

№ 2 / 2022

ЕндоPractice

Освітньо-практичний журнал

- Прийняття рішень у разі субклінічних захворювань щитоподібної залози
- Цукровий діабет 2 типу й сепсис: сучасний стан проблеми та доказів
- Шедевр, або Історія хвороби. На що хворіють герої відомих картин?



Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

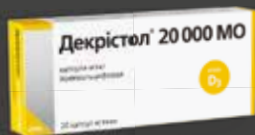
Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



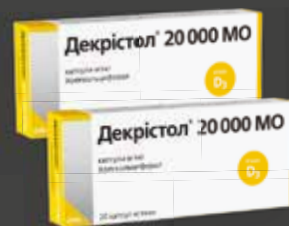
(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mib

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

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

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. Булдигіна (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

Виходить 6 разів на рік



У номері:

- 6** ДОСЛІДЖЕННЯ.
ДОКАЗОВА ПРАКТИКА
Вражаючі результати дослідження DAPA-CKD: дапагліфлозін знижує ризик серйозних несприятливих подій із боку нирок і серцево-судинної системи в пацієнтів із хронічною хворобою нирок незалежно від глікемічного статусу
- 13** ДОКАЗОВА ПРАКТИКА.
ОБГОВОРЮЄМО
Стандарти медичної допомоги при діабеті Американської діабетичної асоціації (2022): що нового?
- 23** АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ.
КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ
Застосування інсуліну гларгін у дітей та підлітків із ЦД 1 типу: відповідь на виклик
- 28** ДОКАЗОВА ПРАКТИКА.
ОБГОВОРЮЄМО
Цукровий діабет 2 типу й сепсис: сучасний стан проблеми та доказів
- 34** ПРАКТИЧНА ДІЄТОЛОГІЯ.
КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ
Сучасний погляд на харчування пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу
- 40** ЕНДОВІЗУАЛІЗАЦІЯ.
ВАРТО ЗНАТИ
Прийняття рішень у разі субклінічних захворювань щитоподібної залози
- 45** СВІТ ВІДКРИТТІВ.
ЦІКАВО ДІЗНАТИСЯ
Шедевр, або Історія хвороби. На що хворіють герої відомих картин?

Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію¹

Форксіга

(дапагліфлозин)

ПОКАЗАННЯ:

Цукровий діабет 2 типу – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

ПОКАЗАННЯ:

Серцева недостатність – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

1 раз на добу²



Скорочення: ЦД — цукровий діабет.

Література: 1. Adapted from Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98–S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. **Серцева недостатність.** Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суффарилоченна, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування меншої дози інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. **Серцева недостатність.** Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин продемонстрував перевагу над плацебо в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксіга потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксіга пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки особливостям механізму дії дапагліфлозину збільшує рівень діурезу, що може привести до помірної зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетозидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечовою може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні післяопераційної або урологічної інфекції застосування дапагліфлозину може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурьє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. **Діти.** Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Уважно.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності:** 3 роки. **Категорія відпуску:** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затвердженою Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенка, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном: +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідального за фармаконягляд) або ел. поштою: PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нас цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://reporting.astrazeneca.com/content/WebServices/Globol/296-globalreporting.com.ua/ua/home.htm?TG=Ukraine>. Проходьте за посиланням та дотримуйтесь інструкцій. За новою інформацією звертайтеся до ТОВ «АстраЗенка Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІГА» — торгова марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013–2021.

AstraZeneca



Л.К. СОКОЛОВА,
доктор медичних наук, керівник відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

ВРАЖАЮЧІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ DAPA-CKD: ДАПАГЛІФЛОЗИН ЗНИЖУЄ РИЗИК СЕРЙОЗНИХ НЕСПРИЯТЛИВИХ ПОДІЙ ІЗ БОКУ НИРОК І СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НЕЗАЛЕЖНО ВІД ГЛІКЕМІЧНОГО СТАТУСУ

Інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ-2) – інноваційний клас препаратів для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, які зменшують реабсорбцію глюкози в проксимальних звивистих канальцях і відповідно посилюють її екскрецію із сечею, завдяки чому відбувається зниження глікемії (рівня глюкози крові).

Дані, отримані в ході попередніх досліджень за участі пацієнтів із ЦД [1, 2], а також осіб із нефропатією при ЦД 2 типу [3], дали змогу припустити, що іНЗКТГ-2 можуть мати ренопротекторну дію, яка є незалежною від показників глікемії [4, 5]. У дослідження DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease) були включені як пацієнти з хронічною хворобою нирок (ХХН) і ЦД 2 типу, так і пацієнти з ХХН без діабету. Раніше вже було встановлено, що дапагліфлозин достовірно впливав на кінцеві точки, а саме знижував ризик розвитку нефропатії та ниркової недостатності

в пацієнтів із ЦД 2 типу [3], а також ризик смерті внаслідок як серцево-судинних, так і будь-яких інших причин у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН) зі зниженою фракцією викиду [6]. Проте великий масив інформації, отриманий у ході масштабних досліджень, продовжує докладно аналізуватися дослідниками, й нещодавно медичний світ побачив нові результати заздалегідь спланованого аналізу дослідження DAPA-CKD [7]. Мета виконання цього дослідження полягала у визначенні того, чи впливають вихідна наявність або відсутність ЦД 2 типу та конкретна етіологія ХХН на клінічні ефекти, котрі чинить дапагліфлозин

на вищевказані кінцеві точки. Пропонуємо до уваги читачів його реферативний огляд.

КОРОТКО ПРО ДОСЛІДЖЕННЯ DAPA-CKD

DAPA-CKD – багатоцентрове подвійне сліпе плацебо-контрольоване рандомізоване дослідження, що було проведено на базі 386 дослідних центрів у 21 країні світу в період із 2 лютого 2017 р. по 12 червня 2020 р. У ході цього дослідження 4304 пацієнти з ХХН зі співвідношенням альбуміну та креатиніну (САК) у сечі 200-5000 мг/г і розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ) 25-75 мл/хв/1,73 м² були рандомізовані (1:1) для прийому дапагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу (n=2152) або плацебо (n=2152) як доповнення до стандартного лікування. Усі учасники мали отримувати стабільну дозу інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) протягом щонайменше 4 тижнів до включення в дослідження (за винятком випадків наявності протипоказань для лікування препаратами цих класів). Медіана тривалості періоду подальшого спостереження

за пацієнтами становила 2,4 року (міжквартильний діапазон (МКД) 2,0-2,7). Середній вік учасників дослідження – 62 роки (стандартне відхилення (СВ) 12,1), 1425 (33%) із них – жінки, середнє значення рШКФ дорівнювало 43 мл/хв/1,73 м² (СВ 12,4), а медіана САК у сечі – 949 мг/г (МКД 477-1885).

