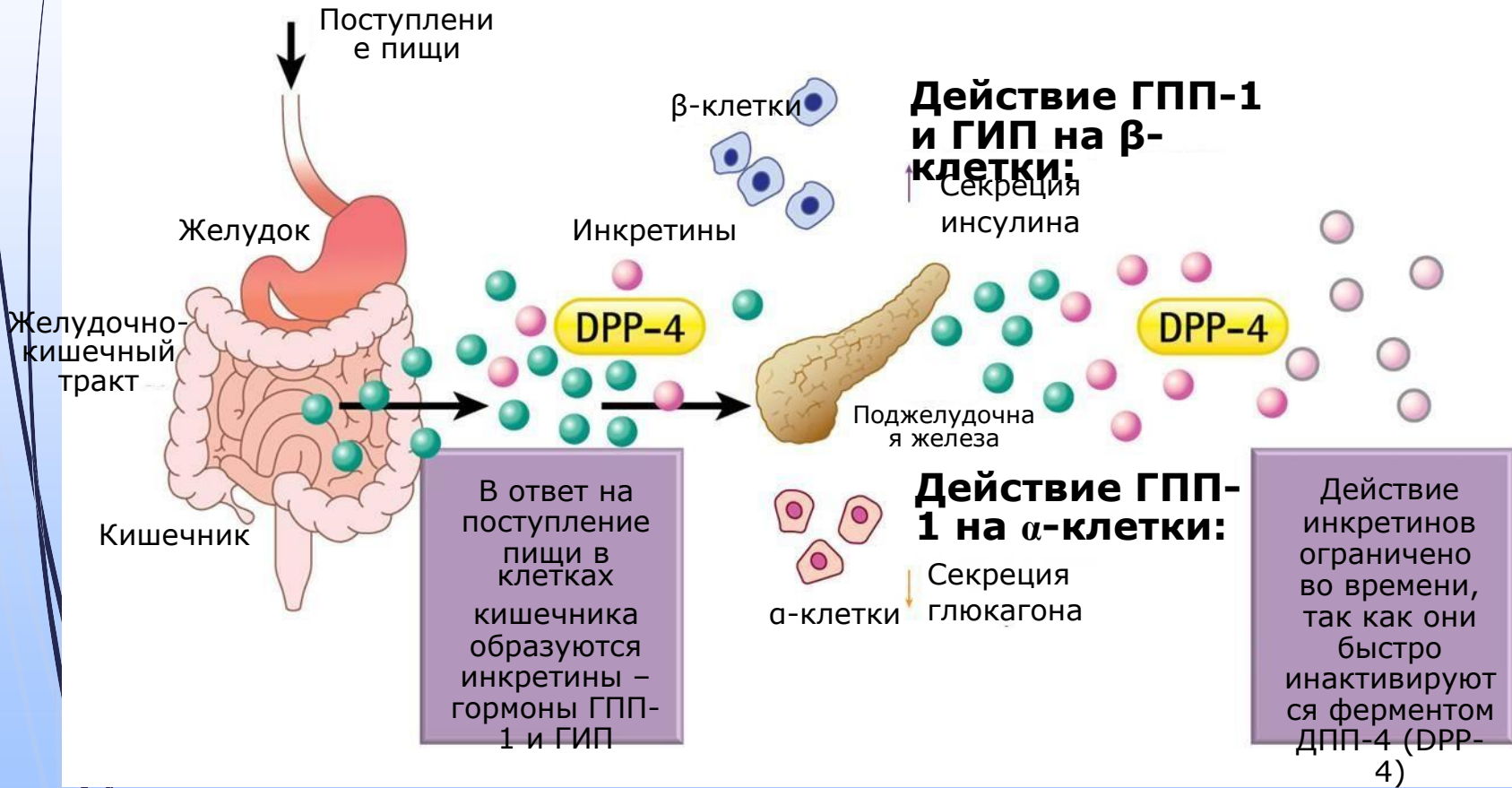
Екзенатид (экзендин-4) (Баета)

- ▶ – синтетичний аналог білку, виділеного зі слини гігантської ящірки *Gila Monster*, за своєю структурою на 53% ідентичний до нативного ГПП-1
- ▶ У хворих ЦД типу 2 екзенатид приводить до зниження гіперглюкагонемії як натще, так і після їжі.

- ▶ Экзенатид достоверно повышает как 1-ю (0–10 мин), так и 2-ю (10–120 мин) фазу секреции инсулина
- ▶ Инсулинотропное действие экзенатида является глюкозозависимым, т.е. реализуется только при повышенном уровне гликемии

Вивільнення інсуліну β -клітинами підшлункової залози та зниження вивільнення глюкагону з панкреатичних α -клітин асоціюється зі зниженням концентрації глюкози натще та зниженням рівня глюкози після навантаження глюкозою або прийому їжі.

Инкретины






ОНГЛІЗА (ONGLIZA)

SAXAGLIPTINUM

- Саксагліптин — сильний селективний оборотній конкурентний інгібітор дипептидилпептидази-4 (ДПП-4).

Онгліза відноситься до класу препаратів, відомих як інгібітори DPP-4 – гіпоглікемічні засоби, що стимулюють вироблення інсуліну.

- 
- ▶ Після перорального навантаження глюкозою пригнічення ДПП-4 приводить до 3-кратного підвищення рівня циркулюючих активних інкретинових гормонів, включаючи ГПП-1 та глюкозозалежний поліпептид, зниженню концентрації глюкагону та підвищенню глюкозозалежної реакції β -клітин, що приводить до підвищення концентрації інсуліну та С-пептиду.

Миметики ГПП-1 и ингибиторы ДПП-IV основные отличия

Аналоги ГПП-1

Инъекции

Фармакологические концентрации

Замедляют моторику желудка и увеличивают его объем

Снижают аппетит и массу тела

Низкий риск гипогликемий

Высокая частота диспепсических явлений

Ингибиторы ДПП - IV

Пероральное введение

Супрафизиологические концентрации нативного ГПП-1

Не влияют на моторику желудка

Нейтральное влияние на массу тела

Низкий риск гипогликемий

Низкая частота диспепсических явлений

Групи препаратів і механізм дії

Група препаратів	Механізм дії
Похідні сульфонілсечовини	Стимуляція і відновлення секреції інсуліну
Бігуаніди	Зниження продукції глюкози печінкою; зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини
Меглітиніди	Стимуляція секреції інсуліну
Тіазолідиндіони (глітазони)	Зниження інсулінорезистентності м'язової і жирової тканини; зниження продукції глюкози печінкою
Інгібітори альфаглюкозидази	Зниження всмоктування вуглеводів в кишечнику

- ▶ Вибір специфічних антидіабетичних препаратів визначається не тільки їх цукрознижуючою активністю, але й екстраглікемічними властивостями (зниження факторів ризику кардіоваскулярних захворювань, благоприємний вплив на масу тіла, інсулінорезистентність, інсуліносекреторна активність), профілем безпеки та ціною.



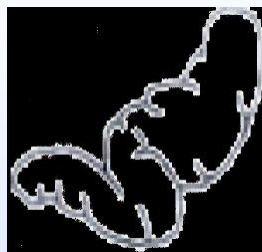
Препарат	Добова доза (мг)	Режим	Тривалість дії (год)	Проти-показання
Похідні сульфонілсечовини				ЦД типу 1 кетозидоз вагітність лактація; хронічна ниркова недостат- ність
Гліклазид MR	30-120	1	24	
Глібенкламід мікронізований	1,75-14	1-2	16-24	
Глібенкламід	2,5-20	1-2	16-24	
Гліметірид	1-8	1	24	
Гліквідон	30-120	1-3	8-12	
Гліпізид	2,5-30	1-2	16-24	
Гліклазид	80-240	1-3	8-12	

Препарат	Добова доза (мг)	Режим	Тривалість дії (год)	Проти показання
Меглітиніди				ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація; хронічна ниркова недостатність
Репаглінід	0,5-16	3-4	3-4	
Натеглінід	120-480	3-4	3-4	

Препарат	Добова доза (мг)	Режим	Тривалість дії (год)	Проти-показання
Бігуаніди				ЦД типу 1, кетозидоз, вагітність і лактація; хронічна серцева, печінкова, ниркова недостатність, анемія, алкоголізм, похилий вік
Метформін	500-3000	3	8-12	

Механізми реалізації терапевтичного ефекту метформіну при ЦД 2 типу

Гальмування всмоктування глюкози в тонкому кишечнику

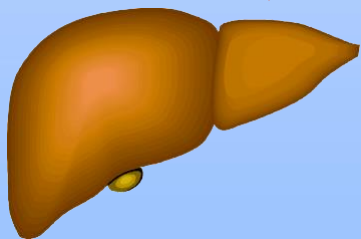


Зниження окиснення жирних кислот



↓
гіперглікемія

Пригнічення продукції глюкози печінкою



Збільшення чутливості тканин до інсуліну



- ▶ Найбільш відомі, що давно використовуюється в клінічній практиці представником групи препаратів, знижуючих інсулінорезистентність є метформін. Історія використання бігуанідів почалась ще в середні віки, коли для лікування ЦД використовували рослину *Galega officinalis*. На початку XIX століття з цієї рослини виділили алкалоїд галегін (ізоамиленгуанідин), але в чистому вигляді він виявився дуже токсичним. В 1918-1920 роках були розроблені перші лікарські речовини – похідні гуанидину- бігуаніди.





1957-1958 - Бігуаніди (фенформін, буформін, метформін) були введені в клінічну практику

- Внаслідок найбільш вираженої цукрознижуючої дії фенформін більш широко в порівнянні з іншими бігуанідами застосовували для лікування ЦД 2 типу.



- До 1974-1975 рр. були опубліковані результати спостережень про розвиток лактатацидозу у хворих, які отримували лікування бігуанідами. На підставі даних, що свідчать про зв'язок лактатацидозу з прийомом фенформіну, FDA (Управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США) з 1976 р. заборонила використання бігуанідів в клінічній практиці. Аналогічне рішення було прийнято і в Канаді.

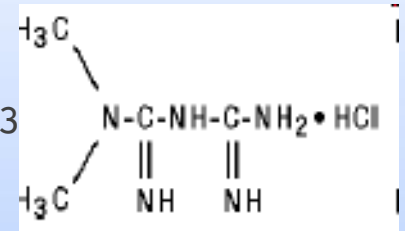
- Буформін, що володіє відносно слабкою гіпоглікемічною дією і потенційною небезпекою розвитку лактатацидозу, також був знятий з виробництва.

Сучасне лікування ЦД

- В сучасних клінічних рекомендаціях (IDF, 2005, консенсус лікування СД типу 2 ADA/EASD, 2006 и 2008 гг. и т.п.)

метформін

є першою ланкою в фармакотерапії ЦД типу 2 у осіб з масою тіла та ожирінням.





© Cerner Multum



© Cerner Multum



© Cerner Multum



© Cerner Multum



© Cerner Multum



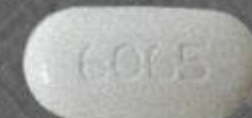
© Cerner Multum



© Cerner Multum



© Cerner Multum



© Cerner Multum

Photos of Glucophage XR

Рекомендации по применению Глюкофажа XR¹

1. Принимать Глюкофаж XR во время вечернего приема пищи
2. Дозу Глюкофажа XR увеличивать постепенно, на протяжении 1 месяца

1
мес
яц

Суточная доза
Глюкофажа XR,
принятая однократно

Количество таблеток,
принимаемых в сутки

1-я неделя

500 мг



1 таблетка

2-я неделя

1000 мг



2 таблетки

3-я неделя

1500 мг



3 таблетки

4-я неделя

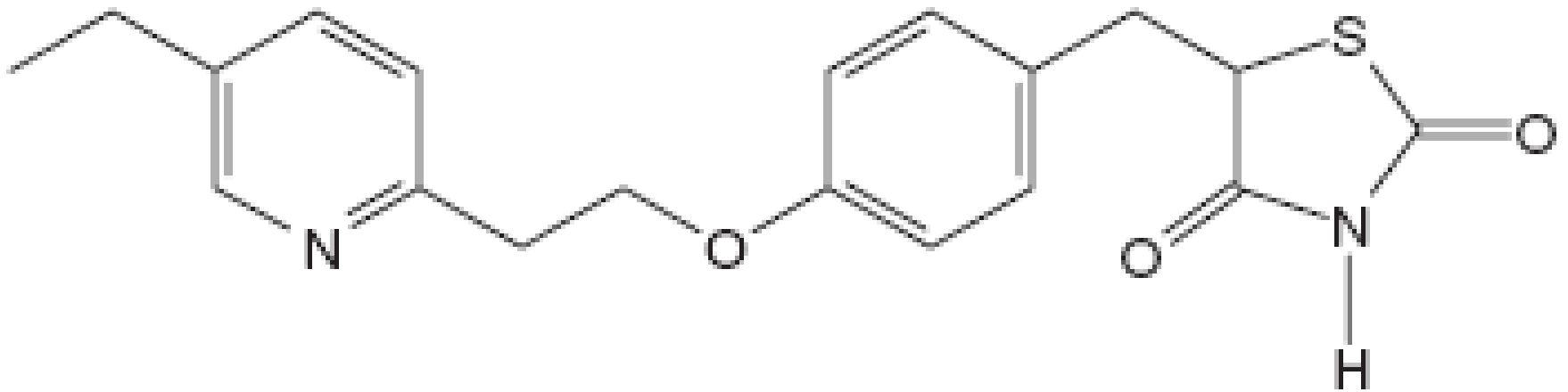
2000 мг



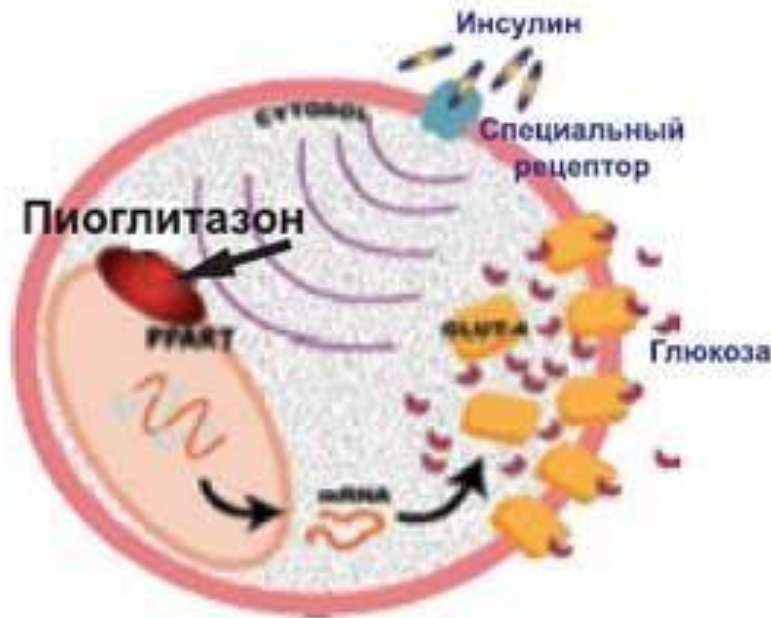
4 таблетки

Препарат	Добова доза (мг)	Режим	Тривалість дії (год)	Проти-показання
Тіазолідиндіони				ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація; патологія печінки (підвищення АЛТ >2,5 рази), тяжка серцева, ниркова недостатність
Піоглітазон	15-45	1	16-24	

Хімічна будова піоглітазону



Основний механізм дії Глютазона (пиоглітазон 15 мг, 30 мг, 45 мг) при ЦД 2 типу



- ✓ Активує специфічні ядерні гамма-рецептори PPAR-γ
- ✓ Підсилює інсулін-індукований захоплення глюкози, завдяки підвищенню експресії GLUT- 4

Препарат	Добова доза (мг)	Режим	Тривалість дії (год)	Проти- показання
Інгібітори альфа-глюкозидази				ЦД типу 1, кетоацидоз, вагітність і лактація; патологія шлунково- кишкового тракту
Акарбоза	150- 300	3	6-8	

ПРОФІЛАКТИКА

Первична профілактика:

Мета: усунення чинників ризику у дітей з генетичною схильністю

Приклад: виключення коров'ячого молока у новонароджених

Вторинна профілактика:

