

# № 1 (20) / 2025

# ЕндoPractice

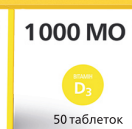
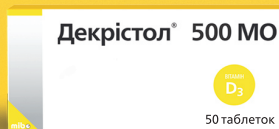
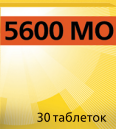
Освітньо-практичний журнал

- Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування генетичних розладів транспорту, метаболізму та дії тиреоїдних гормонів (2024)
- Фізіологія вітаміну D: фокус на профілактиці хвороб
- Вегетаріанська й веганська дієти: переваги та недоліки

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D  
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

## D<sub>3</sub> Декрістол®

ДОСЯГНИ  
ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ  
ВІТАМІНУ D



## ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20 000 MO

Certificate of Free Sale Dekristol® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р., 2000 MO – 14 серпня 2017 р., 4000 MO – 4 грудня 2017 р., 5600 MO – 14 серпня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® краплі. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D3. Показання: Профілактика алергічного риніту у неважких, сезонних та нерезистентних дітей. Профілактика дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей з виваленими факторами ризику. Лікування дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей. Як доповнення до специфічної терапії остеопору у пацієнта з дефіцитом вітаміну D або з ризиком недостатності вітаміну D. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія відпуску: За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/20117/01/01, наказ МОЗ України № 1286, 17.07.2023.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Круглі, білі, овальні таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкової форми]) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D3. Показання: Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виваленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопору у дорослих. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія відпуску: Без рецепту. Інструкція – 23.09.2021. Категорія відпуску: Без рецепту. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

**mib**  
Company of the Dermapharm Group

Виробник: **mibe GmbH Arzneimittel**, Німеччина  
Представник в Україні: ТОВ «МБЕ Україна»  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36  
[www.dekristol.com.ua](http://www.dekristol.com.ua)

\*Згідно даних системи «Pharmiglobe Plus Sale Out» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед різних лікарських засобів АТС 5 рівня А11С C05 колекальциферол та дитячий добавок (джерело моніторингу та вітамінотолічних речовин) за підсумками 2024 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзняті від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.  
Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

# ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

## КАЛЕНДАР\* ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА – 2025:

- 18-22 лютого
- 8-12 квітня
- 3-7 червня
- 9-13 вересня
- 28 жовтня-1 листопада

м. Київ  
м. Ужгород  
локація уточнюється  
м. Львів  
локація уточнюється

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація ендокринологів

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

### НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,

президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,

доктор медичних наук, віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

### ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

### ФОРМАТ:

Інтерактивні лекції,  
майстер-класи, розбір  
клінічних випадків, дискусії

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

Ендокринологи,  
терапевти, хірурги,  
лікарі загальної практики

# EndoSchool

# 2025

044 33 77 951

[www.lavconsult.com.ua](http://www.lavconsult.com.ua)

[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)

[www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)

[endoschool.ukr.net](http://endoschool.ukr.net)

\* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками в залі)

Онлайн-формат (проведення на [www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)) – дати можуть бути відредаговані

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ  
ТАКОЖ ЗАПЛАНОВАНО ПРОВЕДЕННЯ ШКІЛ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ДЛЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ  
УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ

# EndoTime

## за філіжанкою кави

# Міждисциплінарні дискусії в прямому ефірі

- Свіжі кейси
- Корисні інсайди
- Сучасні інструменти
- Дієві рекомендації



Участь безкоштовна

Реєстрація на

[www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)



**Засновники:** Асоціація ендокринологів України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

## ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.Д. Тронько  
(академік НАМН України,  
член-кореспондент НАН України,  
доктор медичних наук,  
професор)

## РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Ю.Б. Бельчіна (м. Київ)  
Ю.В. Булдігіна (м. Київ)  
Н.М. Жердьова (м. Київ)  
А.М. Кваченюк (м. Київ)  
О.П. Кіхтяк (м. Львів)  
І.М. Кондрацька (м. Київ)  
Л.А. Луценко (м. Київ)

В.А. Лучицький (м. Київ)  
Л.А. Міщенко (м. Київ)  
В.Л. Орленко (м. Київ)  
М.М. Орос (м. Ужгород)  
В.В. Попова (м. Київ)  
Л.К. Соколова (м. Київ)  
Н.А. Спринчук (м. Київ)  
А.М. Урбанович (м. Львів)

## ДИЗАЙН:

Рекламна агенція **DoctorStar**  
[www.doctorstar.com.ua](http://www.doctorstar.com.ua)

ДРУК: ТОВ "Вістка", вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 14.02.2025 р.  
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік





**Абу Алі Ібн Сіна, латинізоване ім'я – Авіценна (980-1037 рр.)** – науковець,

філософ, лікар, фармацевт, музикант, який жив у IV ст. ісламської ери, в епоху розквіту знань і наук при династії Абасидів.

Авіценна пов'язував цукровий діабет з патологією нирок, які не здатні утримувати вологу в організмі.

У своєму енциклопедичному творі «Канон лікарської науки» (1024 р.) він назвав діабет «поганою хворобою». Серед інших проявів та ускладнень діабету Авіценна одним з перших звернув увагу на діабетичну гангрену й інші ураження стоп.

Для лікування діабету науковець широко застосовував суміші рослин, зокрема наголошував на цілющих властивостях земляної груші – топінамбура.

Авіценна запропонував перші описи відмінностей між цукровим і нецукровим діабетом. Він розробив схему лікування діабету, основними елементами якої були дієтотерапія, застосування рослинних засобів (зокрема, цукрознижувальний ефект люпину й насіння гуньби) та фізичні вправи.

Варто зазначити, що принципи дієтотерапії цукрового діабету, викладені Авіценною, зберігають своє значення й у наш час.

## У номері:

### ЕНДОРЕVIEW

- 5 Субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом
- 14 Фізіологія вітаміну: фокус на профілактиці хвороб
- 31 Синдром полікістозних яєчників: останні дослідження та методи лікування

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 10 Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування генетичних розладів транспорту, метаболізму та дії тиреоїдних гормонів (2024). Частина 2

### ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 20 Епідеміологія, скринінг і спільне лікування цукрового діабету 2-го типу та стеатотичної хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією: хибні твердження vs факти

### ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 28 Зв'язок між цукровим діабетом і певними видами раку. Частина 3

### ПРАКТИЧНА ДІЄТОЛОГІЯ

- 39 Вегетаріанська й веганська дієти: переваги та недоліки



# СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Субклінічний гіпотиреоз (СГіпо) являє собою початкову стадію дефіциту тиреоїдних гормонів, за якої рівень вільного тироксину (вТ4) перебуває на нижній межі нормального референтного діапазону, а рівень тиреотропного гормону (ТТГ) перевищує межі норми. СГіпо розвивається в 4-20% дорослого населення й частіше трапляється в країнах із достатнім споживанням йоду. Близько 75% пацієнтів мають легку форму захворювання з умістом ТТГ у межах 4,5-6,9 мМО/л. У таких пацієнтів СГіпо може бути зворотним і не потребувати лікування в безсимптомних осіб без серцево-судинних чинників ризику та в невагітних жінок. Приблизно у 20% дорослих пацієнтів із СГіпо відзначається помірний дефіцит тиреоїдних гормонів, що характеризується рівнем ТТГ у межах 7,0-9,9 мМО/л, і лише 5% пацієнтів мають тяжку форму дисфункції зі значенням ТТГ  $\geq 10$  мМО/л. Помірний і тяжкий СГіпо асоціюються з підвищеним ризиком прогресування до маніфестного захворювання.

Своєю чергою, метаболічний синдром (МС) характеризується сукупністю серцево-судинних чинників ризику, серед яких абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія, підвищений рівень тригліцеридів, знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, інсулінорезистентність (ІР) або порушена толерантність до глюкози. МС часто супроводжується протромботичним і прозапальним станами.

## ЗВ'ЯЗОК МІЖ СГіпо ТА МС



Тиреоїдні гормони регулюють споживання їжі шляхом впливу на апетит і термогенез, а також беруть участь у метаболізмі глюкози, ліпідів і адипогенезі. Опубліковано низку досліджень і метааналізів, які оцінюють зв'язок між СГіпо, МС та ожирінням, однак їхні результати є суперечливими. Зокрема, масштабний метааналіз (n=79 727) виявив значне зростання ризику МС у пацієнтів із СГіпо (відношення шансів 1,28; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,19-1,39;  $p < 0,00001$ ), але інший нещодавній метааналіз не отримав переконливих доказів взаємозв'язку між маніфестним гіпотиреозом або СГіпо та МС.

## ЗВ'ЯЗОК МІЖ СГіпо ТА ЧАСТОТОЮ РОЗВИТКУ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ



Регулюючи продукцію інсуліну й засвоєння глюкози в печінці, скелетних м'язах і жировій тканині,

тиреоїдні гормони модулюють функцію  $\beta$ -клітин підшлункової залози. ІР у разі гіпотиреозу спричинена зниженими транспортуванням та утилізацією глюкози в периферичних тканинах. Гіпотиреоз також характеризується порушенням усмоктування глюкози, зниженими глікогеногенезом і глікогенолізмом у печінці. Проспективні дослідження свідчать, що в пацієнтів з маніфестним гіпотиреозом підвищується ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (відношення ризиків (ВР) 1,26; 95% ДІ 1,05-1,52), проте дані щодо зв'язку між СГіпо та ЦД 2-го типу є суперечливими.

## ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОЖИРІННЯМ І СГіпо



Останніми роками спостерігається зростання поширеності МС та ожиріння. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (2022), >60% населення Європи має надлишкову вагу або ожиріння, а відповідно до Національного дослідження здоров'я та харчування США (NHANES) 53,13% американців мають абдомінальне ожиріння. У період між 2001-2002 і 2017-2018 рр. поширеність ожиріння зросла для обох статей: із 33,09 до 41,36% для жінок і з 26,88 до 42,43% для чоловіків. Також зросла поширеність тяжкого ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>).

Порівняно з підшкірною жировою тканиною вісцеральна жирова тканина має нижчу ангіогенну здатність. Недостатня оксигенація адипоцитів, гіпоксія та посилений окисний стрес спричиняють

фіброз і запалення жирової тканини, що асоціюється з високим кардіометаболічним ризиком.

Гіпотиреоз і ожиріння є тісно пов'язаними станами, оскільки гіпотиреоз супроводжується зниженням термогенезу та рівня енергетичних витрат у стані спокою. В осіб з ожирінням спостерігається підвищена поширеність СГіпо. Згідно з нещодавнім метааналізом сукупна поширеність СГіпо серед пацієнтів з ожирінням становить 14,6% (95% ДІ 9,2-20,9%).

Дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) може спричинити зміни маси тіла, і раніше дефіцит тиреоїдних гормонів вважався основною причиною ожиріння. Для визначення можливої причини надмірної ваги або відсутності зниження маси тіла за гіпокалорійної дієти досі рутинно оцінюють функцію ЩЗ, однак гіпотиреоз асоціюється лише з незначним збільшенням ваги, яке переважно зумовлене змінами у складі тіла. Крім того, лікування гіпотиреозу сприяє лише помірному зниженню маси тіла (на <10%), що підтверджує: тяжке ожиріння зазвичай не є вторинним наслідком гіпотиреозу.

### ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОЖИРІННЯМ І ФУНКЦІЄЮ ЩЗ



Навіть у еутиреоїдних осіб ожиріння пов'язане зі змінами показників функції ЩЗ. Зокрема, рівні ТТГ корелюють з ІМТ і часто вищі в людей з ожирінням, аніж у контрольній групі з нормальною масою тіла. Лептин контролює експресію тиреотропін-рилізінг-гормону в паравентрикулярному ядрі й аркуатному ядрі, він є ключовим нейроендокринним регулятором гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі. Гіперлептинемія, зумовлена надмірною масою тіла, активує гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдну вісь, посилюючи секрецію ТТГ (рис. 1). Численні дослідження продемонстрували негативну кореляцію між вТ4 й ІМТ, а також позитивну кореляцію між ТТГ та ІМТ. Раніше вважалося, що підвищення рівнів ТТГ і трийодтироніну (Т3), яке спостерігається в осіб з ожирінням, є фізіологічним механізмом підвищення енергетичних витрат для протидії набирання ваги. Проте жодного зв'язку між рівнями ТТГ і Т3 й енергетичними витратами в еутиреоїдних осіб з ожирінням виявлено не було.

Нещодавні дослідження дали змогу припустити, що ожиріння впливає на функцію ЩЗ і спричиняє гіпертиреотропінемію, а зміни рівнів тиреоїдних гормонів є наслідком збільшення маси тіла, а не її причиною. Виявлено, що збільшення рівня ТТГ на 1 мМО/л пов'язане з набиранням ваги на 0,6 кг у жінок і 0,7 кг у чоловіків; це свідчить про те, що незначне підвищення рівня ТТГ може бути радше вторинним ефектом, а не основною причиною ожиріння.

Оскільки секреція лептину адипоцитами стимулюється зв'язуванням ТТГ з його рецепторами, між рівнями ТТГ та лептину існує позитивний зворотний зв'язок. Окрім того, лептин регулює активність дейодинази в адипоцитах, що стимулює внутрішньоклітинний синтез Т3, хоча місцевий вплив Т3 може бути порушений через зміни експресії рецепторів тиреоїдних гормонів на адипоцитах (рис. 1). Продемонстровано, що пацієнти з ожирінням мають вищі рівні циркулювального ТТГ і вТ3 порівняно з контрольною групою, а після зменшення ІМТ на 33% ці зміни виявилися зворотними. Отже, адипоцити відіграють важливу роль у регуляції рівнів ТТГ і тиреоїдних гормонів, а ожиріння може спричинити розвиток центральної та периферичної резистентності до гормонів ЩЗ, що проявляється підвищеними рівнями ТТГ і вТ3 у плазмі крові, проте ці зміни можуть бути зворотними за умови зниження ваги.

### ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОЖИРІННЯМ І АВТОІМУННИМИ ХВОРОБАМИ ЩЗ



Дослідження свідчать, що антитіла до тиреопероксидази (АТПО) частіше трапляються в пацієнтів з ожирінням, а рівень лептину може асоціюватися з тиреоїдитом Хашімото незалежно від антропометричних параметрів. У метааналізі 14 досліджень було зафіксовано причинно-наслідковий зв'язок між ожирінням і СГіпо. В осіб з ожирінням ризик СГіпо й тиреоїдиту Хашімото був підвищеним (ВР 1,70; 95% ДІ 1,42-2,03;  $p < 0,001$  та ВР 1,91; 95% ДІ 1,10-3,32;  $p = 0,022$  відповідно). Це доводить той факт, що надмірна маса тіла є чинником ризику для СГіпо та тиреоїдиту Хашімото.

За даними популяційного крос-секційного дослідження ( $n = 12\,531$ ), за наявності АТПО та/або антитіл до тиреоглобуліну ймовірність виявлення високого ТТГ була у 2,201 раза більшою в групі з ожирінням і в 1,857 раза більшою в групі з надлишковою масою тіла порівняно з групою без антитиреоїдних антитіл. При стратифікації лише за ІМТ відмінностей за поширеністю гіпертиреотропінемії зафіксовано не було.

### ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА МОРФОЛОГІЮ ЩЗ



Навіть за відсутності дисфункції ЩЗ чи автоімунних процесів у ній постійне запалення, пов'язане з ожирінням, може впливати на морфологію залози. У пацієнтів із морбідним ожирінням спостерігаються значні зміни, які можна виявити за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД), зокрема збільшений об'єм і гіпоехогенна структура ЩЗ. Ці зміни є зворотними після зниження ваги за допомогою

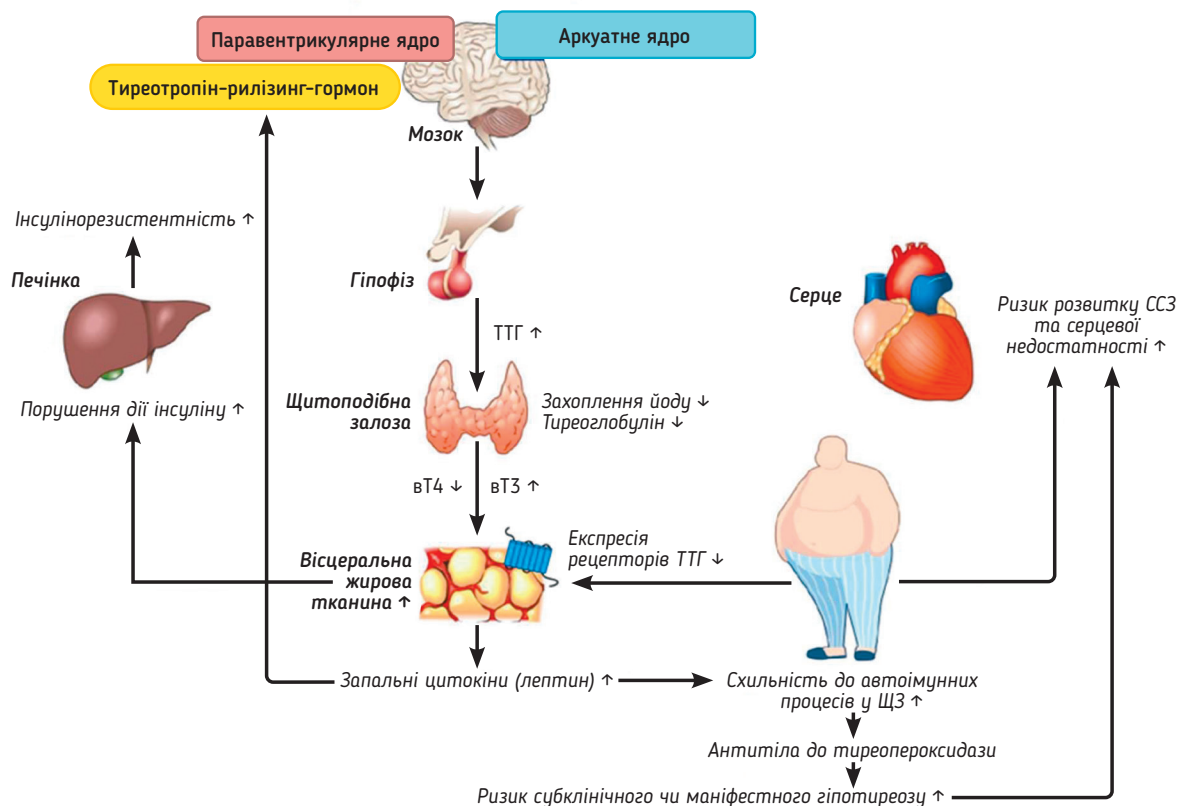


Рис. 1. Механізми, які лежать в основі взаємозв'язків між ожирінням, МС і СГіпо

баріатричної хірургії. Вказані анатомічні зміни можуть бути пов'язані з індукованою адипокінами вазодилатацією та підвищеною проникністю кровоносних судин ЩЗ. В осіб з ожирінням відзначається також більша ймовірність розвитку вузлів ЩЗ. За підозри на вузол ЩЗ у пацієнтів з ожирінням доцільне проведення УЗД, оскільки пальпація шиї в таких осіб утруднена.

## ДІАГНОСТИКА СГіпо В ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

Оскільки симптоми СГіпо можуть бути схожими на симптоми ожиріння, а ожиріння здатне змінювати морфологію та функцію ЩЗ, діагностика СГіпо може бути складною. Крім того, деякі препарати, які часто застосовуються при ожирінні та МС (пероральні гіпоглікемічні засоби, ліраглутид), здатні впливати на рівень ТТГ у сироватці крові.

Згідно з європейськими настановами функція ЩЗ має визначатися в усіх пацієнтів з ожирінням. Окрім того, для всіх пацієнтів з екстремальним ожирінням перед баріатричною хірургією рекомендується скринінгове визначення ТТГ. Також слід визначати рівень вТ4 за підозри на первинний гіпотиреоз або за підвищення рівня ТТГ. Оскільки перетворення Т4 на Т3 може інгібувати низка екстратиреоїдних факторів (включно з харчовим статусом і системним запаленням),

інтерпретація рівнів вТ3 у сироватці крові може бути складною.

Профіль антитіл до ЩЗ є корисним для діагностики аутоімунного гіпотиреозу та виявлення пацієнтів з підвищеним ризиком маніфестного гіпотиреозу. Отже, визначення АТПО рекомендовано пацієнтам з ожирінням і підвищеним рівнем ТТГ. Рекомендація щодо визначення антитіл до тиреоглобуліну, особливо в контексті ожиріння, наразі є слабкою.

Існують різні думки щодо можливості підвищення захворюваності на диференційований рак ЩЗ у пацієнтів з ожирінням або ІР. Згідно з нещодавнім метааналізом пацієнтам з ожирінням властивий вищий ризик раку ЩЗ: кожне збільшення ІМТ на 5 кг/м<sup>2</sup> асоціювалося зі зростанням ризику цього раку на 30%.

Незалежно від функції ЩЗ клінічні настанови рекомендують уникати використання рутинного УЗД ЩЗ у пацієнтів з ожирінням. Попри високий ризик утворення вузлів ЩЗ у цього контингенту систематичне УЗД ЩЗ вважається непотрібним і дорогим.

## ЛІКУВАННЯ СГіпо В ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ

У минулому препарати тиреоїдних гормонів широко використовували для лікування ожиріння, але таке призначення є неправильним. Більше того, в разі призначення еутиреоїдним пацієнтам



із ожирінням ці засоби можуть зумовити несприятливі побічні ефекти через ятрогенний тиреотоксикоз. Після лікування левотироксином зниження ваги є малоймовірним, а в пацієнтів з ожирінням, які вже перебувають у групі ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), ятрогенний надлишок гормонів ЩЗ може прискорити розвиток аритмії, серцевої недостатності чи ішемічних подій. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства ендокринологів і Американської тиреоїдної асоціації пацієнти з ожирінням і підвищеним ТТГ за нормального вТ4 не мають отримувати левотироксин для зниження ваги.

Натомість лікування левотироксином слід розпочати тоді, коли в пацієнтів з ожирінням, особливо в молодих осіб і жінок репродуктивного віку, діагностується СГіпо, асоційований з аутоімунним процесом, або за наявності інших причин первинного гіпотиреозу (попереднє лікування гіпертиреозу радіоактивним йодом, часткова тиреоїдектомія або анамнез деструктивного тиреоїдиту). Пероральна монотерапія левотироксином є ефективним методом лікування тяжкого СГіпо та маніфестного гіпотиреозу (рис. 2). Крім того, для зменшення ризику аутоімунного гіпотиреозу в пацієнтів з ожирінням можуть бути доцільними зниження споживання тваринних жирів і білків, середземноморська дієта.

Деякі науковці вважають, що дози левотироксину для пацієнтів з ожирінням і гіпотиреозом мають бути вищими, ніж для осіб з нормальною вагою. Однак, за результатами великого когортного дослідження, корегована за вагою доза левотироксину зменшується зі збільшенням ІМТ, тому для підбору дози доцільно оцінювати безжирову масу тіла. Для розрахунку належної початкової дози левотироксину варто спиратися на показник 0,91 мг/кг/добу.

Для запобігання негативним наслідкам надмірного лікування цільове значення ТТГ у разі замісної терапії має бути скореговано за віком, а адекватність доз левотироксину слід регулярно оцінювати, особливо в пацієнтів похилого віку. За даними нещодавнього дослідження, доза, потрібна для досягнення еутиреозу, становила 1,76 мкг/кг для пацієнтів з ІМТ <25 кг/м<sup>2</sup>, 1,47 мкг/кг для осіб з ІМТ 26-30 кг/м<sup>2</sup>, 1,42 мкг/кг для осіб з ІМТ 31-35 кг/м<sup>2</sup>, 1,27 мкг/кг для осіб з ІМТ 35-40 кг/м<sup>2</sup> та 1,28 мкг/кг для осіб з ІМТ >40 кг/м<sup>2</sup>.