ЦД 2 типу мали 2906 (68%) учасників дослідження DAPA-CKD, а 1398 (32%) – були без діабету в анамнезі. Порівняно з учасниками з ЦД 2 типу, учасники без діабету були молодші за віком, мали меншу масу тіла, нижчі рШКФ і САК у сечі. Як і очікувалося, в учасників без діабету рідше виявляли в анамнезі серцево-судинні захворювання. Частка пацієнтів із ХХН 4 стадії була аналогічною серед пацієнтів із ЦД 2 типу (13,8%) та без нього (16,0%). Загалом вихідні характеристики були добре збалансовані між групами дапагліфлозину та плацебо незалежно від глікемічного статусу пацієнтів (табл.). Найпоширенішою причиною ХХН в учасників дослідження була діабетична нефропатія (2510; 58%); за нею за поширеністю слідували гломерулонефрит (695; 16%), ішемічна чи гіпертензивна хвороба нирок (687; 16%) і ХХН унаслідок інших або невизначених причин (412; 10%).

ТАБЛИЦЯ. Вихідні характеристики, стратифіковані залежно від вихідного глікемічного статусу

	ЦД 2 типу		Без діабету	
	Дапагліфлозин (n=1455)	Плацебо (n=1451)	Дапагліфлозин (n=697)	Плацебо (n=701)
Вік (років)	64,1 (9,8)	64,7 (9,5)	56,9 (14,6)	56,0 (14,6)
Стать				
Жіноча	494 (34%)	471 (32%)	215 (31%)	245 (35%)
Чоловіча	961 (66%)	980 (68%)	482 (69%)	456 (65%)
Раса				
Європеїдна	751 (52%)	790 (54%)	373 (54%)	376 (54%)
Негроїдна	76 (5%)	61 (4%)	28 (4%)	26 (4%)
Монголоїдна	481 (33%)	451 (31%)	268 (38%)	267 (38%)
Інша	147 (10%)	149 (10%)	28 (4%)	32 (5%)
Маса тіла	83,2 (20,9)	83,8 (21,2)	77,9 (17,8)	78,3 (19,9)
Курці натепер	195 (13%)	200 (14%)	88 (13%)	101 (14%)
Артеріальний тиск (мм рт. ст.)				
Систолічний	138,8 (17,6)	139,6 (17,1)	132,3 (16,4)	132,9 (16,9)
Діастолічний	76,5 (10,4)	76,5 (9,9)	79,6 (10,9)	79,6 (10,8)
рШКФ (мл/хв/1,73 м ²)	44,0 (12,6)	43,6 (12,6)	41,7 (11,5)	41,8 (11,9)
≥60	179 (12%)	169 (12%)	55 (8%)	51 (7%)
від 45 до <60	450 (31%)	468 (32%)	196 (28%)	214 (31%)
від 30 до <45	636 (44%)	603 (42%)	343 (49%)	316 (45%)
<30	190 (13%)	211 (15%)	103 (15%)	120 (17%)
Гемоглобін (г/л)	126,3 (17,8)	125,6 (18,0)	133,4 (17,9)	132,7 (17,2)
Калій у сироватці крові (ммоль/л)	4,7 (0,6)	4,7 (0,6)	4,6 (0,5)	4,6 (0,5)
Медіана САК у сечі (мг/г)	1024,5 (472,5-2111,0)	1004,5 (493,3-2017,0)	870,5 (472,0-1533,5)	841,5 (458,5-1554,5)
САК >1000 мг/г	741 (51%)	732 (50%)	307 (44%)	299 (43%)
HbA _{1c} (%)	7,8 (1,7)	7,8 (1,6)	5,6 (0,4)	5,6 (0,4)
HbA _{1c} (ммоль/моль)	62 (18,6)	62 (17,5)	38 (4,4)	38 (4,4)
СН в анамнезі	177 (12%)	184 (13%)	58 (8%)	49 (7%)

Вихідна медикаментозна терапія

іАПФ	451 (31%)	443 (31%)	222 (32%)	238 (34%)
БРА	984 (68%)	974 (67%)	460 (66%)	452 (64%)
Діуретики	718 (49%)	747 (51%)	210 (30%)	207 (30%)
Статини	1039 (71%)	1043 (72%)	356 (51%)	356 (51%)
Метформін (бігуаніди)*	629 (44%)	613 (43%)	–	–
Похідні сульфонілсечовини*	389 (27%)	385 (27%)	–	–
Інгібітор дипептидилпептидази-4*	364 (25%)	378 (26%)	–	–
Аналог глюкагоноподібного пептиду-1*	63 (4%)	59 (4%)	–	–
Інсулін*	814 (56%)	784 (54%)	–	–

Примітки. Дані представлено у вигляді середніх значень (СВ), n (%) або медіани (МКД). У таблиці наведено дані про всіх рандомізованих учасників.

* Дані щодо вихідного застосування цукрознижувальних препаратів у хворих на ЦД 2 типу були відсутні в 11 учасників із групи дапагліфлозину та 9 учасників із групи плацебо; отже, знаменники, які використовували для обчислення відсотка застосування цих препаратів, становлять 1444 для групи дапагліфлозину та 1442 – для групи плацебо.

Що оцінювали?

Первинну комбіновану кінцеву точку в дослідженні DAPA-CKD розглядали як стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, настання термінальної стадії ХХН (підтримувальний діаліз протягом більш ніж 28 днів, трансплантація нирки або рШКФ <15 мл/хв/1,73 м², підтверджена при повторному вимірюванні щонайменше через 28 днів) або смерть унаслідок ниркових чи серцево-судинних причин. **Вторинними кінцевими точками** оцінки ефективності виступали: 1) специфічна ниркова комбінована кінцева точка (така сама, як і первинна кінцева точка, проте за винятком серцево-судинної смерті); 2) комбінована точка, що включала серцево-судинну смерть або госпіталізацію з приводу СН; 3) смерть від усіх причин.

У цьому заздалегідь спланованому підгруповому аналізі було розглянуто результати оцінки досягнення первинної комбінованої кінцевої точки та вторинних кінцевих точок залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу в учасників дослідження DAPA-CKD, а також від конкретної етіології ХХН.

Що було встановлено?