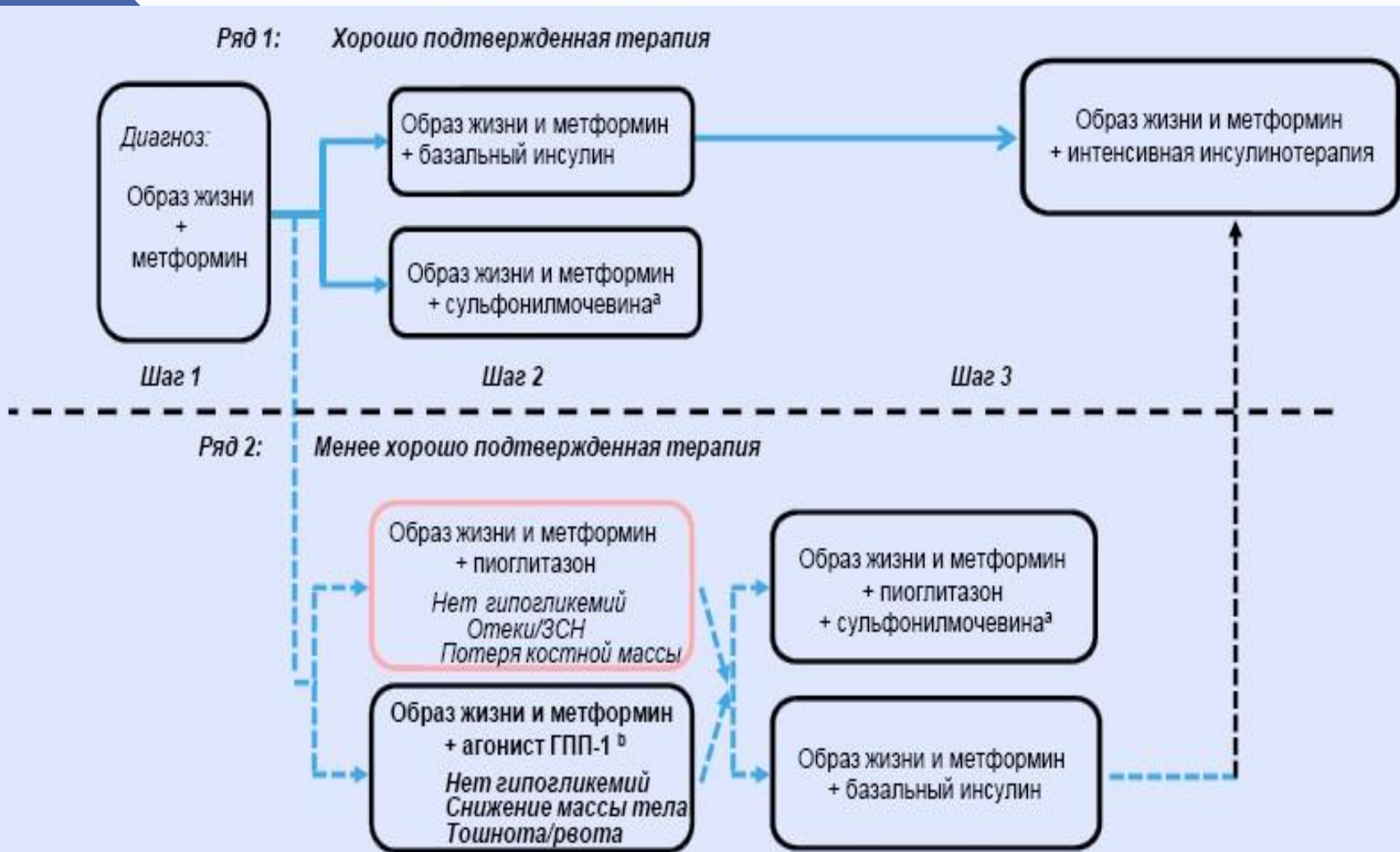
Мета: рання діагностика захворювання і попередження його прогресування

Третинна профілактика:

Мета: попередження розвитку хронічних ускладнень

Приклад: глікемічний контроль і скринінг ускладнень

Алгоритм лікування ЦД 2 типу. Консенсус ADA – EASD, 2008



^аПроизводный сульфонилмочевины (другие, чем глибурид и хлорпропамид).

^бНедостаточный период клинического применения для уверенности в безопасности.

Клинический случай №1

Женщина, 70 лет

Пенсионер, живет одна

Из анамнеза: СД 2 выявлен случайно месяц назад. При обращении к терапевту уровень гликемии натощак в капиллярной крови 6,3 и 7,0 ммоль/л (по двум измерениям).

- Рекомендована диета с ограничением углеводов и консультация эндокринолога.
- Из сопутствующих заболеваний: хронический пиелонефрит (в течение 20 лет), артериальная гипертензия, ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК.
- Объективный осмотр – ИМТ 29 кг/м².
- Лабораторное обследование – HbA_{1c} 7.5%
СКФ 57 мл/мин, микроальбуминурия

Возможные варианты терапии:

- Только диета и физические нагрузки
- Метформин
- Производные сульфонилмочевины
- Тиазолидиндионы
- Ингибитор ДПП-4
- Агонисты ГПП-1

Принципы, влияющие на выбор ПССП

Эффективность (сахароснижающий эффект, оцениваемый по динамике уровня HbA1c)

Безопасность

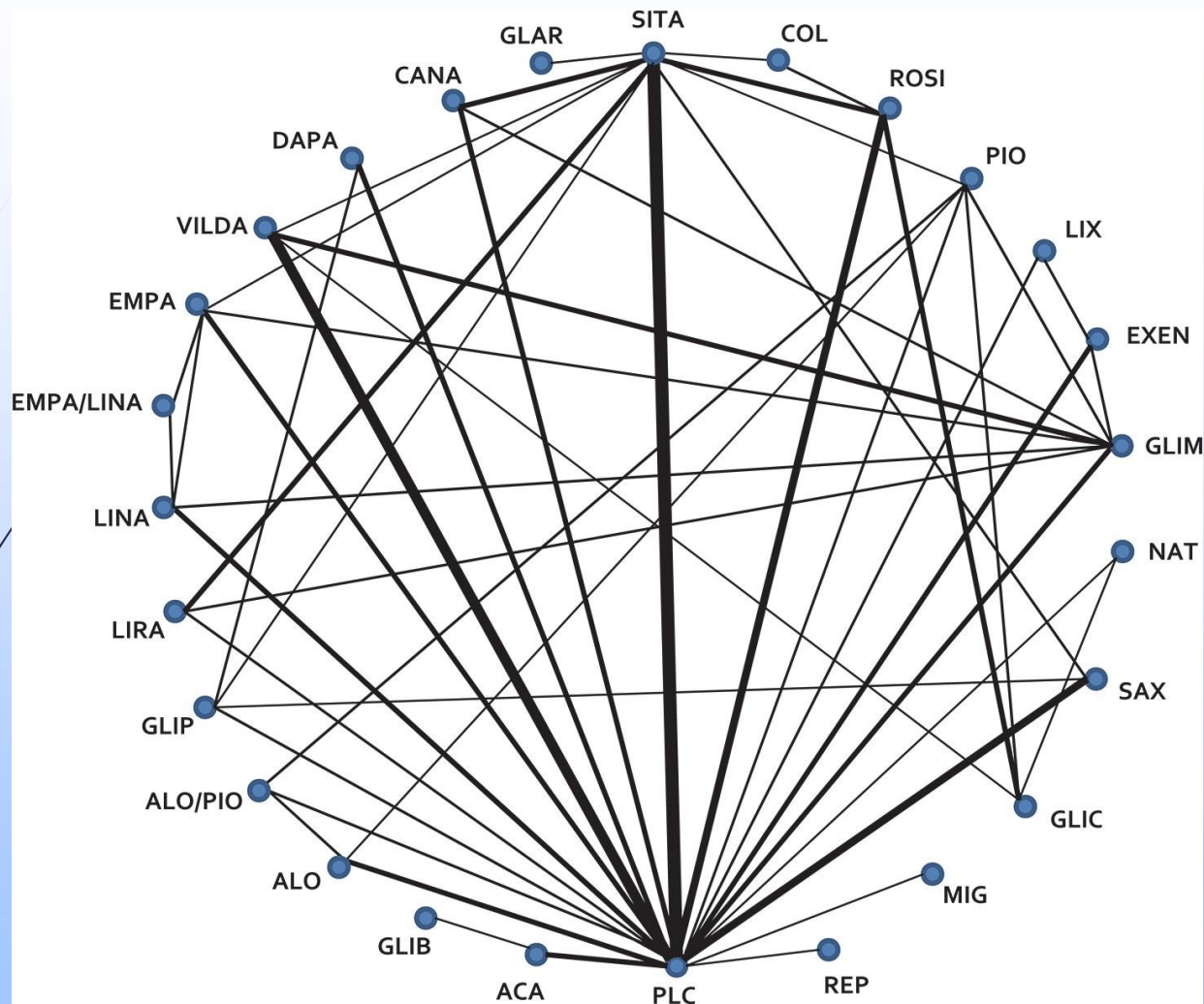
Наличие дополнительных (непрямых) эффектов, которые могут снизить риск поздних осложнений

Переносимость

Простота использования

Стоимость лекарственного средства


Network Diagram of Antidiabetic Therapies in Addition to Optimized Metformin in Type 2 Diabetes



ACA, acarbose; ALO, alogliptin; ALO/PIO, alogliptin/pioglitazone; CANA, canagliflozin; COL, colesvelam; DAPA, dapagliflozin; EMPA, empagliflozin; EMPA/LINA, empagliflozin/linagliptin; EXEN, exenatide; GLAR, insulin glargine; GLIB, glibenclamide; GLIC, gliclazide; GLIM, glimeperide; GLIP, glipizide; LINA, linagliptin; LIRA, liraglutide; LIX, lixisenatide; MIG, miglitol; NAT, nateglinide; PIO, pioglitazone; PLC, placebo; REP, repaglinide; ROSI, rosiglitazone; SAX, saxagliptin; SITA, sitagliptin; VILDA, vildagliptin

Критерії компенсації вуглеводного обміну при ЦД типу 1 та та ЦД типу 2

Показники		Компенсація	Субкомпенсація	Декомпенсація
HbA1c		<7,0	7,1 - 7,5	>7,5
Контроль глюкози в капілярній крові, ммоль/л	Глікемія натще	5,0 - 6,0	6,1 - 6,5	>6,5
	Постпрандіальна глікемія (ч/з 2 год. після прийому їжі)	7,5 - 8,0	8,1 - 9,0	>9,0
	Глікемія перед сном	6,0 - 7,0	7,1 - 7,5	>7,5



Перелік
питань для
підготовки
до
практичних
занять

- ▶ Режим інсулінотерапії: традиційна та інтенсифікована інсулінотерапія.
- ▶ Ускладнення інсулінотерапії: гіпоглікемічні стани, алергія до інсуліну, постін'єкційні ліподистрофії, інсулінорезистентність, хронічне передозування інсуліну (синдром Сомоджі), інсулінові набряки.
- ▶ Класифікація препаратів інсуліну, препарати короткої та тривалої дії, аналоги інсуліну ультракоротке та тривалої дії.
- ▶ Основні методи лікування ЦД, дієтотерапія, дозоване фізичне навантаження, цукрознижувальна фармакотерапія, навчання хворого самоконтролю.

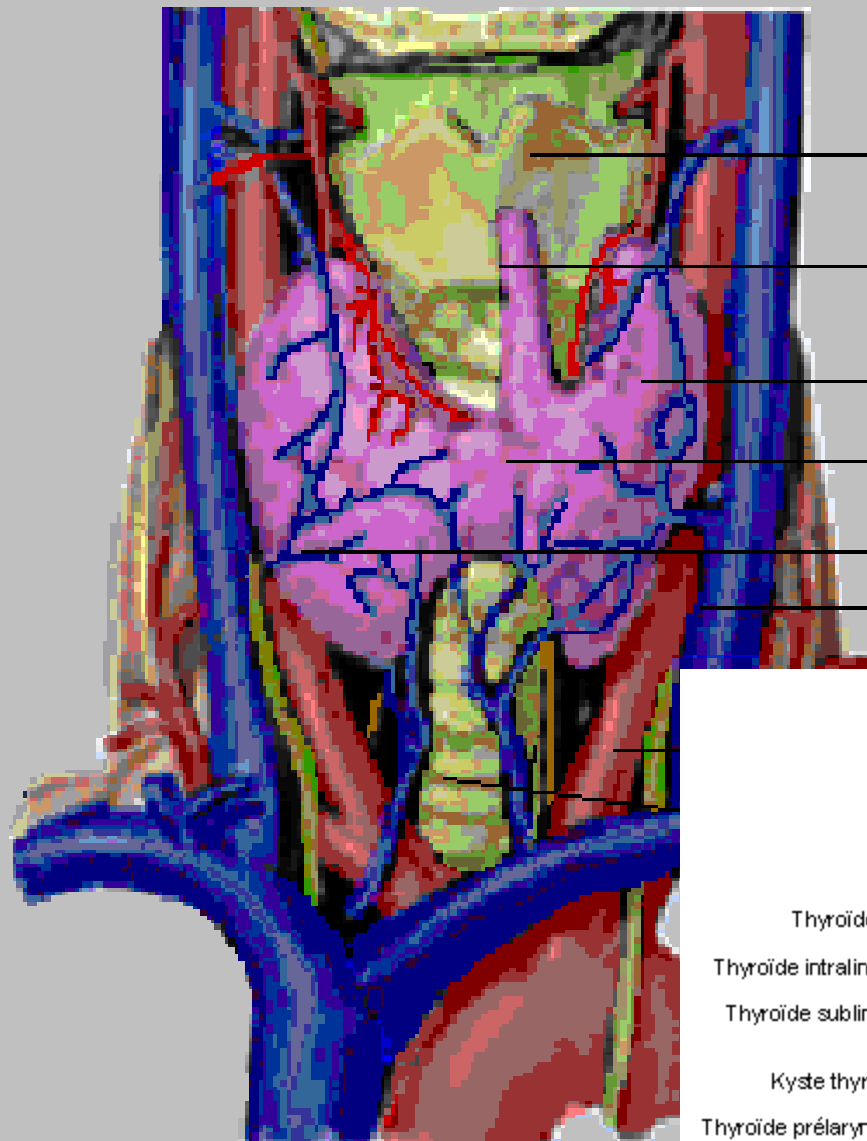
Лекція 4. Захворювання щитоподібної залози. Дифузний токсичний зоб



Лектор: кандидат мед. наук, доцент
Мелеховець Оксана Костянтинівна

АНАТОМІЯ

- ▶ Щитовидна залоза є найбільшою ендокринною залозою.
- ▶ Її вага у дорослої людини коливається від 15 до 50 г та у середньому дорівнює 25 г.
- ▶ Перешийок залози у вигляді тонкого тяжа зазвичай прикриває II –III хрящові кільця трахеї. Бічні частки залози лежать по обидві сторони трахеї та гортані, піднімаючись до середини висоти останньої, мають овально-сплющену форму та розміри 3-5 см у висоту, 2-3 см у ширину та 1-2 см в товщину.



Cartilage thyroïdien
Thyroid Cartilage

Pyramide de Lalouette
Pyramidal Lobe

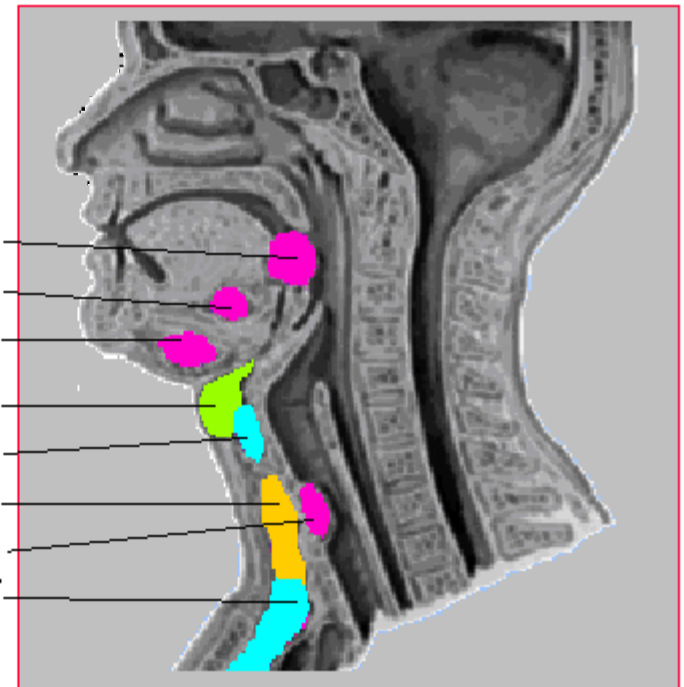
Lobe gauche - *Left Lobe*

Isthme - *Isthmus*

Lobe droit - *Right Lobe*

Veine jugulaire interne
Internal Jugular Vein

Thyroïde linguale - *Lingual thyroid*
 Thyroïde intralinguale - *Intralingual thyroid*
 Thyroïde sublinguale - *Sublingual thyroid*
 Kyste thyroïdienne - *Thyroglossal cyst*
 Thyroïde préaryngée - *Prearyngeal thyroid*
 Thyroïde normale - *Normal thyroid*
 Thyroïde intratrachéale - *Intratracheal thyroid*
 Thyroïde substernale - *Substernal thyroid*



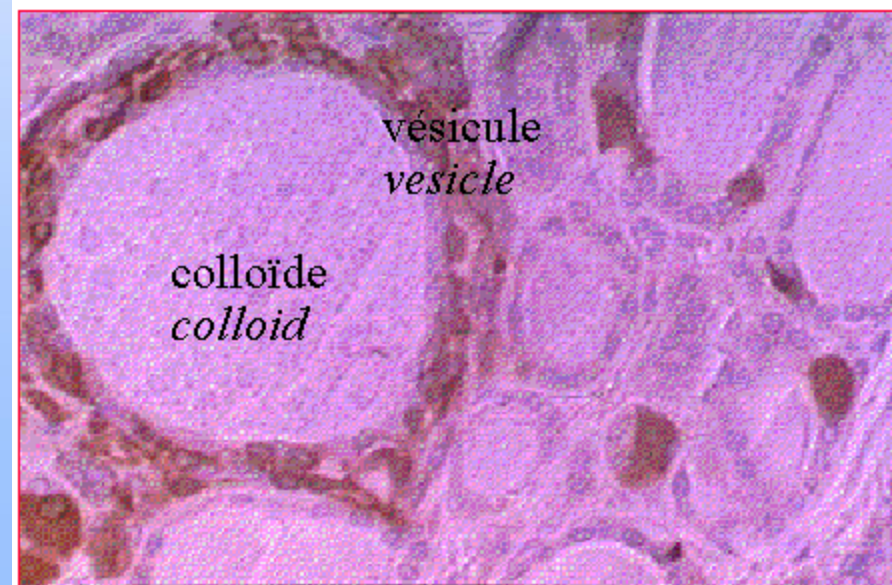
ГІСТОЛОГІЯ

- ▶ Структурною одиницею щитовидної залози є фолікул, що представляє собою відмежований епітеліальним пластом порожнинний утвір розміром від 20 до 300 мкм.
- ▶ Фолікули ЩЗ розміщені в сполучнотканинній стромі, що сформована з коланенових та еластичних волокон, з кровоносними, лімфатичними судинами, що проходять в ній та нервами.