## НЕБАЖАНІ НАСЛІДКИ ПОЄДНАННЯ СГіпо ТА МС



Пацієнтам із маніфестним гіпотиреозом і СГіпо властивий підвищений ризик розвитку ССЗ. В осіб із СГіпо відзначаються порушення релаксації

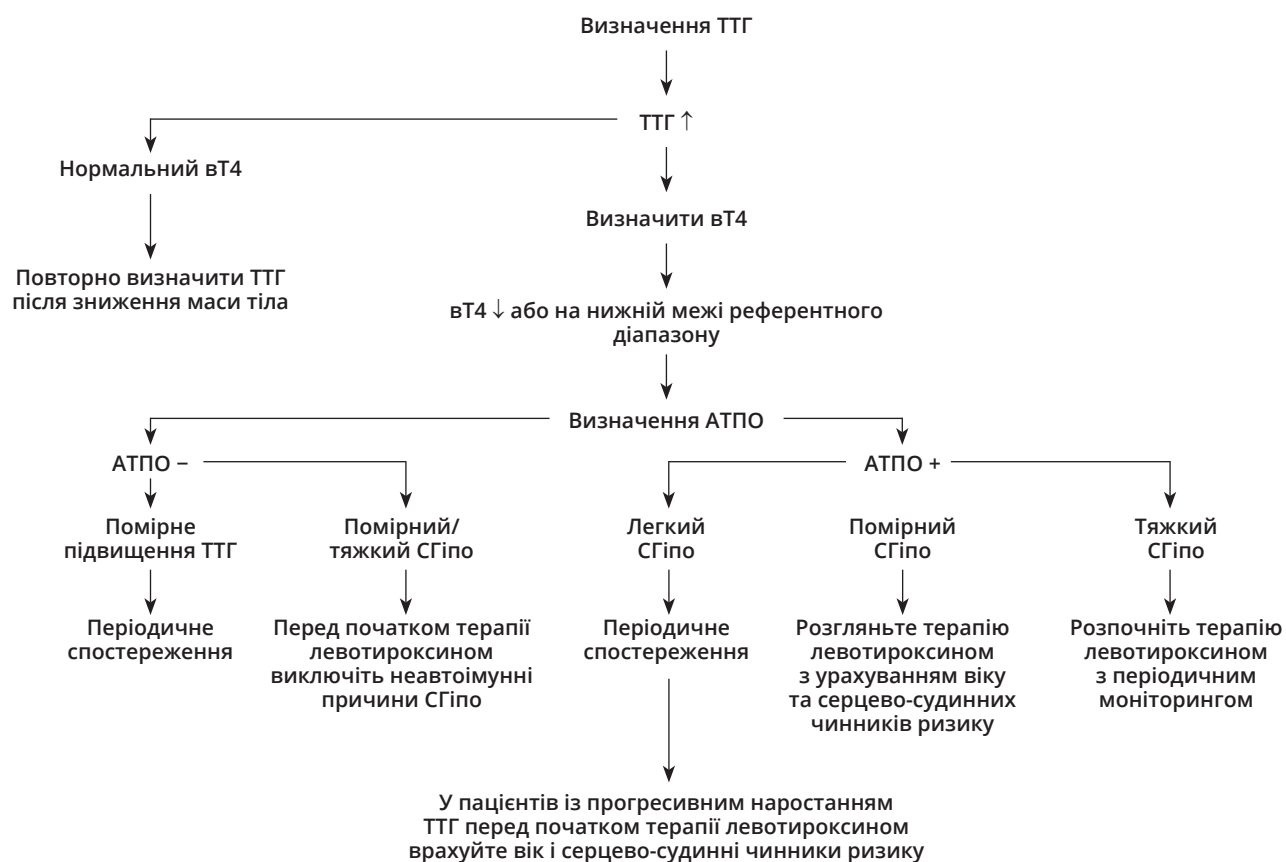


Рис. 2. Алгоритм діагностики та лікування СГіпо в пацієнтів з ожирінням і МС

судин, збільшена жорсткість артерій, артеріальна гіпертензія й ендотеліальна дисфункція. В осіб з помірно тяжким СГіпо, зокрема в пацієнтів з ІР, можуть виникати й метаболічні зміни. За даними Thyroid Studies Collaboration (>75 000 осіб), уміст ТТГ  $\geq 10$  мМО/л асоціювався з підвищеним ризиком серцевої недостатності, коронарних подій і смертності від ішемічної хвороби серця порівняно з нормальним умістом ТТГ. Крім того, підвищений ризик фатального інсульту та смерті від ішемічної хвороби серця був пов'язаний з концентрацією ТТГ у межах 7,0-9,9 мМО/л. Загалом що тяжчим є СГіпо, то вищим є серцево-судинний ризик, що зумовлює потребу в лікуванні помірного та тяжкого СГіпо (ТТГ – 7-10 мМО/л і  $>10$  мМО/л). Для пацієнтів віком  $>70$  років із легким СГіпо (ТТГ – 4,5-6,9 мМО/л) може бути доцільним ретельне спостереження.

У масштабному метааналізі (n=951 083) було виявлено кореляцію між МС і підвищеним ризиком ССЗ (ВР 2,35; 95% ДІ 2,02-2,73), смертності від ССЗ (ВР 2,40; 95% ДІ 1,87-3,08), загальної смертності (ВР 1,58; 95% ДІ 1,39-1,78), інфаркту міокарда (ВР 1,99; 95% ДІ 1,61-2,46) та інсульту (ВР 2,27; 95% ДІ 1,80-2,85). Особам, які не мали ЦД, але мали МС, теж був властивий підвищений серцево-судинний ризик.

В осіб із гіпотиреозом можуть спостерігатися зміни метаболізму ліпідів з накопиченням ліпоксинів і розвитком ІР, що спричиняє розвиток неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Окрім того, кілька генів, експресія котрих змінюється при НАЖХП, також регулюються гормонами ЩЗ.

Утім, дані щодо зв'язку між СГіпо та НАЖХП є суперечливими. Деякі автори вказують на позитивну асоціацію рівнів ТТГ і ВТЗ із ризиком стеатозу печінки в пацієнтів із морбідним ожирінням і користь низьких доз левотироксину для зменшення вмісту жиру в печінці навіть у еутиреоїдних пацієнтів із НАЖХП.

Продемонстровано також зв'язок між ожирінням і підвищеним ризиком розвитку або прогресування хронічної хвороби нирок. У разі ниркової недостатності СГіпо асоціюється з вищою смертністю порівняно з еутиреоїдними пацієнтами.

## ПОДАЛЬШІ ДОСЛІДЖЕННЯ



Існує потреба у вивченні механізму несприятливого впливу комбінації МС і СГіпо на ризик ССЗ, НАЖХП та ниркової недостатності. Доцільно також вивчити лікування помірного й легкого СГіпо в осіб молодого віку та вплив замісної терапії тиреоїдними гормонами на зниження серцево-судинного й метаболічного ризику в пацієнтів із СГіпо, ожирінням і МС. Для доведення потенційних переваг лікування левотироксином за помірного та легкого СГіпо в поєднанні з МС потрібно більше доказів із клінічних випробувань. Також треба встановити, які порогові значення ТТГ слід застосовувати в людей з ожирінням під час гормонозамісної терапії. Для зменшення ризиків із покращення якості життя та зменшення симптомів пацієнтів із СГіпо, МС чи ожирінням потрібно сформулювати індивідуальні дозування левотироксину з урахуванням віку.

## Література

Biondi B. Subclinical hypothyroidism in patients with obesity and metabolic syndrome: a narrative review. *Nutrients*. 2023; 16 (1): 87. doi: 10.3390/nu16010087.

## ВІД РЕДАКЦІЇ

Л-Тироксин Берлін-Хемі (виробник – «Берлін-Хемі АГ», Німеччина) є одним із препаратів левотироксину натрію з більш ніж 30-річним досвідом застосування в Україні. Лікарський засіб представлений у формі таблеток з ризикою для поділу на рівні дози в п'ятьох дозуваннях (50, 75, 100, 125 і 150 мкг) [1-4]. Завдяки особливій формі таблетки Snap-tab (глибока насічка з одного боку) її можна легко розділити, надавши пальцем зверху в перпендикулярному напрямку [1-4]. Таблетки Л-Тироксину Берлін-Хемі випускаються у фольгованому блістері, який забезпечує надійний захист від світла, вологи та кисню [5-7].

Нещодавно виробник змінив склад таблеток Л-Тироксину Берлін-Хемі в частині допоміжних речовин для того, щоб іще більше поліпшити стабільність діючої речовини протягом усього терміну придатності лікарського засобу. Діюча речовина – левотироксин натрію, його дозування та спосіб застосування залишаються без змін. Лікарські засоби Л-Тироксин 50/75/100/125/150 Берлін-Хемі зі зміненим складом будуть доступні з першого кварталу 2025 року. Нова рецептура таблеток Л-Тироксину Берлін-Хемі захищена патентом Європейського патентного відомства з терміном дії до 02.02.2038 [8]. Зміна складу допоміжних речовин забезпечила високу стабільність таблеток Л-Тироксину Берлін-Хемі в будь-якому кліматі [8]. У новій рецептурі препарату Л-Тироксин Берлін-Хемі немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування, а також компонентів тваринного походження [1-4, 9, 10]. Для того щоб візуально відрізнити препарат з новим складом від препарату з попереднім складом, було змінено упаковку та блістер.

Біоеквівалентність між попереднім і новим складами було продемонстровано дослідженнями з біодоступності. Однак у деяких пацієнтів усмоктування діючої речовини між цими складами може відрізнятись, тому згідно з вимогою регуляторних органів Європейського Союзу та Державного експертного центру МОЗ України рекомендовано ретельний моніторинг пацієнтів, які перейшли на новий склад таблеток Л-Тироксину Берлін-Хемі, щоб пересвідчитися, що індивідуальна добова доза залишається відповідною для пацієнта й не потребує корегування. Дослідження концентрації ТТГ через 4 тижні є достовірною підставою такого підтвердження.

Список літератури – в редакції.

# РЕКОМЕНДАЦІЇ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ТИРЕОЇДНОЇ АСОЦІАЦІЇ ЩОДО ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ГЕНЕТИЧНИХ РОЗЛАДІВ ТРАНСПОРТУ, МЕТАБОЛІЗМУ ТА ДІЇ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ (2024)

## Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

### ДЕФІЦИТ МОНОКАРБОКСИЛАТНОГО ТРАНСПОРТЕРА-8 (МКТ-8)

#### Вступ

Дефіцит МКТ-8 (синдром Аллана – Герндона – Дадлі) характеризується затримкою неврологічного розвитку різного ступеня, спричиненою мозковим гіпотиреозом, а також широким спектром клінічних наслідків, зумовлених тиреотоксикозом периферичних тканин унаслідок підвищеної концентрації трийодтироніну (Т3) у сироватці крові (табл. 1).

Осіб з дефіцитом МКТ-8 виявляють за допомогою прицільного секвенування гена *SLC16A2*, розміщеного на Х-хромосомі. Секвенування проводять вибраним пацієнтам (переважно чоловічої статі) з відповідними клінічними та біохімічними характеристиками; також застосовується секвенування екзому. Встановлення точного діагнозу дефіциту МКТ-8 потребує виявлення відомої патогенної мутації.

Лікування дефіциту МКТ-8 має бути спрямоване на збільшення впливу тиреоїдних гормонів на мозок, який перебуває в стані гіпотиреозу, та на усунення тиреотоксикозу периферичних тканин. Із цією метою застосовуються левотироксин (як монотерапія або в поєднанні з пропілтіоурацилом – ПТУ) й аналоги Т3 – дийодтиропропіонова кислота (ДЙТПК) і трийодтирооцтова кислота (ТЙТОК), однак жоден з наявних методів лікування не здатен повністю вилікувати пацієнтів з нейрокогнітивним фенотипом; такі хворі потребують підтримувальної/симптоматичної терапії.

#### Діагностика

- За підозри на дефіцит МКТ-8 рекомендовано провести повну клінічну оцінку для виявлення відомих клінічних фенотипів хвороби, а також фізикальне обстеження, включаючи неврологічні методи.

ТАБЛИЦЯ 1. Клінічні фенотипи та діагностичні обстеження при дефіциті МКТ-8

| Система          | Клінічні ознаки / фенотип                                                                                                                                                                             | Обстеження <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                               |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Зовнішній вигляд | Міопатичне обличчя, дистрофія                                                                                                                                                                         | Фотографії                                                                                                                                                                                                                                            |
| Нервова          | Значно сповільнений когнітивний і моторний розвиток; центральна гіпотонія (поганий контроль рухів голови); дистонія; спастичність (виникає пізніше); персистенція примітивних рефлексів; напади судом | <b>Нейропсихологічні тести</b> (шкала Бейлі для оцінювання розвитку немовлят і дітей; оцінювання моторної функції); МРТ (можна виявити гіпомієлінізацію); електроенцефалографія                                                                       |
| Ендокринна       | Ознаки тиреотоксикозу (посилене потовиділення, тахікардія, низька маса тіла)                                                                                                                          | <b>ТТГ, вТ4, вТ3, зТ3, вТ4/вТ3</b> (часто знижене); сироваткові маркери тиреоїдного статусу <sup>2</sup> : глобулін, що зв'язує статеві гормони (п/↑), креатинкіназа (п/↓), креатинін (п/↓), загальний холестерин (п/↓), аланінамінотрансфераза (п/↑) |
| Скелетна         | Сколіоз; сублюксація кульшового суглоба; остеопороз                                                                                                                                                   | Рентгенографія хребта та кульшового суглоба; двохенергетична рентгенографічна абсорбціометрія                                                                                                                                                         |
| Серцево-судинна  | Тахікардія, порушення провідності; систолічна гіпертензія                                                                                                                                             | <b>Електрокардіографія</b> ; телеметрія; моніторинг артеріального тиску                                                                                                                                                                               |
| Загалом          | Низька маса тіла; гастроєзофагальний рефлюкс; проблеми з годуванням; закрепи                                                                                                                          | <b>Нутриціологічна оцінка дієтологом; у немовлят і дітей – визначення маси тіла раз на 3 місяці</b>                                                                                                                                                   |

Примітки. <sup>1</sup> Ключові обстеження виділені жирним шрифтом. <sup>2</sup> Типові для дефіциту МКТ-8 зміни подані в дужках у форматі: ↑ – підвищення, ↓ – зниження, п – норма. МРТ – магнітно-резонансна томографія; ТТГ – тиреотропний гормон; Т3 – трийодтиронін; Т4 – тироксин; вТ4 – вільний Т4; вТ3 – вільний Т3; зТ3 – зворотний Т3; вТ4/вТ3 – відношення вТ4 до вТ3.



- ⊙ Також рекомендовано додаткові обстеження, зокрема визначення вільного Т3 (вТ3), вільного тироксину (вТ4), зворотного Т3 (зТ3) і тиреотропного гормону (ТТГ) з інтерпретацією результатів у контексті специфічних для конкретного віку референсних інтервалів.
- ⊙ Секвенування *SLC16A2* рекомендовано проводити в усіх пацієнтів чоловічої статі з такими великими критеріями, як типовий біохімічний профіль (нормальний або дещо підвищений ТТГ, низький або низький нормальний вТ4, підвищений вТ3, низький зТ3, підвищене співвідношення вТ3/вТ4 або Т3/зТ3) у поєднанні з глобальною затримкою розвитку та гіпомієлінацією на МРТ, клінічними ознаками порушень руху (дистонія, брадикінезія), стійкими примітивними рефлексами або сімейним анамнезом дефіциту МКТ-8.
- ⊙ Розглянути доцільність секвенування *SLC16A2* слід також у всіх пацієнтів з типовими результатами лабораторних досліджень (нормальний або дещо підвищений ТТГ, низький або низький нормальний Т4, підвищений Т3, низький зТ3, підвищене співвідношення вТ3/вТ4 або Т3/зТ3) та незначною затримкою розвитку чи поведінковими змінами.
- ⊙ Пренатальне секвенування *SLC16A2* (за допомогою біопсії ворсин хоріону або амніоцентезу) слід розглянути в разі вагітності плодом чоловічої статі за наявності сімейного анамнезу дефіциту МКТ-8 і ризику наявності мутантного алеля в плоді відповідно до генетичної сегрегації.

### Лікування

- ⊙ Постнатальна монотерапія левотироксином не рекомендована.
- ⊙ Рекомендовано лікування ТЙТОК або ДЙТПК.
- ⊙ Дозу ТЙТОК або ДЙТПК слід титрувати до цільових показників сироваткового Т3 у межах 1,4-2,5 нмоль/л з метою зменшення периферичного тиреотоксичного стану, якщо не виникають дозозалежні побічні ефекти. Вища доза ТЙТОК може зменшити вміст Т3 до нижньої межі або нижче меж норми для конкретного віку, маючи потенційно сприятливий вплив на нейророзвиток.
- ⊙ Усім пацієнтам рекомендовано довготривалу терапію ТЙТОК або ДЙТПК (якщо не виникають побічні ефекти або непереносимість).
- ⊙ Якщо аналоги тиреоїдних гормонів недоступні, слід розглянути застосування комбінації левотироксину та ПТУ.
- ⊙ Враховуючи рідкісні, але потенційно небезпечні та загрозливі для життя побічні ефекти ПТУ й невизначені довгострокові впливи аналогів тиреоїдного гормону, слід ретельно зважити ризики та переваги застосування цих препаратів,

особливо в пацієнтів з порушеною функцією печінки.

- ⊙ Усім пацієнтам з дефіцитом МКТ-8 рекомендовано перебувати під наглядом (дитячого) ендокринолога та (дитячого) невролога.
- ⊙ Випадки дефіциту МКТ-8 рекомендовано вести у складі багатодисциплінарної команди, яка включає (дитячого) ендокринолога, невролога, кардіолога, дієтолога, ерготерапевта, логопеда, фізіотерапевта, реабілітолога, ортопедичного хірурга та працівників спеціалізованого дитячого садка. Загальний нагляд за роботою команди має здійснювати індивідуальний менеджер кожного клінічного випадку.
- ⊙ Рекомендовано ретельно оцінювати харчування пацієнта з метою підтримки маси тіла, адекватної для конкретного віку, та запобігати недостатній вгодованості. Для забезпечення надходження належної кількості калорій і профілактики мальнутриції пропонується запровадити харчування через перкутанний ентеральний зонд і провести консультацію дієтолога.
- ⊙ Усім пацієнтам слід запропонувати емпіричне симптоматичне лікування неврологічних симптомів, включаючи дистонію/гіпертонію (спазмолітичні препарати), слинотечу (антихолінергічні препарати), істинну епілепсію (її треба диференціювати з пароксизмальними руховими розладами), а також скеровувати пацієнтів до реабілітологів і хірургів-ортопедів для профілактики контрактур, сколіозу та підвиху стегна.
- ⊙ Часті шлунково-кишкові проблеми (гастроезофагальний рефлюкс та/або гастропарез, закреп) рекомендовано лікувати відповідно до стандартних рекомендацій.

## ДЕФІЦИТ СЕЛЕНОПРОТЕЇНУ

### Вступ

Селен є важливим слідовим елементом, що у складі амінокислоти селеноцистеїну виступає компонентом 25 різних селенопротеїнів, включаючи фермент йодтироніндейодиназу. Низка гомо- та гетерозиготних мутацій гена *SECISBP2* здатна перешкоджати інкорпорації селеноцистеїну в ці білки в ході синтезу останніх, що асоціюється з розладами функції щитоподібної залози (ЩЗ) та низьким рівнем селену плазми крові. Дефіцит селенопротеїнів і спричинене нестачею антиоксидантних селеноферментів окисне ушкодження зумовлюють різні фенотипи цієї патології. Дефекти іншого фактора цього біосинтетичного шляху – синтази SEPSECS – призводять до прогресивної мікроцефалії з нормальними рівнями Т4 та селену в сироватці крові.

ТАБЛИЦЯ 2. Клінічні ознаки та діагностичні обстеження при дефіциті селенопротеїнів, зумовленому мутацією *SECISBP2*

| Система              | Клінічні ознаки                                                                         | Обстеження <sup>1</sup>                                                                                                                                                                       |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Біохімічні показники | Порушення функції ЩЗ; низький уміст селенопротеїнів                                     | ТТГ, підвищений вТ4, нормальний/низький вТ3, високий зТ3; підвищене співвідношення вТ4/вТ3; низький рівень селену плазми; глутатіонпероксидаза плазми 3-го типу; сироватковий селенопротеїн Р |
| Метаболічна          | Збільшена маса жирової тканини; підвищена системна чутливість до інсуліну               | Двохенергетична рентгенографічна абсорбціометрія; МРТ усього тіла; глюкоза натще, інсулін, ліпідний профіль; низький уміст ліпідів у печінці при магнітно-резонансній спектроскопії           |
| М'язово-скелетна     | Затримка росту; м'язова дистрофія кінцівок, аксіальна м'язова дистрофія; гіповентиляція | Оцінка росту та розвитку; Т1-зважена МРТ (жирова інфільтрація адуکتів, кравецького м'яза, параспінальних м'язів); визначення життєвої ємності легень; біопсія м'язів                          |
| Слухова функція      | Втрата слуху                                                                            | Аудіометрія; аномальна отоакустична картина; нормальна слухова відповідь стовбура мозку                                                                                                       |
| Серцево-судинна      | Аневризма грудного відділу аорти                                                        | Ехокардіографія в динаміці; магнітно-резонансна аортографія                                                                                                                                   |
| Статева              | Чоловіча неплідність                                                                    | Аналіз сперми                                                                                                                                                                                 |
| Шкіра                | Фоточутливість; хвороба Рейно                                                           | Патч-тест з опроміненням ультрафіолетовими променями типу А                                                                                                                                   |

Примітка. <sup>1</sup> Ключові обстеження виділені жирним шрифтом.

### Діагностика

Дефіцит селенопротеїнів спричиняє мульти-системне захворювання (табл. 2).

- У більшості випадків відзначаються низький зріст і затримка розвитку. Також найпоширеніший фенотип передбачає слабкість і гіпотонію у зв'язку з прогресивною дегенерацією певних груп м'язів (кравецького, адуکتів, осьових параспінальних). Інші фенотипи характеризуються аневризматичною дилатацією грудного відділу аорти, сенсоневральною глухотою, фоточутливістю шкіри та неплідністю (в чоловіків).
- Терапія ліотироніном корегує субнормальний уміст вТ3 та покращує лінійний ріст у разі призначення у формі монотерапії або в комбінації з соматотропіном, однак особи, які не лікуються, також можуть досягти нормального зросту. Хоча пероральні добавки селену при дефіциті *SECISBP2* відновлюють концентрацію селену в плазмі крові, вони не здатні скорегувати дефіцит циркулювального селенопротеїну або порушення конверсії Т4 у Т3. Лікування антиоксидантами, наприклад  $\alpha$ -токоферолом, захищає клітини від окисного пошкодження, не впливаючи негативно на метаболічний фенотип.

### Діагностика

- Рекомендовано проводити біохімічний аналіз крові. Типовими ознаками дефіциту селенопротеїну внаслідок мутацій *SECISBP2* або *TRU-TCA1-1* є підвищений вТ4, нормальний або низький вТ3, підвищений зТ3 та низька концентрація селену.
- При встановленні генетичного діагнозу рекомендовано секвенування всього екзому або геному з виявленням інтронних мутацій *SECISBP2*.