Під час періоду подальшого спостереження в учасників із ЦД 2 типу частота подій, які входили до складу первинної комбінованої кінцевої точки, виявилася нижчою в групі дапагліфлозину (5,2 події на 100 пацієнто-років), аніж у групі плацебо (8,0 події на 100 пацієнто-років); показник відношення ризику (ВР) становив 0,64 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,52-0,79). Серед учасників без діабету в анамнезі частота подій, включених до складу первинної кінцевої точки, також була нижчою в групі

дапагліфлозину (3,4 події на 100 пацієнто-років), аніж у групі плацебо (6,3 події на 100 пацієнто-років); ВР дорівнювало 0,50 (0,35-0,72). Не було виявлено значущої взаємодії між ефектом препарату та наявністю/відсутністю ЦД (р для взаємодії = 0,24). Слід зазначити, що криві Каплана-Мейєра, котрі демонструють кумулятивну частоту несприятливих подій (%) в учасників із ЦД 2 типу та без нього, починали розходитися вже в ранні строки від початку дослідження (приблизно через 4-8 місяців) і продовжували розходитися протягом усього подальшого періоду спостереження (рис. 1).

Дослідники підраховали: для того, щоб запобігти розвитку 1-ї несприятливої події в рамках первинної кінцевої точки, потрібно пролікувати дапагліфлозином 19 пацієнтів із ХХН – показник NNT, number needed to treat (за медіани тривалості періоду подальшого спостереження 2,4 року).

Точкові оцінки, виконані окремо для кожного компонента комбінованої кінцевої точки, свідчили про очевидну користь лікування дапагліфлозином як в учасників із ЦД 2 типу, так і в пацієнтів без нього. Оцінки взаємодії продемонстрували відсутність впливу глікемічного статусу на компоненти первинної комбінованої кінцевої точки (рис. 2).

Для попередньо визначеної комбінованої кінцевої точки, яка включала потребу в хронічному діалізі, трансплантацію нирки або смерть унаслідок ниркових причин, показники ВР становили 0,70 (95% ДІ 0,48-1,00) в учасників із ЦД 2 типу та 0,59 (0,34-1,02) – без ЦД (р для взаємодії = 0,63). Вплив дапагліфлозину на вторинну ниркову комбіновану кінцеву точку (стійке зниження рШКФ на ≥50%, термінальна стадія ХХН або смерть унаслідок ниркових причин) був однаковим в учасників із ЦД 2 типу та без нього (рис. 3).

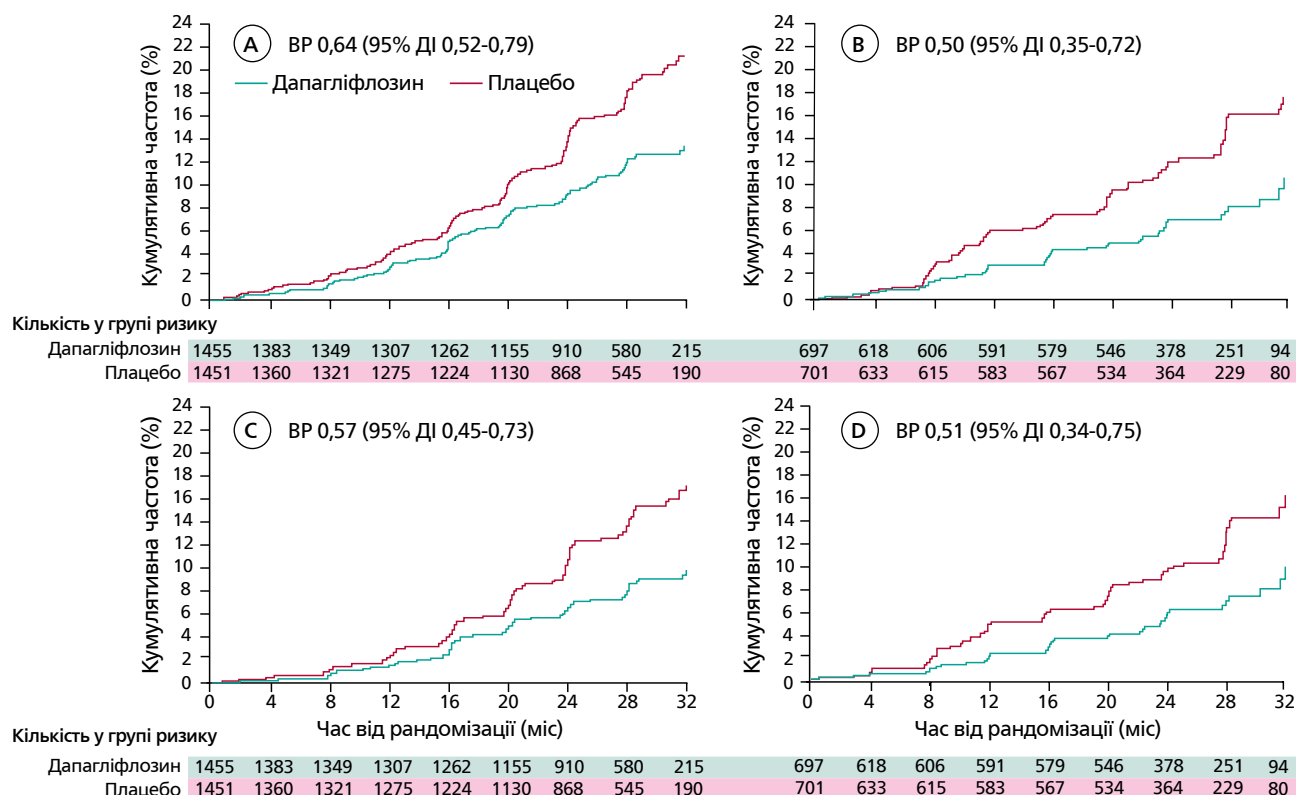


Рис. 1. Криві Каплана-Мейєра для первинної комбінованої кінцевої точки в учасників із ЦД 2 типу (А) та без нього (В) і специфічної ниркової вторинної кінцевої точки в учасників із ЦД 2 типу (С) та без нього (D)