ГІСТОЛОГІЯ

Стінка фолікула утворена одношаровим кубічним епітелієм, що представлений тиреоцитами.

- ▶ Апікальна частина тиреоцитів звернена у просвіт фолікула, що заповнений колоїдом.
- ▶ Усі компоненти колоїду синтезуються тиреоцитами (А-клітинами).

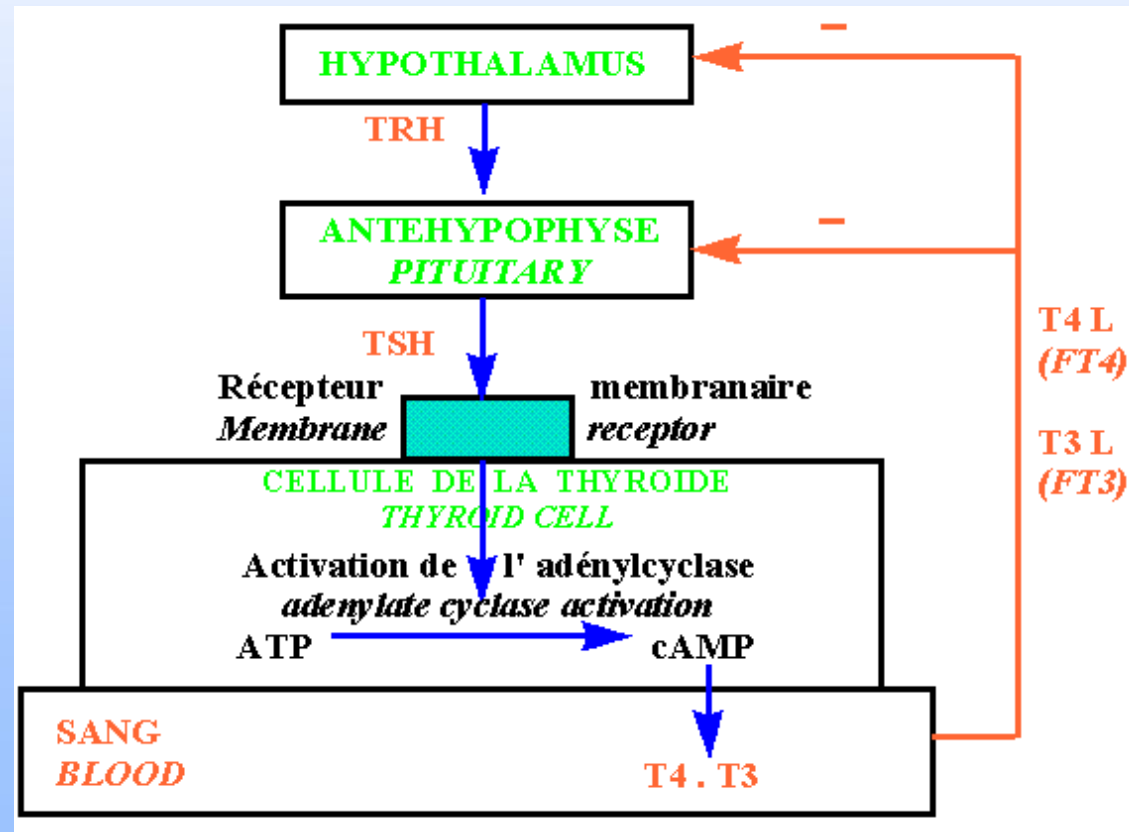


- ▶ Між фолікулами знаходяться парафолікулярні клітини (С-клітини), що беруть участь в регуляції обміну кальцію та фосфору через синтез кальцитоніну.
- ▶ При аутоімунних захворюваннях ЩЗ, аденомах та злоякісних пухлинах виявляються В-клітини (клітини Ашкеназі-Гюртля, оксифільні клітини, онкоцити)

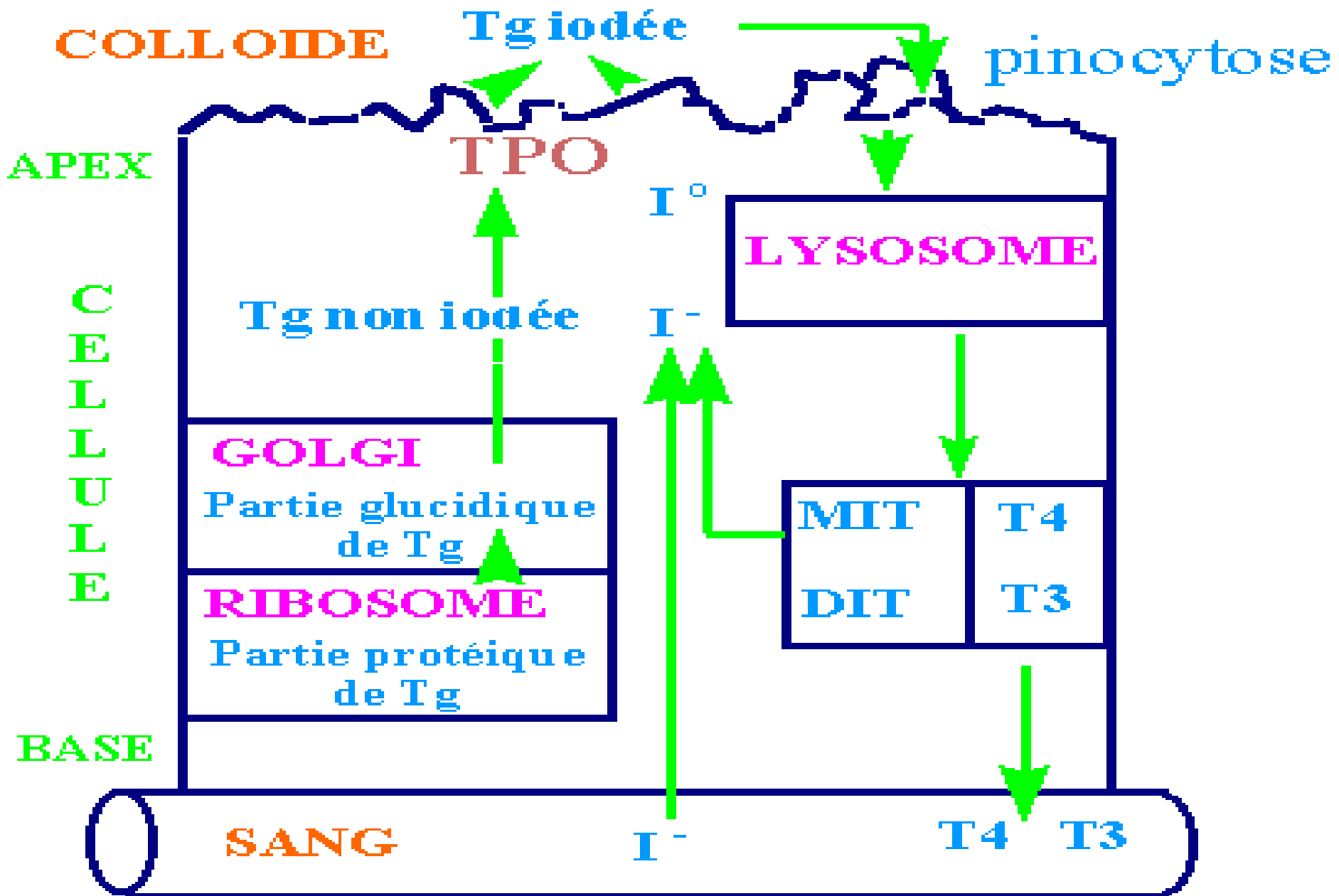


РЕГУЛЯЦІЯ ТИРЕОЇДНОЇ ФУНКЦІЇ

- ▶ Тиреотропін-релізінг гормон (ТРГ)
- ▶ Тиреотропний гормон (ТТГ)
- ▶ Тиреоїдні гормони T_4 , T_3 , T_{3p}

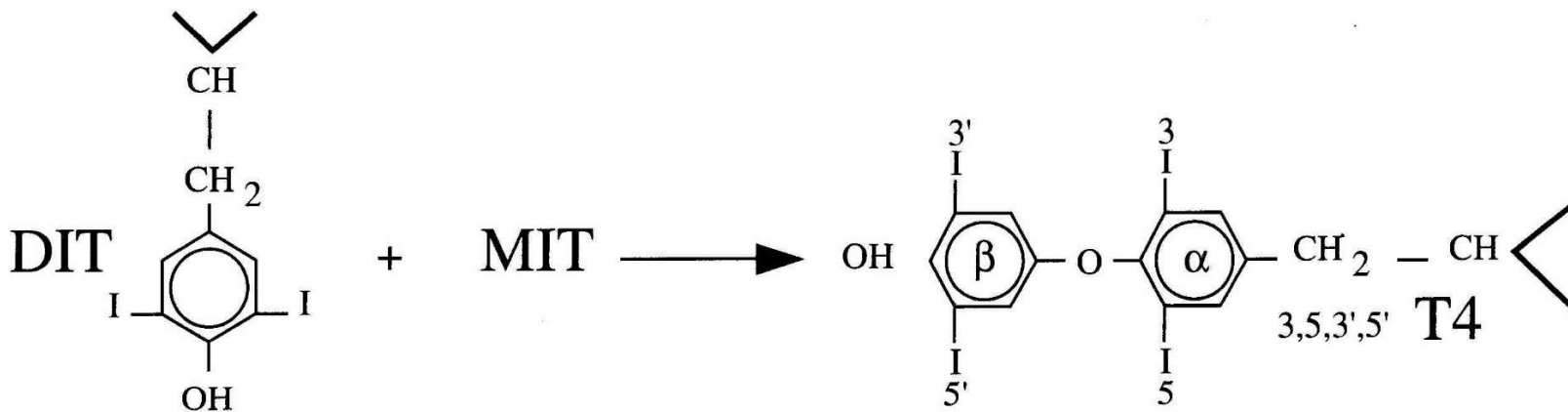
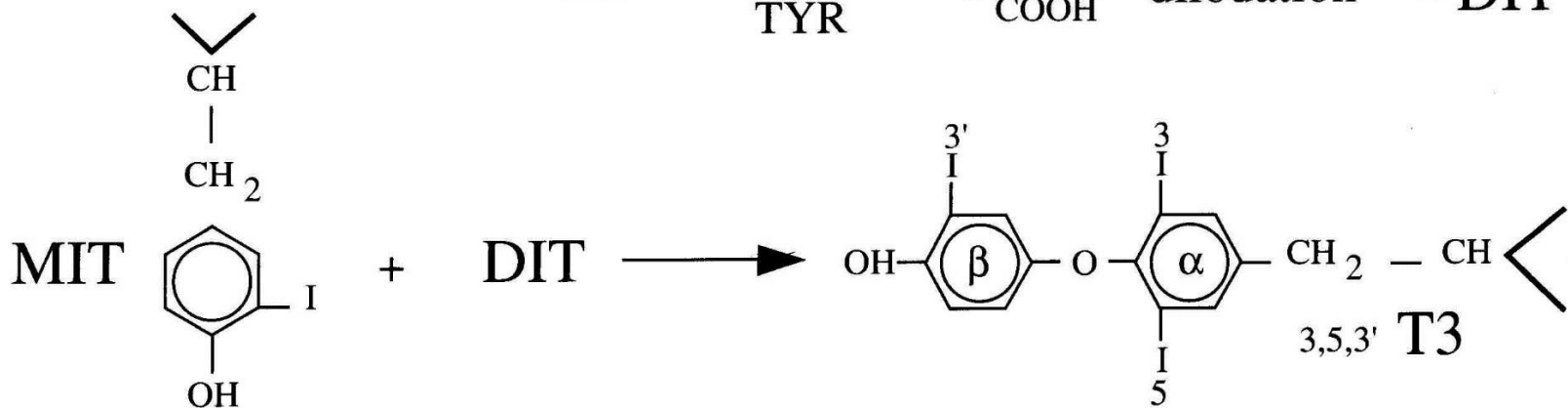
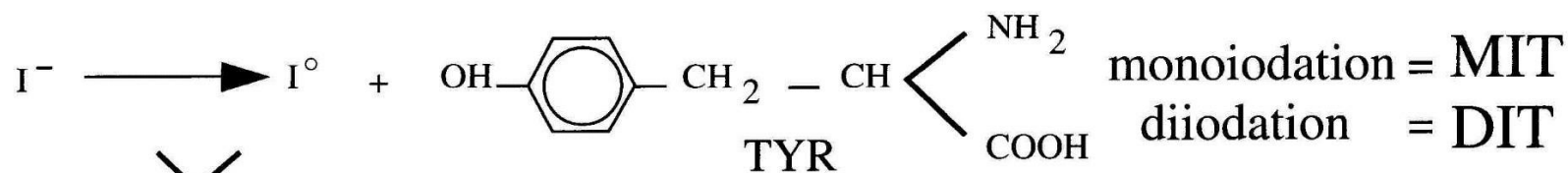



БІОСИНТЕЗ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ



- 
- ▶ В умовах адекватного надходження йоду в ЩЗ (150 – 200 - 300 мкг/добу) щоденна секреція тиреоїдних гормонів складає:
 - ▶ Т4 – 90-100 мкг;
 - ▶ Т3 – 10-20 мкг;
 - ▶ Т3р – 5-10 мкг.

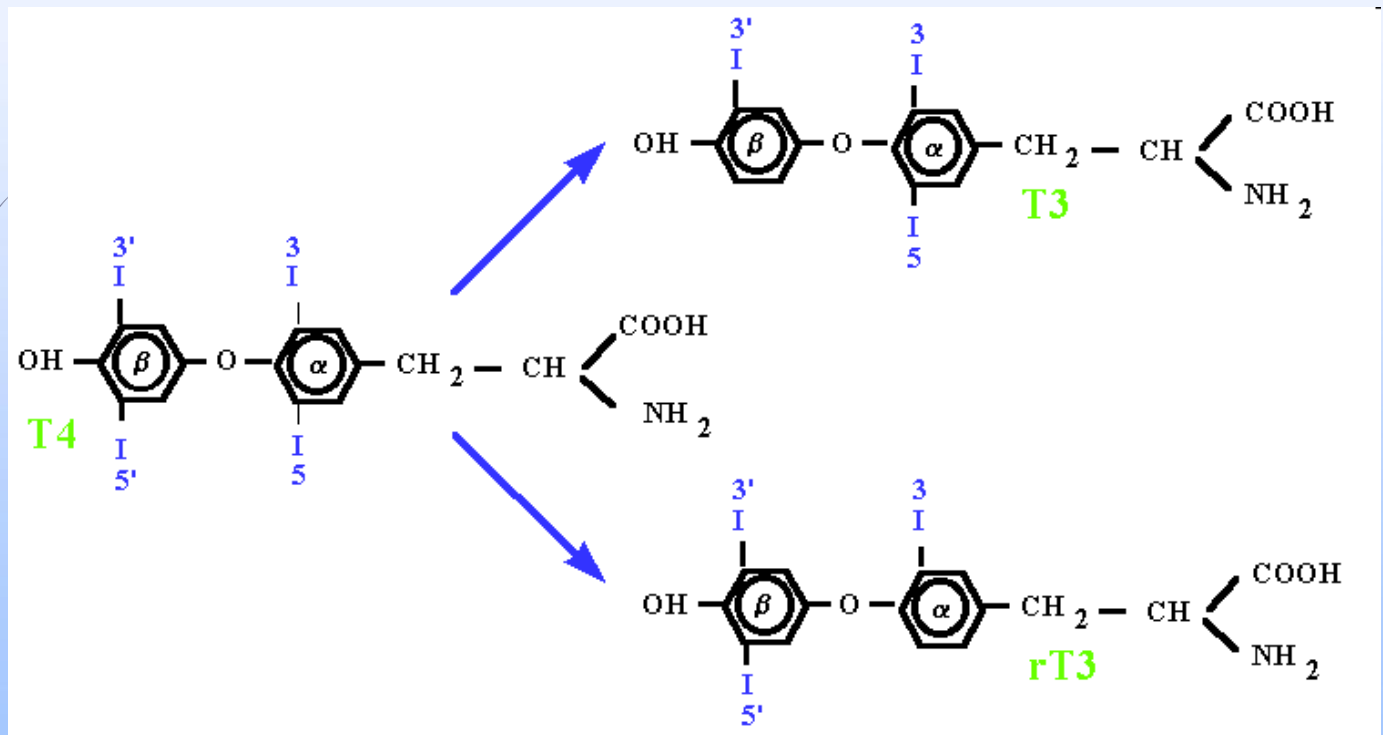
КОНДЕНСАЦІЯ





Найбільш важливий процес метаболізму тиреоїдних гормонів – дейодування, або перетворення T4 в T3. Цей процес проходить у периферичних тканинах: 40% - в печінці, 20% - в нирках, решта T4 дейодується безпосередньо в тканинах-мішенях.