### Лікування

- Рекомендовано відстежувати затримку росту та розвитку в дитинстві.
- Рекомендовано періодично проводити МРТ й у вибраних випадках біопсію м'язів, визначення життєвої ємності легень і полісомнографію.
- Рекомендовано спостерігати за пацієнтами щодо прогресивної сенсоневральної глухоти й аневризми грудного відділу аорти, а також фоточутливості шкіри та неплідності (в чоловіків).
- Пацієнтам із субнормальною концентрацією вТ3 рекомендовано призначати ліотиронін.
- Добавки селену при дефіциті *SECISBP2* не рекомендовані.
- Можна розглянути лікування антиоксидантами ( $\alpha$ -токоферолом).

## ДЕФЕКТИ ЙОДИРОНІНДЕЙОДИНАЗИ

### Вступ

Мутації генів йодтироніндейодинази є дуже рідкісними; у світі зареєстровано лише три родини з цими мутаціями. У членів цих родин спостерігаються підвищений рівень зТ3 та підвищення відношення зТ3 до загального Т3. Специфічне лікування таких станів наразі не визначене. Імовірно, поєднання цих мутацій з іншими вродженими вадами ЩЗ потребує призначення замісної терапії левотироксином.

### Діагностика

- Передусім рекомендовано задокументувати підвищений уміст вТ3 та збільшене співвідношення зТ3/Т3 за відсутності нетиреоїдної патології.
- Оскільки тип успадкування є домінантним, доцільно обстежити членів сім'ї, насамперед батьків пацієнта.

- Ключове значення в діагностиці має виявлення мутації гена *DIO1*.  
Чіткі рекомендації щодо лікування наразі відсутні.

### ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА ПІДВИЩЕНОГО ВМІСТУ ГОРМОНІВ ЩЗ У ПОЄДНАННІ З ВІДСУТНІСТЮ СУПРЕСІЇ ТТГ

Перевищення референсного показника тиреоїдних гормонів і відсутність супресії ТТГ є одним

з найскладніших патернів обстежень для диференційної діагностики. У такій ситуації першим кроком має бути виключення потенційних нетиреоїдних причин і вживання певних медикаментів (аміодарону, тироксину). Після цього необхідно виключити артефакти та помилки діагностичної лабораторії. Якщо ж було підтверджено істинну гіпертироксинемію на тлі відсутності пригнічення ТТГ, призначаються додаткові обстеження: вТЗ з розрахунком співвідношення Т4/Т3, зТЗ, тиреоїдні автоантитіла, глобулін, що зв'язує статеві гормони (табл. 3).

ТАБЛИЦЯ 3. Ключові біохімічні та клінічні характеристики генетичних розладів транспорту, метаболізму й дії тиреоїдних гормонів

|                                      | Розлад                                       |                                              |                                         |                        |                                |
|--------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------|--------------------------------|
|                                      | Резистентність до тиреоїдних гормонів типу β | Резистентність до тиреоїдних гормонів типу α | Дефіцит МКТ-8                           | Дефіцит селенопротеїну | Дефіцит дейодинази 1-го типу   |
| вТ4                                  | Високий                                      | Низький нормальний або низький               | Низький нормальний або низький          | Високий                | Нормальний або дещо підвищений |
| вТ3                                  | Високий                                      | Високий нормальний або високий               | Зазвичай високий або високий нормальний | Низький або нормальний | Нормальний                     |
| зТ3                                  | Високий                                      | Нормальний або низький                       | Низький                                 | Високий                | Високий                        |
| ТТГ                                  | Нормальний або високий                       | Нормальний або дещо підвищений               | Нормальний або дещо підвищений          | Нормальний             | Високий                        |
| Глобулін, що зв'язує статеві гормони | Нормальний                                   | Нормальний або високий                       | Високий                                 | Високий                | –                              |

#### Література

Persani L., Rodien P., Moran C., Edward Visser W., Groeneweg S., Peeters R., Refetoff S., Gurnell M., Beck-Peccoz P., Chatterjee K. 2024 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action. *Eur. Thyroid J.* 2024; 13 (4): e240125. doi: 10.1530/ETJ-24-0125.



ФІЗІОЛОГІЯ ВІТАМІНУ ФОКУС НА ПРОФІЛАКТИЦІ ХВОРОБ 

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

## ВИЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНУ D, ЯКІ ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ЦЬОМУ ОГЛЯДІ

**Гіповітаміноз D = Недостатній рівень 25(OH)D**

Гіповітаміноз D, або недостатність вітаміну D, виникає тоді, коли його рівні в кровообігу є неадекватними (субоптимальними) для підтримки фізіологічних і біологічних функцій, що визначається як концентрація сироваткового 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) менш ніж 40 нг/мл.

**Тяжкий дефіцит вітаміну D**

Дефіцит вітаміну D – це дуже низький рівень 25(OH)D у кровообігу – менш ніж 12 нг/мл. При цьому в особи присутні ознаки та симптоми дефіциту вітаміну D, головним чином із боку нервово-м'язової та кісткової систем.

**Нормальний рівень вітаміну D**

Фізіологічний діапазон концентрації 25(OH)D у сироватці крові становить від 40 до 80 нг/мл. Для подолання поширених розладів і хвороб потрібний рівень вище 50 нг/мл. Із погляду охорони здоров'я мінімальна концентрація 25(OH)D (або достатній рівень вітаміну D) становить 40 нг/мл.

## ВСТУП

Здоров'я людини значно залежить від біологічних і фізіологічних функцій вітаміну D. Він регулює потреби організму в кальції та фосфорі, а також впливає на стан здоров'я й профілактику хвороб. Рецептори вітаміну D (VDR) / кальцитріолу (CTR) присутні в більшості тканин і клітин організму, що вказує на його численні фізіологічні процеси поза кістковим метаболізмом.

Основним джерелом вітаміну D для людини є вплив ультрафіолетових променів B (УФВ) сонячного світла. Значна частина населення не має належної інсоляції, що призводить до дефіциту вітаміну D, який особливо поширений як серед людей, які проживають далеко від екватора, де мало сонячного світла, так і серед тих, хто живе в межах 500 км від екватора й уникає сонця.

**○ Дефіцит вітаміну D**

Клінічні ознаки дефіциту вітаміну D проявляються, коли його концентрація є нижчою за 12 нг/мл. Такі рівні недостатні для активного транспортування вітаміну D у клітини ниркових канальців.

Симптоми включають загальну слабкість і втому, м'язову слабкість, труднощі з підйомом із положення сидячи або лежачи, обмежену здатність підіймати руки вище рівня плечей, біль у м'язах і суглобах, біль у кістках (особливо в хребцях, стегнах і гомілкях),

аномалії скелета (рахіт у дітей і остеомаліяція, сколіоз у дорослих), часті падіння, переломи та схильність до розвитку гіпотермії.

Дефіцит вітаміну D асоціюється з депресією, порушенням загоєння ран, витонченням і випаданням волосся, атрофією м'язових волокон, гіпокальціємічними судомами, порушеннями імунітету.

Дефіцит вітаміну D є поширеною проблемою й може мати такі причини: 1) недостатнє споживання вітаміну D з їжею; 2) шлунково-кишкові розлади та порушення засвоєння вітаміну D; 3) підвищений катаболізм вітаміну D після прийому ліків, які посилюють активність ферментів цитохрому P450; 4) недостатня активність CTR або генетична аномалія VDR; 5) недостатність активації вітаміну D та його метаболітів при ураженні клітин печінки або ниркових канальців; 6) рідкісні генетичні розлади.

**○ Поточні рекомендації щодо дозування вітаміну D**

Більшість настанов рекомендують прийом вітаміну D в дозі від 400 до 1000 МО/день і його мінімально достатній рівень – 20 нг/мл. Ці низькі дози не підвищують концентрацію 25(OH)D у сироватці крові більш ніж на 6 нг/мл, чого вкрай недостатньо при дефіциті вітаміну D.

Дози вітаміну D менш ніж 1000 МО/день спрямовані на запобігання рахіту в дітей, остеомаліяції в дорослих і не допомагають іншим системам

організму. Незалежно від віку та маси тіла доцільно підтримувати концентрацію 25(OH)D у сироватці крові вище 40 нг/мл, переважно вище 50 нг/мл – у діапазоні між 50 і 80 нг/мл.

## ДЖЕРЕЛА ВІТАМІНУ D

### Синтез вітаміну D

Деяку кількість вітаміну D<sub>3</sub> (холекальциферол) і D<sub>2</sub> (ергокальциферол) людина отримує з їжею. Основна ж потреба у вітаміні D еволюційно задовольнялася шляхом його синтезу шкірою. Вплив на шкіру УФВ (290-315 нм) зумовлює фотолітичне перетворення 7-дегідрохолестерину на провітамін D<sub>3</sub>, який трансформується у вітамін D<sub>3</sub> шляхом термічно індукованої ізомеризації.

За допомогою 25-гідроксилази D<sub>3</sub> піддається 25-гідроксилюванню в печінці з утворенням 25(OH)D, також відомого як кальцифедіол або кальцидіол. Згодом 25(OH)D додатково гідроксилюється ферментом 1α-гідроксилазою, переважно в клітинах ниркових канальців, утворюючи гормональну форму вітаміну D 1,25(OH)<sub>2</sub>D, або кальцитріол (рис. 1). Окрім того, кальцитріол синтезується в периферичних клітинах-мішенях, включаючи імунні клітини, клітини товстої кишки, молочної залози та простати.

Більшість провітаміну D<sub>3</sub> синтезується в епідермісі поблизу капілярного русла дерми. Для людей

зі світлою шкірою опромінення близько однієї третини верхньої частини тіла під дією прямого сонячного світла (із захистом очей та обличчя) протягом 30-60 хвилин між 10:30 і 13:30 може давати до 10 000 МО вітаміну D. Шкіра має механізм зворотного зв'язку, який запобігає надходженню надмірної кількості вітаміну D у кров, таким чином уникаючи гіпервітамінозу D. Рано вранці, пізно ввечері, взимку, в приміщенні з подвійними склопакетами чи тоді, коли шкіру покривають одяг або сонцезахисний крем, синтез вітаміну D мінімальний або відсутній.

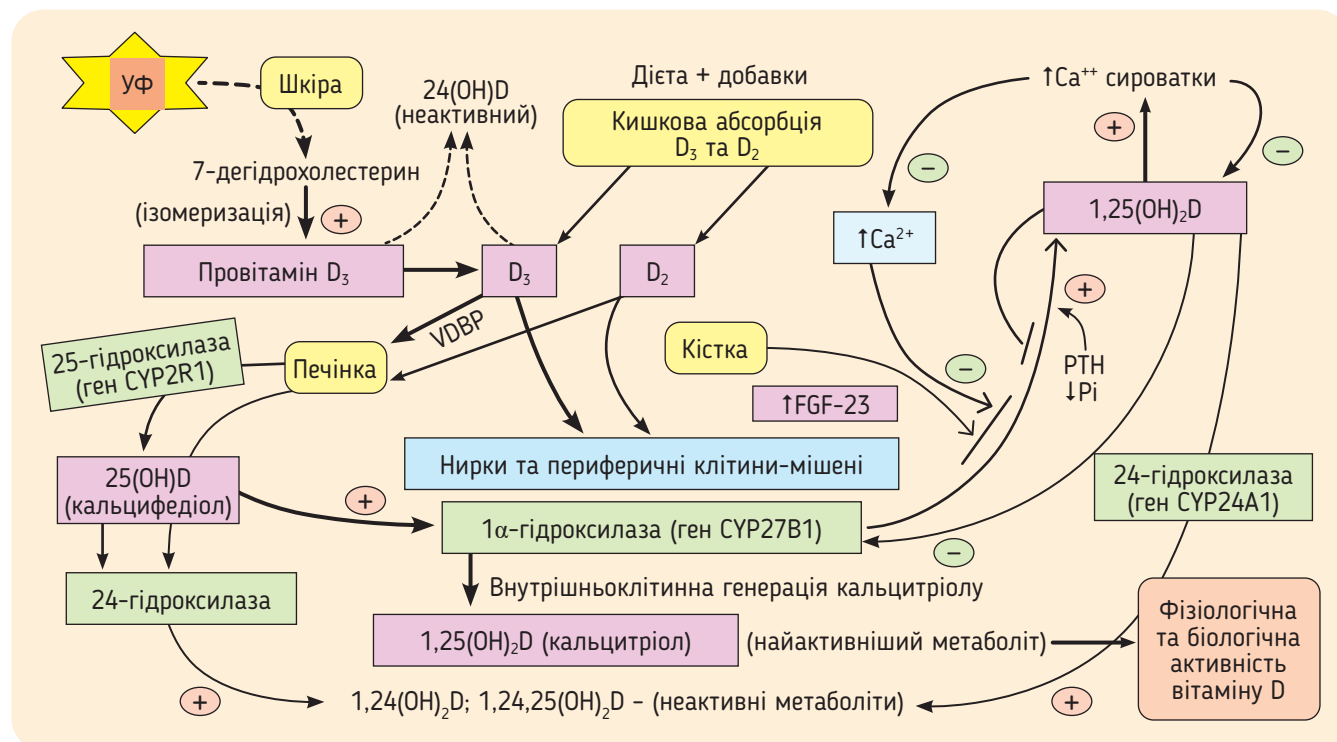
### Добавки вітаміну D

За винятком вирощених на сонці грибів і жирної риби, продукти містять мало вітаміну D. Оптимальним способом отримання вітаміну D<sub>3</sub> є щоденне перебування на сонці. Коли цього недостатньо, фізіологічну концентрацію вітаміну D у кровообігу можуть підтримувати добавки.

## ФІЗІОЛОГІЯ ВІТАМІНУ D

### Некласична дія кальцитріолу

Вітамін D і 25(OH)D не є гормонами. Гідроксилювання 25(OH)D у клітинах ниркових канальців утворює кальцитріол, який потрапляє в кровообіг і проявляє гормональні властивості



**Рис. 1. Шлях утворення вітаміну D<sub>3</sub> із 7-дегідрохолестерину під впливом УФ-променів. Представлено активацію вітаміну D до його метаболітів, 25(OH)D (кальцифедіол) і 1,25(OH)<sub>2</sub>D (кальцитріол), включаючи неактивні катаболічні метаболіти 24-гідрокси**

Примітки. FGF-23 – фактор росту фібробластів-23; PTH – паратиреоїдний гормон; Pi – фосфат; VDBP – вітамін-D-зв'язувальний білок; УФ – ультрафіолет.

в м'язово-скелетних тканинах. Як вітамін D, так і 25(OH)D проникають із кровообігу в клітини-мішені шляхом концентраційнозалежної дифузії. Ці клітини-мішені містять ферменти 1 $\alpha$ -гідроксилазу та 25-гідроксилазу, відповідальні за генерацію кальцитріолу. Рисунок 2 ілюструє фундаментальні відмінності між гормональною та негормональною формами кальцитріолу.

Внутрішньоклітинна генерація кальцитріолу в клітинах-мішенях має вирішальне значення для пов'язаних із вітаміном D фізіологічних функцій. Внутрішньоклітинний кальцитріол метаболізується й не потрапляє в кровообіг. Єдиним винятком є кальцитріол, синтезований у надмірно активованих макрофагах гранулематозних тканин у разі саркоїдозу та туберкульозу. Він може потрапити в кровообіг і призвести до гіперкальціємії.

## Вітамін D, 25(OH)D та 1,25(OH)<sub>2</sub>D

Рівень 25(OH)D у сироватці крові є основним маркером для оцінювання статусу вітаміну D, що відображає як шкірну продукцію вітаміну D, так і його споживання з їжею та харчовими добавками.

Через кількогадинний період напіврозпаду концентрація 1,25(OH)<sub>2</sub>D в сироватці не відображає кількості вітаміну D в організмі й тому не має використовуватися як міра стану вітаміну D. Рисунок 3 ілюструє основні органи, що беруть участь у метаболізмі вітаміну D у поєднанні з паратгормон-опосередкованим гомеостазом іонізованого кальцію (Ca<sup>++</sup>).

## Зв'язування кальцитріолу з його рецепторами

Зв'язування кальцитріолу з CTR активує гетеродимеризацію з рецептором ретиноїда X (RXR).

Цей гетеродимерний комплекс переміщується в ядро й ініціює модуляцію та транскрипцію генів. Кальцитріол – CTR – RXR впливає на метаболізм кальцію й фосфатів, нейротрансмісію, імунорегуляцію та секрецію гормонів у ендокринних клітинах-мішенях. На додаток до класичного геномного шляху кальцитріол модулює вторинні месенджерні системи. Кальцитріол впливає на фактори росту, цитокіни та ренін-ангіотензинову вісь.

## Вітамін D – важливий регулятор гомеостазу кальцію

Скоординовані дії 1,25(OH)<sub>2</sub>D у поєднанні з PTH і FGF-23 чітко регулюють концентрацію Ca<sup>++</sup> у сироватці крові та гомеостаз фосфатів, що включає всмоктування кальцію в кишківнику, мобілізацію кальцію з кісток (опосередковано PTH і остеокластами) й реабсорбцію кальцію в нирках. Це має вирішальне значення для синтезу та вивільнення гормонів, відновлення ДНК, генерації мітохондріальної енергії тощо.

## ОСНОВНІ ФІЗІОЛОГІЧНІ ФУНКЦІЇ ВІТАМІНУ D

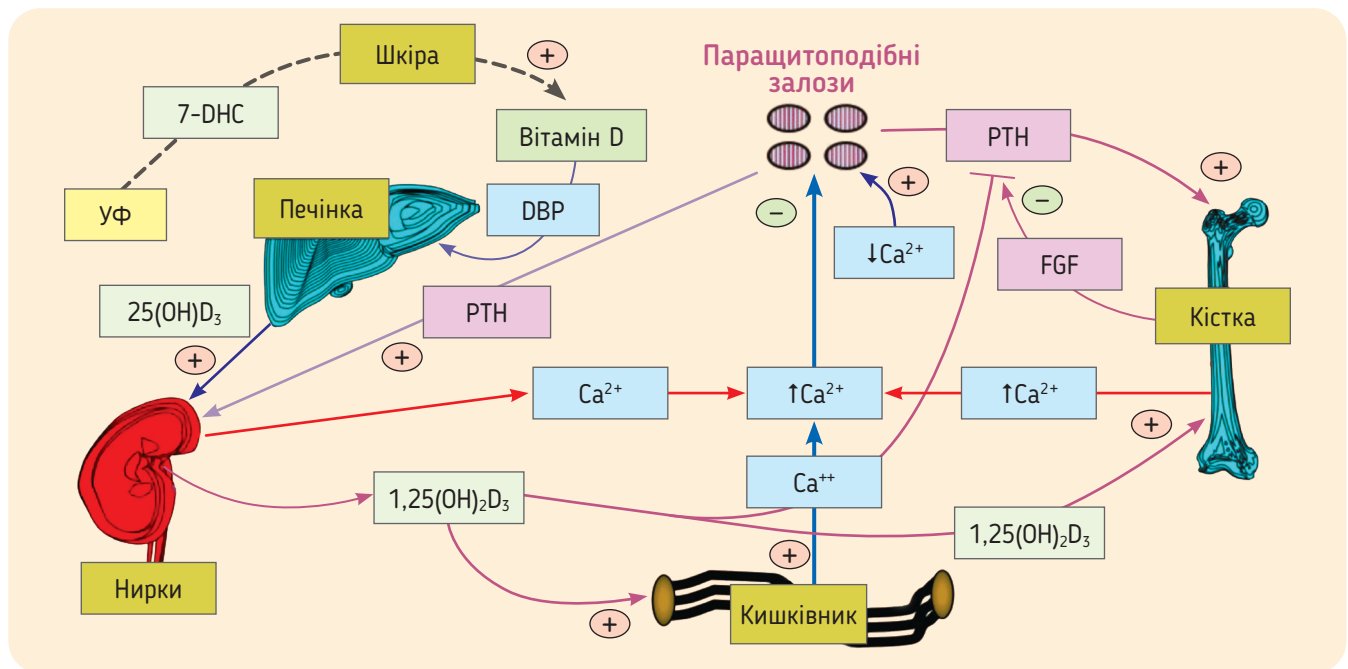
Хоча найпотужніші біологічні функції виконує кальцитріол, усі три метаболіти (вітамін D, 25(OH)D і 1,25(OH)<sub>2</sub>D) беруть участь у різних фізіологічних процесах. Наприклад, вітамін D безпосередньо стабілізує епітелій та ендотелій. Рисунок 4 ілюструє відмінності між вітаміном D і двома його метаболітами.

На рисунку 5 узагальнено основні фізіологічні функції гормонального кальцитріолу, синтезованого в клітинах ниркових каналців, і негормонального кальцитріолу в периферичних клітинах-мішенях.



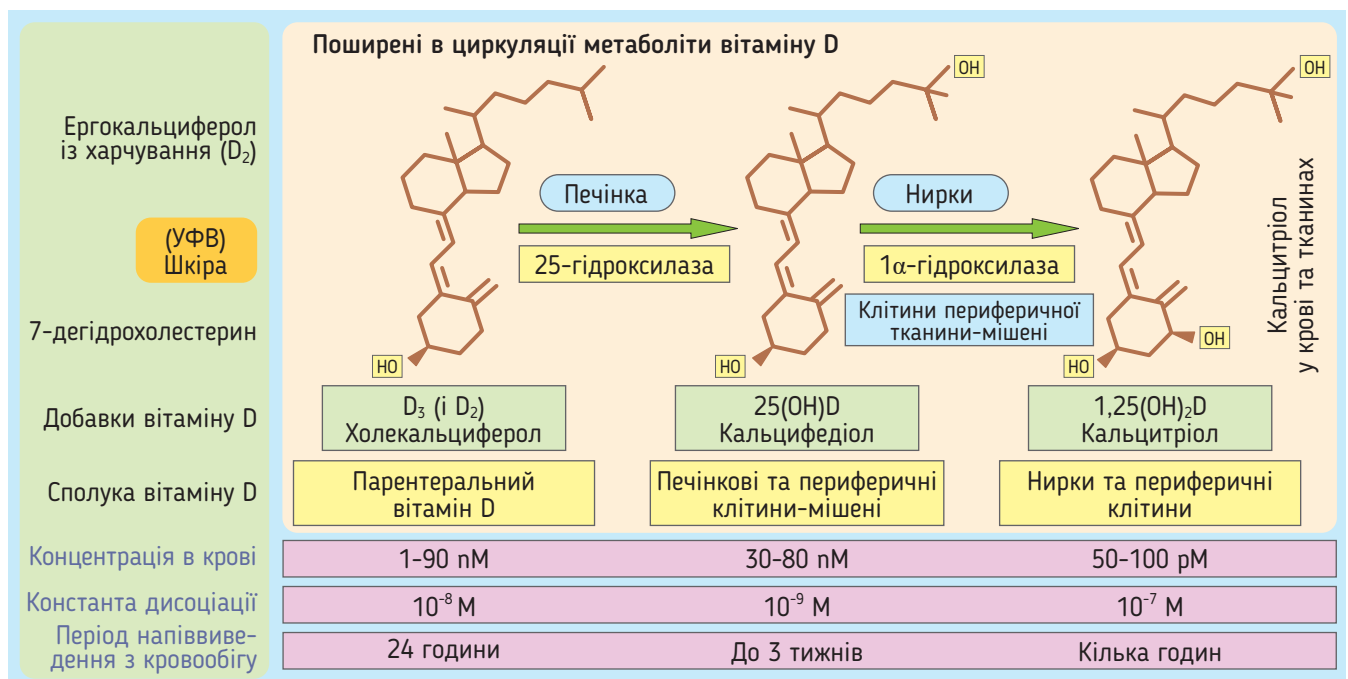
Рис. 2. Основні шляхи надходження вітаміну D в організм людини.