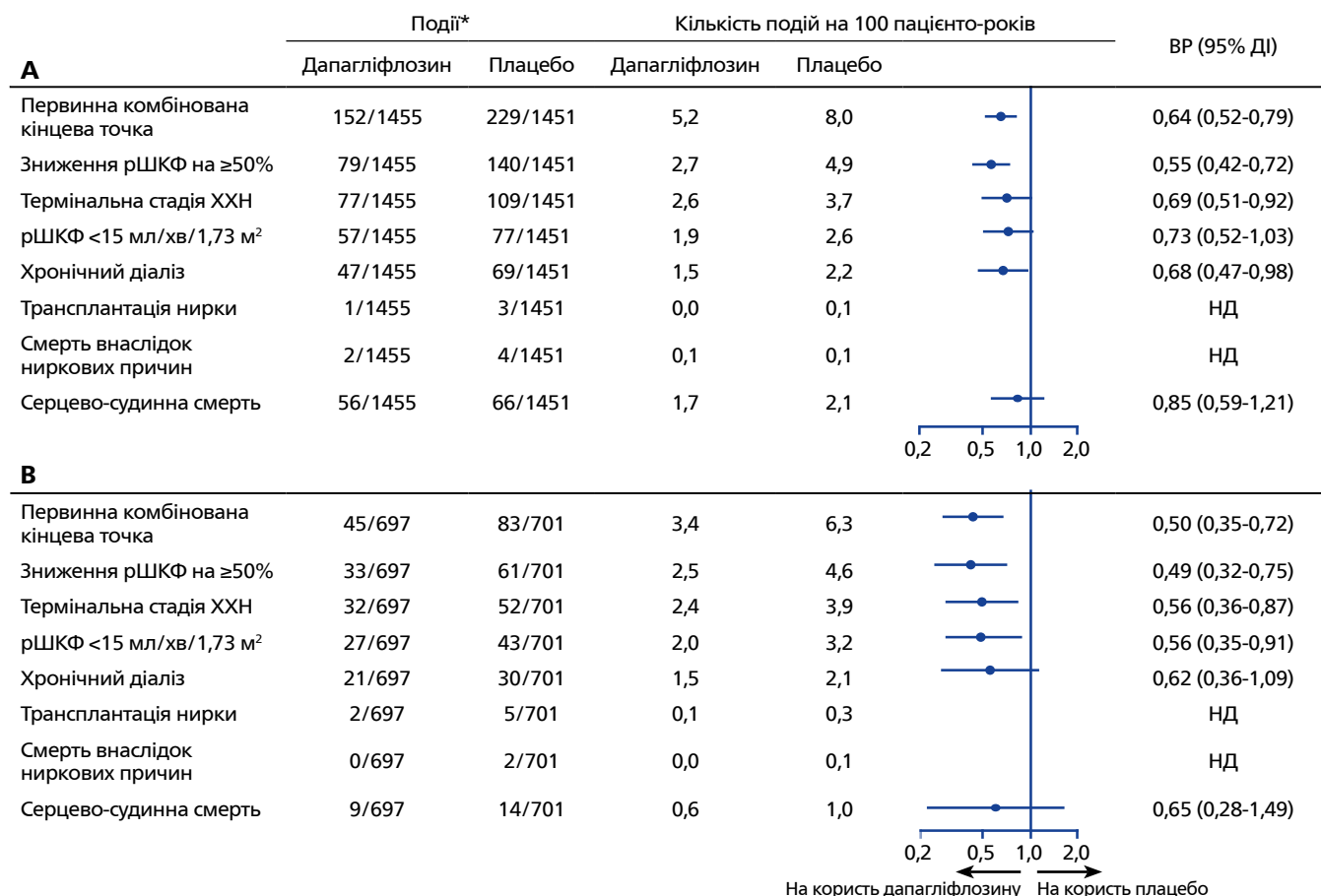


Рис. 2. Діаграма компонентів первинної кінцевої точки в учасників із ЦД 2 типу (А) та без діабету (В)
Примітки. НД – недоступно. Первинна комбінована кінцева точка: p для взаємодії = 0,24. Зниження рШКФ на $\geq 50\%$: p для взаємодії = 0,68. Термінальна стадія ХХН: p для взаємодії = 0,40. Смерть унаслідок ниркових причин: p для взаємодії = НД (не піддається обчисленню). Серцево-судинна смерть: p для взаємодії = 0,52. * Дані щодо подій представлені у форматі «кількість учасників із зафіксованою подією / загальна кількість учасників».

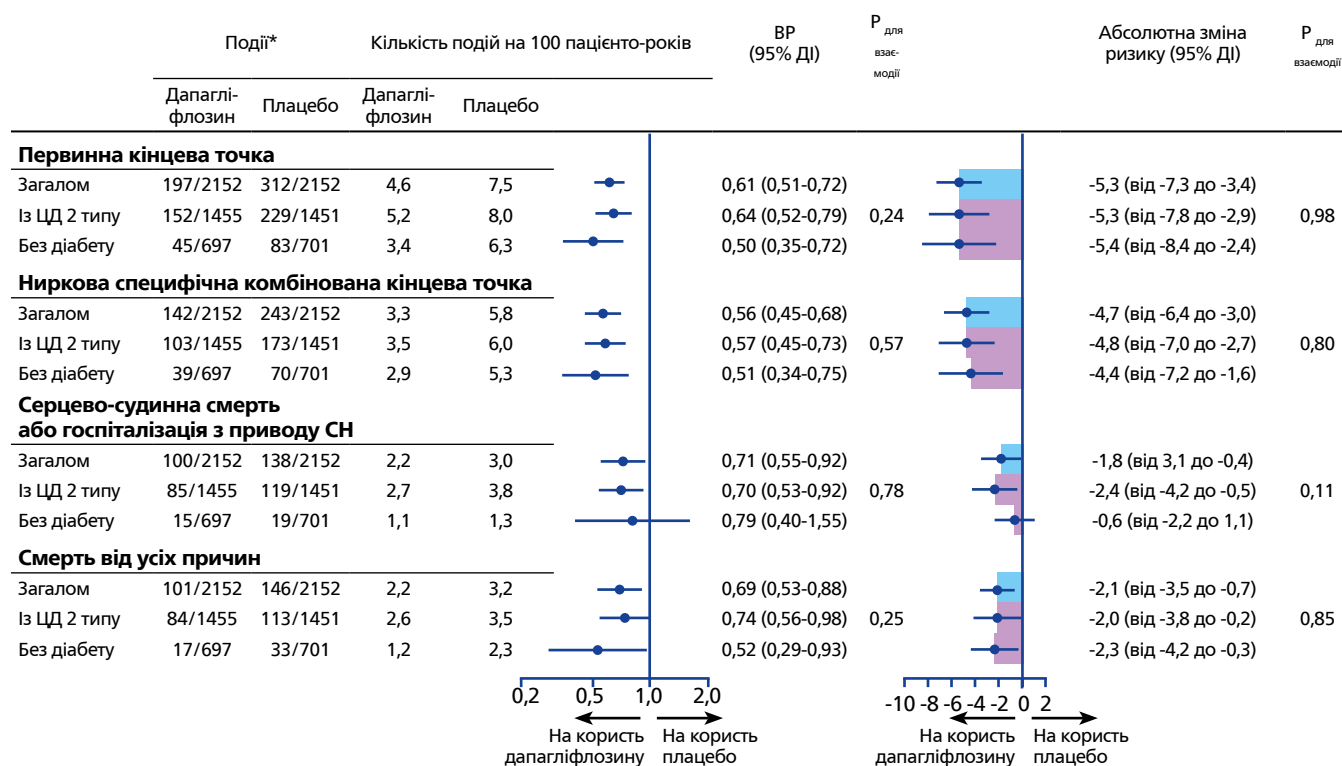


Рис. 3. Діаграма, що відображає первинні та вторинні кінцеві точки в учасників із ЦД 2 типу та без нього

Примітки. * Дані щодо подій представлені у форматі «кількість учасників із зафіксованою подією / загальна кількість учасників».