Периферична конверсія



Біологічна дія гормонів ЩЗ:

Вплив на диференціювання скелетної, нервової систем. Значна нестача гормонів у ранньому дитячому віці призводить до непропорційної затримки росту, соматичних порушень, олігофренії (кретинізму), у більш старшому віці – до затримки всіх процесів обміну речовин.

- ▶ Гормони ЩЗ мають позитивну іотропну та хронотропну дію на серце, збільшуючи ЧСС, ХОК, УО, пульсовий тиск.
- ▶ Стимулюють синтез білка в фізіологічних умовах. Надлишок тиреоїдних гормонів має катаболічну дію на білковий обмін.
- ▶ Вплив на вуглеводний обмін – стимулюють глюконеогенез, глікогеноліз, впливають на всмоктування вуглеводів.
- ▶ Мають ліполітичну активність.
- ▶ Мають калоригенний ефект..

Функціональна активність

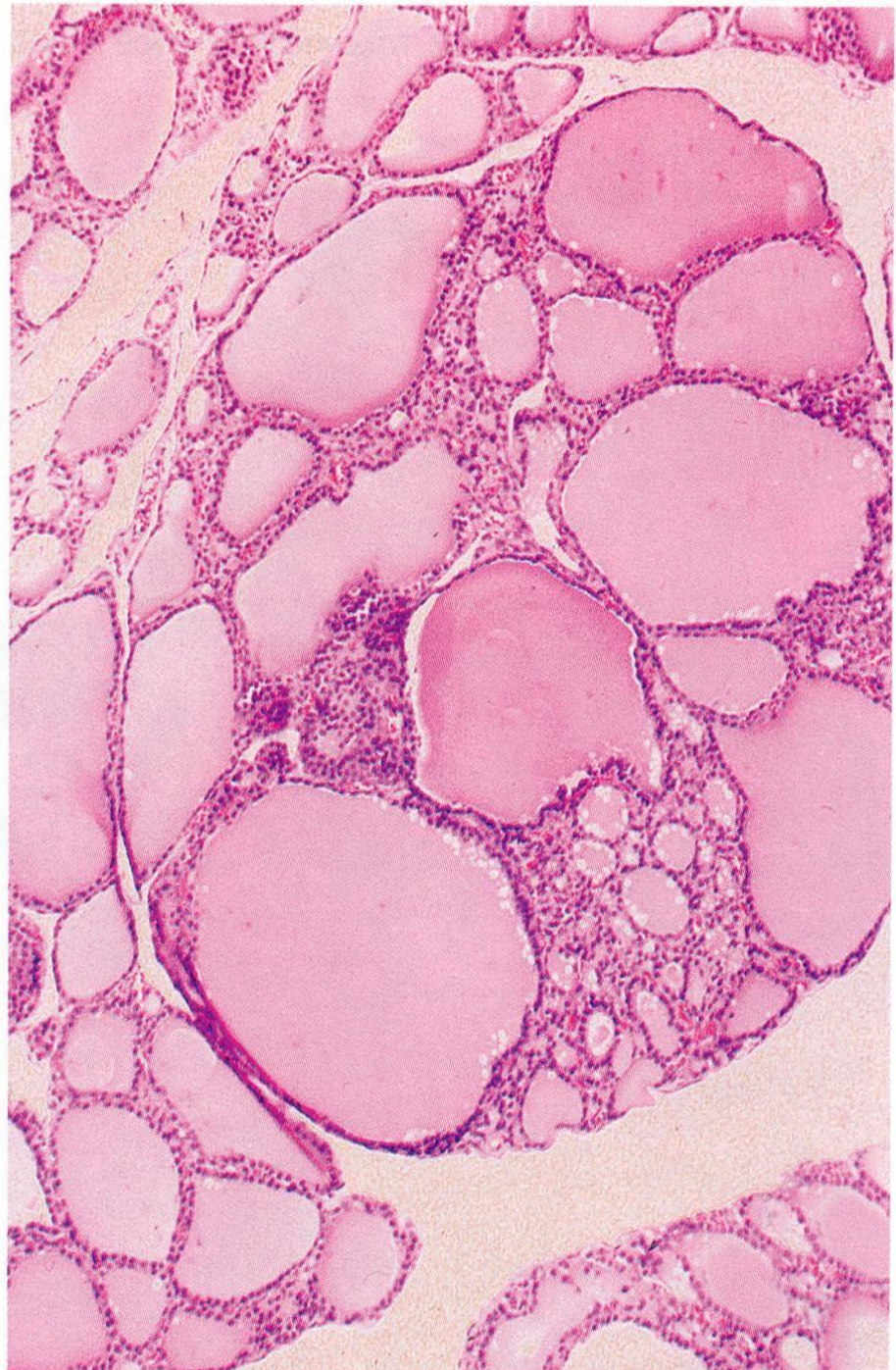
ЩЗ

- Эутиреоз
- Гіпотиреоз
- Гіпертиреоз
(тиреотоксикоз)



ДИФУЗНИЙ ТОКСИЧНИЙ ЗОБ (ХВОРОБА ГРЕЙВСА, БАЗЕДОВА ХВОРОБА, ХВОРОБА ПЕРРІ)

- це органоспецифічне захворювання, що характеризується стійкою гіперсекрецією гормонів, дифузно збільшеною щитовидною залозою.



ЕТИОПАТОГЕНЕЗ

- ▶ Першою роботою, що показала імунний генез дифузного токсичного зобу, було повідомлення Адамся і Пурвеса (1956), які встановили, що у хворих ДТЗ в сироватці крові міститься речовина, що здатна стимулювати функцію ЩЗ білих мишей протягом більш тривалого часу, ніж це спостерігається під дією ТТГ..
- ▶ За цієї дії було названо **LATS (LATS - long-acting thyroid stimulator)**

КЛАСИФІКАЦІЯ

➤ Ступінь збільшення ЩЗ

➤ I (0) ступінь

➤ II (1) ступінь

➤ III (2) ступінь

➤ Фізикальна характеристика

Розміри часток ЩЗ відповідають дистальній фаланзі великого пальця пацієнта.

Розміри часток ЩЗ перевищують розмір дистальної фаланги пацієнта.

ЩЗ пальпується та візуалізується.



Тиреотоксикоз

-це клінічний синдром, що обумовлений дією надлишку тиреоїдних гормонів на тканини-мішені.



Класифікація МКХ-10

- ▶ E05 Тиреотоксикоз [гіпертиреоз]
- ▶ E05.0 Тиреотоксикоз з дифузним зобом
- ▶ E05.1 Тиреотоксикоз з токсичним одновузловим зобом
- ▶ E05.2 Тиреотоксикоз з токсичним багатовузловим зобом
- ▶ E05.3 Тиреотоксикоз з ектопією тиреоїдної тканини
- ▶ E05.4 Тиреотоксикоз штучний
- ▶ E05.5 Тиреоїдний криз або кома.
- ▶ E05.8 Інші форми тиреотоксикозу
- ▶ E05.9 Тиреотоксикоз неуточнений.



E06 Тиреоїдит

- ▶ E06.0 Гострий тиреоїдит
- ▶ E06.1 Підгострий тиреоїдит
- ▶ E06.2 Хронічний тиреоїдит з перехідним тиреотоксикозом
- ▶ E06.3 Аутоімунний тиреоїдит
- ▶ E06.4 Медикаментозний тиреоїдит
- ▶ E06.5 Інший хронічний тиреоїдит
- ▶ E06.9 Тиреоїдит неуточнений

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ВАРІАНТІВ АУТОІМУННОГО ТИРЕОЇДИТУ

ФОРМИ АІТ	ПАТОМОРФОЛОГІЯ	ПЕРЕБІГ	ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОРУШЕННЯ
Гіпертрофічний варіант АІТ	Дифузне збільшення ЩЗ Дифузна (вогнищева) лімфо- та плазмоцитарна інфільтрація (від помірної до вираженої) Фолікулярні епітеліальні зміни (гіперпластичні, оаксифільні) Фіброз (слабко виражений)	Хронічний	Тиреотоксикоз
Атрофічний варіант АІТ	Фокальна клітинна інфільтрація (помірна) Епітеліальні зміни Фіброз (від помірного до вираженого)	Хронічний	Гіпотиреоз
Післяпологовий Ювенільний Безсимптомний	Дифузна лімфоїдна інфільтрація (помірна)	Транзиторний	Еутиреоз, транзиторний гіпо- чи гіпертиреоз

ЧАСТОТА ВИЯВЛЕННЯ АНТИТИРЕОЇДНИХ АНТИТІЛ

ПРИ ДИФУЗНОМУ ТОКСИЧНОМУ ЗОБІ ТА
ХРОНІЧНОМУ АУТОІМУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ

Нозологічна форма	Тиреоїд-стимулюючі антитіла (%)	Антимікросомальні антитіла (%)	Антитіла до тиреоглобуліну (%)
ДТЗ	96	67	70
АІТ	10	95	88

Основними критеріями визначення вираженості ступеня вираженості тиреотоксикозу є:

- ЧСС в 1 хв. Як показник зміни гемодинамічних параметрів;
- Ступінь втрати маси тіла по відношенню до фізичної маси пацієнта до розвитку даного синдрому;
- Наявність вісцеропатій (синдром «тиреотоксичного серця», гепатопатія та ін.);
- Ступінь втрати працездатності.

Класифікація тиреотоксикозу

Ступінь тяжкості	Фізикальна характеристика
Легкий	ЧСС = 80 – 120 за хвилину Втрата маси тіла не перевищує 10% Працездатність збережена
Середній	ЧСС > 100 - 120 за хв., Схуднення на 10-20 %, Працездатність знижена
Важкий (вісцеропатичний)	ЧСС > більше 120 в мин., пароксизмальна тахікардія, Фібриляція передсердь, недостатність кровообігу II – III ст. Тиреотоксичний гепатит Тиреотоксичний психоз Дистрофічні зміни паренхіматозних органів, Відносна тиреогенна надниркова недостатність, Різка втрата маси тіла на > 20% аж до кахексії Втрата працездатності

Очні симптоми

С-м Грефе – відставання верхньої повіки від верхнього краю райдужки при рухах очного яблука вниз.

- ▶ **С-м Кохера** – поява білої смужки між нижньою повікою та райдужкою при рухах очного яблука вгору.
- ▶ **С-м Дальрімпля** – поява білої смужки між райдужкою та верхньою повікою при погляді прямо внаслідок широкого відкриття очних щілин. Погляд стає пильним та наляканим.
- ▶ **С-м Штельвага** – рідке кліпання – «кліпання орла» (6-8 раз за хвилину)
- ▶ **С-м Мебиуса** – неможливість фіксації погляду на предмети, що наближаються внаслідок слабкості конвергенції.
- ▶ **С-м Жоффруа** – відсутність наморщування лоба при погляді вгору.
- ▶ **С-м Елинека** – гіперпігментація повік та шкіри навколо очей як прояв відносної надниркової недостатності.



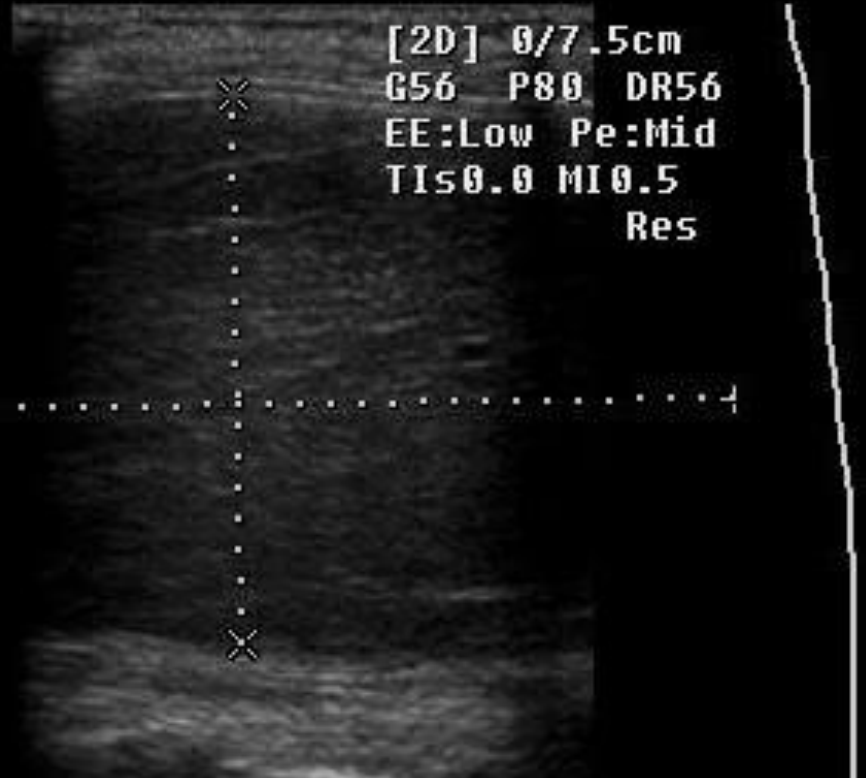
Macroscopic appearance of a thyroid gland removed from a patient with diffuse goitre secondary to Graves disease



HDI15 h;ddkkk11;
Small Parts

ID:384
Name:a/nton/ypuk

FPS:8 D 29-04-2005
L12-5 09:54:43



h;ddkkk11;
Parts

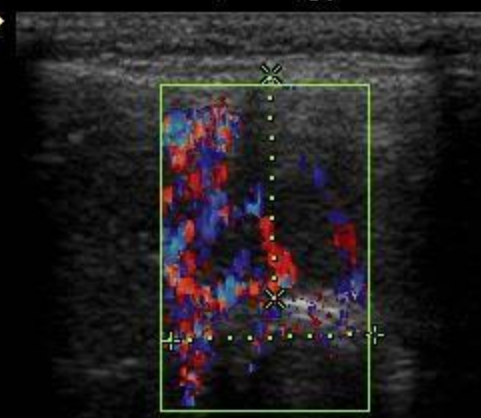
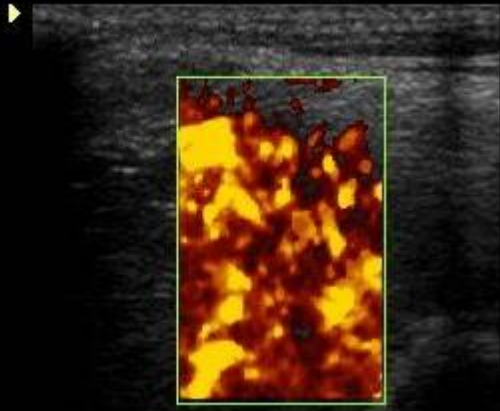
ID:384
Name:a/nton/ypuk