Ключові функціональні відмінності між циркулювальною гормональною формою кальцитріолу та внутрішньоклітинно генерованим кальцитріолом у периферичних клітинах-мішенях



**Рис. 3. Шляхи синтезу вітаміну D і його активації в 25(OH)D у печінці та в 1,25(OH)<sub>2</sub>D у нирках. Роль PTH у підтримці рівня Ca<sup>2+</sup> у кровообігу**

Примітки. 7-DHC – 7-дегідрохолестерин; DBP – вітамін-D-зв'язувальний білок; FGF – фактор росту фіброblastів; PTH – паратиреоїдний гормон.



**Рис. 4. Три найпоширеніші метаболіти вітаміну D. При щоденному прийомі добавок або під час перебування на сонці концентрації D<sub>3</sub> і 25(OH)D залишаються рівноважними. Концентрації D<sub>3</sub> і 25(OH)D<sub>3</sub> у кровообігу перебувають у наномолярному діапазоні, а 1,25(OH)<sub>2</sub>D – у пікомолярному**

#### Клінічні наслідки мутацій CTR, CYP27B1 і CYP2R1

Мутації в CYP27B1 призводять до дефіциту 1α-гідроксилази, відомого як вітамін-D-залежний рахіт 1-го типу або спадковий псевдовітамін-D-дефіцитний рахіт. Мутації в CYP2R1 призводять

до дефіциту 25-гідроксилази, генетично зумовленого дефіциту вітаміну D, відомого як атиповий вітамін-D-дефіцитний рахіт (або вітамін-D-залежний рахіт типу 1B). Незважаючи на генетичні відмінності, фенотипові результати однакові.



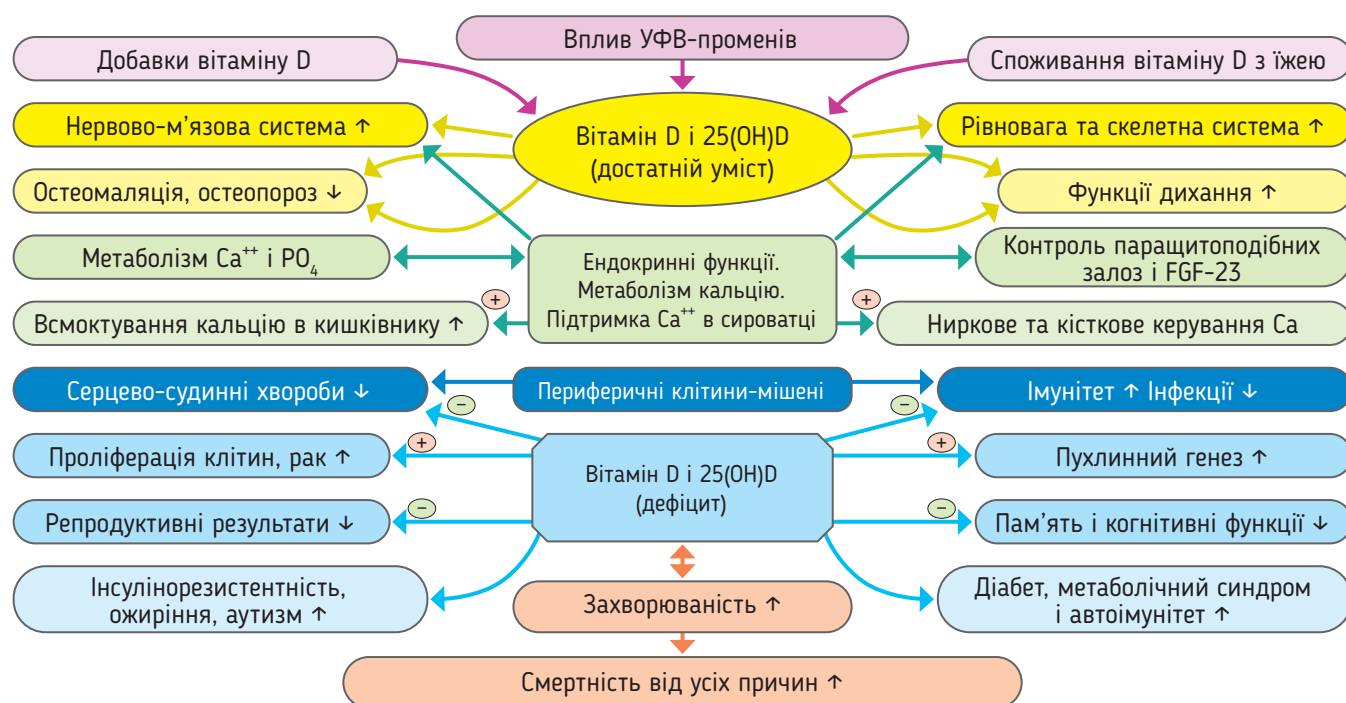


Рис. 5. Ендокринні та неендокринні функції вітаміну D (1,25(OH)<sub>2</sub>D)

## ДОЗУВАННЯ ВІТАМІНУ D

### ○ Надфармакологічні дози

Надфармакологічні дози перорального або парентерального вітаміну D призводять до високих пікових концентрацій 25(OH)D у сироватці крові, що зумовлює коливання його внутрішньоклітинного вмісту. Великий болюс вітаміну D виводиться з кровообігу протягом кількох тижнів, що спричиняє пік, за яким слідує швидке зниження рівня в сироватці крові.

Введення високих доз вітаміну D (від 300 000 до 600 000 МО) з інтервалами 6-12 місяців не є фізіологічним. Високі тимчасові концентрації 25(OH)D у сироватці крові, отримані при прийомі високих доз, індукують фермент 24-гідроксилазу, зумовлюючи швидке зниження концентрації активних форм 25(OH)D та 1,25(OH)<sub>2</sub>D у кровообігу.

Добавки вітаміну D слід давати з інтервалами менш ніж 1 раз на місяць і бажано щодня.

### ○ Побічні ефекти передозування вітаміну D

Побічні ефекти передозування вітаміну D виникають рідко. Токсичність може виникнути, коли концентрація 25(OH)D у сироватці крові перевищує 150 нг/мл. Більшість таких випадків спричинені помилковим або невідповідним дозуванням протягом тривалого часу. Ознаки й симптоми токсичності вітаміну D пов'язані з підвищеним рівнем Ca<sup>++</sup> в крові та гіперкальціурією. Перші включають втрату апетиту й ваги, нудоту та блювання, запор, слабкість, утому, дезорієнтацію, аритмію. Гіперкальціурія

призводить до надмірного сечовипускання, спраги, зневоднення й утворення каменів у нирках.

Взаємодія метаболітів вітаміну D та шляхи зворотного контролю проілюстровані на рисунку 6.

### ○ Стани, що потребують вищих концентрацій 25(OH)D у сироватці

Для опорно-рухового апарату та мінералізації кісток достатньою є сироваткова концентрація вітаміну D вище 20 нг/мл. Для більшості інших захворювань оптимальним є рівень 25(OH)D між 40 і 80 нг/мл. Приклади хвороб, за яких бажано підтримувати концентрацію 25(OH)D вище 50 нг/мл, включають септицемію та COVID-19, а також порушення сну, хронічну втому, пост-COVID-синдром і хронічний біль. Метаболічні розлади (діабет, ожиріння й остеопороз), автоімунні розлади (розсіяний склероз, ревматоїдний артрит і псоріаз), а також певні види раку потребують підтримки концентрації 25(OH)D у сироватці вище 60 нг/мл.

### ○ Скільки вітаміну D потрібно споживати?

При щоденному прийомі 5000 МО/день вітаміну D<sub>3</sub> дорослим із дефіцитом вітаміну D без ожиріння (~70 кг) може знадобитися від тижнів до кількох місяців, щоб підвищити концентрацію 25(OH)D у сироватці до терапевтичного рівня. Дози нижче 3000 МО/день у разі дефіциту недостатні. Рекомендація субоптимальних доз вітаміну D для всіх, незалежно від маси тіла, призвела до марного призначення педіатричних доз вітаміну D дорослим.

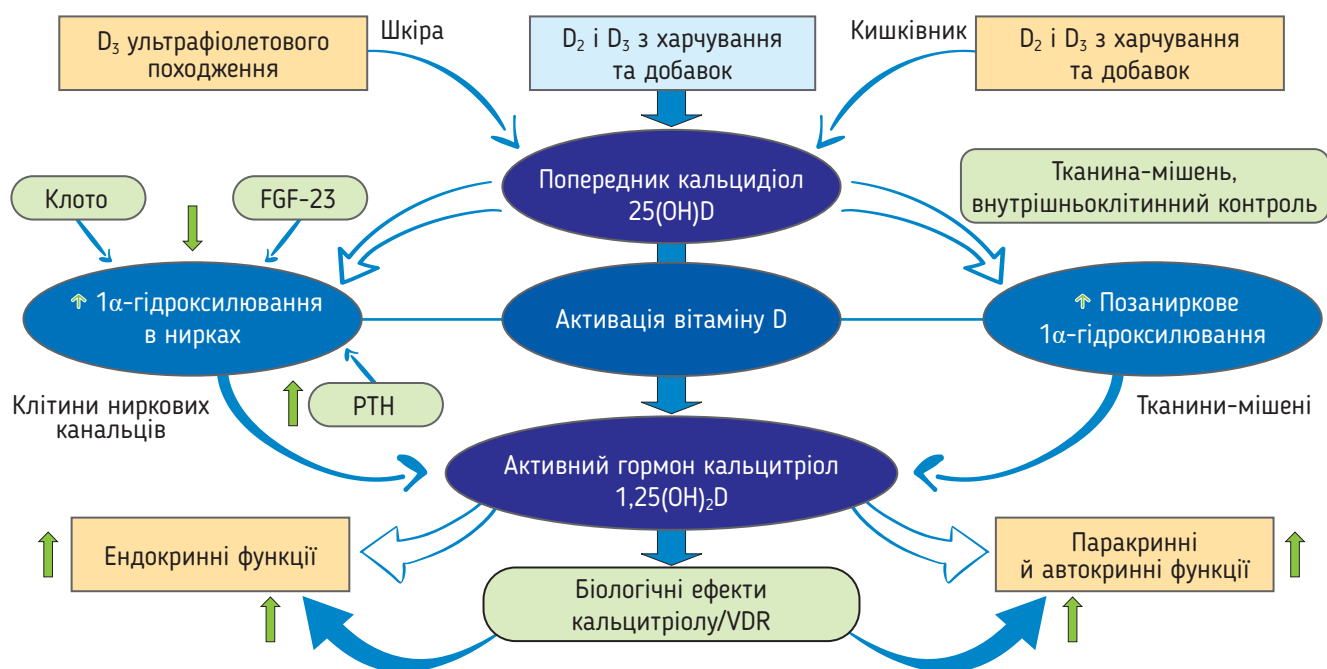


Рис. 6. Ключові етапи активації та взаємодія вітаміну D і його активних метаболітів

### Вимоги до вітаміну D при хронічних захворюваннях

Пацієнту з дефіцитом вітаміну D доцільно ввести початкову болюсну дозу від 100 000 до 400 000 МО, щоби протягом кількох днів підвищити концентрацію 25(OH)D. Для більшості людей (із середньою вагою 70 кг) призначають дозу 200 000 МО, яку збільшують або зменшують залежно від маси тіла. Початкову дозу застосовують за один прийом або розділяють на кілька днів за допомогою капсул 50 000 МО. Після болюсної дози важливо продовжувати щоденний або щотижневий прийом вітаміну D.

### Швидке підвищення рівня 25(OH)D у сироватці крові

Від утворення в шкірі або прийому всередину (рис. 1) вітаміни D<sub>3</sub> і D<sub>2</sub> піддаються 25-гідроксильованню в печінці з утворенням 25(OH)D (кальцифедіол), що займає приблизно 3-4 дні. Навпаки, кальцифедіол уже є 25-гідроксильованим і минає печінку, стаючи доступним у кровообігу протягом 4 годин після введення. Кальцифедіол є особливо цінним у таких невідкладних ситуаціях, як COVID-19, сепсис, хвороба Кавасакі, мультисистемний запальний синдром, гострий респіраторний дистрес-синдром, опіки та дефіцит вітаміну D під час вагітності.

Рекомендована пероральна доза кальцифедіолу становить 0,014 мг/кг маси тіла. При одноразовій дозі кальцифедіолу доцільно одночасно або протягом

першого тижня вводити навантажувальну дозу вітаміну D<sub>3</sub>, що забезпечить більшу тривалість підвищення рівня 25(OH)D у сироватці. Далі важливо призначити відповідну добову або щотижневу дозу вітаміну D для підтримки концентрації 25(OH)D в межах терапевтичного діапазону.

### ПІДСУМОК

Заходи для забезпечення цільового рівня вітаміну D включають рекомендації щодо безпечно-го перебування на сонці, стратегії збагачення їжі та додавання вітаміну D.

Типова добова доза вітаміну D для дорослої людини без ожиріння вагою 70 кг становить від 4000 до 7000 МО/день або 50 000 МО один або два рази на місяць залежно від цільових рівнів у крові та маси тіла. Ці дози дають змогу підтримувати концентрацію 25(OH)D у сироватці вище 40 нг/мл приблизно в 97% осіб. Щоденний прийом вітаміну D<sub>3</sub> є кращим, аніж його рідкісне введення. При недостатності сонячного світла більшості людей може знадобитися щоденний пероральний прийом вітаміну D у дозі від 5000 до 7000 МО/день для підтримки концентрації 25(OH)D у кровообігу вище 50 нг/мл (125 нмоль/л). Підтримка стабільної концентрації 25(OH)D у сироватці протягом тривалого періоду є важливою для зниження захворюваності та смертності від усіх причин.

### Література

Wimalawansa S.J. Physiology of vitamin D-focusing on disease prevention. *Nutrients*. 2024 May 29; 16 (11): 1666. doi: 10.3390/nu16111666.



Олена Олександрівна ПОГРЕБНЯК, терапевтка, клінічний дієтолог, лікарка УЗД Regional Klaudian Hospital (м. Млада-Болеслав, Чехія), кандидатка медичних наук, асистентка кафедри загальної практики – сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна), експертка ГО «Асоціація превентивної та антіейджинг медицини», член Європейської асоціації з вивчення печінки, Британської асоціації дієтологів, Асоціації дієтологів України

# ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, СКРИНІНГ І СПІЛЬНЕ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ ТА МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ: ХИБНІ ТВЕРДЖЕННЯ VS ФАКТИ

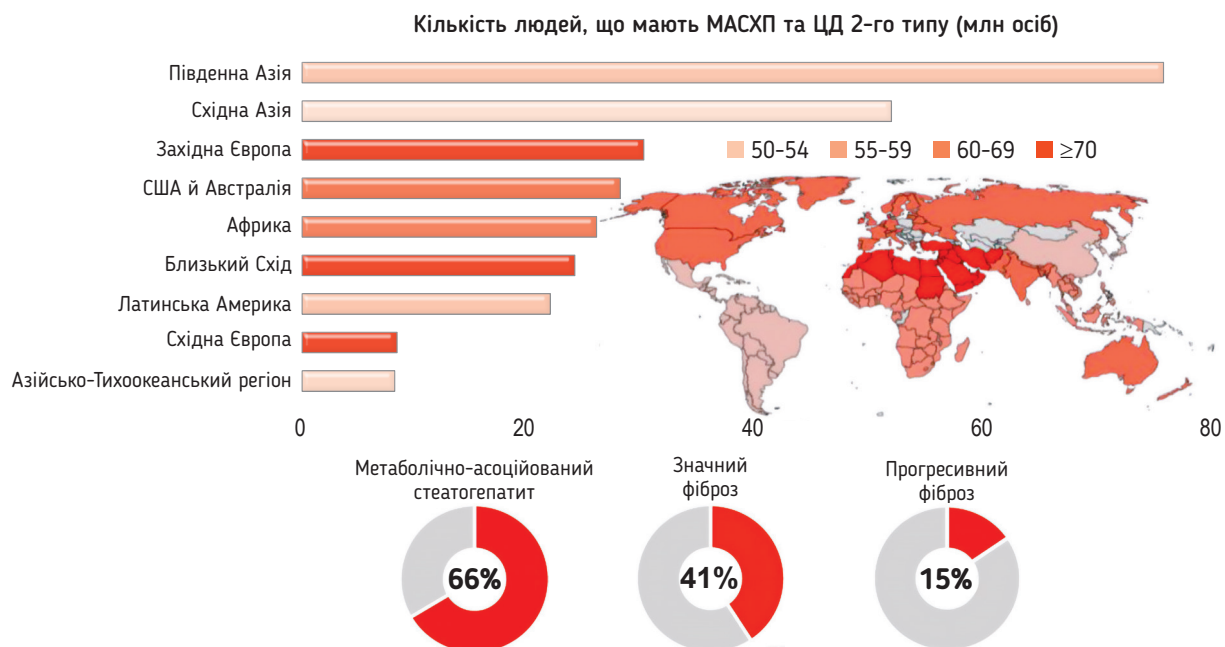
Останніми роками точаться активні дискусії внаслідок зростання уваги до особливостей перебігу метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки (МАСХП), яка раніше була відома під назвою «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП), на тлі цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

За цей час встигли сформуватися деякі хибні уявлення та спірні твердження, котрі потребують корекції. Розглянемо найпоширеніші з них, зберігаючи аббревіатури, які використовували науковці, позначаючи НАЖХП/МАСХП відповідно до дефініцій, що діяли на час публікації авторських рукописів.

**ТВЕРДЖЕННЯ.** Зростання уваги до стеатотичної хвороби печінки (СХП) серед хворих на ЦД 2-го типу досить надумане, адже для цього немає жодних підстав.

**Факти.** Ситуація щодо поєднаного перебігу МАСХП і ЦД 2-го типу насправді дуже критична. Клініцисти б'ють на сполох через уперті статистичні дані. Останні цифри, наведені в масштабному метааналізі 123 досліджень (у яких значну кількість хворих становили пацієнти з ЦД 2-го типу,  $n=2\,224\,144$ ), яскраво підкреслюють актуальність цієї проблеми. Нині глобальна об'єднана поширеність НАЖХП/МАСХП серед хворих на ЦД 2-го типу оцінюється в 65,33% (95% довірчий інтервал (ДІ) 62,35-68,18%) [28]. Науковці не тільки відзначили тенденцію ( $p=0,07$ ) до значущого зростання цього показника з 55,86% (95% ДІ 42,38-68,53%) у 1990-2004 рр. до 68,81% (95% ДІ 63,41-73,74%) у 2016-2021 рр., а й визначили регіони з найбільшою поширеністю цієї патології (рис. 1).

Виявилося, що від поєднаного перебігу НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу переважно потерпають мешканці Східної Європи – поширеність комбінації зазначених патологій становить 80,62% (95% ДІ 75,72-84,73%), на другій сходинці – країни Близького Сходу (71,24%; 95% ДІ 62,22-78,84%). Дані 12 випробувань, дизайн яких передбачав проведення гістологічного дослідження печінки, представили відомості щодо глобальної об'єднаної поширеності неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) / метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ): вона становить 66,44% (95% ДІ 56,61-75,02%). Показники глобальної об'єднаної поширеності значного (40,78%; 95% ДІ 24,24-59,70%) та прогресивного (15,49%; 95% ДІ 6,99-30,99%) фіброзу печінки також викликають велику настороженість. Ці дані яскраво підкреслюють, що значна кількість пацієнтів з НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу мають НАСГ/МАСГ або прогресивний фіброз. Поширене зростання поєднаного перебігу НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу



**Рис. 1. Поширеність НАЖХП/МАСХП у хворих на ЦД 2-го типу [28]**

супроводжується зростанням об'єднаної смертності від усіх причин (16,79 на 1000 людино-років; 95% ДІ 10,64-26,40), серцево-судинної смертності (4,19 на 1000 людино-років; 95% ДІ 1,34-7,05), смертності від пухлин позапечінкової локалізації (6,10 на 1000 людино-років; 95% ДІ 0,78-4,88) та раку печінки (2,15 на 1000 людино-років; 95% ДІ 0,00-2,21) [28].

**ТВЕРДЖЕННЯ.** Порушення вуглеводного обміну, яке відзначається при ЦД 2-го типу, складно пов'язати із запаленням і фіброзом печінки, адже рівень глікемії регулює виключно підшлункова залоза.

**Факти.** Завдяки зусиллям чотирьох органів, або «чотирьох мушкетерів», як їх назвав S. Ballestri [10], а саме печінки, вісцеральної жирової тканини, підшлункової залози та м'язів, здійснюється гомеостаз глюкози в організмі людини. Цей взаємозв'язок відомий уже декілька років та описаний як «двонаправлений вплив між НАЖХП і ЦД» (рис. 2).

Доведено, що НАЖХП відіграє ключову роль у розвитку ЦД 2-го типу, а сам ЦД 2-го типу спричиняє накопичення ліпідів у гепатоцитах [10], що призводить до виникнення так званого згубного кола, за якого ЦД створює умови для виникнення стеатозу печінки, котрий через посилення інсулінорезистентності, викид прозапальних цитокінів і діабетичних гепатокінів, зростання активності перекисного окислення ліпідів не лише індукує розвиток фіброзу, цирозу та раку печінки, а й зумовлює прогресування порушень вуглеводного обміну [10].

Своєю чергою, внутрішньопечінкове накопичення жиру активує запалення печінки, яке створює умови для розвитку атерогенної дисліпідемії (збільшення вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності) й артеріальної гіпертензії через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Одночасно відбувається активація системного запального стану (підвищення рівня С-реактивного білка, прозапальних цитокінів) і процесів коагуляції [22, 27]. Усе це створює умови для розвитку діабетичних макро- та мікросудинних ускладнень. З іншого боку, ЦД 2-го типу й системна інсулінорезистентність спричиняють збільшення потоку вільних жирних кислот з периферичних тканин до печінки, що знову призводить до збільшення внутрішньопечінкового вмісту жиру та, відповідно, прогресування НАЖХП/МАСХП до НАСГ, цирозу й гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [10, 27].

**ТВЕРДЖЕННЯ.** Зміна міжнародної номенклатури НАЖХП не минула безслідно, нині активно застосовують терміни «СХП» і «МАСХП», але це не вплинуло на алгоритми діагностики ані ЦД, ані МАСХП.

**Факти.** Такі провідні міжнародні організації, як Європейська асоціація з вивчення печінки (EASL) [8, 13] і Американська асоціація з вивчення хвороб печінки (AASLD) [14], не тільки пропонують використовувати нові терміни, а й рекомендують здійснювати діагностику СХП/МАСХП на підставі нових діагностичних



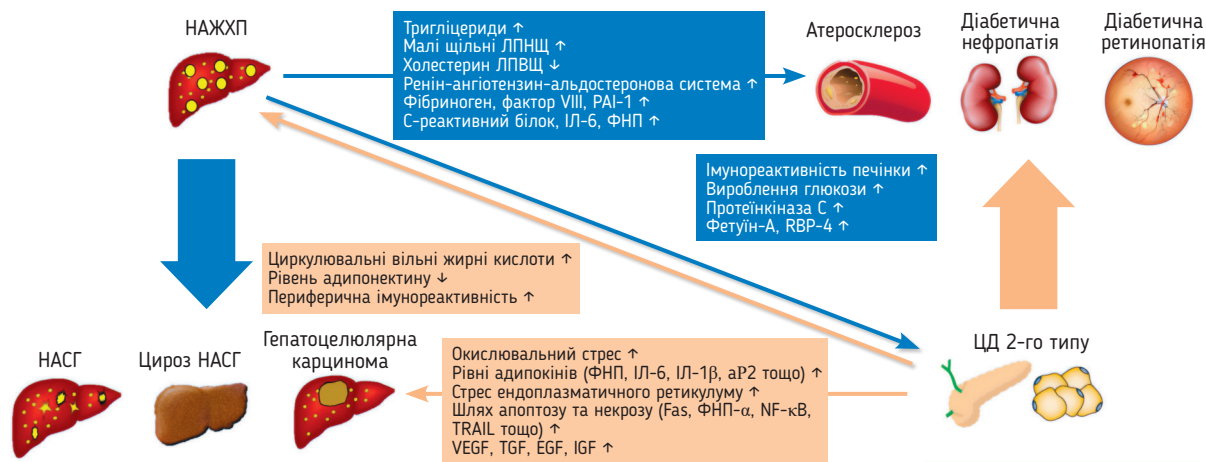


Рис. 2. Патолофізіологічний зв'язок між НАЖХП/МАСХП і ЦД 2-го типу [27]

Примітки. ІЛ – інтерлейкін; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності; ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ФНП – фактор некрозу пухлин; EGF – епідермальний фактор росту; IGF – інсуліноподібний фактор росту; PAI-1 – інгібітор активатора плазміногену-1; RBP-4 – ретинолозв'язувальний протеїн-4; TGF – трансформувальний фактор росту; VEGF – фактор росту судинного ендотелію.