Пацієнти з ХХН і ЦД 2 типу мали вищі показники частоти подій у рамках комбінованої кінцевої точки, що включала серцево-судинну смерть або госпіталізацію з приводу СН, аніж учасники без діабету. Проте дапагліфлосин мав достовірні переваги щодо впливу на зниження ризику розвитку серцево-судинної смерті або СН у пацієнтів із ХХН, результат був показаний незалежно від глікемічного статусу.

Нарешті, на тлі прийому дапагліфлосину відзначалося зниження смертності від усіх причин як в учасників із ЦД 2 типу, так і без нього. При цьому було засвідчено відсутність впливу глікемічного статусу на ефект препарату.

Під час аналізу результатів залежно від етіології ХХН виявилось, що ефект дапагліфлосину на первинну комбіновану кінцеву точку був однаковим в учасників із діабетичною нефропатією, гломерулонефритами, ішемічною або гіпертензивною хворобою нирок і ХХН іншого або невідомого генезу (рис. 4).

Аналогічним чином основна причина ХХН не змінювала позитивного впливу дапагліфлосину на вторинні кінцеві точки, включаючи смертність від усіх причин (рис. 4).

ПРАКТИЧНІ ВИСНОВКИ

Завдяки включенню до дослідження DAPA-CKD пацієнтів із ЦД 2 типу та без нього вдалося ретельно оцінити ефекти дапагліфлосину при ХХН різної етіології (включаючи хронічний гломерулонефрит, ішемічну або гіпертензивну хворобу нирок, нефропатію, а також інші або невідомі причини розвитку ХХН). Результати цього аналізу показують, що дапагліфлосин знижував ризик настання несприятливих подій із боку нирок і серцево-судинної системи як у пацієнтів із діабетичною нефропатією, так і в осіб із ХХН без діабету в анамнезі. Не викликає сумнівів, що дослідження DAPA-CKD матиме важливе наукове та клінічне значення, а також сприятиме потенційно широкому застосуванню дапагліфлосину в клінічній практиці. Насамперед ті клініцисти, котрі розглядають призначення дапагліфлосину з метою нефро- або кардіопротекції в пацієнтів із ХХН, які мають схожі клінічні характеристики з такими в учасників дослідження DAPA-CKD, зможуть упевнено робити це незалежно від наявності ЦД 2 типу й очікувати ефективного захисту навіть у тих хворих, які не мають діабету.

Дапагліфлосин добре переносився досліджуваною популяцією, що підтверджує його раніше встановлений сприятливий профіль безпеки.

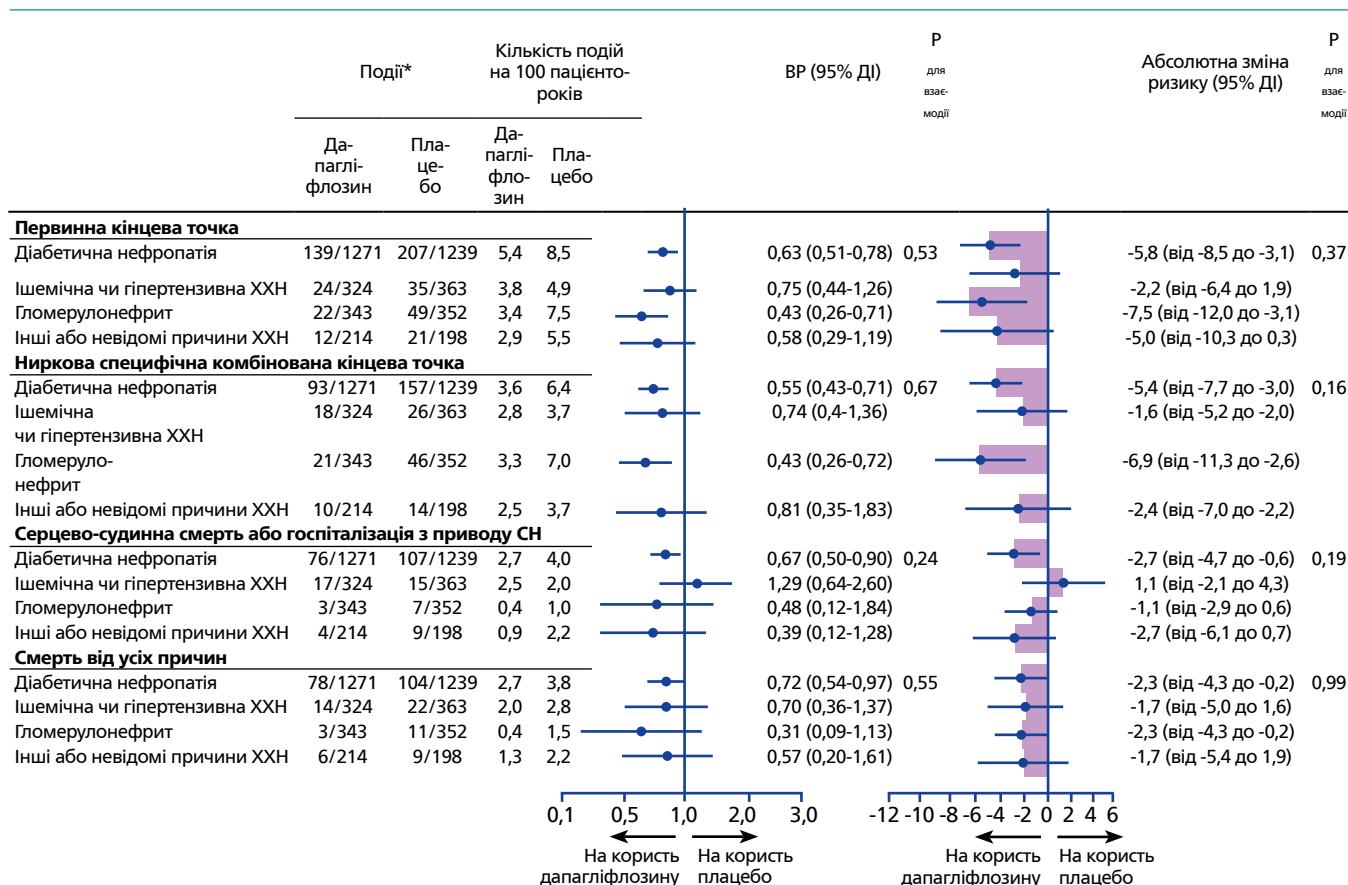


Рис. 4. Діаграма, що відображає первинні та вторинні кінцеві точки залежно від вихідної етіології ХХН
Примітки. * Дані щодо подій представлені у форматі «кількість учасників із зафіксованою подією / загальна кількість учасників».