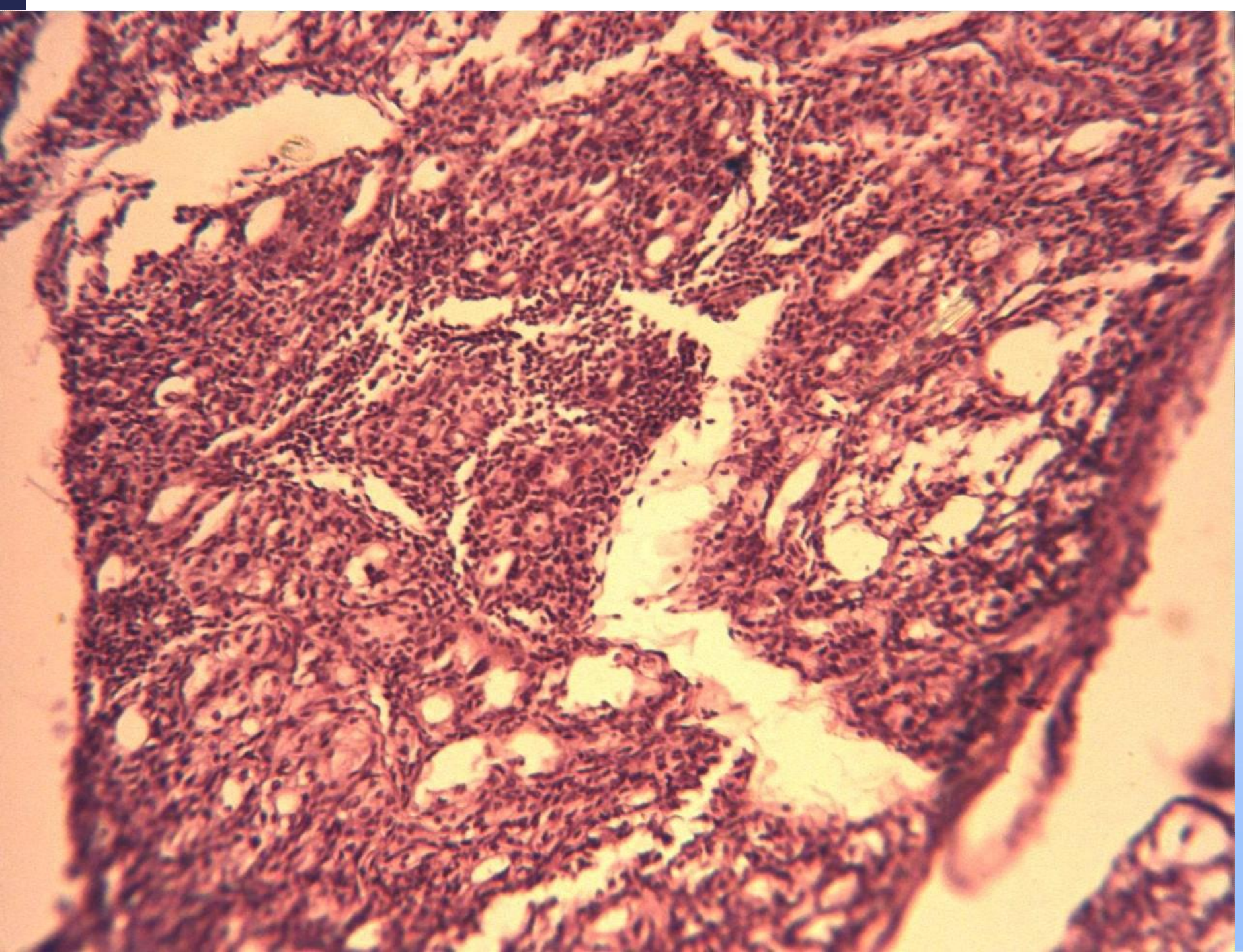
FPS:4 D 29-04-2005
L12-5 09:57:44

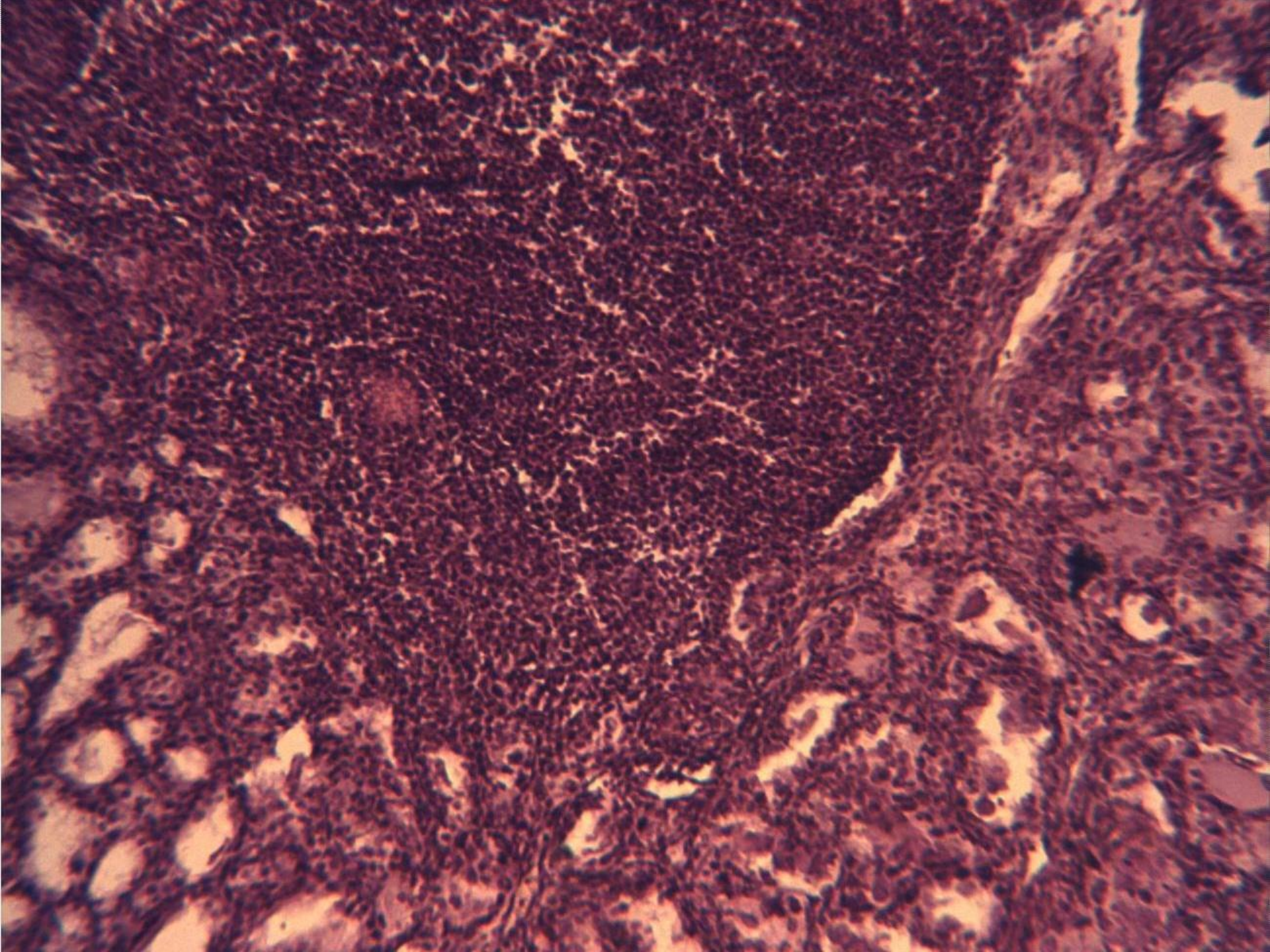
h;ddkkk11;
Parts

ID:384
Name:a/nton/ypuk

FPS:
L12









HDI15 h;ddkkk11;
Small Parts

ID:389
Name:klimen/ko

FPS:10 D
L12-5

29-04-2005
10:02:51

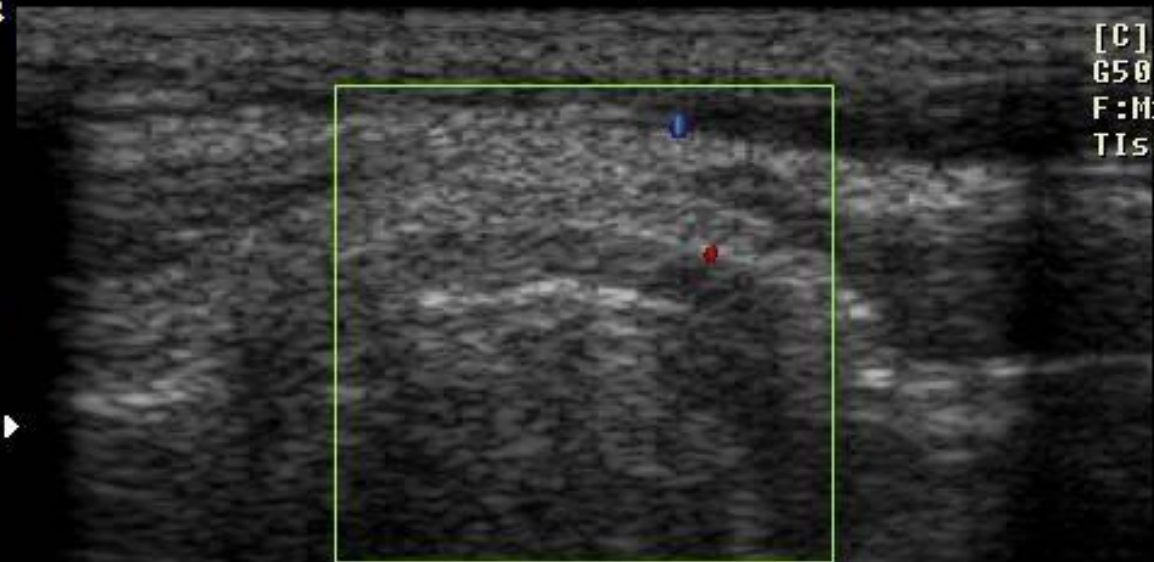


HDI15 h;ddkkk11;
Small Parts

ID:389
Name:klimen/ko

FPS:5 D
L12-5

29-04-2005
10:03:41



[C] 1.00KHz
G50 P80
F:Mid1 Pe:Mid
TIs0.1 MI0.5



Принципи постановки діагнозу

- ▶ Вказання нозологічної форми захворювання
- ▶ Вказання ступеня збільшення ЩЗ
- ▶ Вказання ступеня зміни функціональних активності ЩЗ
- ▶ Вказання ускладнень основного захворювання.



ЛІКУВАННЯ ДТЗ

➤ **МЕДИКАМЕНТОЗНЕ**

(прийом тиреостатиків)

➤ **ХІРУРГІЧНИЙ**

➤ **РАДІОЛОГІЧНИЙ** (призначення радіоактивного йоду)– радіофармабляція

Медикаментозна терапія

- Відповідно до сучасних підходів, лікування тиреостатиками не повинно продовжуватись більше 18-24 міс. Після їх відміни частота Після их отмены частота розвитку рецидивів складає близько 60%




Група імідазолу

Метимазол, тіамазол, фавістан,
мерказоліл

- ▶ Легкий ступінь тяжкості – 10-20 мг/добу,
- ▶ Середня ступінь тяжкості – 20-30 мг/сут,
- ▶ Тяжкий ступінь тяжкості – 30-40 мг/сут.

Похідні тіоурацилу.

- Метилтіоурацил, пропілтіоурацил, пропіцил, тиреостат. Таблетована форма складає 250 мг діючої речовини. Добова доза в залежності від ступеня тиреотоксикозу - від 100 до 600 мг/добу.
- Механізм дії т – блокада синтезу тиреоїдних гормонів за рахунок гальмування органіфікації йоду та конденсації йодтирознів. Похідні тіоурацилу мають додатковий ефект – гальмування периферичної конверсії T4 в T3.

- 
- ▶ Препарати органічного йоду (дійодтиронін) зняті з виготовлення.
 - ▶ Калію перхлорат (тиронорман) – конкурентне захоплення йоду.
 - ▶ Карбонат літію (гипнорекс) – гальмують вивільнення тиреоїдних гормонів з тиреоглобуліна, блокують периферичну конверсію. Таблетована форма містить 300 мг діючої речовини. Добова доза – 900-1800 мг.

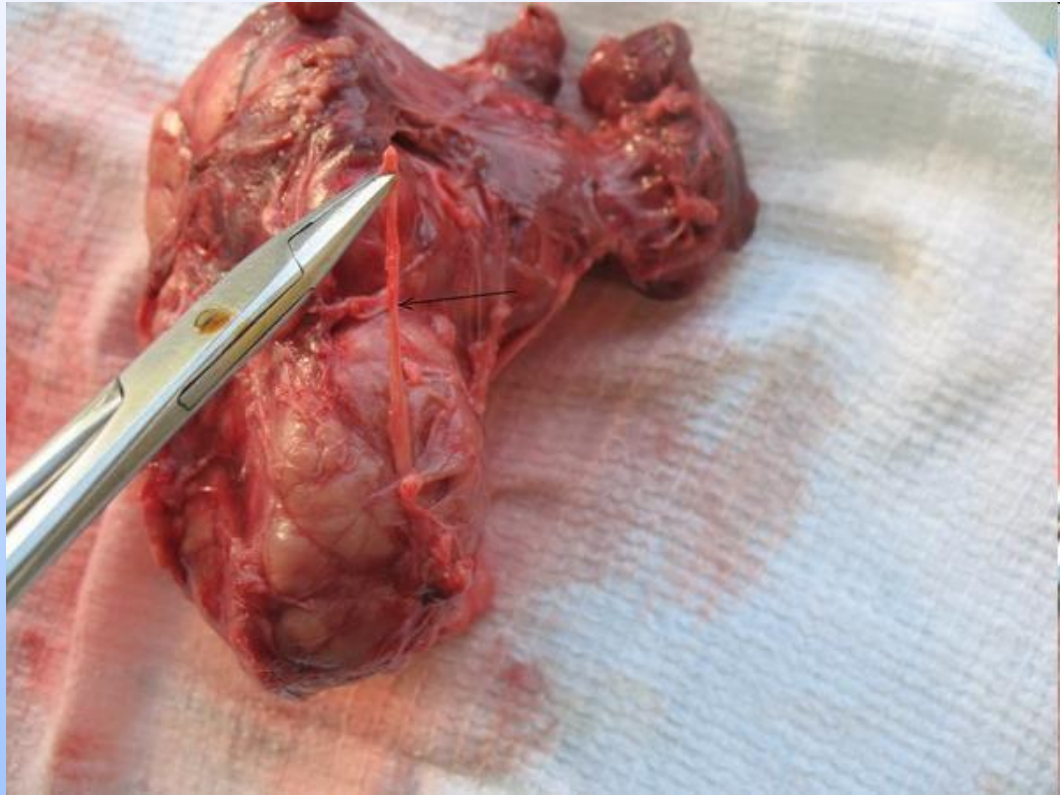
Хірургічне лікування ДТЗ

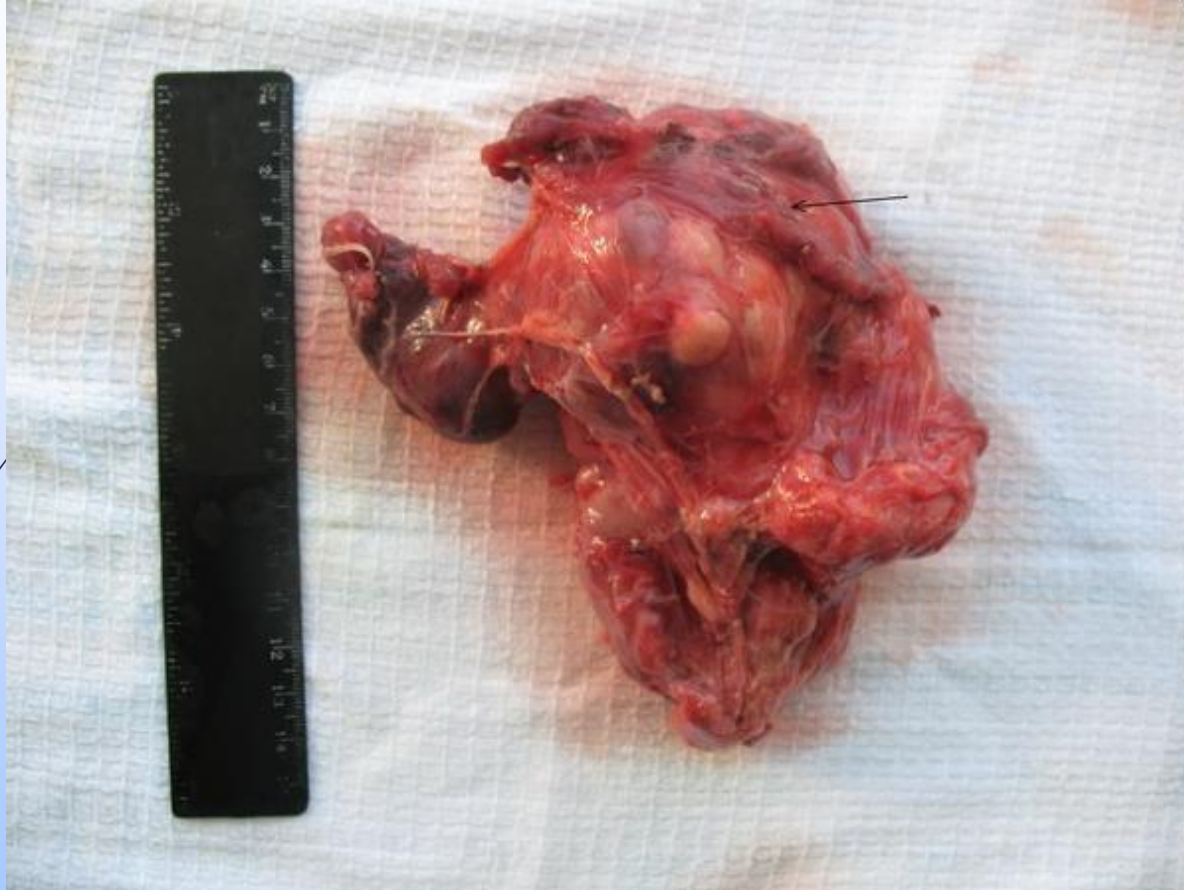
- ▶ Великі розміри зобу (більше 45 см³) з ознаками компресії суміжних органів та анатомічних структур (незалежно від важкості тиреотоксикозу),
- ▶ Поєднання ДТЗ с неопластичними процесами в ЩЗ,
- ▶ Відсутність стійкого ефекту консервативної терапії протягом 12-18 міс.,
- ▶ Непереносимість тиреостатичних препаратів,
- ▶ Рецидив захворювання після курсу тиреостатичної терапії,
- ▶ Загруднинне розташування зобу.

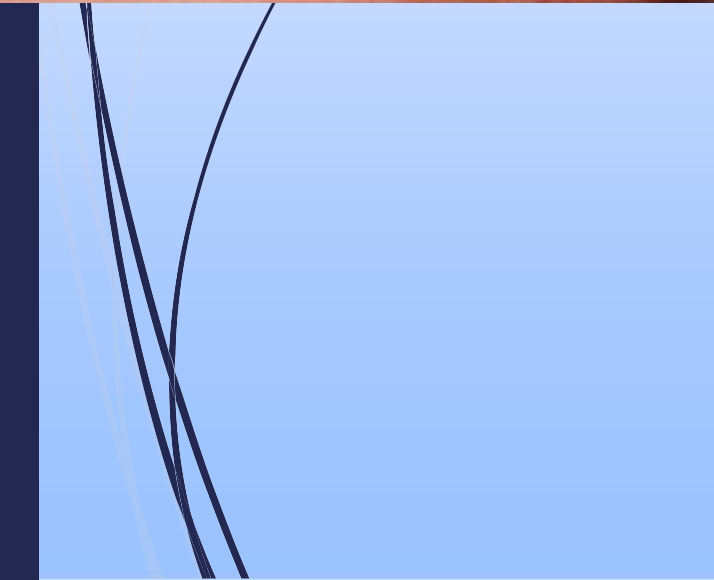












Лікування радіоактивним йодом

- ▶ Одиниця поглинутої дози в системі СІ називається греєм (Гр); $1 \text{ Гр} = 100 \text{ рад}$.
- ▶ Одиниця еквівалентної дози використовується для врахування змінності біологічних наслідків радіації в різних тканинах.
- ▶ В системі СІ одиниця еквівалентної дози – зіверт (Зв); $1 \text{ Зв} = 100 \text{ бер}$. Кількість радіоактивності в теперішній час виражається в мегабеккерелях (МБк); $1 \text{ мКи} = 37 \text{ МБк}$.
- ▶ Терапевтична доза розраховується з врахуванням об'єму ЩЗ та радіочутливості тканини.
- ▶ Доза від 50 до 100 Гр (5000 – 10 000 рад) – 10-20-30 мКи блокує надлишкову функціональну активність ЩЗ.