критеріїв. Класифікацію НАЖХП було змінено у зв'язку з новими даними щодо виникнення та прогресування хвороби, через це модифікації зазнала не лише назва, але й підходи до діагностики та лікування. Згідно з визначенням метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАСХП), запропонованим експертами AASLD, виявлення лабораторно-інструментальних ознак стеатозу печінки у хворих на ЦД 2-го типу є достатнім підґрунтям для безпосереднього діагностування МАСХП (рис. 3).

Експерти EASL, хоча наводять дещо інший перелік кардіометаболічних факторів, які потрібно використовувати при діагностиці МАСХП (табл. 1), також підкреслюють, що «ЦД 2-го типу й ожиріння (особливо абдомінальне) є метаболічними захворюваннями, які мають найбільший вплив на природний перебіг МАСХП, включно з прогресуванням МАСХП/МАСГ-пов'язаного фіброзу, цирозу печінки та ГЦК (рівень доказовості 2, сильний консенсус)» [13].



Рис. 3. Діагностичний алгоритм МАСХП, запропонований AASLD [14]

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.





Гептрал®  
Адеметіонін



# ГЕПТРАЛ® — РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ\*1,2



відновлює структуру та функції печінки<sup>2,5</sup>



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист<sup>4,7</sup>



усуває гепатогенну втому\*\* і покращує самопочуття<sup>2,4,6,7</sup>

Рекстрації посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієсно безстроково; № UA/6993/02/02 дієсно безстроково.

**Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованого містить 500 мг адеметионіну 3,4-бутадиостиліфенату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакологічна група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серцево-легенного синдрому у пацієнтів, який застосовували адеметионін на тлі прийому клопіраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), трицичлічними антидепресантами (такими як клопіраміні), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аміак у пацієнтів в преципітально або широчинно стадії гіпераміємії, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліату) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, заворування печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або способ харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам з біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся період від депресії до гіпоманії або манії при ліуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо осеження сідуду або інших серйозних вислідів, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час ліування антидепресантами з метою належного виявлення та ліування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальні поведінки або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час ліування. Адеметионін впливає на муніологічний аналіз гемоцитостену, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоцитостену в плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неінвазивні методи вимірювання рівня гемоцитостену у плазмі крові. Низька недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з низькою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. Пенінова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових добровольців та пацієнтів із хронічним заворуванням печінки. Не виявлено відмінностей у реакції на ліування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінок, яких ліували адеметионіном у ІІІ триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосуванням таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийомі. Початкова терапія. Пероральна (середня) рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримочна терапія. Застосовувати перорально (середню) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримочна доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості заворування, а також з урахуванням навантажень і об'єму дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу заворування та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в шлунку, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого засвоєння і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати як прийомом їжі. Таблетку Geptral® слід виймати з блистеру безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої оболонки), рекомендуємо утримуватися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно далі розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 3-2 годин. Невисокористувану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утримуватися від його застосування. Длн. Безпечна та ефективність застосування адеметионіном дітям не встановлені. **Побічні реакції.** Найчастіше під час ліування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у м'язах, астенія, тривожність, безсоння, сюрбіж. Інші побічні реакції: діарея, у певній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, Категорія відпуску. За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 24.02.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Geptral®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

\*Глядючи на увазі зникнення рівня білірубіну показання печінки та гепатологічної втомі, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії.

\*\*Гепатологічна втомка як один із симптомів ВПХ та ХПН.

АДП — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВПХ — внутрішньопечінковий холестаз; ХПН — хронічне запалення печінки

**Література**

1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348.

2. Frezza et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990; 99:211-215.

3. Noureddin, Mazel & Sander-Struckmeier, Sunjic & Mato, José. 2002. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic

cholestasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology* 12, 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Розова цетина" и адеметионин / Н. В. Губергир, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич, Н. В. Белева, А. Н. Ангбалов // *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Manzillo, G., Piscino, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest* 4 (Suppl 4), 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF03258369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/ln.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Geptral® (HEPTRAL®).

За додатковою інформацією звертайтесь до «ТОВ АББІТ Україна» 01010, м. Київ, вул. Князя Острозьких, 32/2, 7-й поверх, тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81.

UKR2329265



ТАБЛИЦЯ 1. Кардіометаболічні критерії МАСХП згідно з рекомендаціями EASL [13]

|                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Надмірна маса тіла чи ожиріння | Індекс маси тіла $\geq 25$ кг/м <sup>2</sup> ( $\geq 23$ кг/м <sup>2</sup> в осіб азійського походження). Окружність талії: $\geq 94$ см у чоловіків і $\geq 80$ см у жінок (європейці); $\geq 90$ см у чоловіків і $\geq 80$ см у жінок (жителі Південної Азії та Китаю); $\geq 85$ см у чоловіків і $\geq 90$ см у жінок (японці)                                                                                                      |
| Дисглікемія або ЦД 2-го типу   | <i>Переддіабет:</i> HbA1c – 5,7-6,4%, або глюкоза плазми натще – 5,6-6,9 ммоль/л, або рівень глікемії через 2 години після проведення перорального глюкозотолерантного тесту – 7,8-11 ммоль/л АБО<br><i>ЦД 2-го типу:</i> HbA1c $\geq 6,5\%$ , або глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л, або рівень глікемії через 2 години після проведення перорального глюкозотолерантного тесту $\geq 11,1$ ммоль/л АБО<br>Лікування ЦД 2-го типу |
| Тригліцериди плазми            | $\geq 1,7$ ммоль/л або гіполіпідемічне лікування                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Холестерин ЛПВЩ                | $\leq 1,0$ ммоль/л у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л у жінок або гіполіпідемічне лікування                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Артеріальний тиск              | $\geq 130/85$ мм рт. ст. або лікування артеріальної гіпертензії                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

**ТВЕРДЖЕННЯ.** Незрозуміло, навіщо провідні міжнародні гепатологічні організації ретельно наголошують на потребі контролювання переддіабету та ЦД у хворих на МАСХП, адже погіршення вуглеводного обміну не вплине на стан печінки.

**Факти.** Розглядаючи це питання, слід зазначити, що зв'язок між МАСХП і ЦД 2-го типу є двоспрямованим: переддіабет/ЦД погіршує перебіг МАСХП, а МАСХП, своєю чергою, ускладнює перебіг ЦД. «Захворювання печінки дедалі більше визнають основним ускладненням діабету», – зауважують експерти-ендокринологи з Американської діабетологічної асоціації (ADA). Встановлено, що хворі на ЦД порівняно з особами без цього метаболічного захворювання частіше мають тяжчі гістологічні форми СХП, як-от стеатогепатит із прогресивним фіброзом, навіть на тлі незміненого сироваткового рівня амінотрансфераз [25]. Дані, отримані на найвищому доказовому рівні (метааналізи, систематичні огляди), свідчать, що у хворих на ЦД

2-го типу ймовірність розвитку печінкової декомпенсації та ГЦК протягом 5 років (13,85 і 3,68% відповідно) вірогідно перевищує таку в осіб без ЦД 2-го типу (3,95 і 0,44% відповідно). Ба більше, наявність ЦД і вихідний глікозильований гемоглобін (HbA1c) визнано незалежними предикторами печінкової декомпенсації та ГЦК, причому ризик виникнення такої гепатологічної патології, як цироз печінки, ускладнення цирозу, та смерті від захворювання печінки у хворих на ЦД 2-го типу у 2,25 раза вищий, аніж в осіб без ЦД [22].

Крім цього, комбінація МАСХП і ЦД 2-го типу негативно впливає на стан серцево-судинної системи, нирок, головного мозку (рис. 4).

**ПОШИРЕНЕ ЗАПИТАННЯ.** Якщо стан печінки настільки важливий для компенсації ЦД 2-го типу, то чому міжнародні ендокринологічні настанови з лікування ЦД не містять положень щодо скринінгу МАСХП та її корекції?

**Факти.** Положення відомої міжнародної настанови щодо надання допомоги хворим на ЦД 2-го типу,

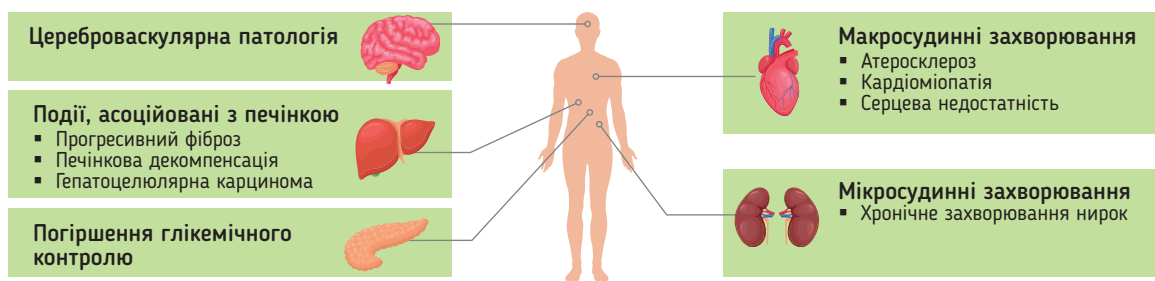


Рис. 4. Підвищений ризик несприятливих наслідків ЦД 2-го типу в поєднанні з МАСХП [22]

ТАБЛИЦЯ 2. Рекомендації ADA щодо надання допомоги хворим на ЦД 2-го типу (2023)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Скринінг</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p>• <b>4.11a.</b> Дорослі з ЦД 2-го типу або переддіабетом, особливо з ожирінням або кардіометаболічними факторами ризику / встановленими серцево-судинними захворюваннями, мають пройти <b>скринінг / стратифікацію ризику щодо НАЖХП із клінічно значущим фіброзом</b> за допомогою розрахунку індексу FIB-4, навіть якщо вони мають нормальні рівні печінкових ферментів.</p> <p>• <b>4.11b.</b> Дорослих із ЦД 2-го типу або переддіабетом зі стійко підвищеними рівнями амінотрансфераз у плазмі крові <b>понад 6 місяців і низьким індексом FIB-4</b> потрібно обстежити на наявність інших причин захворювання печінки.</p> <p>• <b>4.12.</b> Дорослі з ЦД 2-го типу або переддіабетом з невизначеним або високим індексом FIB-4 мають пройти додаткову стратифікацію ризику шляхом <b>вимірювання жорсткості печінки</b> за допомогою транзиторної <b>еластографії</b> або <b>сироваткових біомаркерів</b>.</p> <p>• <b>4.13.</b> Дорослих із ЦД 2-го типу або переддіабетом з невизначеними результатами або високим ризиком значного фіброзу печінки (з огляду на індекс FIB-4, вимірювання жорсткості печінки або посилення фіброзу печінки) треба скерувати <b>до гастроентеролога чи гепатолога</b> для подальшого обстеження. Мультидисциплінарний догляд рекомендується для тривалого лікування.</p> |

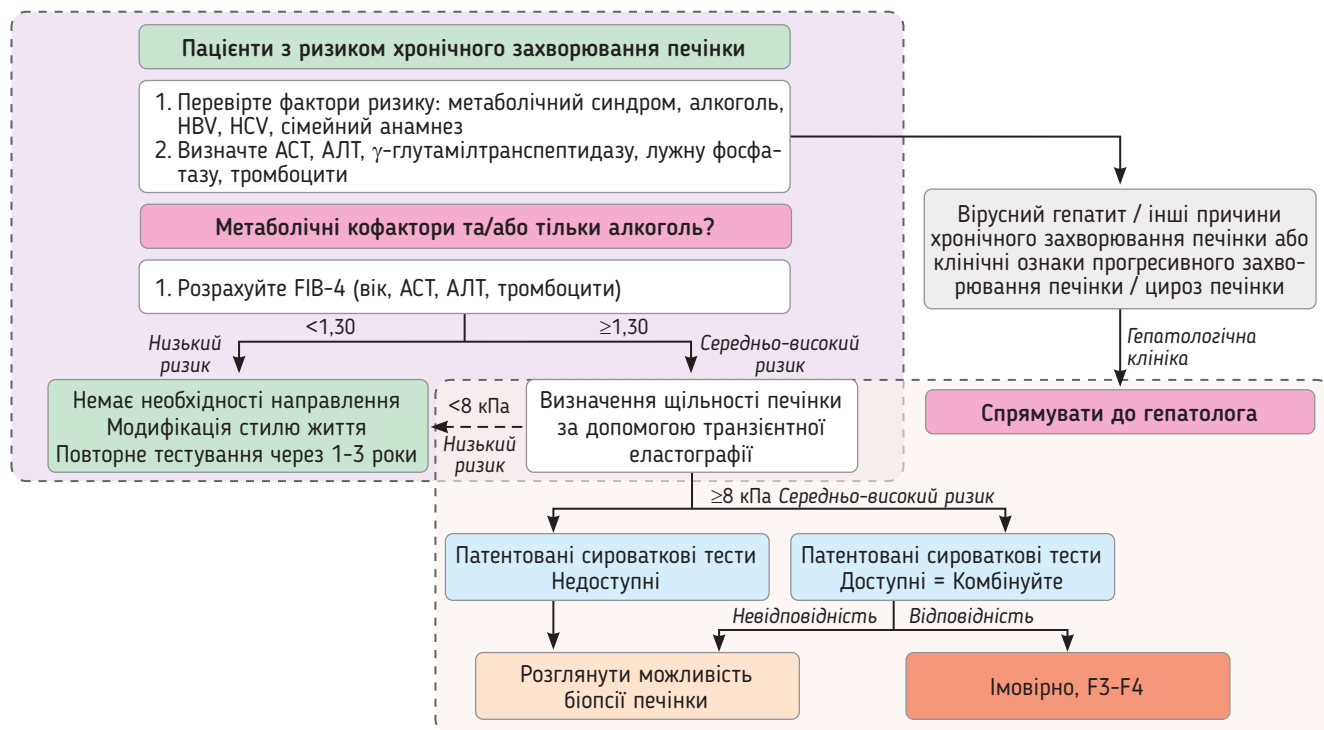


Рис. 5. Алгоритм обстеження хворих на МАСХП на рівні сімейного лікаря, ендокринолога [24]

яку щорічно оновлюють експерти ADA [11], вже протягом декількох років підкреслюють доцільність скринінгу МАСХП у хворих на ЦД (табл. 2).

Ба більше, нещодавно оновлені стандарти ADA з ведення хворих на ЦД 2-го типу (2025) містять положення щодо обов'язкового скринінгу МАСХП на етапі збирання анамнезу, виявлення супутньої патології печінки, призначення біохімічних аналізів для оцінювання функціонального стану печінки, а також обов'язкового визначення фіброзу печінки за допомогою розрахунку індексу FIB-4 [11]. Експерти пропонують застосовувати такий алгоритм (рис. 5).

**ПОШИРЕНЕ ЗАПИТАННЯ.** Невже існують особливості лікування пацієнтів з МАСХП і ЦД 2-го типу?

**Факти.** Сучасні погляди на ведення хворих з такою комбінованою патологією спочатку можуть здатися дуже подібними до звичайних стандартів ведення пацієнтів окремо з МАСХП і ЦД, але є деякі особливості. Спільне ведення МАСХП і ЦД ґрунтується на трьох китах: модифікації способу життя, призначенні медикаментозної терапії, виконанні хірургічних втручань (рис. 6).

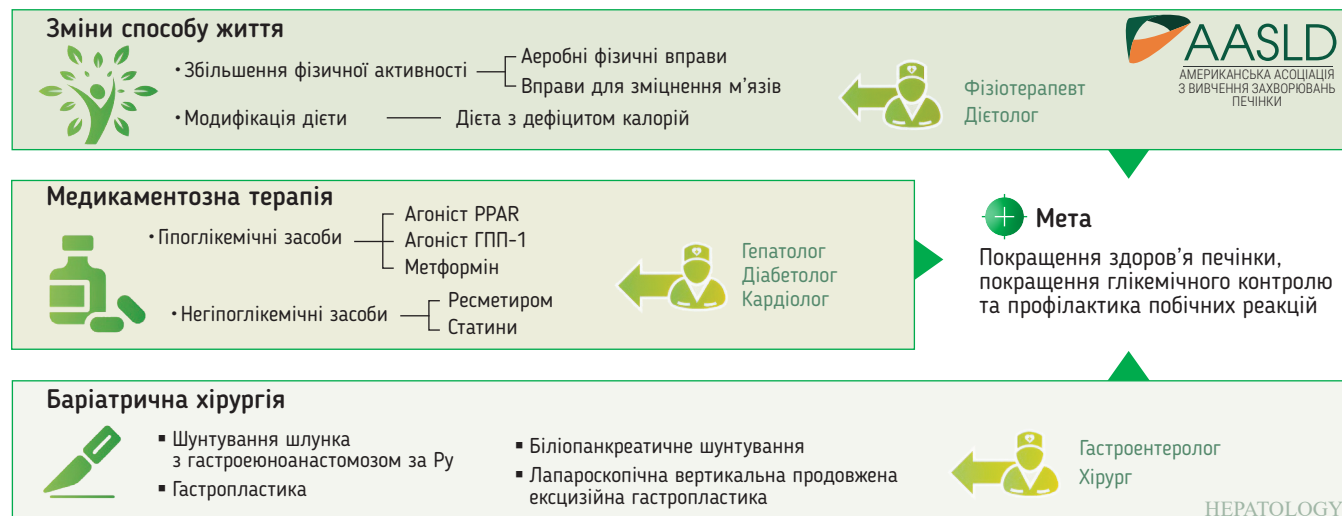


Рис. 6. Основи спільного ведення МАСХП і ЦД 2-го типу [22]

Примітка. ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1.



Особливий акцент робиться на збільшенні фізичної активності завдяки аеробним фізичним вправам і покращенню міцності м'язів, а також корекції звичного раціону харчування, адже доведено, що дієтичні звички хворих на МАСХП і ЦД 2-го типу мають деякі спільні риси. По-перше, вони вживають значну кількість фруктози, яка може негативно позначатися на здоров'ї, ймовірно, через надлишок енергії або особливий шлях її метаболізму в таких осіб [23]. Це призводить до рекомендації щодо обмеження вживання солодких напоїв, соків, меду, сухофруктів, черешні, винограду, груш, динь, манго, апельсинів, солодких яблук [23]. По-друге, розглядається доцільність корекції кишкового мікробіому через його здатність впливати на всмоктування вуглеводів, коротколанцюгових жирних кислот і навіть ліків [12]. По-третє, вказується на необхідність відновлення вмісту дефіциту S-аденозилметіоніну (SАМе), який не тільки виникає при хронічних захворюваннях печінки, але й спричиняє їх прогресування (рис. 7) [3].

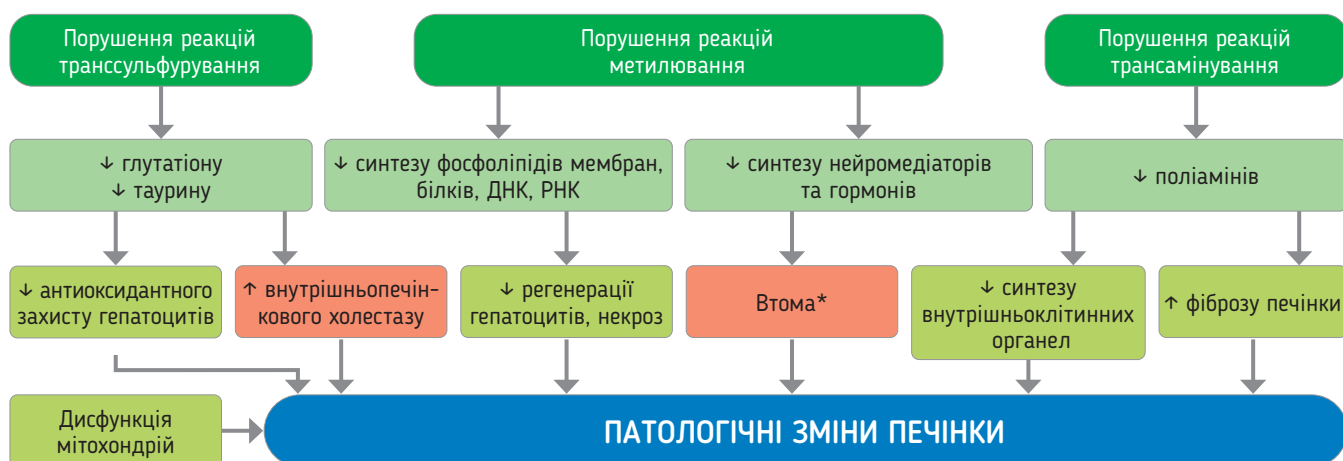
Таке ставлення зумовлено особливостями метаболізму метіоніну, котрий як один з біциклічних метаболічних шляхів одноуглецевого обміну з'єднує фолатний цикл із транссульфуванням. Окрім того, що метіонін є попередником синтезу глутатіону й основним донором метильної групи для метилювання нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, гістонів, біогенних амінів і білків, метаболіти метіоніну можуть брати участь у синтезі поліамінів. Порушення метаболізму метіоніну здатне посилювати пошкодження гепатоцитів, а зміни активності ключових ферментів його метаболізму – метіонін-аденозилтрансферази (МАТ)1А та МАТ2А/МАТ2В – тісно пов'язані з фіброзом і ГЦК [18]. Більшість дослідників сходяться на думці, що адекватний прийом препаратів метіоніну може допомогти зменшити пошкодження печінки у хворих на МАСХП і ЦД 2-го типу [17, 26].

**ТВЕРДЖЕННЯ.** Доцільність застосування SАМе при МАСХП у поєднанні з ЦД 2-го типу не вивчена.

**Факти.** Перспективність використання SАМе при МАСХП і ЦД 2-го типу доведено в експериментальних і клінічних дослідженнях [17, 26]. Гепатопротекторну активність SАМе при МАСХП із внутрішньопечінковим холестазом пояснюють підвищенням рівня глутатіону, посиленням активності біохімічних реакцій, які сприяють утворенню ліпопротеїнів дуже низької щільності та виведенню тригліцеридів, а також інгібуванням прозапальних цитокінів і апоптозу, опосередкованим підвищенням експресії фарнезоїдних Х-рецепторів (FRX) [20]. Отримані дані дають дослідникам змогу стверджувати, що SАМе значно зменшує накопичення ліпідів та окислювальний стрес у печінці головним чином завдяки покращенню β-окиснення в мітохондріях, видалення тригліцеридів з гепатоцитів. SАМе створює умови для нівелювання ендотеліальної дисфункції, сприяючи зменшенню накопичення ліпідів та інгібуючи синтез прооксидантів в ендотеліальних клітинах [26].