Частка учасників у групах дапагліфлозину та плацебо, в яких було зафіксовано серйозні небажані явища (НЯ) або випадки припинення прийому призначеного досліджуваного препарату через НЯ, істотно не відрізнялася залежно від глікемічного статусу. Загалом було зареєстровано дуже мало серйозних НЯ у вигляді інфекцій сечовивідних шляхів або генітальних інфекцій; при цьому в пацієнтів без діабету частота сечовивідних інфекцій не відрізнялася від такої в групі порівняння, в групі пацієнтів без діабету не було зафіксовано жодних випадків серйозних генітальних інфекцій. Також важливо зазначити, що в учасників без ЦД 2 типу, які отримували дапагліфлозин, не було зафіксовано випадків гіпоглікемії. З огляду на профіль безпеки в пацієнтів із ХХН і ЦД 2 типу були відсутні випадки пієлонефриту в групі дапагліфлозину. Результати оцінки безпеки загалом були аналогічними в різних підгрупах пацієнтів,

виділених залежно від основної причини розвитку ХХН.

Отже, результати цього попереднього спланованого аналізу дослідження DAPA-CKD демонструють, що включення дапагліфлозину в дозі 10 мг 1 раз на добу до схеми стандартного лікування іАПФ або БРА зменшує ризик одразу декількох значущих клінічних наслідків у пацієнтів із ХХН, причому ці переваги є очевидними незалежно від наявності в них ЦД та від основної причини розвитку хвороби нирок. Це означає, що призначення пацієнтам із ХХН (незалежно від того, чи мають вони ЦД!) ІНЗКТГ-2 дапагліфлозину дасть змогу знизити:

- ▲ ризик серйозних несприятливих подій із боку нирок;
- ▲ ризик серйозних серцево-судинних подій;
- ▲ смертність від усіх причин.

Література

1. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 323-334.
2. Cherney D.Z.I., Perkins B.A., Soleymanlou N., et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2014; 129: 587-597.
3. Wiviott S.D., Atmar Raz, Marc P. Bonaca et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *Am. Heart J.* 2018; 200: 83-89.
4. Heerspink H.J.L., Perkins B.A., Fitchett D.H., et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation.* 2016; 134: 752-772.
5. van Bommel E.J.M., Muskiet M.H.A., van Baar M.J.B., et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020; 97: 202-212.
6. McMurray J.J.V., et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019 Nov 21; 381 (21): 1995-2008.
7. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., Chertow G.M., Greene T., Hou F.F., McMurray J.J.V., Correa-Rotter R., Rossing P., Toto R.D., Sjöström C.D., Langkilde A.M., Heerspink H.J.L.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jan; 9 (1): 22-31.



СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДІАБЕТІ АМЕРИКАНСЬКОЇ ДІАБЕТИЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ (2022): ЩО НОВОГО?

Початок у № 1, 2022

Переклала та проаналізувала
канд. мед. наук Ольга Корольок

РОЗДІЛ 9. Фармакологічні підходи до лікування глікемії

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S009>)

Внесено зміни до рекомендації 9.3.

9.3 Люди з ЦД 1 типу мають отримати освіту щодо корекції доз інсуліну під час прийому їжі залежно від споживання вуглеводів, жирів, білків і передбачуваної фізичної активності (**B**).

До підрозділу «Фармакологічна терапія для дорослих із ЦД 1 типу» додано таблицю, яка ілюструє вибір режимів інсуліну (табл. 3), та рисунок із показаннями до замісної терапії β-клітинами (рис. 3) з Консенсусного звіту ADA/EASD (<https://doi.org/10.2337/dci21-0043>).

ТАБЛИЦЯ 3. Вибір схем інсуліну в пацієнтів із діабетом 1 типу

Ін'єкційні режими інсуліну	Гнучкість	Нижчий ризик гіпоглікемії	Вища вартість
Багаторазові щоденні ін'єкції: аналог інсуліну тривалої дії + аналог інсуліну швидкої або ультрашвидкої дії	+++	+++	+++
Альтернативні схеми (менші переваги)			
Багаторазові щоденні ін'єкції: інсулін NPH + аналог інсуліну швидкої або ультрашвидкої дії	++	++	++
Багаторазові щоденні ін'єкції: інсулін NPH + інсулін короткої дії	++	+	+
Дві щоденні ін'єкції NPH + інсулін короткої дії (звичайний) або попередньо змішаний	+	+	+
Режими тривалої інфузії інсуліну			
Гібридна технологія замкнутого циклу	+++++	+++++	+++++
Інсулінова помпа з пороговим/прогнозованим призупиненням низького рівня глюкози	++++	++++	++++
Терапія інсуліновою помпою без автоматизації	+++	+++	++++

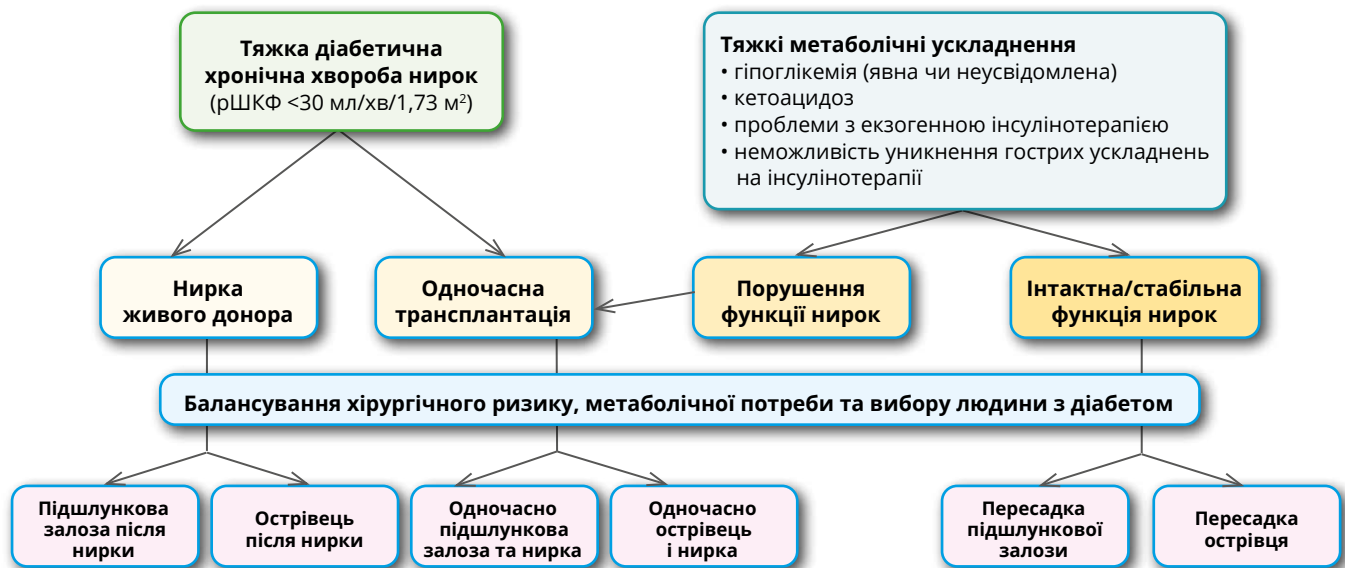


Рис. 3. Спрощений огляд показань до замісної терапії β-клітинами в пацієнтів із діабетом 1 типу

Оновлено таблицю щодо чинників, які впливають на вибір протидіабетичної терапії в дорослих із діабетом 2 типу (табл. 4).