Показання до проведення радіойодтерапії

- ▶ Важкі та ускладнені форми тиреотоксикозу,
- ▶ Рецидиви ДТЗ після медикаментозного (12-18 міс.) та хірургічного лікування,
- ▶ Неможливість проведення інших методів лікування (непереносимість тиреостатиків, наявність іншої супутньої патології)



ЕНДОКРИННА ОФТАЛЬМОПАТІЯ (офтальмопатія Грейвса)

- це автоімунне органоспецифічне захворювання, що супроводжується лімфоцитарною інфільтрацією усіх утворень очниці та ретробульбарним набряком.

КЛАСИФІКАЦІЯ

- ▶ За перебігом:
- ▶ Повільно прогресуюча;
- ▶ Швидко прогресуюча (злякiсно прогресуюча).
- ▶ За станом iмунiтету:
- ▶ Iмунологiчно неактивна офтальмопатiя;
- ▶ Iмунологiчно активна офтальмопатiя.

- ▶ Патолого-анатомiчна класифiкацiя:
- ▶ Iнфiльтративна форма (гостра, можливий оборотний розвиток);
- ▶ Фiброзуюча (зворотнiй розвиток неможливий).



gravesdiseasepictures.com



I. Легкий ступінь

- ▶ Офтальмометричний показник = $15,9 \pm 0,2$ мм;
- ▶ Невелика припухлість повік;
- ▶ Відсутні зміни кон'юнктиви;
- ▶ Рухи очних яблук у повному обсязі, немає болючості при їх рухах;
- ▶ Немає змін з боку зорових нервів – гострота зору збережена.

II. Легкий ступінь тяжкості

- ▶ Офтальмометричний показник = $17,9 \pm 0,2$ мм;
- ▶ Відчуття «піску» в очах, світлобоязнь, слезотеча, ін'кція склер,
- ▶ Диплопія;
- ▶ Рухи очних яблук у повному обсязі, відчуття болючості при активних рухах очима;
- ▶ Гострота зору збережена.

III. Важкий ступінь (виражений, злоякісний, прогресуючий екзофтальм).

- Офтальмометричний показник = $22,8 \pm 1,1$ мм;
- Верхня та нижня повіки не змикаються навіть в горизонтальній площині;
- Відсутність змикання призводить до виразкування роговиці;
- Обмеження рухомості очного яблука, підвивих, вивих очного яблука (злоякісний екзофтальм);
- Ураження зорового нерва – зменшення гостроти зору.

Тактика лікування

- Етіопатогенетичне лікування основного захворювання (тиреостатики).
- Імунодефіцитна терапія.
- Дегідратаційна терапія.
- Покращення мікроциркуляції.
- Місцева дія.

ПРЕТИБІАЛЬНА МІКСЕДЕМА



- ▶ Наявність суми фенольних поєднань в Лапчатці білій (*Potentilla alba* L.) впливає на вироблення передньою долею гіпофіза ТТГ, нормалізує морфологічну структуру тиреоїдної тканини, повертає ЩЗ до еутиреоїдного стану.
- ▶ Солодка гола (*Glycyrrhiza glabra* L.) завдяки гліцирризиновим кислотам нормалізує роботу надниркових залоз, імунної та статеві систем, відновлює гормональний дисбаланс організму.
- ▶ Поліфенольні з'єднання, що містяться в Череді трьороздільній (*Bidens tripartita* L.) мають імуномодулюючу активність, дозволяють досягти максимального терапевтичного ефекту при ДТЗ та аутоімунному тиреоїдиті.
- ▶ Ламінарія сахариста (*Laminaria saccharina* L.) завдяки наявності широкого спектру макро- та мікроелементів нормалізує біохімічні процеси в тканинах ЩЗ.

Лекція 5. Гіпотиреоз і можливості його корекції




*К.мед.н., доцент Мелеховець
О.К.
Сумський державний
університет*



ГІПОТИРЕОЗ

**Клінічний синдром, що
обумовлений
недостатністю тиреоїдних
гормонів або наявністю
факторів, що
перешкоджають реалізації
їх ефектів на периферії**



Крайня форма гіпотиреозу у дорослих – мікседема, у дітей – кретинізм.

Вперше гіпотиреоз як захворювання був описаний у 1873 році, а термін «мікседема» (слизистий набряк шкіри) по відношенню до важких форм гіпотиреозу почав використовуватись з 1878 року.

53

I

7
18
18
8
2

ЙОД

126,904

$5s^2 5p^5$

Йод – хімічний елемент VII групи періодичної системи Д,І, Менделєєва, відноситься до галогенів, атомний номер 53, атомна маса 126,9; кристали чорно-сірого кольору з метелевим блиском. Йод відкрив у 1811 р. французький хімік Б. Куртуа.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА(ЗА ДЖ. ЭМСЛІ,1993р.)

Елемент	Йод
Вміст в організмі (70 кг)	12 мг
М'язова тканина, %	$0,05 \times 10^{-4}$
Кісткова тканина, %	$0,27 \times 10^{-4}$
Кров, мг/л	0,057
Щоденний прийом з їжею	0,1 мг
Токсична доза	2 мг
Летальна доза, г	35-350

ИСТОЧНИКИ ПОСТУПЛЕНИЯ ЙОДА В ОРГАНИЗМ

С йодсодержащими минеральными водами



С пищей (морская рыба)



С морским воздухом и морской водой



Азовская, Семигорская, Хадыженская (со стаканом воды в организм поступает 2-3 мг йода)



скумбрия, сайда, мерлуза, серебристый хек



камбала



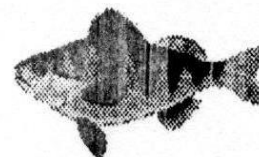
королевская макрель



печень трески



форель



морской окунь



лосось

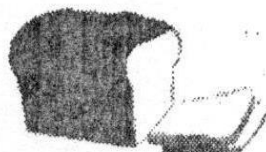
головающие моллюски



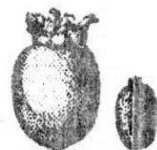
Йодированная пищевая соль



осьминоги



йодированный хлеб



хурма, фейхоа



кальмары



бурая водоросль ламинария (содержание в ней йода зависит от сроков сбора)



В небольшом количестве

НОРМИ ЩОДЕННОГО СПОЖИВАННЯ ЙОДУ



90 МКГ- для дітей від 0 до 6 років;

120 МКГ- для дітей від 7 до 12 років;



150 МКГ- для підлітків, вагітних та жінок, що годують груддю



Рекомендації Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я

Добова доза селену для жінок - 55 мкг,
для чоловіків - 70 мкг, дітям - 1 мкг/1 кг ваги

Для самостійного прийому
рекомендовано не більше 50 мкг селена
на добу

Будь-яке перевищення цієї норми повинно
проходити під контролем спеціалістів

**Вважається найбільш ефективним та
безпечним тривалий курс прийому
селену в малих дозах!**

Втрати йоду

З солоної їжею та
хлорованою водою

Вживання в їжу качанної
та цвітної капусти

Недотримання правил
зберігання йодованої солі
(6 міс. у дерев'яній тарі, у
сухому місці)

При тепловій
обробці їжі 20-60%/



РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ НА НЕСТАЧУ ЙОДУ

- У внутрішньоутробному періоді та перші місяці життя – кретинізм;
- У дітей – погана успішність в школі, втрата зацікавленості до пізнавальних ігор і т. і.
- У дорослих – зниження обміну речовин, падіння т тіла, мозолі на пальцях ніг, оніміння та мурашки рук вночі, випадіння волосся, в'ялість, слабкість, суха жовтувата шкіра, виникає одутлість, мікседема;



ТЕРАПІЯ

- В основі замісної терапії лежить принцип відновлення ендогенного дефіциту тиреоїдних гормонів. При цьому доволі швидко спостерігається компенсація ендокринної недостатності.
- Препарати замісної терапії, не усуваючи причину захворювання, може забезпечити компенсацію перебігу захворювання протягом тривалого періоду.
- Виділяють транзиторну та постійну форми гіпотиреозу.
- При постійній формі замісна терапія проводиться позитивно.

Методом вибору

при тривалому лікуванні гіпотиреозу вважаються препарати Т4. Відповідно до потреб організму Т4 в периферичних тканинах перетворюється у метаболічно більш активний Т3. Цим пояснюється депонуюча роль Т4, що забезпечує постійний рівень Т3 в крові протягом 24 годин. Вся індивідуально підібрана доза Т4 приймається вранці натще.

КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ

- З метою імітації фізіологічної секреції тиреоїдних гормонів були створені препарати, що складаються з T4 і T3 у відношенні 3:1. Останнім часом виросла зацікавленість до застосування суміші гормонів у співвідношенні 10:1, що дозволяє уникнути різкого підвищення рівня T3 в крові. В ендемічних районах виправдане застосування препаратів, що містить разом з T3 і T4 фізіологічну дозу йодиду калію.

ЕКВІВАЛЕНТНІ ТА СЕРЕДНІ ДОЗИ ПРЕПАРАТІВ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ

(H. Schambach, G. Knappe, W. Carol)

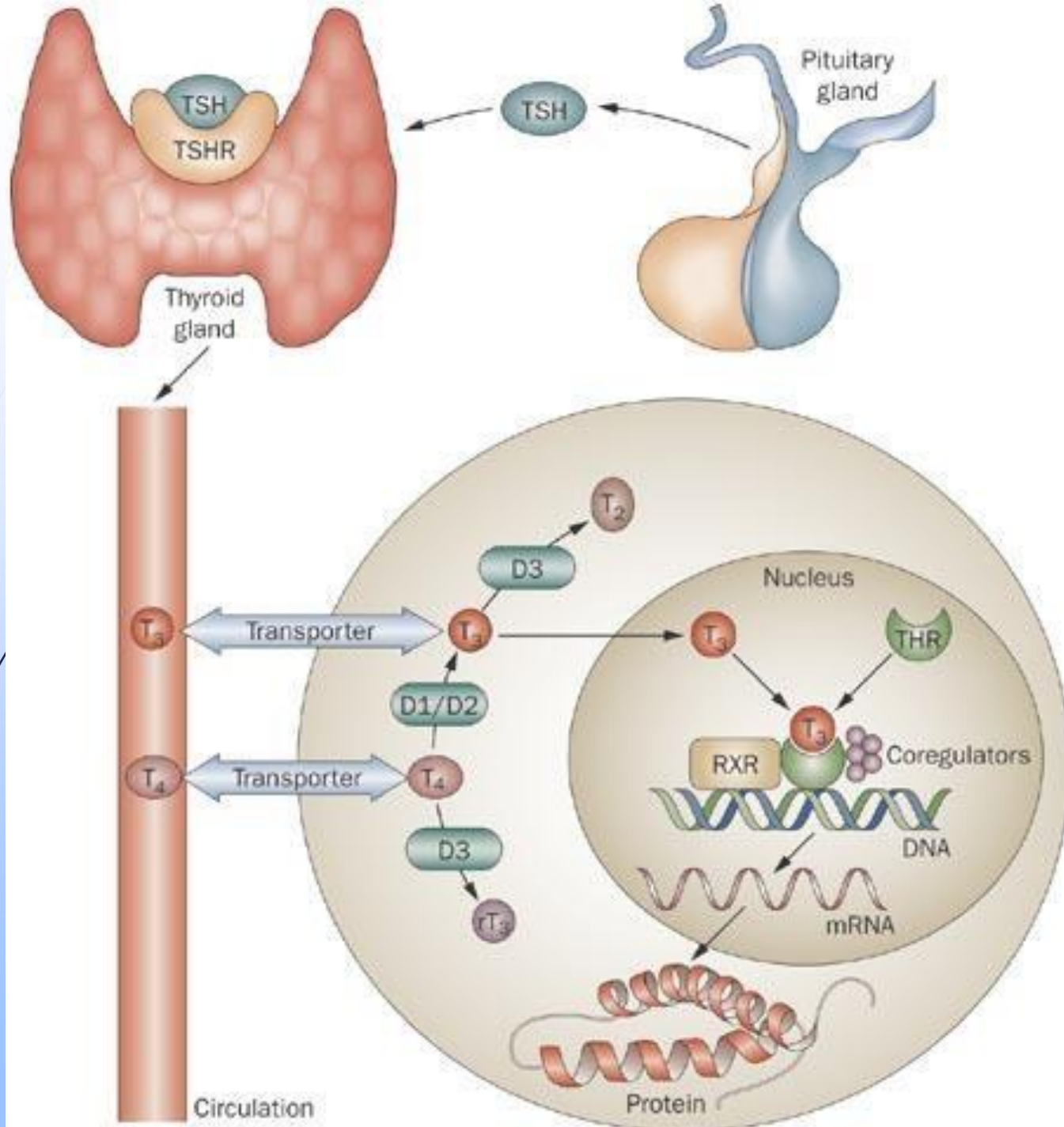
Препарат (торгова назва)	Форма випуску(мкг)	Діюча речовина	Середня доб. доза
Л-тироксин	Таблетки T₄ 25; 50; 100	Levothyroxine	50-200 мкг
Эутирокс	Таблетки T₄ 50; 100;	sodium	50-100 мкг
Элтроксин	150	Liothyronine	2-4 таб
Тиворал	Таблетки T₄ 100		½-2таб
Тиро-4	Таблетки T₄ 100		1-2 таб
Трийодтиронін	Таблетки T₄ 100; 200		1-2 таб
Тиреотом	Таблетки T₃ 20; 50		1-2 таб
Тиреотом-форте	Таблетки T₄ 40 + T₃ 10		
Новотирал	Таблетки T₄ 120+ T₃ 30		
Тиреокомб	Таблетки T₄-Na 100 +T₃-Na 20		
Протирид	Таблетки T₄ 70 +T₃ 10 +KI 150		
	Таблетки T₄-Na 100+ T₃-гидрохлорид 10		

Периферичний гіпотиреоз

- Його виникнення обумовлено резистентністю тканин-мішеней до дії тиреоїдних гормонів, що викликана генетичними дефектами рецепторів до Т-гормонів. Виділяють генералізовану та часткову резистентність до Т-гормонів.
- Порушення периферичної конверсії Т4 в Т3 з розвитком синдрому низького трийодтироніну. Цей синдром обумовлений дією факторів, що перешкоджають перетворенню Т4 в Т3 у печінці (гепатит, цироз, печінкова недостатність), нирках (нефротичний синдром, гостра і хронічна ниркова недостатність) та периферичних тканинах (інфекційні захворювання) ких тканях (инфекционные заболевания).
- Інактивація циркулюючих Т3, Т4 або ТТГ.