**ТВЕРДЖЕННЯ.** За потреби призначення SАМе хворим на МАСХП і ЦД 2-го типу можна використовувати будь-який SАМе-вмісний препарат.

**Факти.** Будь-який SАМе-вмісний препарат має декілька особливостей, які зумовлені фармакодинамічними особливостями основного компонента: виявляється, SАМе являє собою рацемічну суміш S- та R-ізомерів, причому клінічний ефект забезпечує саме S-ізомер, якого в засобі має бути переважна кількість. У разі нестабільності активної частини препарату, тобто S-ізомерів, відбуваються її трансформація в неактивну форму R-ізомеру та розпад з утворенням метаболітів. Присутність



**Рис. 7.** Дефіцит SАМе спричиняє виникнення та прогресування патологічних змін печінки [3]

Примітка. \*Втома – як один із симптомів внутрішньопечінкового холестазу.

навіть невеликого відсотка продуктів розпаду є неприпустимою, тому що це свідчить про втрату активності засобу [9, 20, 21]. Оригінальний препарат SAMe (Гептрал®) має стабільну сіль діючої речовини зі вмістом S-ізомерів не менш ніж 80-85% на момент виробництва [4].

**ТВЕРДЖЕННЯ.** Гепатопротекторні властивості SAMe (Гептрал®) добре доведені, але невідомий його вплив на вуглеводний обмін.

**Факти.** Встановлено, що SAMe (Гептрал®) відновлює функціональну здатність гепатоцитів завдяки антиоксидантному ефекту, відновленню структури та функції гепатоцитів, зменшенню активності запального процесу й фіброгенезу, сприятливому імуномодулювальному впливу [1, 6, 9, 20, 21]. У низці робіт яскраво продемонстровано здатність SAMe (Гептрал®) покращувати ліпідний і вуглеводний обмін завдяки елімінації тригліцеридів разом з ліпопротеїнами дуже низької щільності та зменшенню кількості жиру в печінці внаслідок впливу на FRX і регуляції активності печінкового глюконеогенезу [1, 6, 9, 20, 21].

У ході клінічних спостережень встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем глікемії та значеннями АЛТ, лужної фосфатази, тобто зростання активності печінкових проб з ознаками внутрішньопечінкового холестазу спричиняє погіршення компенсації вуглеводного обміну у хворих на ЦД 2-го типу [17]. Водночас призначення SAMe особам із ЦД не тільки забезпечує нівелювання ознак цитолітичного та холестатичного синдромів, а й не чинить негативного впливу на рівень глікемії [17].

Цікаво, що тривалий прийом SAMe (Гептрал®) має більше клінічних переваг, ніж короткочасна терапія: його застосування протягом 7-14 днів сприяє поліпшенню функціональних показників печінки та зниженню гепатогенної втоми як одного із симптомів внутрішньопечінкового холестазу [15, 16, 19], приймання протягом більш ніж 1 місяця супроводжується поліпшенням ліпідограми [2], 2-місячне застосування асоційоване з покращенням УЗД-картини печінки [2, 6], а при використанні понад 3 місяці розвивається постефект – позитивний вплив, досягнутий під час приймання, зберігається навіть після завершення терапії [5].



Рис. 8. Доведені властивості SAMe (Гептрал®)

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на те що МАСХП і ЦД 2-го типу мають різні симптоми, ці захворювання посилюють негативний вплив на організм людини: ЦД подвоює ризик розвитку МАСХП, а наявність МАСХП подвоює ризик ЦД. Спільні патогенетичні механізми розвитку цих двох станів передбачають спільні напрями скринінгу, корекції та моніторингу. Корекція способу життя зі збільшенням фізичної активності, збалансованим харчуванням і контролюванням маси тіла становить основу немедикаментозного лікування МАСХП і ЦД 2-го типу. Призначення донатора метильних груп SAMe (Гептрал®) сприяє відновленню структури гепатоцитів, зменшує внутрішньопечінковий холестаз, корегує основні метаболічні процеси в печінці та забезпечує покращення вуглеводного обміну.

# ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ПЕВНИМИ ВИДАМИ РАКУ

## Частина 3

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Цукровий діабет (ЦД) є значущою проблемою охорони здоров'я в усьому світі. ЦД зумовлює агресивніший перебіг раку та достовірно підвищує смертність у пацієнтів з раковими новоутвореннями. Епідеміологічні дослідження виявили, що 26,9% усіх людей світу віком понад 65 років мають ЦД, а 60% – рак. Підраховано, що рак спостерігається у 8-18% пацієнтів із ЦД.

### ЦД 1-ГО ТИПУ

ЦД 1-го типу характеризується вираженим дефіцитом інсуліну, зумовленим аутоімунним руйнуванням  $\beta$ -клітин підшлункової залози (ПЗ). Ознаками ЦД 1-го типу є гіперглікемія, іноді гіпоглікемія, кетоацидоз, нормальна чи підвищена чутливість периферичних тканин до інсуліну, низькі рівні інсуліну, нормальні або високі рівні глюкагону, початок хвороби в дитячому або підлітковому віці. Даних щодо зв'язку ЦД 1-го типу з раком наразі мало. В одному когортному дослідженні було виявлено, що ЦД 1-го типу асоціюється з підвищеним ризиком раку шлунка, шийки матки й ендометрію. Сумарний ризик раку за наявності ЦД 1-го типу був на 20% вищим, ніж у осіб без діабету (Zendehdel K. et al., 2003). Подібні результати – збільшення ризику раку на 17% – було виявлено й у іншому дослідженні, автори якого повідомили про збільшення ймовірності раку шлунка, сквамозноклітинної карциноми шкіри та лейкемії (Shu X. et al., 2010).

Щодо раку шлунка різні дослідження отримують суперечливі результати: від відсутності впливу до підвищення ризику на 46%. Відмінності можуть бути зумовлені застосуванням різних типів аналогів інсуліну. Наприклад, дозозалежне підвищення ризику раку спостерігається на тлі терапії інсуліном гларгін. Оскільки ЦД 1-го типу властивий аутоімунний патогенез, на тлі цієї хвороби частіше виникає аутоімунний гастрит, який може виступати передраковим станом.

Дослідження свідчать, що наявність ЦД 1-го типу асоціюється з достовірно підвищеним ризиком раку печінки, ПЗ, нирок, стравоходу, шлунка,

щитоподібної залози (ЩЗ), а також сквамозноклітинної карциноми та лейкемії. Порівняно із жінками без діабету в пацієнок із ЦД 1-го типу частіше виникає рак яєчників, ендометрію, вульви та вагіни, а в чоловіків спостерігається вища порівняно із загальною популяцією поширеність раку простати та яєчок. Натомість у жінок із ЦД 1-го типу спостерігається нижчий ризик раку молочної залози, меланоми та годжкінської лімфоми.

Загалом результати є неоднозначними, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях.

### ЦД ТИПУ 3С (ПАНКРЕАТОГЕННИЙ ЦД)

ЦД типу 3с є вторинним наслідком екзокринних розладів ПЗ (карцинома, гострий і хронічний панкреатит, рідкісні генетичні хвороби). Характеристиками цього типу діабету є кетоацидоз (рідко), незначна гіперглікемія, гіпоглікемія (часто), підвищена периферична та знижена печінкова чутливість до інсуліну, низькі рівні інсуліну, глюкагону, панкреатичного пептиду та глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду, нормальний або високий уміст глюкагоноподібного пептиду-1.

ЦД типу 3с асоціюється з дуже високим ризиком раку ПЗ, особливо якщо діабет виник на тлі хронічного панкреатиту. Сам по собі хронічний панкреатит збільшує ризик раку ПЗ у 10-20 разів, а його поєднання з ЦД – у 33 рази порівняно із загальною популяцією. Предикторами раку можуть виступати жовчнокам'яна хвороба та гепатит С.

Слід зауважити, що приблизно половині пацієнтів із ЦД типу 3с помилково встановлюють діагноз ЦД 1-го або 2-го типу.

## ГЕСТАЦІЙНИЙ ДІАБЕТ

Порівняно з нормальною толерантністю до глюкози гестаційний ЦД (ГЦД) збільшує ризик післяпологового розвитку ЦД 2-го типу приблизно в 7,4 раза. Досліджень зв'язку ГЦД та раку дуже мало. Метааналіз когортних досліджень продемонстрував, що цей тип діабету асоціюється з підвищенням ризику раку ШЗ на 30%. Для жінок із ЦД 1-го та 2-го типів ризик раку ШЗ становив 34 та 51% відповідно.

Що стосується раку грудей, то результати є суперечливими: різні автори виявляли і підвищення, і зниження ризику цього новоутворення в разі ГЦД, а також відсутність зв'язку цих станів.

## ПРОТИРАКОВІ ПРЕПАРАТИ, ЯКІ МОЖУТЬ СПРИЧИНЯТИ ГІПЕРГЛІКЕМІЮ Й ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ

Деякі препарати для імунотерапії (іпілімумаб, ніволумаб, пембролізумаб, атезолізумаб, авелумаб) можуть знижувати вироблення інсуліну в  $\beta$ -клітинах панкреатичних островців, а інші (алпелісіб, іпатасертиб, капівасертиб) – спричиняти інсулінорезистентність.

Гіперглікемія також нерідко трапляється в осіб, які отримують евордимус, сиролімус і темсиролімус, а також інгібітори інсуліноподібного фактора росту-1 (моноклональні антитіла та малі молекули: далотузумаб, лінзитиніб, ганетеспіб). Роцилетиніб, який застосовують у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень, здатен індукувати гіперглікемію у 22% випадків. З високим ризиком гіперглікемії асоціюється й застосування нілотинібу, дасатинібу та понатинібу. Вважається, що в цьому випадку гіперглікемія є наслідком тканинної інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії. Здатність спричиняти гіперглікемію описано і для аспарагінази та діазоксиду.

У пацієнтів з раком системи крові (лімфоми, лейкомії, мієлома) та солідними раками (рак простати), а також для зменшення набряку в разі метастазів пухлини в головний чи спинний мозок часто застосовуються глюкокортикоїди (ГК). ГК використовують для усунення больового синдрому, кахексії та побічних ефектів хіміотерапії (нудота, блювання). Ці препарати здатні спричинити гіперглікемію або провокувати розвиток діабету через порушення функцій панкреатичних  $\beta$ -клітин і погіршення чутливості до інсуліну.

Високу поширеність розвитку інсулінорезистентності зафіксовано й у жінок у менопаузі з раком молочної залози, які отримували антиестрогенні препарати. Зокрема, тамоксифен підвищував ризик діабету у 2,2 раза.

У лікуванні раку простати застосовуються аналоги гонадотропін-рилізінг-гормону або його антагоністи, а в деяких випадках – антиандрогенна терапія. Таке лікування асоціюється з підвищенням інсулінорезистентності та поширеності ЦД.

Пацієнтам з нейроендокринними пухлинами можуть призначатися аналоги соматостатину (октреотид, ланреотид), які у 2-27% випадків провокують гіперінсулінемію.

У лікуванні пацієнтів з новоутвореннями широко застосовується класична хіміотерапія: цитотоксичні антибіотики, алкілувальні засоби, антимікротубулярні препарати, антиметаболіти, інгібітори топоізомерази. Продemonстровано, що ефективність хіміотерапії залежить від концентрації глюкози крові. Зокрема, гіперглікемія знижує ефективність доксорубіцину, паклітакселу, 5-фторурацилу. Слід зауважити, що хіміотерапію зазвичай поєднують з ГК, що утруднює оцінювання впливу окремих препаратів на вуглеводний метаболізм. Проте наявні дані свідчать, що хіміотерапевтичні препарати можуть спричиняти інсулінорезистентність і гіперінсулінемію.

## ГІПОГЛІКЕМІЧНІ ПРЕПАРАТИ ТА РИЗИК РОЗВИТКУ РАКУ

Продemonстровано, що метформін знижує ризик розвитку раку в осіб з діабетом. Різні дослідження виявили, що застосування метформіну знижує ризик раку товстої кишки на 35,4%, а ризик раку шлунка – на 50%, зменшує об'єм пухлин ШЗ та покращує виживаність таких пацієнтів. Вплив метформіну на перебіг раку ШЗ залежить від дози та тривалості лікування, загалом дослідники вважають, що саме цей препарат є оптимальним для лікування ЦД в осіб з тиреоїдними пухлинами. Крім того, метформін знижує ризик смерті від раку ПЗ і колоректального раку, а також смерті від усіх причин у пацієнтів з раком грудної залози. У жінок з раком ендометрію продемонстровано кращі показники виживаності на тлі метформіну. Описано сприятливий вплив цього препарату в разі естроген-рецептор-позитивного раку грудей, гепатоцелюлярного раку, негоджкінської лімфоми, пухлин простати, сечового міхура, яєчників, шийки матки, нирок, ротової порожнини, стравоходу, легень, шкіри, назофарингеальної зони, жовчовидільних шляхів. Водночас існують і дослідження, котрі заперечують такий вплив.

Тіазолідиндіони (ТЗД) можуть мати протипухлинний ефект, оскільки впливають на клітинний цикл, апоптоз і проліферацію клітин, але велика кількість клінічних досліджень не виявила такого впливу цього класу препаратів. Показано,



що піоглітазон зменшує проліферативні й інвазивні властивості пухлинних клітин, сприяє апоптозу клітин недрібноклітинного раку легень і зменшує ризик розвитку колоректального раку та раку грудної залози. Дані щодо протипухлинного ефекту піоглітазону стосовно раку сечового міхура є суперечливими.

Продемонстровано також, що розиглітазон знижує ризик раку ЩЗ, особливо в пацієнтів віком понад 50 років, і покращує прогноз у цього контингенту хворих. Систематичний огляд і метааналіз 92 досліджень виявили, що застосування ТЗД асоціюється з нижчим ризиком раку грудної залози, легень і печінки.

Препарати сульфонілсечовини (ПСС) здатні збільшувати ймовірність розвитку раку та смертність від новоутворень, зокрема в разі раку ПЗ і грудних залоз. З іншого боку, опубліковано дані рандомізованих контрольованих досліджень, які не підтверджують такого зв'язку. Крім того, відсутні докази будь-якого впливу гліпізиду або глімепіриду на ріст пухлин. Деякі автори описують навіть протипухлинну дію ПСС, зокрема глібенкламід. Загалом зв'язок між застосуванням ПСС і канцерогенезом чи прогнозом новоутворень залишається нез'ясованим.

Інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози-2 (ІНЗКТГ-2) являють собою новий клас препаратів і в аспекті пухлин вивчені недостатньо. Проте метааналіз наявних контрольованих досліджень свідчить, що ці засоби не асоціюються з підвищеним ризиком розвитку раку. Існують також гіпотези щодо захисної дії ІНЗКТГ-2 стосовно раку: наприклад, канагліфлозину – щодо пухлин шлунково-кишкового тракту та раку печінки. Водночас деякі автори вказують на зростання ризику

раку сечового міхура в разі застосування канагліфлозину або емпагліфлозину.

Інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (акарбоза) пригнічують ріст ракових клітин і посилюють дію протипухлинних препаратів, хоча популяційне дослідження виявило ризик раку легень на тлі застосування цього препарату. Інші випробування зафіксували дозозалежне зниження ризику колоректального раку (приблизно на 27%) і зменшення метастазування раку ЩЗ.

Дані щодо інкретинових препаратів є гетерогенними. Зокрема, дослідження на щурах і мишах свідчать, що ліраглутид може підвищувати ризик медулярного раку ЩЗ. Опубліковано також спостереження, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 знижують ризик колоректального раку в осіб із ЦД 2-го типу порівняно із застосуванням інсуліну, метформіну, ІНЗКТГ-2, ПСС і ТЗД.

Наявні дані демонструють, що в пацієнтів, які отримують інсулін, ризик злоякісних новоутворень є вищим, аніж у хворих, які його не отримують. Зокрема, фіксується зростання ризику раку колоректальної ділянки, грудних залоз, ПЗ, печінки, нирок, шлунка та дихальної системи. Водночас опубліковано результати досліджень, які свідчать про негативну асоціацію між застосуванням інсуліну та ризиком раку грудей і простати. Варто зауважити, що для різних видів інсуліну вплив на канцерогенез є різним. Наприклад, метааналіз виявив, що в більшості досліджень не фіксується жодних зв'язків між застосуванням інсуліну гларгін чи інсуліну детемир і будь-яким видом раку, хоча в деяких випробуваннях було показано вищий ризик раку грудної залози на тлі інсуліну гларгін. Утім, чіткого причинно-наслідкового зв'язку підтверджено не було.

### Література

Pliszka M., Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (13): 7476. doi: 10.3390/ijms25137476.

# СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ



Продовження. Початок у № 6 (19) 2024 р.

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

## МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Терапія має бути індивідуалізована до потреб пацієнток і спрямована на запобігання довгостроковим ускладненням. Жінкам з надмірною масою тіла й ожирінням рекомендується дотримуватися здорових харчових звичок, гіпокалорійної дієти та фізичної активності, адаптованої до можливостей, оскільки втрата навіть 2-5% початкової маси тіла є корисною для здоров'я. Зменшення ІР позитивно впливає на нормалізацію рівня андрогенів, що може зумовити спонтанну регуляцію менструальних циклів. Це найбільш економічно ефективні та прості немедикаментозні методи лікування.

Міжнародні настанови щодо СПКЯ рекомендують лікувати такі симптоми, як нерегулярний менструальний цикл, гірсутизм і відсутність овуляції. Першою лінією лікування є модифікація способу життя (МСЖ) – правильна дієта, фізична активність, сон і зниження стресу для нормалізації гіперінсулінемії. Гормональна терапія розглядається лише тоді, коли МСЖ не забезпечує бажаного ефекту. Ефективним методом фармакотерапії нерегулярних циклів, гірсутизму й акне виявилися комбіновані оральні контрацептиви (КОК) порівняно з прогестагеновмісними препаратами. Вибір КОК ґрунтується на вподобаннях жінки та мінімізації побічних ефектів, оскільки доказів щодо переваги певної комбінації естроген-прогестаген немає. Варто зазначити, що Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) рекомендує використовувати комбінацію естрогену та ципротерону ацетату як терапію II лінії лише в тяжких випадках акне й гірсутизму через підвищений ризик тромбоемболічних подій. Контрацептиви не підходять жінкам з метаболічним синдромом або тяжкою ІР.

Для регуляції менструального циклу застосовують контрацептиви, що містять естроген-прогестин, які діють на вісь гіпоталамус – гіпофіз – яєчник, підвищуючи рівень ГЗСГ. Деякі засоби містять

речовини, котрі блокують дію андрогенів шляхом пригнічення рецепторів органів-мішеней, тим самим зменшуючи вільну фракцію андрогенів.

Терапія метформіном сприяє легкому-помірному покращенню регулярності менструального циклу, але менш ефективна, ніж КОК. Прямі докази вказують на мінімальне покращення регуляції менструального циклу за умов застосування метформіну та МСЖ порівняно з МСЖ. Однак оновлені настанови заохочують поєднання метформіну з КОК, особливо в жінок з СПКЯ й надмірною масою тіла чи ожирінням. Поєднання метформіну та гормональної терапії дає задовільні результати незалежно від віку. Дані щодо антиандрогенних препаратів обмежені через відсутність високоякісних досліджень; наявні докази не вказують на суттєві переваги поєднання антиандрогенних засобів з КОК. Зокрема, результати рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження продемонстрували лише мінімальні додаткові переваги від поєднання антагоніста андрогенних рецепторів бікалутаміду з КОК упродовж 12 місяців.

Метформін знижує рівні інсуліну й андрогенів, нормалізуючи рівні гонадотропінів, а також послаблює секрецію в яєчниках антимюллерового гормону (АМГ), що сприяє регуляції метаболізму андрогенів. У пацієнток з СПКЯ метформін знижує утворення андрогенів у надниркових та яєчниках, а також збільшує продукцію ГЗСГ. Метформін має легкі-помірні впливи на ІР і покращення ліпідного профілю. Майбутні дослідження мають зосереджуватися на оцінюванні ефективності комбінованої терапії, зокрема метформіну й агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), а також на прогнозуванні доступності препаратів проти ожиріння в регіонах з низьким рівнем доходу.

## Фармацевтичне лікування

Запропоновано різні методи фармакотерапії СПКЯ. Проте вони мають певні недоліки: побічні

ефекти, низька ефективність, погана прихильність до тривалого лікування та протипоказання. Альтернативою може бути додаткове лікування.

Поки що оральні контрацептиви є найпоширенішим варіантом лікування СПКЯ. Їхня дія полягає в зниженні рівня вільних андрогенів у крові та пригніченні секреції гонадотропінів. Для індукції овуляції широко використовують кломіфену цитрат (нестероїдний селективний модулятор естрогенових рецепторів) і летрозол (інгібітор ароматази). Кломіфену цитрат є терапією першої лінії, хоча нові дані свідчать про те, що летрозол може мати вищу ефективність і безпеку як для матері, так і для плода.

Гестагенний компонент може складатися з похідних 17- $\alpha$ -гідроксипрогестерону або 19-нортестостерону, включаючи багато 13-етилгонанів і 13-метилгонанів. Структура молекули прогестерону визначає його про- або антиандрогенну активність, спорідненість до рецепторів і взаємодію з ГЗСГ. За вказаними характеристиками розрізняють різні «покоління» прогестагенів.

До похідних 17- $\alpha$ -гідроксипрогестерону відносять ципротерону ацетат – прямий антагоніст андрогенного рецептора, що має антиандрогенний вплив. Хлормадиону ацетат – галогенований похідний 17-гідроксипрогестерону, конкурентний інгібітор тестостерону та дигідротестостерону з антиандрогенними властивостями, зумовленими пригніченням активності 5- $\alpha$ -редуктази. Проте вищі дози хлормадиону ацетату можуть спричинити андрогенні ефекти.

Похідні 19-нортестостерону (левоноргестрел, дезогестрел, гестоден і норгестимат) є 13-етилгонанами з андрогенною активністю. Серед похідних 19-нортестостерону лише дієногест має антиандрогенну активність. Номегестролу ацетат, похідне 17- $\alpha$ -гідрокси-19-норпрогестерону, має високу спорідненість і селективність до рецепторів прогестерону за відсутності агоністичної активності щодо інших стероїдних рецепторів.

Якщо пацієнтка з СПКЯ планує завагітніти, корисно визначити рівень АМГ для оцінювання стану «оваріального резерву», що дає змогу непрямо визначити кількість яйцеклітин у «вільних резервах» жінки, тобто приблизно оцінює час, який є в жінки, щоб стати матір'ю.

## ● Нові можливості фармакотерапії

На особливу увагу заслуговує семаглутид. Установлено, що 3 місяці терапії семаглутидом значно знизили ІМТ, масу тіла, глікемію натще, показники інсуліну та НОМА-ІР ( $p < 0,01$ ). Майже 80% пацієнток з СПКЯ й ожирінням, які не відреагували на МСЖ, досягли принаймні 5% втрати маси тіла зі значущим покращенням базального рівня глікемії та ІР

за показником НОМА-ІР. Середня втрата маси тіла після терапії семаглутидом виявилася більшою порівняно з терапією метформіном або ліраглутидом з мінімальними побічними ефектами.

Іншим засобом є нещодавно схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) тирзепатид, який значно знижує масу тіла й покращує чутливість до інсуліну в пацієнтів з діабетом і без нього. Препарат може спричинити певні шлунково-кишкові побічні ефекти, але через подвійний механізм дії їхня тяжкість нижча, ніж у разі застосування арГПП-1. Тирзепатид може становити нову терапевтичну стратегію в лікуванні СПКЯ, особливо в контексті контролю маси тіла та чутливості до інсуліну, але для цього потрібні надійні клінічні випробування в когорті пацієнток з СПКЯ.