ТАБЛИЦЯ 4. Специфічні для препарату та пацієнта чинники, які визначають вибір протидіабетичної терапії в дорослих із діабетом 2 типу

Препарат/ клас	Застосування, ефективність, вартість	Гіпо- глікемія	Вплив на масу тіла	Ефекти		Інші застереження
				серцево- судинні	ниркові	
Метформін	Пероральне, висока, низька	Ні	Помірна втрата / без змін	Користь у разі АСССЗ	Не призначати при рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²	Часті нудота, діарея, можливий дефіцит ві- таміну В ₁₂
ІНЗКТГ-2	Пероральне, помірна, висока	Ні	Втрата	Емпагліфлозин, кана- гліфлозин – користь у разі АСССЗ та СН; дапагліфлозин, ерту- гліфлозин – у разі СН	Користь у разі ХХН: емпагліфлозин, кана- гліфлозин, дапагліфло- зин. Особливості дозу- вання за інструкцією. При ↓ рШКФ менший ефект ↓ глюкози	Скасування перед хі- рургічним втручанням (ризик діабетичного кетоацидозу); ризик переломів (канагліфло- зин); ризик гіпотензії, сечостатевих інфекцій, ↑ ХС ЛПНЩ
арГПП-1	Підшкірне (семаглутид – пероральне), висока, висока	Ні	Втрата	АСССЗ: користь – дулаглутид, ліраглутид, семаглутид підшкірно; ексенатид, ліксенатид – нейтральні. При СН нейтральні	Позитивний вплив при альбумінурії: лі- раглутид, семаглутид підшкірно, дулаглутид. Особливості дозуван- ня за інструкцією. Ду- лаглутид, ліраглутид, семаглутид не потре- бують ↓ доз	Чорна скринька: ризик С-клітинних пухлин щитоподібної залози в людини не визначена (ліраглутид, дулаглутид, ексенатид пролонго- ваного вивільнення, семаглутид). Часті ну- дота, блювання, діарея; реакція в місці ін'єкції. У дослідженнях були випадки панкреатиту (причинно-наслідковий зв'язок?), скасування на підозрі на панкреатит
Інгібітори дипептидил- пептидази-4	Пероральне, помірна, висока	Ні	Без змін	Нейтральні при АСССЗ; у разі СН – потенцій- ний ризик у саксагліп- тину	Нейтральні при ХХН. Потреба ↓ дози: сита- гліптин, саксагліптин, алогліптин. Лінагліп- тин не потребує ↓ дози	Біль у суглобах. Засте- реження щодо панкре- атиту, як для арГПП-1
Тіазолідин- діони	Пероральне, висока, низька	Ні	Збільшення	Піоглітазон: потенційна користь у разі АСССЗ. Підвищений ризик у разі СН	Нейтральні при ХХН	Переваги при НАХХП. Чорна скринька FDA: застійна СН (піогліта- зон, розиглітазон). За- тримка рідини, ризик переломів. Ризик раку сечового міхура (піо- глітазон), ↑ ХС ЛПВЩ (розиглітазон)

ТАБЛИЦЯ 4. Специфічні для препарату та пацієнта чинники, які визначають вибір протидіабетичної терапії в дорослих із діабетом 2 типу

Препарат/ клас	Застосування, ефективність, вартість	Гіпо- глікемія	Вплив на масу тіла	Ефекти		Інші застереження
				серцево- судинні	ниркові	
Похідні сульфоніл- сечовини (II покоління)	Пероральне, висока, низька	Так	Збільшення	Нейтральні при СН, АСССЗ	ХХН: нейтральні, глібу- рид не рекомендова- но; гліпізид, гліметі- рид – обережно (ризик гіпоглікемії)	Попередження FDA: ризик серцево-судин- ної смертності для I ге- нерації (толбутамід)
Інсулін (людський, аналоги)	Підшкірне (інгаляційне), висока, низька (висока в аналогів)	Так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні. При низь- кій рШКФ доцільно зменшити дози (титру- вати до клінічної від- повіді)	Реакція в місці ін'єкції. Вищий ризик гіпоглі- кемії у разі введення людського інсуліну (NPH, попередньо змі- шаний)

Примітки: АСССЗ – атеросклеротичне ССЗ, рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2, СН – серцева недостатність, ХХН – хронічна хвороба нирок, ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності.

Оновлено рекомендації 9.4 та 9.5, додано рекомендацію 9.11.

9.4a Терапія I лінії визначається супутніми захворюваннями, орієнтованими на пацієнта чинниками лікування та потребами ведення; здебільшого включає метформін і комплексну модифікацію способу життя **(A)**.

9.4b Інші ліки (арГПП-1, ІНЗКТГ-2) ± метформін залежно від глікемічної потреби є відповідною початковою терапією для осіб із ЦД 2 типу з наявністю або високим ризиком розвитку АСССЗ, СН та/або ХХН **(A)**.

9.5 Метформін треба продовжувати після початку інсулінотерапії (за відсутності протипоказань або непереносимості) для подальшого покращення глікемії та метаболізму **(A)**.

Нове

9.11 Якщо використовується інсулін, для більшої ефективності та тривалості ефекту лікування рекомендовано комбіновану терапію з арГПП-1 **(A)**.

Затверджено Американським
кардіологічним коледжем

Розділ 10. Серцево-судинні захворювання й управління ризиками

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S010>)

Додано рисунок, який відображає комплексний підхід до зниження ризику пов'язаних із діабетом ускладнень (рис. 4).



Рис. 4. Багатофакторний підхід до зниження ризику ускладнень діабету

Оновлено рекомендацію 10.1.

10.1

Артеріальний тиск (АТ) треба вимірювати під час кожного планового клінічного візиту. Пацієнтам, у яких виявлено АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст., для діагностики гіпертензії треба провести декілька вимірювань, якщо можливо – в інший день **(А)**. У пацієнтів з АТ $\geq 180/110$ мм рт. ст. та ССЗ можна діагностувати гіпертензію відразу **(Е)**.