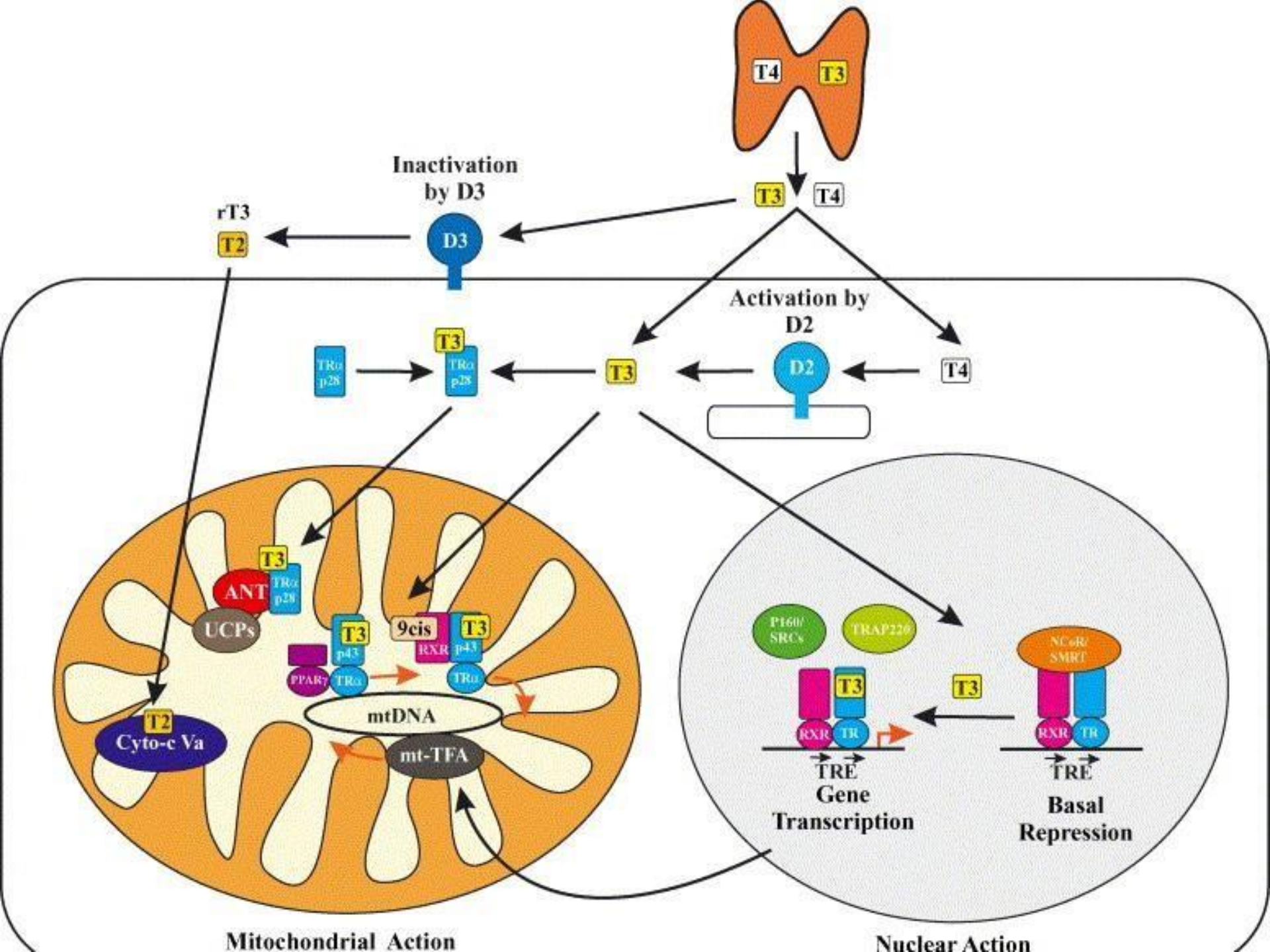
Реалізація ефектів тиреоїдних гормонів на периферії

- ▶ Системний транспорт і метаболізм тиреоїдних гормонів
- ▶ Трансмембранний транспорт тиреоїдних гормонів (monocarboxylate transporter MCT8, MCT10)
- ▶ Внутрішньоклітинна конверсія (D1,D2,D3)
- ▶ Рецепторний рівень (THR- α 1,2; THR- β)
80% T3 утворюється в тканинах!

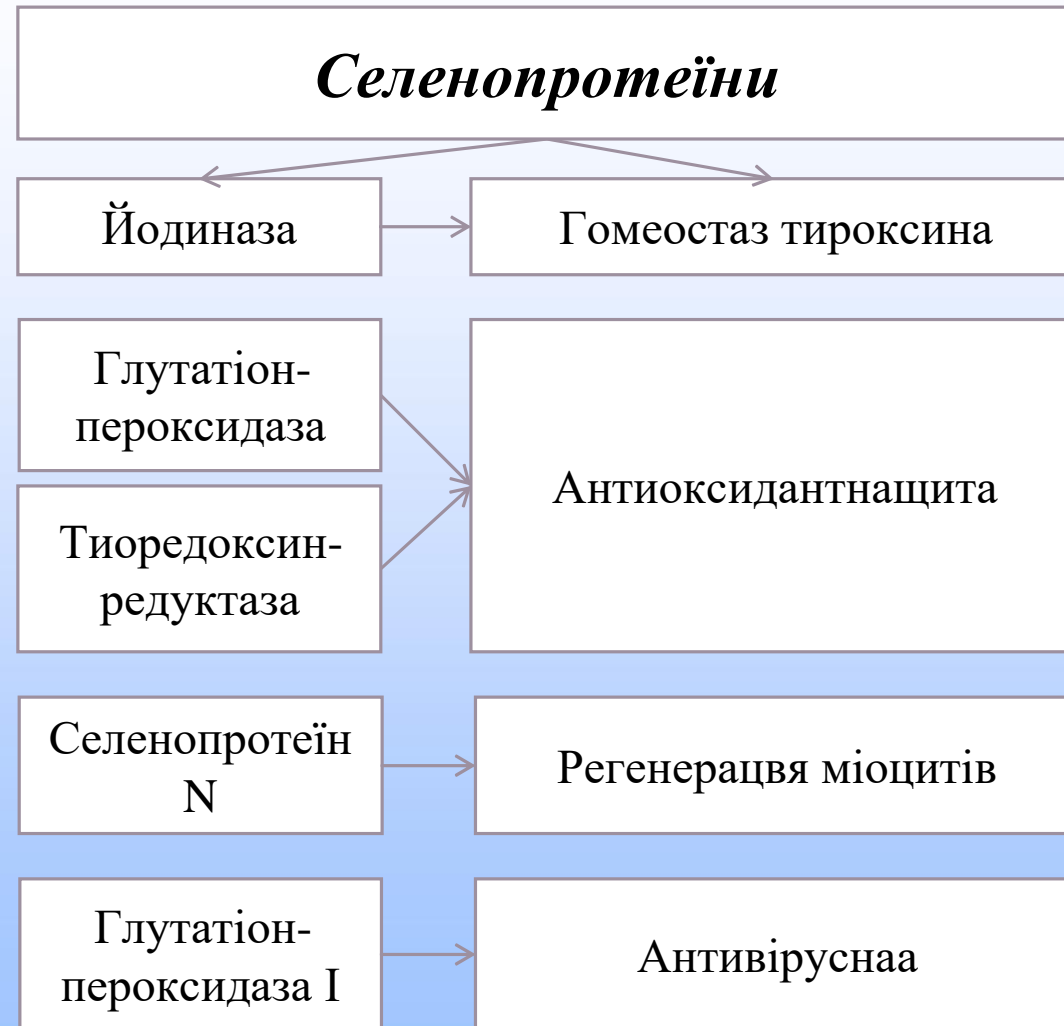


Процес дейодинації відбувається внутрішньоклітинно та забезпечується трьома видами дейодиназ:

- ▶ D1 переважно локалізується в печінці та нирках, має здатність активувати та інактивувати утворення ТЗ.
- ▶ D2 - скелетна мускулатура, серце, ЩЗ, адипоцити, нервова тканина (головний активуючий фермент)
- ▶ D3 - тканини плода, плацента, астроцити (головний інактивуючий фермент)



Функції селенопротеїдів



Втрати йоду

З солоної їжею та
хлорованою водою

Вживання в їжу качанної
та цвітної капусти

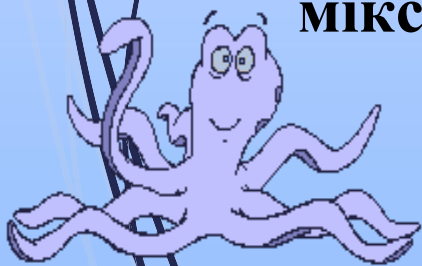
Недотримання правил
зберігання йодованої солі
(6 міс. у дерев'яній тарі, у
сухому місці)

При тепловій
обробці їжі 20-60%/



РЕАКЦІЯ ОРГАНІЗМУ НА НЕСТАЧУ ЙОДУ

- У внутрішньоутробному періоді та перші місяці життя – кретинізм;
- У дітей – погана успішність в школі, втрата зацікавленості до пізнавальних ігор і т. і.
- У дорослих – мікседема (зоб), зниження обміну речовин, падіння t тіла, мозолі на пальцях ніг, оніміння та мурашки рук вночі, випадіння волосся, в'ялість, слабкість, суха жовтувата шкіра, виникає одутлість, мікседема;



Гипотиреоз

Причины

Первичный

Гипотиреоз, обусловленный уменьшением количества функционирующей ткани щитовидной железы:

- Гипотиреоз, обусловленный нарушением эмбрионального развития ЩЖ (врожденный гипотиреоз)
- Послеоперационный гипотиреоз
- Гипотиреоз, обусловленный аутоиммунным поражением щитовидной железы (аутоиммунный тиреоидит)
- Пострадиационный гипотиреоз
- Гипотиреоз, обусловленный вирусным поражением щитовидной железы
- Гипотиреоз на фоне новообразований в щитовидной железе.

Гипотиреоз, обусловленный нарушением синтеза тиреоидных гормонов:

- Эндемический зоб с гипотиреозом
- Спорадический зоб с гипотиреозом (дефекты биосинтеза гормонов на различных биосинтетических уровнях)
- Медикаментозный гипотиреоз (прием тиреостатических средств и ряда других препаратов)
- Зоб и гипотиреоз, развившийся в результате употребления пищи, содержащей зобогенные вещества

Гипотиреоз центрального генеза (вторичный)

Гипотиреоз гипофизарного генеза

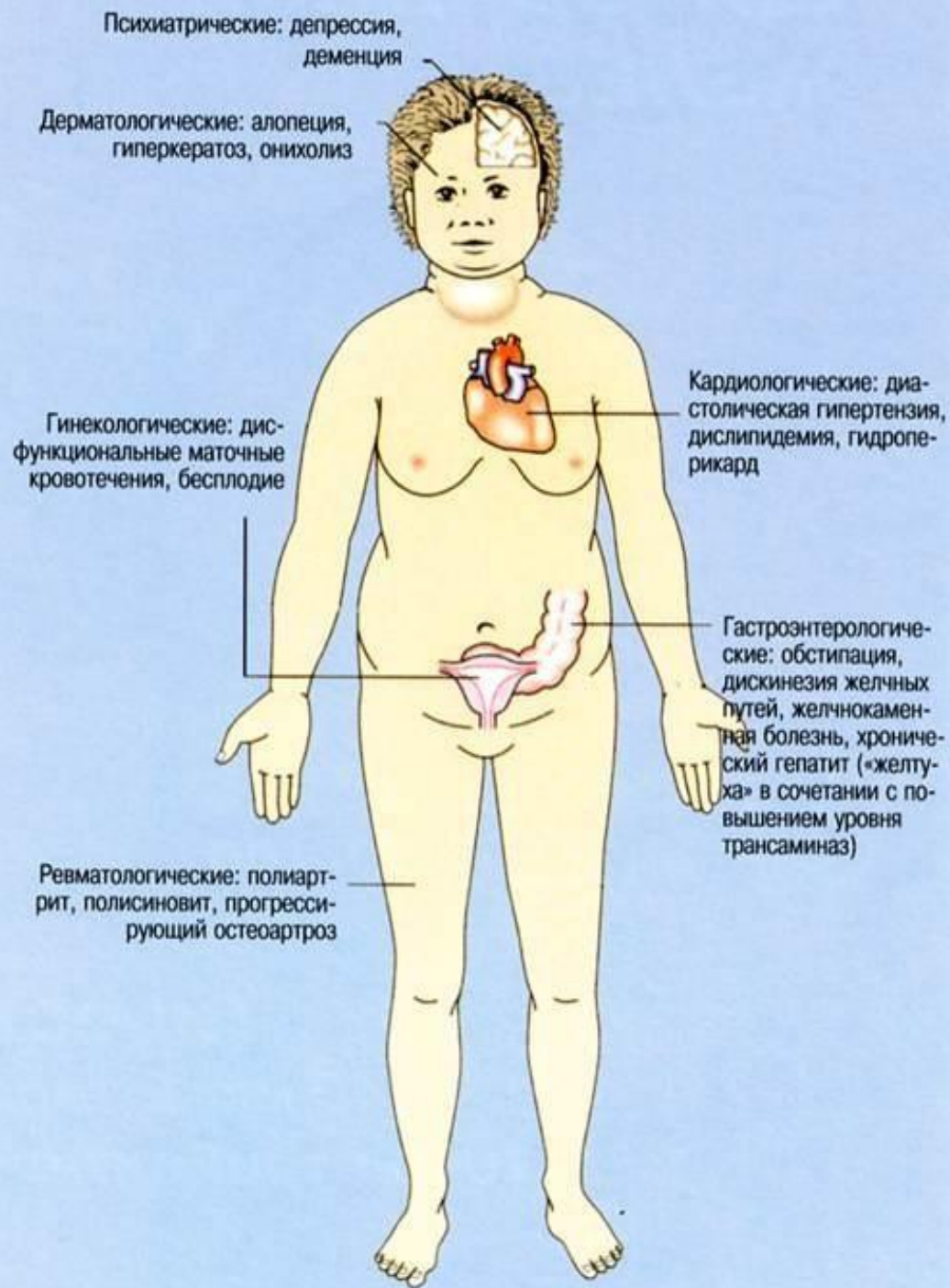
Гипотиреоз гипоталамического генеза


Характерні для гіпотиреозу синдроми:

- **Обмінно-гіпотермічний синдром:** ожиріння, зниження температури, мерзлякуватість, непереносимість холоду. Гіперкаротинемія, що викликаю жовтушність шкірних покривів.
- **Мікседематозний набряк:** периорбітальний набряк, одутле обличчя, великі губи та язик с відбитками зубів по латеральних краях, набряклі кінцівки, затруднення носового дихання (пов'язано з набуханням слизової оболонки носа), порушення слуху (набряк слухової труби та органів середнього вуха), охрипший голос (набряк та потовщення голосових зв'язок), полісерозит.
- **Синдрома ураження нервової системи:** сонливість, заторможеність, зниження пам'яті, брадифренія, болі у м'язах, парестезії, зниження сухожильних рефлексів, полінейропатія.
- **Синдром ураження серцево-судинної системи:** мікседематозне серце (брадикардія, низький вольтаж, негативний зубець Т на ЕКГ, недостатність кровообігу) гіпотонія, полісерозит, можливі нетипові варіанти (з гіпертонією, без брадикардії, з постійною тахікардією при недостатності кровообігу і з пароксизмальною тахікардією за типом симпато-адреналових кризів в дебюті гіпотиреозу).

- ▶ **Синдром ураження травної системи:** гепатомегалія, дискінезія жовчовивідних шляхів, дискінезія товстої кишки, схильність до закріпів, зниження апетиту, атрофія слизової оболонки шлунка, нудота, іноді рвота.
- ▶ **Анемічний синдром:** анемія — нормохромна нормоцитарна, гіпохромна залізодефіцитна, макроцитарна, В12-дефіцитна.
- ▶ **Синдром гіперпролактинемічного гіпогонадізму:** дисфункція яєчників (менорагія, олігоменорея або аменорея, безплідність), галакторея.
- ▶ **Синдром ектодермальних порушень:** зміни зі сторони волосся, нігтей, шкіри. Волосся тьмяне, ламке, випадає на голові, бровах, кінцівках, повільно росте. Сухість шкіри. Нігті тонкі, з поздовньою або поперечною посмугованістю, слоятся.
- ▶ **Гіпотиреоїдна (мікседематозна) кома.** Це найбільш важке, часом смертельне, ускладнення гіпотиреозу. Характеризується прогресуючим наростанням усіх перерахованих симптомів гіпотиреозу. Летальність досягає 40%. Це ускладнення виникає частіше у літніх жінок. Провокуючими факторами зазвичай є переохолодження, гіподинамія, серцево-судинна недостатність, гострі інфекційні захворювання, психоемоційні та фізичні перенавантаження, прийом снодійних та седативних засобів, алкоголю.

«Маски» гипотиреозу



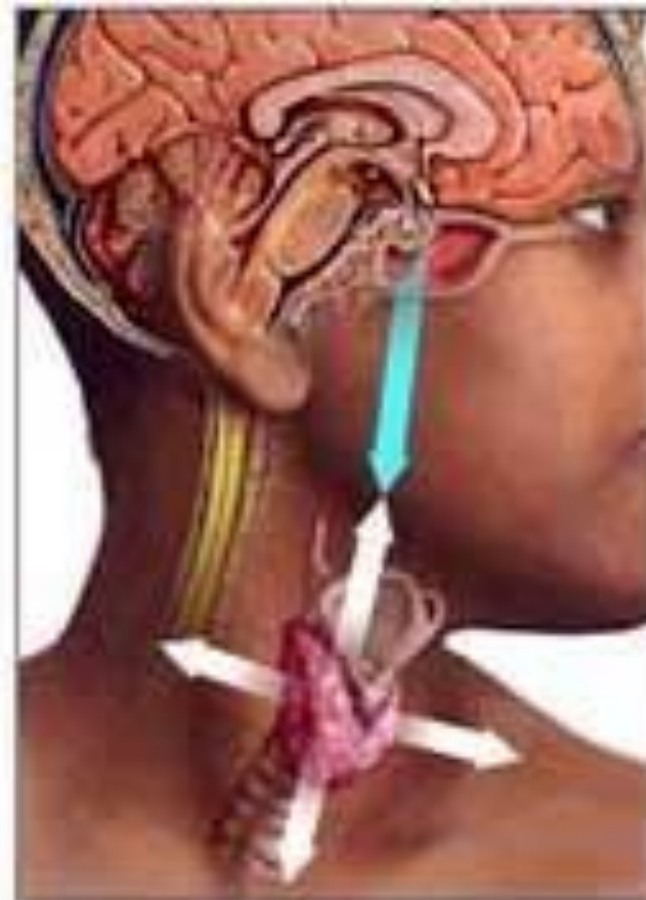


Вирізняють наступні види гіпотиреозу:

- Первинний (тиреогенний)
- Вторинний (гіпофізарний)
- Третинний (гіпоталамічний)
- Тканинний (транспортний, периферичний)



Первичный гипотиреоз:
щитовидная железа не
может производить
достаточное количество
гормонов, не смотря на
нормальную функцию
гипоталамо-гипофизарной
системы



Вторичный гипотиреоз:
щитовидная железа не
может производить
достаточное количество
гормонов из-за снижения
функции
гипоталамо-гипофизарной
системы

За ступенем тяжкості первинний гіпотиреоз ділять на:

- ▶ Латентній (субклінічний) — підвищений рівень ТТГ при нормальному Т4.
- ▶ Маніфестний — гіперсекреція ТТГ, при зниженому рівні Т4, клінічні прояви.
- ▶ Компенсований
- ▶ Декомпенсований.
- ▶ Важкого перебігу (ускладнений). Наявні тяжкі ускладнення, такі як кретинізм, серцева недостатність, випіт і серозні порожнини, вторинна аденома гіпофіза. Як правило, це занедбані, не діагностовані вчасно випадки, що без втручання спеціаліста закінчуються мікседематозною комою.