## ● Фармакотерапія метформіном

Метформін використовується для лікування ІР у пацієнток з СПКЯ. Загалом усунення ІР і надмірної андрогенізації покращує гормональні, метаболічні та репродуктивні функції. Механізм дії метформіну полягає в зниженні печінкового утворення глюкози, її всмоктування в кишківнику та підвищенні чутливості до інсуліну. Небажаними ефектами є діарея, нудота, блювання, метеоризм, слабкість, розлади травлення, дискомфорт у животі, головний біль. Протипоказання включають гіперчутливість, тяжку ниркову недостатність, гострий або хронічний метаболічний ацидоз, у тому числі діабетичний кетоацидоз.

## ● Фармакотерапія антиандрогенами

Контрацептиви не рекомендовані жінкам з ІР або метаболічним синдромом. Набагато безпечнішим рішенням є використання антиандрогенів, які ефективно зменшують рівень андрогенів і полегшують асоційовані клінічні симптоми, а також знижують ІР.

Для лікування СПКЯ запропоновано два типи антиандрогенів: антагоністи рецепторів андрогенів (спіронолактон і флутамід) та інгібітори 5- $\alpha$ -редуктази (фінастерид). Проте дані щодо клінічних ефектів антиандрогенної та комбінованої терапії в підлітків з СПКЯ обмежені. Антиандроцени ефективніше зменшують симптоми СПКЯ та захищають ендометрій, аніж метформін. У поєднанні з метформіном можна досягти зниження ІМТ у разі ожиріння, а також покращити толерантність до глюкози.

Спіронолактон є антиандрогеном, який використовується для лікування гірсутизму й акне. Препарат має конкурентну антагоністичну дію на рецептори альдостерону, що сприяє затримці калію, виведенню натрію та води. Побічним ефектом

спіронолактону є гінекомастія, протипоказаннями – гіперкаліємія, хвороба Аддісона та застосування еплеренону. Спіронолактон впливає на всі ланки патогенезу СПКЯ: блокада рецепторів андрогенів; пряма дія на яєчники й наднирковіки на рівні 17-гідроксистероїддегідрогенази, що знижує синтез андрогенів; периферична трансформація андростендіону до тестостерону; сильна протизапальна й антиальдостеронова дія.

Іншим антиандрогеном є фінастерид, який також часто використовують для лікування гірсутизму й акне. Проте його ефекти дещо інші: це інгібітор 5- $\alpha$ -редуктази 2-го типу – ферменту, який перетворює андроген тестостерон на дигідротестостерон. Побічні ефекти фінастериду включають зниження лібідо, еректильну дисфункцію та розлади еякуляції; протипоказання включають вагітність або підвищену чутливість до будь-якого з компонентів препарату. При застосуванні варто враховувати ризик фульмінантного гепатиту.

## ДІЄТА



Важливими дієтичними рекомендаціями для жінок з СПКЯ є дотримання раціону з низьким глікемічним індексом (ГІ) та контроль споживання вуглеводів. Зменшення споживання енергії

зумовлює втрату маси тіла, що, своєю чергою, має сприятливі впливи на регуляцію менструального циклу, відновлення овуляції, зменшення хронічного запалення, зниження ризику раку та ССЗ. Окрім дієти, важливе значення в процесі схуднення має регулярна фізична активність. Дослідження показали, що особи, які дотримувалися дієти з низьким ГІ, зазнали більшої втрати маси тіла та значнішого зменшення жирової тканини порівняно з групою контролю, що не дотримувалася таких рекомендацій. Навіть незначна втрата маси тіла (на 5% від початкової) покращує показники ліпідів, вуглеводного обміну й інсулінового профілю.

Основні принципи дієтології для жінок з СПКЯ включають зменшення споживання простих вуглеводів і насичених жирних кислот, контроль ліпідного профілю та збільшення споживання клітковини. Харчування має підтримувати достатній баланс рідини та бути збалансованим за вмістом білків, жирів і вуглеводів. Дослідження дієти в пацієнток з СПКЯ показало, що надмірне споживання насичених жирних кислот, холестерину та простих цукрів, особливо сахарози, негативно впливає на серцево-судинну систему й може спричиняти виникнення діабету. У цьому самому дослідженні більшість учасниць мали недостатній рівень

харчових волокон і не споживали потрібної кількості кобаламіну, кальцію, цинку та магнію.

Варто зазначити, що кетогенна дієта з високим вмістом жиру не рекомендована для схуднення в разі СПКЯ. Доказів щодо ефективності дієт з високим вмістом жиру як засобів боротьби з ожирінням немає, як і доказів, що кетогенна дієта ефективніша для схуднення, ніж інші низькокалорійні дієти. Кетогенна дієта дуже обмежувальна, потребує ретельного контролю та прийому добавок, що не всім підходить і може негативно впливати на психічний добробут. Хоча деякі дослідження вказують на потенціал короткострокових кетогенних дієт з обмеженням калорій у лікуванні СПКЯ, для вивчення цієї теми потрібні подальші дослідження.

Отже, жінкам з СПКЯ рекомендована дієта з низьким ГІ та контрольованим споживанням вуглеводів у поєднанні з регулярною фізичною активністю. Важливо зменшити споживання простих вуглеводів, контролювати ліпідний профіль і збільшити споживання клітковини. Кетогенна дієта спеціально не рекомендована для схуднення жінкам з СПКЯ, її слід розглядати обережно та скептично.

## КИШКОВА МІКРОБІОТА

Декілька асоційованих з СПКЯ генів пов'язані з метаболізмом вуглеводів і синтезом стероїдів, що свідчить про значну кореляцію між метаболічними чинниками та патологічними механізмами СПКЯ. Кишкова мікробіота бере участь у різних метаболічних функціях, а отже, тісно пов'язана з патогенезом і клінічними симптомами СПКЯ. Встановлено, що порівняно зі звичайними жінками пацієнтки з СПКЯ мали менше типів кишкової мікробіоти, що асоціювалося з підвищенням рівнів андрогенів. Щоб дослідити вплив кишкової мікробіоти на фенотип СПКЯ, зразки фекалій здорових жінок і жінок з СПКЯ трансплантували двом групам мишей. Порівняно з групою контролю в мишей, яким трансплантували зразки фекалій від жінок з СПКЯ, спостерігалися виникнення ІР, вищі рівні тестостерону та ЛГ, більша кількість кістоподібних фолікулів у яєчниках і зменшення жовтих тіл. У тесті на плодючість підраховували кількість потомства в перших виводках після спарювання. Миші, яким трансплантували зразки фекалій від жінок з СПКЯ, мали менше потомства, ніж здорові миші групи контролю.

Отже, жінки з СПКЯ мають меншу різноманітність кишкового мікріобіому. В іншому дослідженні (модель СПКЯ в мишей, спровокована летрозолом) спостерігали зменшення різноманітності кишкової мікробіоти з одночасним збільшенням кількості грампозитивних бактерій фірмікутів, пов'язаних



з ожирінням і метаболічним синдромом. На підставі цих експериментів можна зробити висновок, що кишкова мікробіота здатна відігравати певну роль у виникненні та розвитку СПКЯ, що може відкривати нові терапевтичні перспективи. Звісно, точний механізм дії кишкової мікробіоти потребує подальших досліджень і наукових доказів.

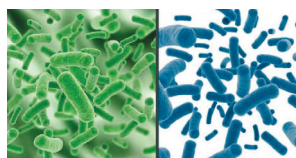
## О Зміни кишкової мікробіоти в жінок з СПКЯ

Кишкова мікробіота людини складається з величезної кількості різних видів і штамів мікроорганізмів, включаючи бактерії, віруси, найпростіші, археї та гриби. Кишкова мікробіота відіграє вирішальну роль у фізіології, метаболізмі, харчуванні й імунних функціях. Дослідження, котрі вивчали зв'язок між СПКЯ та змінами кишкової мікробіоти, виявили значні відмінності у складі кишкової мікробіоти в жінок з СПКЯ та здорових жінок. У жінок з СПКЯ змінені  $\alpha$ - та  $\beta$ -різноманітність мікробіому. Для запобігання хворобам потрібен збалансований кишковий мікробіом. У разі СПКЯ спостерігався дисбаланс бактерій *Bacteroidetes* і *Firmicutes*, здатних впливати на утворення коротколанцюгових жирних кислот, цілісність кишкового бар'єра й імунну відповідь. У жінок з СПКЯ виявлено більшу кількість патогенних бактерій *Escherichia*, *Shigella*, *Bacteroides vulgatus* і *Prevotella*, проте нижчий уміст корисних лактобацил і біфідобактерій, які підтримують імунітет і засвоєння поживних речовин. Модифікації кишкового мікробіому при СПКЯ різноманітні, іноді суперечливі та не цілком зрозумілі.

## О Кишкова мікробіота та резистентність до інсуліну

Дослідження, проведені в людей і тварин, продемонстрували тісні зв'язки кишкового мікробіому з ІР. Трансплантація здорової кишкової флори вільним від мікробів мишам спричиняла ріст жирової тканини й індукувала ІР. Існує гіпотеза, що трансплантація здорової мікробіоти хворим особам може покращити клінічні параметри. Наприклад, через 6 тижнів після трансплантації кишкової мікробіоти від здорових осіб пацієнтам з метаболічним синдромом у реципієнтів спостерігалися підвищення чутливості до інсуліну та зниження ІМТ. Механізми, що пов'язують ІР, кишковий мікробіом і СПКЯ, різноманітні. Дисбаланс у кишковій флорі, що призводить до підвищення проникності кишківника, може спричиняти хронічне запалення низького ступеня через активацію імунної системи. Прозапальні цитокіни здатні порушити функцію інсулінових рецепторів, що призводить до ІР.

## О Пробіотики, пребіотики та симбіотики



За визначенням ВООЗ, пробіотики – це живі мікроорганізми, які при споживанні в належних кількостях приносять користь

для здоров'я господаря. Корисні мікроорганізми природно містяться у ферментованих продуктах і мають антиоксидантні, протимікробні та проти-запальні властивості, покращують метаболічні параметри, регулюють кишкову флору й модулюють імунну систему. Використання пробіотиків як форми терапії передбачає належне додавання вказаних мікроорганізмів для лікування хвороб.

Хоча точні механізми не з'ясовані, пробіотична терапія показала позитивний вплив на метаболічний профіль жінок з СПКЯ. Зокрема, в дослідженні, де жінки з СПКЯ отримували пробіотики (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* та *Bifidobacterium bifidum*) протягом 12 тижнів, виявлено значне зниження маси тіла й ІМТ порівняно з групою плацебо, поліпшення глікемічного контролю, рівнів ТГ та ХС ЛПДНЩ. Подібні результати продемонструвало дослідження, де жінки з СПКЯ отримували *L. casei*, *L. acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus bulgaricus*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium longum* і *Streptococcus thermophiles* упродовж 8 тижнів, що сприяло зниженню рівнів глікемії й інсуліну в сироватці крові. Інше дослідження продемонструвало значне зниження показників НОМА-ІР і покращення ліпідних профілів після прийому пробіотичних добавок *Lactobacillus delbrueckii* та *Lactobacillus fermentum* упродовж 12 тижнів. Пробіотична терапія з використанням *L. acidophilus*, *Lactobacillus plantarum*, *L. fermentum* і *Lactobacillus gasseri* впродовж 12 тижнів може відігравати певну роль у модулюванні запальних процесів у жінок з СПКЯ. Метааналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень не виявив істотного впливу пробіотичних добавок на масу тіла, ІМТ, окружність талії, НОМА-ІР і рівень ХС ЛПНЩ у пацієнток з СПКЯ порівняно з плацебо; проте виявлено значний вплив на глікемічний контроль, рівень інсуліну та зниження сироваткових концентрацій ТГ і ХС ЛПВЩ (Heshmati J. et al., 2019). Отже, пробіотичні добавки можуть використовуватися як допоміжна терапія СПКЯ.

Менш дослідженим є вплив пробіотиків на гормональний профіль жінок з СПКЯ. Метааналіз виявив значне зниження рівнів вільних андрогенів і малонового діальдегіду (МДА), підвищення ГЗСГ та зв'язування оксиду азоту (Shamasbi et al., 2019). Інше дослідження показало, що прийом пробіотиків протягом 12 тижнів сприятливо впливав на загальний рівень тестостерону, ГЗСГ та МДА

без істотного впливу на інші метаболічні показники. Важливо відзначити значні варіації у складі та дозуванні пробіотиків, які використовуються в дослідженнях, що підкреслює потребу встановлення стандартизованих рекомендацій щодо застосування пробіотиків.

Серед пребіотиків найвідомішими є фруктоолігосахариди, інулін, галактоолігосахариди та лактулоза, які змінюють склад кишкового мікробіому, що позитивно впливає на здоров'я. Декілька досліджень показали позитивний вплив пребіотиків на метаболічні маркери й імунomodulatory властивості внаслідок впливу на ріст корисних бактерій (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*). Як наслідок, значно знижується рівень глікемії натще, сироваткові рівні ТГ, загального холестерину та ХС ЛПНЩ, підвищується рівень ХС ЛПВЩ. Певні пребіотики безпосередньо сприяють контролю гіперглікемії й ІР. Отже, поєднання пребіотиків із пробіотиками може підвищити ефективність зниження ХС ЛПНЩ. Пробиотики (або симбіотики) також здатні знижувати рівень ТГ.

Тривале споживання декстрину жінками з СПКЯ продемонструвало здатність покращувати рівні андрогенів, гірсутизму та порушень менструального циклу. Проте для з'ясування й порівняння ефективності різних пробіотичних штамів і доз, визначення оптимальної тривалості лікування та встановлення переваг пробіотиків, пребіотиків і симбіотиків щодо клінічних результатів у жінок з СПКЯ потрібні подальші дослідження.

## ДОБАВКИ

Тривале застосування вітамінних добавок у високих дозах може становити потенційну загрозу через токсичні впливи.

### Вітамін D



Молекулярні механізми, які пов'язують вітамін D з СПКЯ, не зрозумілі, що зумовлює потребу подальшого вивчення. У жінок з ожирінням і СПКЯ виявлено значне зниження рівня 25-гідроксिवітаміну D. В іншому дослідженні спостерігалось покращення біохімічних параметрів у жінок з СПКЯ після прийому добавок вітаміну D<sub>3</sub> внаслідок впливу на запалення; проте істотних відмінностей у профілях андрогенів, за винятком покращення частоти менструацій, не виявлено. Метааналіз семи рандомізованих контрольованих досліджень виявив, що додавання вітаміну D жінкам з СПКЯ сприяло покращенню рівнів високочутливого СРБ, МДА та загальної антиоксидантної здатності, але не мало

впливу на рівні оксиду азоту й загального глутатіону (Akbari M. et al., 2018). Інше дослідження виявило, що нижчі рівні вітаміну D у жінок з СПКЯ асоціювалися з ІР. Вивчення впливу добавок вітаміну D та кальцію показали тенденцію до зниження ЛГ за відсутності значного впливу на рівні пролактину, ФСГ, 17-ОН-прогестерону, маркерів запалення й загального глутатіону.

Вітамін D позитивно впливає на окисний стрес. Установлено, що комбінація вітаміну D<sub>3</sub> та MitoQ<sub>10</sub> значно знижує маркери окислення (супероксиддисмутаза та МДА), а також гормональні маркери (естрадіол, прогестерон, ФСГ, ЛГ і ЛГ/ФСГ); після одночасного призначення спостерігалось також покращення гістоморфологічних характеристик яєчників з кількома здоровими фолікулами й атретичними фолікулами.

### Фолієва кислота, вітамін E, $\omega_3$ -жирні кислоти

Прийом фолієвої кислоти в дозі 5 мг/добу сприяв зниженню індексу НОМА, сироваткових рівнів гомоцистеїну, високочутливого СРБ та МДА, а також підвищенню загальної антиоксидантної здатності й рівнів глутатіону порівняно з групою плацебо.



Функція вітаміну E полягає в поглинанні вільних радикалів, що відновлює баланс окислювачів і антиоксидантів. Завдяки антитромботичним і антиоксидантним властивостям вітамін E може сприятливо впливати на слизову оболонку ендометрію в безплідних жінок. Одночасне застосування вітаміну E й  $\omega_3$ -жирних кислот жінками з СПКЯ сприяло зниженню експресії генів ліпопротеїну (а), мРНК та мРНК окислених ЛПНЩ, істотному зниженню сироваткових рівнів ТГ, ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та співвідношення загального холестерину до ХС ЛПВЩ.

У дослідженні тривалістю 12 тижнів досліджували добавки лляної олії, багатой на  $\omega_3$ -жирні кислоти. Порівняно з групою плацебо спостерігалось значне зниження рівня інсуліну, індексу НОМА-IR, сироваткових рівнів ТГ, ХС ЛПДНЩ та високочутливого СРБ; значного впливу на гормональний профіль, інші показники ліпідів і рівні оксиду азоту не виявлено. Споживання  $\omega_3$ -жирних кислот сприяє значному зниженню сироваткового рівня інсуліну, НОМА-IR, рівня тестостерону та гірсутизму, підвищенню кількісного індексу чутливості до інсуліну (QUICKI). Крім того, порівняно з плацебо

добавки  $\omega_3$ -жирних кислот знижують рівні СРБ та МДА й підвищують сироватковий рівень загального глутатіону.

## ● Інозитол

Міоінозитол (MI) присутній у ссавців та інших тварин. Він міститься у фруктах, бобових, зернових і горіхах.

Між метаболізмом глюкози й інозитолом існують складні зв'язки. Інозитол пригнічує всмоктування глюкози у дванадцятипалій кишці та знижує рівень глікемії. З іншого боку, глюкоза може обмежувати поглинання інозитулу клітинами та виснажувати MI через активацію шляху глюкоза – сорбіт. Пригнічення альдозоредуктази відновлює рівень інозитулу в культивованих клітинах, протидіючи виснажливому ефекту сорбітолу. Інгібітори натрієзалежного транспортера глюкози перешкоджають поглинанню глюкози й інозитулу, тому вважається, що обидві молекули використовують єдину транспортну систему. Крім того, гіперглікемія й IP впливають на пропорції різних ізомерів інозитулу, які присутні в тканинах.

Відомо, що MI стимулює передачу сигналів ФСГ, тоді як d-хіроінозитол (DCI) бере участь у синтезі андрогенів і діє як інгібітор ароматази. У нормі баланс між двома ізомерами підтримує правильну секрецію гормонів і функцію яєчників. У фізіологічних умовах співвідношення MI/DCI у фолікулярній рідині становить 100:1. У пацієток з IP і СПКЯ гіперінсулінемія порушує це співвідношення. Вплив MI на активність ароматази протилежний до DCI. Вищі співвідношення MI/DCI сприяють активності ароматази в гранульозному шарі, підвищуючи рівень естрогену, тоді як нижчі співвідношення MI/DCI стимулюють продукцію андрогенів. Це може пояснити, чому добавки DCI підвищують рівень тестостерону та знижують рівень естрогену. Як наслідок, виникають гіперандрогенія та пригнічення передачі сигналів ФСГ. Цей механізм пояснює так званий парадокс яєчників: підвищення активності епімерази в яєчниках пацієток з СПКЯ призводить до локального дефіциту MI та порушує якість ооцитів. У цих умовах порушуються поглинання глюкози й метаболізм в ооцитах і фолікулярних клітинах.

Сприятливі ефекти інозитулу на розвиток фолікулів, гормональну регуляцію та гомеостаз глюкози вказують на можливість його застосування для лікування СПКЯ. Є дослідження, котрі підтверджують позитивний вплив інозитулу на метаболічні, гормональні та репродуктивні розлади при СПКЯ, як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими речовинами, що посилюють його терапевтичні ефекти.

## ● Флавоноїди й ізофлавоони

Флавоноїди й ізофлавоони складаються з поліфенолів, які мають антиоксидантні, протидіабетичні та протизапальні властивості. Вживання флавонолу ефективно лікує метаболічний синдром, покращує ліпідний профіль і рівень загального холестерину, знижує рівень ЛПНЩ.

## НЕТРАДИЦІЙНА МЕДИЦИНА

## ● Фітотерапія

За даними досліджень, для зменшення симптомів СПКЯ та покращення різних аспектів життя можна використовувати широкий асортимент трав. Рослини, як природні ліки, здатні сприятливо впливати на жінок з СПКЯ, але для розуміння механізмів дії та безпеки потрібні подальші дослідження.



На особливу увагу заслуговує кориця зелена (*Cinnamomum verum*). Кориця в поєднанні з *Glycyrrhiza spp.*, *Paeonia lactiflora* Pall. і *Hypericum perforatum* L. знижує IMT та рівень інсуліну без істотного впливу на рівень глікемії натще. Призначення *Cinnamomum zeylanicum* Blume та *Nigella sativa* L. сприяло значному зниженню IP, рівнів інсуліну, холестерину, ТГ, ХС ЛПНЩ та ЛГ за відсутності впливу на рівні ФСГ і тестостерону. Використання *Lagerstroemia speciosa* L. і *Cinnamomum burmannii* протягом 6 місяців значно знизило IMT.

Схоже, що всі форми кориці (екстракт, порошок, добавка) впливають на гормональний статус, вуглеводний обмін і менструальний цикл. Слід зазначити, що покращення досліджуваних параметрів відбулося після вживання різних форм *Cinnamomum cassia*, включаючи порошкоподібні добавки й екстракти.

*Terminalia chebula* давно використовується у фітотерапії та традиційній медицині, має антиоксидантні, антипроліферативні, протимікробні, проапоптогенні, протидіабетичні, антивікові, гепатозахисні, епілептичні та протиепілептичні властивості. У разі СПКЯ *Terminalia chebula* продемонструвала сприятливий вплив на метаболізм глюкози та ліпідів, запобігаючи атерогенезу й ендотеліальній дисфункції. Плоди, насіння та кора містять біологічно активні сполуки: хебулову, хебулінову й хебулагінову кислоти, які продемонстрували цінні фармакологічні властивості – антиоксидантну, протизапальну, протидіабетичну, кардіозахисну дію та запобігання старінню. Гістопатологічне дослідження тканини



підшлункової залози в мишей показало, що екстракт має захисну дію проти пошкоджень, спричинених гіперглікемією. Імуногістохімія тканини підшлункової залози продемонструвала підвищену експресію SIRT1 у хворих на діабет тварин, які отримували екстракт. Отже, екстракт *Terminalia chebula* сприятливо впливає на ІР і має значний ефект у лікуванні ЦД 2-го типу.

Іншими травами з підтвердженою терапевтичною цінністю є такі: *Trigonella foenum-graecum* L.; *Danzhi xiaoyao* (суміш, що часто використовується в традиційній китайській медицині, містить китайський дягель, білу півонію та ласкавець); порошок насіння льону (*Linum usitatissimum* L.); *Grifola frondosa* (вид грибів з родини *Polyocracies*); ункей-то (японська трава); настій майоран; *Vitex agnus-castus* (переваги щодо регуляції менструального циклу подібні до таких за використання оральних контрацептивів зі значно меншою кількістю побічних ефектів). Вони можуть сприяти регулюванню менструального циклу, гормонального статусу та покращенню фертильності.

Інші трави можуть впливати на фертильність у поєднанні з ліками. Зокрема, *Cimicifuga racemosa* в поєднанні з кломіфеном може збільшити потенціал фертильності в жінок з СПКЯ. Тривале використання фітоестрогену *Cimicifuga racemosa* може бути альтернативою кломіфену. З іншого боку, комбінація берберину (з кореневища *Coptidis*) з летрозолом не виявила значного позитивного впливу на фертильність, тоді як застосування берберину в комбінації з метформіном дало багатонадійні результати.