Діагностика

- ▶ Нормальна концентрація в крові:

T3 - 1,77-2,93 нМ/л;

T4 - 62-141 М/л;

ТТГ: у віці 21-54 р. - 0,4-4,2 мЕД/л;

55-87 р. - 0,5-8,9 мЕД/л.

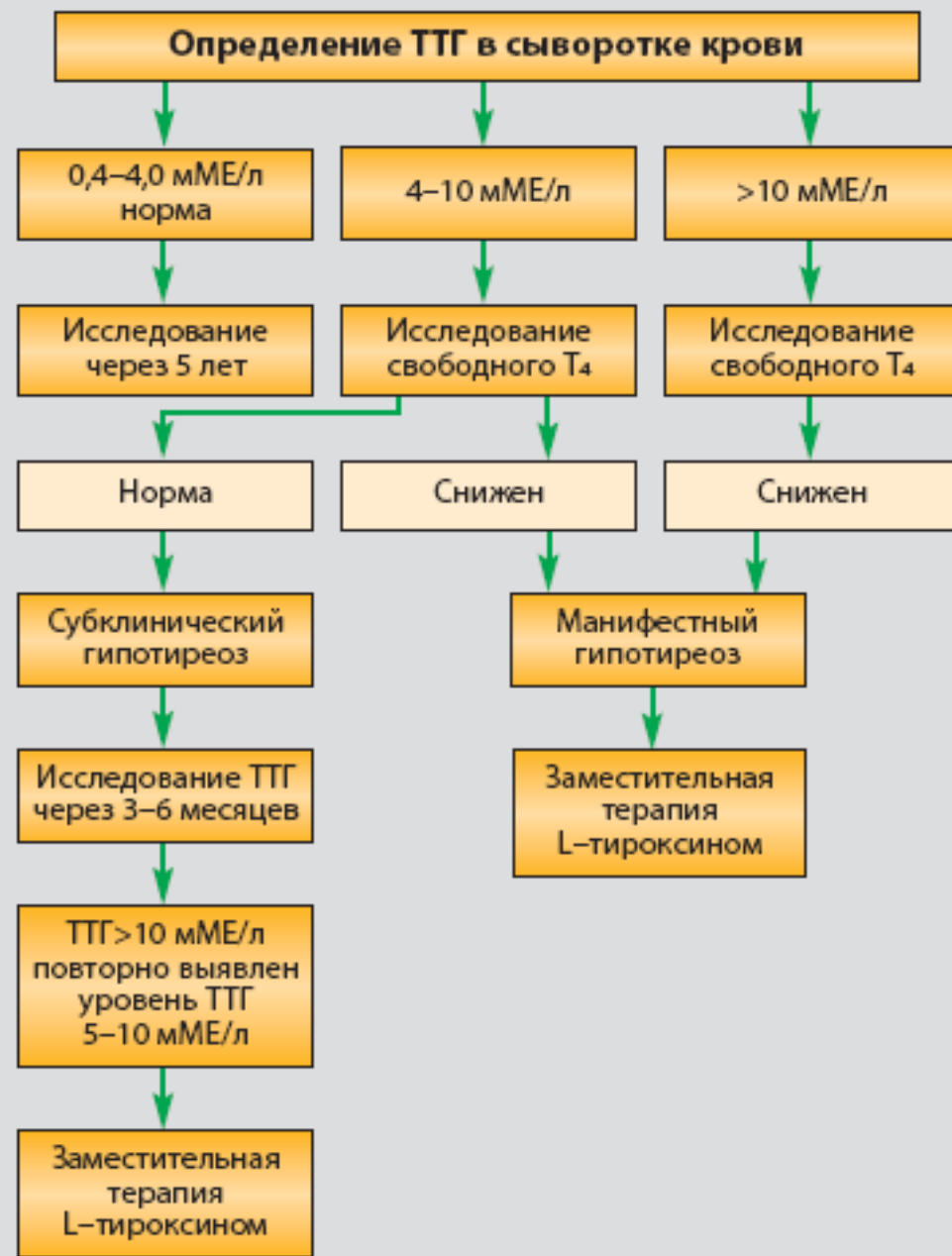


Рис. 1. Алгоритм диагностики гипотиреоза у взрослых

Лікування

Замісна гормонотерапія (L-тироксин, еутирокс):

Тироксин приймається щоденно (без будь-яких перерв) вранці натще за 30-40 хвилин до сніданку. Таблетка запивається водою. Її ні в якому разі не можна ковтати зі слиною або просто запивати будь-якими іншими напоями. До початку прийому їжі може пройти більше часу, головне – не менше. Доза тироксині однакова не у всіх пацієнтів — вона підбирається індивідуально. Жінки зазвичай отримують 75 -125 мкг тироксину, чоловіки — 100–150 мкг. Основним параметром, що буде свідчити про правильність прийому препарату, є рівень ТТГ в крові – він повинен підтримуватись в межах нормальних значень.

Вроджений гіпотиреоз

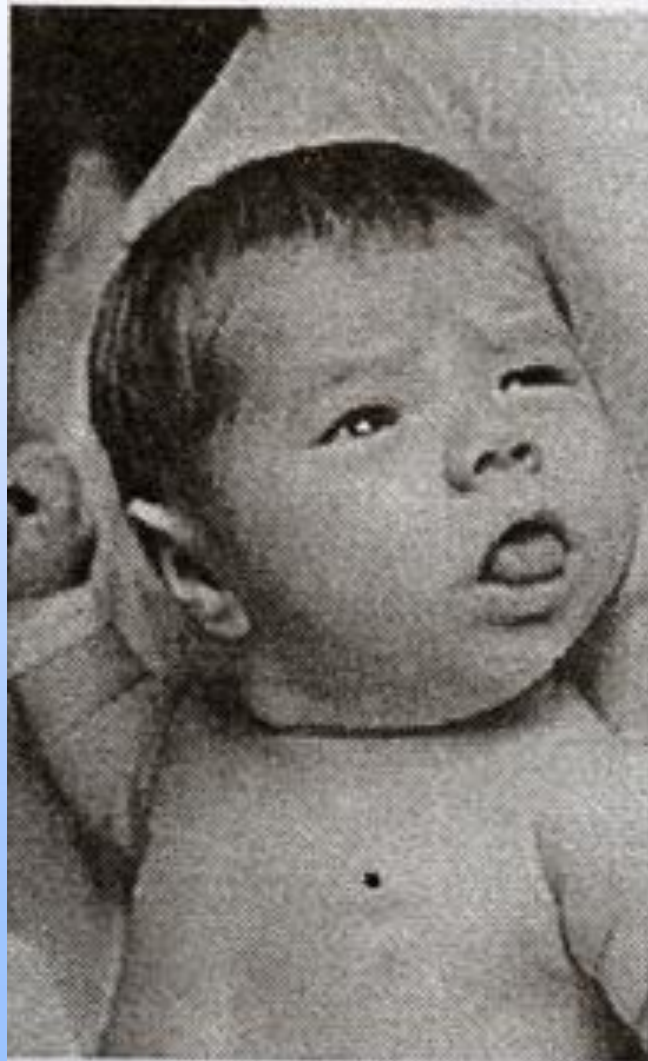


До та після 6 міс. лікування
гіпотиреозу



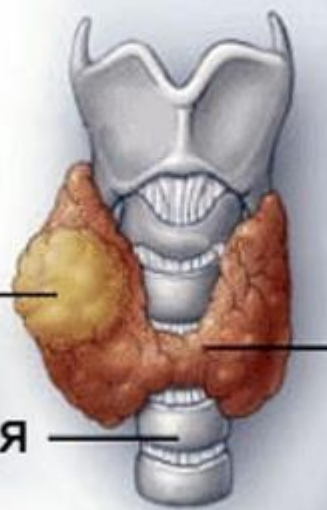
Вроджений гіпотиреоз.

Дитині 2 роки, зріст 67 см, вага 7кг 330г.



Узел

Трахея



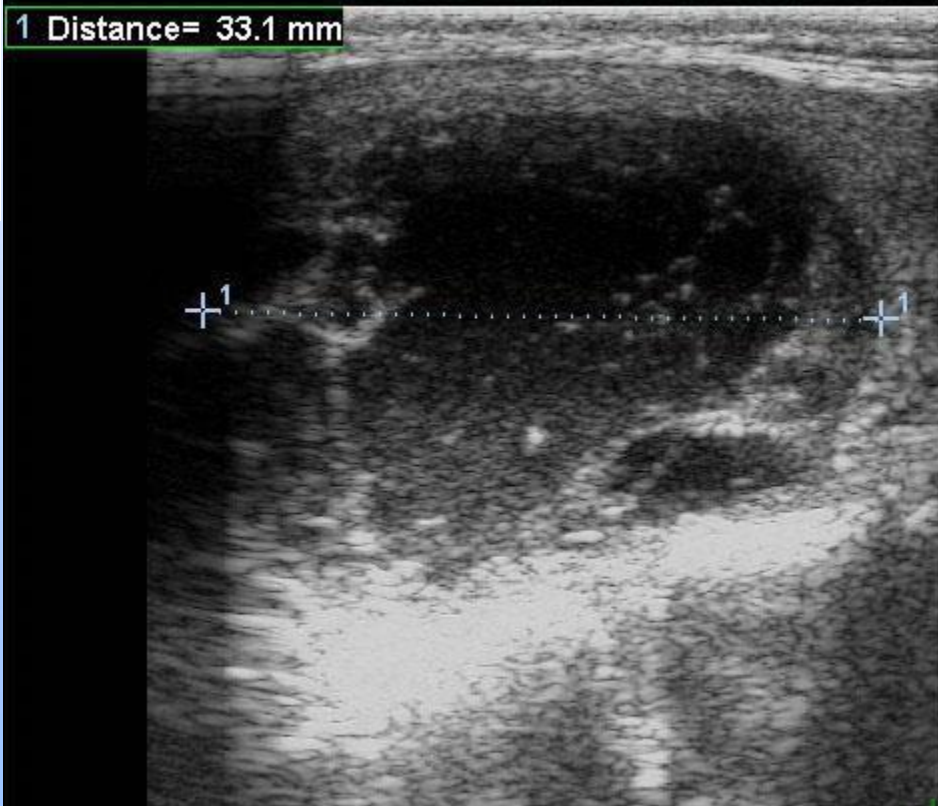
Щитовидная железа

Хрящ, образующий кадык

трахея

ID: Carotid 10L 5:35:53 13-Apr-06

1 Distance= 33.1 mm



2D 4 cm
23 f/s
f: 10.0 MHz
DR: 70 dB
R: 4.0 G: 58

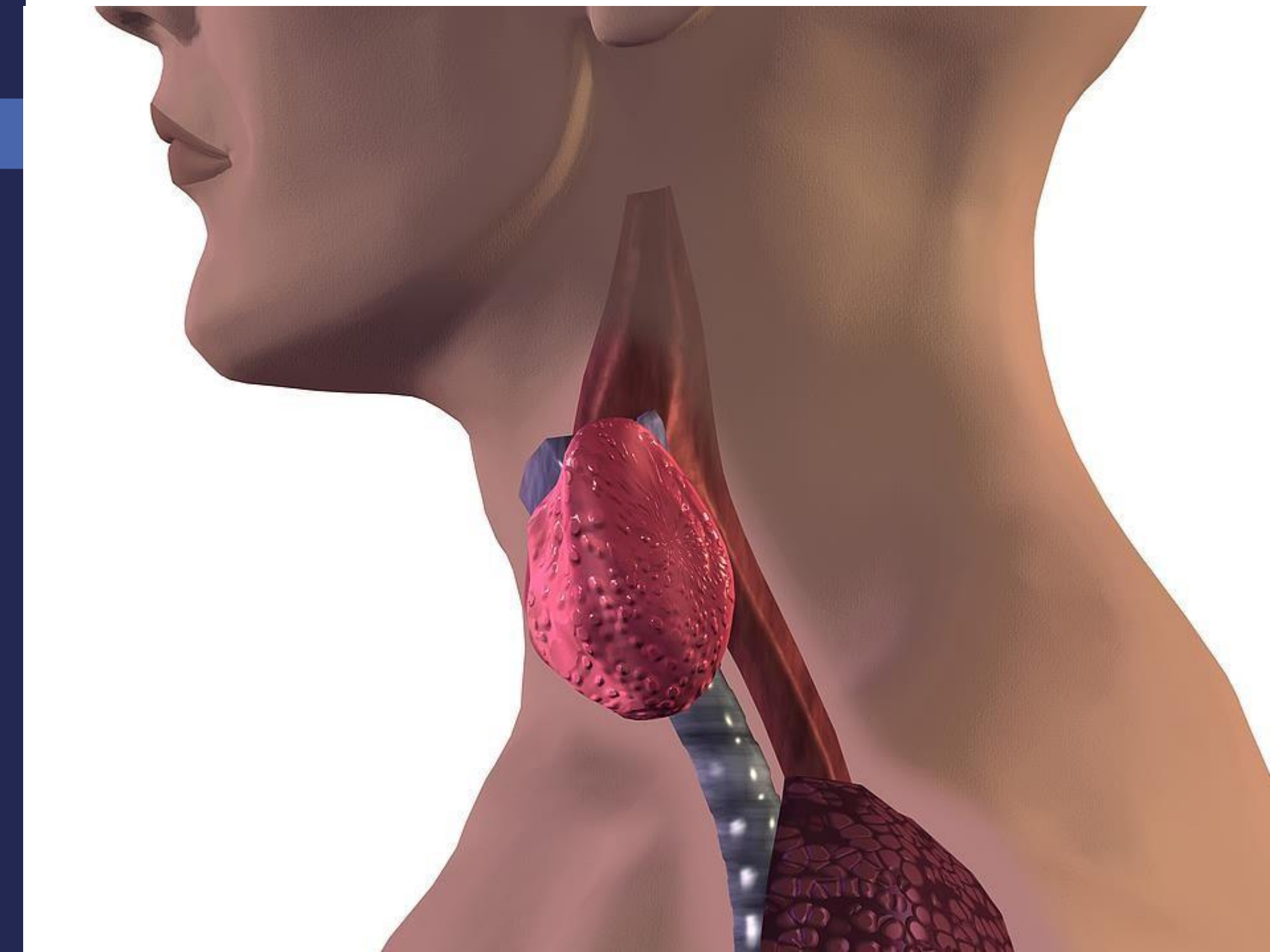
P: -2dB
TIs: 1.0
MI: 1.0


Симптомы гипотиреоза



Таблица 1. Классификация зоба (ВОЗ, 2001)

Степень	Характеристика
0	Зоба нет (объем доли не превышает объема дистальной фаланги большого пальца обследуемого)
I	Зоб пальпируется, но не виден при нормальном положении шеи (отсутствует видимое увеличение щитовидной железы)
II	Зоб четко виден при нормальном положении шеи





Перелік
питань для
підготовки
до
практичних
занять

- ▶ Визначення - «зоб». Поняття про простий нетоксичний та вузлові форми зоба.
- ▶ Йодна профілактика: масова, групова, індивідуальна
- ▶ Етіологія, патогенез, клінічні прояви дифузного токсичного зоба, тиреотоксична та ендокринна офтальмопатія.
- ▶ Медикаментозне, хірургічне лікування токсичного зоба, використання ¹³¹йоду з лікувальною метою.
- ▶ Гіпотиреоз, етіологія, патогенез та клінічні ознаки. Обґрунтування діагнозу.

Список рекомендованої літератури

- ▶ Ендокринологія : підручник для студентів вищих мед. навч. закл. / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин, Ю. І. Комісаренко та ін. – Вид. 4-те, оновлене та доповнене. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 456 с.
- ▶ Diabetic foot disease: From the evaluation of the “foot at risk” to the novel diabetic ulcer treatment modalities / Noha Amin, John Doupis // World J. Diabetes. – 2016. – № 7 (7). – P. 153–164. – DOI: 10.4239/wjd.v7.i7.153.
- ▶ Diabetes Technology: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020 / American Diabetes Association // Diabetes Care. – 2020, Jan. – № 43 (Supplement 1). – P. 77–88.
- ▶ IDF Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot – 2017 / International Diabetes Federation. – 2017. – P. 70.
- ▶ Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons / Paolo Pozzilli, Silvia Pieralice // Endocrinol Metab (Seoul). – 2018. – Vol. 33 (2). – P. 147–159.

Навчальне видання

Мелеховець Оксана Костянтинівна

Ендокринологія

Конспект лекцій

для студентів спеціальності 222 «*Медицина*»
та лікарів-інтернів і клінічних ординаторів
денної форми навчання

Відповідальний за випуск В. Ф. Орловський
Редактор О. К. Мелеховець
Комп'ютерне верстання І. Форкерт

Формат 60×84/16. Ум. друк. арк. 19,76. Обл.-вид. арк. 18,74.

Видавець і виготовлювач
Сумський державний університет,
вул. Римського-Корсакова, 2, Суми, 40007
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 3062 від 17.12.2007.