Дослідження щодо антиандрогенної дії трав та їхнього впливу на гірсутизм обмежені. Встановлено, що чай з *Anethum graveolens* L., *Asparagus racemosus* Willd. і *Matricaria chamomilla* L. може знизити рівень тестостерону та тяжкість гірсутизму.

Експериментальні дослідження на тваринах показали, що *Nigella sativa* (чорний кмин) має потенційну активність проти СПКЯ. Зокрема, дослідження на щурах з СПКЯ продемонструвало, що пероральний прийом водно-спиртового екстракту *Nigella sativa* впродовж 63 днів значно покращив загальний рівень антиоксидантів і знизив концентрації МДА в тканині яєчників. Уведення тимохінону (активного інгредієнта чорного кмину) покращило морфологію та функцію яєчників і подібно до метформіну індукувало овуляцію в щурів з СПКЯ.

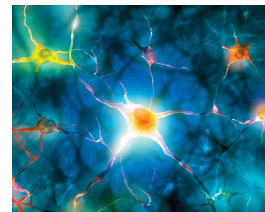
Вивчення ефектів олії *Nigella sativa*, яку застосовували протягом 7 тижнів у самок щурів з індукованим летрозолом СПКЯ, показало збільшення кількості щурів з регулярними менструальними циклами, появою жовтого тіла та зменшенням кількості фолікулярних кіст; спостерігалися також

зниження рівнів ЛГ, ФСГ, тестостерону, глюкози, ТГ, ХС ЛПНЩ та МДА, підвищення рівнів ХС ЛПВЩ та супероксиддисмутази. Інші дослідження показали, що призначення екстракту *Nigella sativa* чи екстракту насіння чорного кмину з медом щурам з СПКЯ забезпечувало нормалізацію рівнів статевих гормонів (ЛГ, ФСГ, естрогенів, тестостерону, прогестерону), зниження ІР, концентрації глюкози та покращення антиоксидантного захисту. Отже, терапевтичний потенціал чорного кмину в лікуванні СПКЯ полягає в покращенні морфології та функції яєчників, регуляції рівнів статевих гормонів, протизапальній і антиоксидантній діях.

Солодка (*Glycyrrhiza glabra* L.) належить до сімейства *Fabaceae* та використовується в традиційній медицині завдяки властивостям загоювати рани, лікувати гастрит, полегшувати біль і кашель. Цінність рослини зумовлена наявністю в коренях флавоноїдів, стеролів, камеді, крохмалю й ефірних олій. Стероли, або фітоестрогени, що містяться в солодці, здатні знижувати рівні ТГ і холестерину. Гліцерин – основний активний компонент кореня солодки, має в 50 разів вищий рівень солодкості, ніж сахароза. Дослідження показали мінералокортикоїдну дію гліцерину внаслідок пригнічення ферменту 11- $\beta$ -гидроксистероїддегідрогенази 2-го типу, що підвищує рівень глюкокортикоїдів у крові. Глюкокортикоїди стимулюють секрецію інсуліну, сприяючи зниженню рівня глікемії.

### ● Акупунктура

Лікування СПКЯ може включати стимуляцію блукливого нерва методом акупунктури. Крім ефективності в лікуванні епілепсії й аутоімунних розладів, стимуляція блукливого нерва відіграє важливу роль у передачі інформації про периферичні прозапальні цитокіни до мозку, який є чутливим до інтерлейкінів і простагландинів. Інформація передається на різні рівні, включаючи гіпоталамус, лімбічну систему та гіпофіз, що призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної осі з вивільненням кортизолу з кори надниркових. Протизапальний вплив блукливого нерва реалізується через вагусний рефлекс, який пригнічує вивільнення макрофагами цитокінів, зокрема ФНП- $\alpha$ ; зазвичай цей вплив називають холінергічним протизапальним шляхом. Протизапальні властивості стимуляції блукливого нерва використовуються в лікуванні запальних захворювань кишківника, ревматоїдного артриту, сепсису, ССЗ, хвороби Альцгеймера, асоційованого з СПКЯ діабету.





Жінки з СПКЯ часто мають депресію. У 2005 р. стимуляцію блукливого нерва схвалено для терапії резистентної до лікування депресії згідно з результатами кількох досліджень, які продемонстрували покращення стандартизованої оцінки настрою після застосування цього методу.

Черезшкірна вушна стимуляція блукливого нерва – неінвазивний метод впливу на вушну гілку блукливого нерва за допомогою акупунктури в певних вушних точках. Продемонстровано ефективність, безпеку та рентабельність цього методу з широким потенціалом у лікуванні пацієнтів з розладами свідомості, позитивним впливом на емоції та когнітивні функції. Проте точні механізми впливу на збудження кори докладно не вивчені.

### ВИСНОВКИ

Лікування СПКЯ зосереджується на досягненні конкретних цілей для кожної пацієнтки. Перебіг СПКЯ різний, що потребує ефективних терапевтичних підходів, адаптованих до індивідуальних потреб. Ідеальним було би причинно-наслідкове лікування, але патогенез СПКЯ детально не вивчений і потребує подальших досліджень. Знання в цій галузі постійно поповнюються, відкриваючи нові терапевтичні варіанти. Комплексний підхід



до лікування СПКЯ включає регулярні огляди, зміну способу життя (здорове харчування, фізичну активність, зниження стресу), традиційну терапію (гормональне лікування, метформін, дієтичні добавки) й альтернативні методи (фітотерапія, акупунктура). Щоб отримати максимальну терапевтичну користь, варто ефективно поєднувати вказані методи. Важливою є також профілактика потенційних ускладнень СПКЯ, як-от метаболічний синдром, діабет і ССЗ.

### Література

Stańczak N.A., Grywalska E., Dudzińska E. The latest reports and treatment methods on polycystic ovary syndrome. *Ann. Med.* 2024 Dec; 56 (1): 2357737. doi: 10.1080/07853890.2024.2357737.



## ВЕГЕТАРІАНСЬКА Й ВЕГАНСЬКА ДІЄТИ: ПЕРЕВАГИ ТА НЕДОЛІКИ

*Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька*

Рослинні дієти набувають дедалі більшої популярності завдяки їхній користі для здоров'я, а останнім часом і завдяки позитивному впливу на довкілля.

Проспективні дослідження демонструють, що дотримання вегетаріанської дієти пов'язане зі зниженим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), діабету, артеріальної гіпертензії, деменції та раку. При цьому варто зважати, що не всі продукти рослинного походження однаково корисні.

### РОСЛИННІ ДІЄТИ ТА ЇХНІЙ ПОТЕНЦІЙНИЙ ВПЛИВ НА ЗДОРОВ'Я

Існують різні типи рослинних дієт, але найбільшій уваги заслуговують насамперед веганська (100% рослинна), так звана лактоовоовегетаріанська (тобто рослинна з додаванням молочних продуктів та/або яєць) і песковеgetаріанська, або пескетаріанська (передбачає вживання морепродуктів і риби з яйцями та молочними продуктами чи без них). Усі вегетаріанські дієти виключають м'ясо (наприклад, яловичину, свинину, баранину, оленину, курку й інше м'ясо птиці) та пов'язані з ними м'ясні продукти.

За даними Американської та Канадської асоціацій дієтологів, належним чином сплановані й доповнені веганські та лактоовоовегетаріанські дієти є адекватними з погляду поживності, підходять для людей на всіх стадіях життєвого циклу й можуть забезпечити переваги здоров'ю щодо

профілактики та лікування хвороб [2, 3]. Ці твердження підтримуються перехресними та проспективними дослідженнями з накопиченням даних з обмеженої кількості клінічних рандомізованих досліджень.

Водночас не всі продукти рослинного походження однаково корисні. Доведено, що вегетаріанські дієти, багаті на рафіноване борошно, гідрогенізовані олії, кукурудзяний сироп з високим вмістом фруктози, сахарозу, штучні підсолоджувачі, сіль і консерванти, збільшують захворюваність і смертність (рис.).

Точні механізми, за допомогою яких добре збалансовані вегетаріанські або веганські дієти можуть чинити сприятливий вплив на зниження ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) і, можливо, раку та деменції, перебувають під пильною увагою. Було зроблено припущення, що до цього процесу залучені численні метаболічні та молекулярні механізми, які в підсумку забезпечують гіполіпідемічний і цукрознижувальний ефекти, а також захист



**Рис. Порівняння здорових і нездорових вегетаріанських дієт**

від окислювального стресу та запалення; зменшують резистентність до інсуліну; нормалізують артеріальний тиск (АТ) і гормональне тло; сприяють виробленню кишкових мікробних метаболітів, які впливають на метаболічне й імунне здоров'я.

## ДОКАЗИ ПРОСПЕКТИВНИХ І РАНДОМІЗОВАНИХ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

### ● Артеріальна гіпертензія

Проспективні епідеміологічні дослідження показали, що споживання вегетаріанської дієти може мати захисний ефект проти розвитку ожиріння, діабету, артеріальної гіпертензії, ІХС, кількох видів раку та зниження когнітивних функцій.

Результати обсерваційних досліджень демонструють, що люди, які дотримуються вегетаріанської та веганської дієт, мають нижчий АТ, ніж ті, хто дотримуються так званої західної дієти (з високим споживанням високооброблених продуктів, очищених злаків, червоного м'яса, солодощів, смаженої їжі, традиційних продуктів тваринного походження, молочних продуктів з високим вмістом жиру тощо), навіть після поправки на вік, стать та індекс маси тіла [75].

Дані численних обсерваційних досліджень, включаючи три великі проспективні американські когортні дослідження, доводять, що споживання червоного м'яса та птиці пов'язане з підвищенням ризиком гіпертонії незалежно від споживання овочів, цільного зерна та фруктів [77].

Відповідно до результатів метааналізу 7 клінічних досліджень, які включали 311 учасників, вегетаріанська дієта пов'язана зі зниженням середнього систолічного (-4,8 мм рт. ст.) і діастолічного (-2,2 мм рт. ст.) АТ порівняно з невегетаріанськими дієтами [103]. Своєю чергою, метааналіз даних 11 досліджень і 983 учасників показав, що суворі рослинні (веганські) дієти здаються менш ефективними, ніж менш обмежувальні дієти (вегетаріанські), та знижують систолічний (-4,10 мм рт. ст.) і діастолічний (-4,01 мм рт. ст.) АТ лише в пацієнтів з вихідним систолічним АТ  $\geq 130$  мм рт. ст. [104].

За даними нещодавнього метааналізу рандомізованих досліджень, лактоовоовегетаріанська дієта настільки ж ефективна для зниження АТ, як й інші здорові дієти, що передбачають уживання деяких продуктів тваринного походження (дієта DASH і скандинавська). Навпаки, веганські дієти не сприяли істотному зниженню АТ.

### ● Цукровий діабет

Кілька досліджень свідчать про захисні ефекти вегетаріанської дієти для профілактики цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Згідно з висновками Adventist Health Study-2 (41 387 учасників без діабету, яких спостерігали протягом 2 років) навіть після контролю за кількома чинниками вегетаріанці мали значно нижчий ризик ЦД 2-го типу, ніж усеїдні [78]. Найочевидніший захисний ефект був продемонстрований для веганських дієт зі зниженням ризику на 62%, тоді як пескетаріанська



продемонструвала зменшення ризику на 51%, а лактоовоовегетаріанська – на 38%.

Результати нещодавнього метааналізу 9 рандомізованих клінічних досліджень доводять, що вегетаріанська дієта може значно знизити рівень глюкози натще (діапазон – 0,1-1,0 ммоль/л) і глікозильованого гемоглобіну – HbA1c (діапазон – 0,12-0,45%) разом з холестерином ліпопротеїнів низької щільності – ХС ЛПНЩ (діапазон – 0,04-0,2 ммоль/л) і масою тіла (діапазон – 1,3-3,0 кг) у пацієнтів із ЦД 2-го типу [108].

Загалом дослідження демонструють, що веганські дієти з низьким умістом жиру можуть бути ефективнішими в контролі глікемії, ніж звичайні дієти для діабетиків, але потрібні подальші дослідження з тривалим періодом спостереження.

### ● Серцево-судинні хвороби

Спільний аналіз 5 проспективних досліджень, які включали 76 172 особи, показав нижчу смертність від ІХС у вегетаріанців, аніж у всеїдних: на 34% – у лактоовоовегетаріанців і песковеgetаріанців, на 26% – у веганів [81].

Інший метааналіз 7 досліджень (124 706 учасників) повідомив про зниження смертності від ІХС у вегетаріанців на 29% порівняно зі всеїдними [82]. Когортне дослідження EPIC-Oxford (44 561 учасник) показало зниження ризику ІХС у вегетаріанців на 32% порівняно з невегетаріанцями [83].

Проте подальші дослідження продемонстрували, що захисний ефект від ІХС вегетаріанської дієти, здається, майже виключно обмежений людьми, які ведуть максимально здоровий спосіб життя (не курять, не вживають алкоголь, займаються регулярно фізичною діяльністю та є дуже релігійними) [84]. Дійсно, дані епідеміологічних досліджень вегетаріанців Англії та Німеччини показують лише помірний захисний ефект проти серцево-судинної та загальної смертності [85-87]. У проспективному дослідженні за участю 1225 вегетаріанців і 679 невегетаріанців Німеччини, які піклуються про своє здоров'я, було показано, що немає різниці в смертності серед вегетаріанців і осіб контрольної групи, які піклуються про своє здоров'я та споживають м'ясо 3-4 рази на місяць [88]. Паління сигарет, ожиріння, споживання алкоголю та фізичні вправи, здається, пояснюють більшість відмінностей у смертності від ССЗ серед цих різних груп. Іншою потенційною проблемою є якість дієти, яка може сильно відрізнятися як для вегетаріанців, так і для невегетаріанців [4, 5, 89].

### ● Кардіометаболічні чинники ризику

Вплив вегетаріанської дієти на основні кардіометаболічні чинники ризику (тобто гіперхолестеринемію, дисліпідемію, гіпертонію, ЦД 2-го типу

й ожиріння) є послідовнішим. Добре освічені вегетаріанці, які дотримуються збалансованої дієти, зазвичай мають нижчу масу тіла, ніж невегетаріанці, разом з нижчими рівнями холестерину, глюкози й АТ [21, 90]. Нещодавній комплексний огляд об'єднав докази з 20 метааналізів і виявив, що люди, які дотримуються вегетаріанської дієти, мали значно нижчі загальний холестерин і ХС ЛПНЩ, ніж ті, хто дотримувався західної дієти [91].

Численні рандомізовані клінічні випробування також перевіряли вплив різних форм вегетаріанської дієти на кардіометаболічні чинники ризику. Результати метааналізів підтвердили, що вегетаріанські дієти значно покращують кілька чинників ризику, включаючи масу тіла (зниження на 1,2-2,8 кг), систолічний АТ (зниження на 3,3-7,6 мм рт. ст.), загальний холестерин (зниження на 0,32-0,76 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (зниження на 0,32-0,59 ммоль/л), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (зниження на 0,088-0,093 ммоль/л) і HbA1c (зниження на 0,15-0,65%) [103, 105, 121-123].

### ● Рак

Метааналіз 7 епідеміологічних досліджень (124 706 учасників) виявив на 18% нижчу захворюваність на рак у вегетаріанців, аніж у всеїдних [82]. Результати дослідження EPIC-Oxford за участю 65 000 чоловіків і жінок показали, що загальний ризик раку був на 10% нижчим у вегетаріанців і на 18% нижчим у веганів порівняно з м'ясоїдами [93]. Однак після поправки на численні фактори лише частота раку шлунка та гематологічного раку була значно нижча, тоді як поширеність раку шийки матки була на 90% вищою у вегетаріанок.

Останні дані проспективного дослідження UK Biobank за участю 409 110 учасників демонструють, що порівняно зі всеїдними вегетаріанці мали на 13%, а пескетаріанці – на 7% нижчий загальний ризик раку відповідно. У цьому дослідженні вегетаріанці мали менший ризик колоректального раку та раку простати, а пескетаріанці – менший ризик меланоми. Однак, коли ці дані об'єднали з 8 раніше опублікованими дослідженнями в метааналізі, зберігся лише зв'язок з колоректальним раком [94].

Існують дані, що вегани мають навіть вищий ризик раку товстої кишки, тоді як у песковеgetаріанців спостерігається зниження на 33% [95]. При цьому цілком імовірно, що важливу роль відіграє якість дієти. Дійсно, нездорова рослинна дієта, багата на рафіновані й оброблені вуглеводи та нездорові жири, пов'язана з вищим ризиком раку товстої кишки. Натомість здорова рослинна дієта, збагачена цільозерновими, бобовими й овочами, пов'язана з меншою частотою колоректального раку [6].



Ризик розвитку раку молочної залози не відрізняється у вегетаріанок і невегетаріанок у більшості досліджень, і деякі епідеміологічні дані свідчать про те, що веганки (але не лактоовоовегетаріанки) можуть мати підвищений ризик раку молочної залози [98]. Те саме стосується раку передміхурової залози, причому ризик не відрізняється серед лактоовоовегетаріанців і всеїдних, але на 34% нижчий у веганів, які ведуть здоровий спосіб життя [99].

### ● Деменція

Натепер існує мало відомостей щодо впливу вегетаріанської дієти на когнітивні функції та ризик деменції. Нещодавні систематичний огляд і метааналіз показують, що вегетаріанські дієти не пов'язані з будь-яким значним покращенням пам'яті порівняно з дієтами м'ясоїдів, але неоднорідність досліджень була дуже високою [101].

Натомість результати невеликого проспективного дослідження (5710 учасників), яке було проведено на Тайвані, продемонстрували, що вегетаріанці можуть мати менший ризик деменції порівняно з м'ясоїдами [102].

## ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ ДЛЯ ЗДОРОВ'Я ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

Накопичені дані свідчать про те, що деякі вегетаріанці й особливо вегани, які дотримуються обмежувальних дієт (тобто не вживають будь-які продукти тваринного походження), мають більший ризик розвитку геморагічного інсульту, переломів кісток і дефіциту низки вітамінів і мінералів, що є особливо небезпечним для дітей, а також вагітних і жінок, які годують грудьми [136, 137].

Наприклад, вітамін  $B_{12}$  є важливим вітаміном, що виробляється спеціальними штамми ґрунтових бактерій, які тварини отримують при випасанні. Під час травлення утворюється велика кількість вітаміну  $B_{12}$ , який міститься в м'ясі, молоці та яйцях тварин. Риба й молюски також містять значну кількість вітаміну  $B_{12}$ : наприклад, 100 г молюсків містять до 49 мкг вітаміну  $B_{12}$ . Отже, люди, які дотримуються суворої веганської дієти, мають приймати добавки з вітаміном  $B_{12}$  та/або споживати продукти, доповнені вітаміном  $B_{12}$ , включаючи харчові дріжджі, збагачені вітаміном  $B_{12}$ , щоб уникнути розвитку мегалобластної анемії, потенційно необоротної форми нейропатії, а також порушення формування кісток. Варто пам'ятати, що вітамін  $B_{12}$  у спіруліні чи інших водоростях не є біодоступним (на відміну від ряски) [138].

Інші потенційні дефіцити, які можуть розвинути у вегетаріанців, пов'язані із залізом і цинком, а іноді й рибофлавіном (вітаміном  $B_2$ ) [139]. Ці дефіцити особливо небезпечні для дітей-веганів, вагітних / жінок, які годують, а також для тих, хто страждає на менорагію. Багато рослинних продуктів містять залізо та цинк, але їхня біодоступність обмежена через рослинні антинутриєнти, як-от фітати, таніни, лектини й оксалати. Приготування, пророщування, ферментація й оброблення рослинної їжі продуктами, багатими на вітамін С, може збільшити засвоєння заліза та цинку [140].

Дефіцит кальцію в продуктах, особливо в поєднанні з обмеженням білка та надмірним споживанням натрію, може збільшити ризик переломів кісток у веганів, які не споживають їжу, що містить кальцій і рослинні білки [93, 137, 141-143]. Багато рослин містять кальцій, і в деяких з них його біодоступність є доволі високою. Наприклад, 40-60% кальцію, що міститься в білокачанній капусті та броколі, засвоюється через низький уміст оксалатів порівняно з лише 31-32% кальцію, що засвоюється з коров'ячого молока [144].

Бобові, соєві продукти (особливо тофу, виготовлений із сульфатом кальцію) й інжир є чудовими джерелами харчового кальцію та білка.

Регулярні фізичні вправи, адекватне перебування на сонці та додавання вітаміну D також важливі для зміцнення здоров'я кісток, запобігання переломам і можуть відігравати ключову роль у захисті від певних аутоімунних захворювань і пізніх (метастатичних) стадій онкопатології [145-147].

## ВИСНОВКИ

Дотримання вегетаріанської дієти, що містить мінімально оброблену рослинну їжу, асоціюється зі зниженим ризиком розвитку багатьох хронічних захворювань, включаючи ССЗ, ЦД, артеріальну гіпертензію, рак і деменцію.

Дані рандомізованих клінічних досліджень підтвердили захисний ефект вегетаріанської дієти для профілактики діабету, гіперхолестеринемії, гіпертонії та надмірної ваги, але на сьогодні немає даних щодо гострого коронарного синдрому, серцевої недостатності, інсульту, когнітивних розладів і деменції та є дуже обмежені дані щодо раку.

Однак, оскільки багато людей у всьому світі дедалі частіше дотримуються вегетаріанської дієти через ідеологічні, культурні, екологічні й особистісні причини, надзвичайно важливо визначити, які саме вегетаріанські дієтичні композиції забезпечують кращі результати для здоров'я, а які – можуть йому зашкодити.

### Література

Wang T., Masedunskas A., Willett W.C., Fontana L. Vegetarian and vegan diets: benefits and drawbacks. *Eur. Heart J.* 2023; 44 (36): 3423-3439. doi: 10.1093/eurheartj/ehad436. PMID: 37450568; PMCID: PMC10516628.

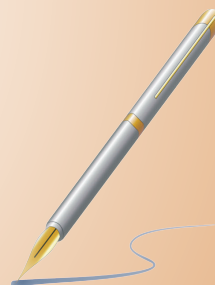


МИ РОБИМО СКЛАДНЕ  
ЗРОЗУМІЛИМ,  
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

# DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

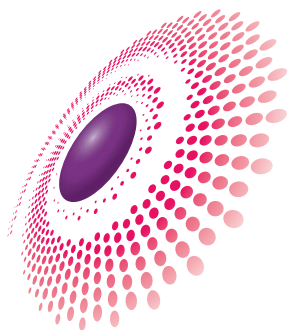
*Ексклюзивно  
Професійно  
Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ  
ВАШИХ ДІЙ  
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: [doctorstar7111@gmail.com](mailto:doctorstar7111@gmail.com)  
<https://doctorstar.com.ua>



# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

Новий  
склад<sup>1-4\*</sup>



## Стабільність дози<sup>5</sup> проти гіпотиреозу<sup>1-4</sup>

- Оригінальний препарат<sup>5</sup>
- Висока стабільність у будь-якому кліматі<sup>5</sup>
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів<sup>1-4,6,7</sup>
- Без компонентів тваринного походження<sup>1-4</sup>
- Таблетку можна розділити на рівні дози<sup>1-4</sup>

Інформація про рецептурні лікарські засоби для медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням будь-якого лікарського засобу, будь ласка, обов'язково уважно ознайомтеся з повним текстом чинної інструкції для медичного застосування.

Скорочена інформація про лікарські засоби L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/ L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/02 і № UA/8133/01/01, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ РП № UA/8133/01/05

**Діючі речовини:** 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Доброякісний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії - для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкреатит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність.

**Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

\* зміна складу таблеток в частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.  
UA-Thy-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 21.01.2025.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**