Розширено обговорення терапії еволокумабом, відзначено зменшення загальної частоти інсультів, зокрема ішемічного. Додано новий підрозділ про статини та бемпедоеву кислоти.

У підрозділі «Дозування аспірину» обговорюється дослідження ADAPTABLE («Дозування аспірину: дослідження, орієнтоване на пацієнта, оцінка переваг і довгострокової ефективності»), а в підрозділі «Показання до застосування антагоністів рецепторів P2Y12» – дослідження TWILIGHT («Тикагрелор з аспірином або окремо в пацієнтів із високим ризиком після коронарного втручання»).

До підрозділу «Серцево-судинні захворювання: лікування» додано рекомендацію 10.42с.

Нове

10.42с

У пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленими АСССЗ або множинними чинниками ризику для додаткового зниження ризику серцево-судинних і ниркових подій можна розглядати комбіновану терапію ІНЗКТГ-2 й арГПП-1 із доведеною кардіоваскулярною користю **(А)**.

Включено обговорення досліджень DAPA-CKD («Дапагліфлозин і запобігання несприятливим наслідкам у разі ХХН»), SOLOIST-WHF («Вплив сотагліфлозину на серцево-судинні події в пацієнтів із ЦД 2 типу після погіршення СН»), AMPLITUDE-O («Ефект ефегленатиду на серцево-судинні результати»), DAPA-HF («Дапагліфлозин і профілактика несприятливих наслідків у разі СН»), VERTIS CV («Оцінка ефективності та безпеки ертугліфлозину щодо серцево-судинних результатів»), SCORED («Вплив сотагліфлозину на серцево-судинні та ниркові події в пацієнтів із ЦД 2 типу, помірною нирковою недостатністю та серцево-судинним ризиком»).

Додано новий підрозділ «Клінічний підхід» про зниження ризику під впливом іНЗКТГ-2 чи арГПП-1. Адаптовано рисунок зі звіту ADA/ACC «Шлях прийняття консенсусних рішень експертів (2020) щодо нових методів менеджменту серцево-судинного ризику в пацієнтів із діабетом 2 типу» (<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>), що окреслює підхід до зниження ризику під впливом терапії іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 (рис. 5).



Рис. 5. Підхід до зниження ризику за допомогою терапії іНЗКТГ-2 чи арГПП-1 у пацієнтів із діабетом 2 типу

Нова назва

Розділ 11. Хронічна хвороба нирок і вплив на ризики

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S011>)

Змінено рекомендації 11.3а, 11.3с та 11.4, додано нову рекомендацію 11.3d.

11.3а Пацієнтам із ЦД 2 типу та діабетичною ХХН для сповільнення її прогресування та зменшення ризику серцево-судинних подій рекомендовано іНЗКТГ-2 за умови, що рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м², альбумін сечі ≥ 300 мг/г креатиніну (**A**).

11.3с Якщо використання іНЗКТГ-2 неможливе, для досягнення вказаної мети рекомендовано нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів фінеренон (**A**).

11.3d Пацієнтам із ХХН і рівнем альбуміну сечі ≥ 300 мг/г для уповільнення прогресування захворювання рекомендовано знизити рівень альбуміну в сечі на $\geq 30\%$ **(B)**.

11.4 Для зниження ризику / сповільнення прогресування ХХН рекомендовано оптимізувати контроль і зменшити варіабельність АТ **(A)**.

Розділ 12. Ретинопатія, нейропатія та догляд за стопами

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S012>)

Оновлено рекомендації 12.11 та 12.12, додано нову рекомендацію 12.13.

12.11 Інтравітреальні ін'єкції антиваскулярного ендотеліального фактора росту (АВЕФР) є розумною альтернативою традиційній панретинальній лазерній фотокоагуляції для деяких пацієнтів із проліферативною діабетичною ретинопатією, адже знижують ризик втрати зору **(A)**.

12.12 Інтравітреальні ін'єкції АВЕФР рекомендовано як терапію I лінії для більшості очей із діабетичним макулярним набряком, який охоплює фовеальний центр і погіршує гостроту зору **(A)**.

12.13 Макулярна фокальна/сіткова фотокоагуляція й інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів є розумними методами лікування очей зі стійким діабетичним макулярним набряком, незважаючи на попередню терапію АВЕФР або за умови, коли терапія I лінії не показана **(A)**.

Розділ 13. Дорослі старшого віку (<https://doi.org/10.2337/dc22-S013>)

Обговорюються переваги структурованої програми вправ із дослідження LIFE. У підрозділі «Фармакологічна терапія» розширено обговорення надмірного лікування та доцільність моніторингу дефіциту вітаміну B_{12} за тривалого лікування метформіном. Оновлено обговорення інсулінотерапії, включено додаткову інформацію про уникнення гіпоглікемії.

Змінено рекомендацію 13.6.

- 13.6** Люди похилого віку з невеликою кількістю хронічних супутніх захворювань, неушкодженою когнітивною функцією та функціональним статусом, повинні мати нижчі глікемічні цілі ($A_{1c} < 7,0-7,5\%$, або 53-58 ммоль/моль); пацієнти з когнітивними розладами, функціонально залежністю та кількома хронічними захворюваннями повинні мати менш суворі глікемічні цілі ($A_{1c} < 8,0\%$, або 64 ммоль/моль) **(C)**.

Нова назва

Розділ 14. Діти та підлітки (<https://doi.org/10.2337/dc22-S014>)

Модифіковано рекомендації 14.7, 14.18-14.27, 14.34-14.42 та 14.77-14.80. У всіх випадках застосування пристроїв їх обирають з огляду на обставини, бажання та потреби пацієнта й рекомендують за можливості безпечного використання (самостійно або з опікунами).

- 14.7** Молодь та їхні батьки/опікуни повинні отримати освіту щодо цільових показників та управління глікемією до, під час і після фізичної активності, індивідуалізовану відповідно до її типу й інтенсивності **(E)**.
- 14.18** Усі діти та підлітки з ЦД 1 типу повинні контролювати рівень глюкози до 6-10 разів на день за допомогою глюкометра чи ТМГ, зокрема перед їдою та перекусами, перед сном і за потреби для безпеки в конкретних ситуаціях, як-от фізичні вправи, керування автомобілем, симптоми гіпоглікемії **(B)**.
- 14.19** ТМГ у реальному часі **(B)** або періодичне сканування **(E)** треба запропонувати молодим людям, які використовують для лікування багаторазові щоденні ін'єкції або інсулінову помпу.
- 14.20** Автоматизовані системи доставки інсуліну треба пропонувати для лікування діабету молоді з ЦД 1 типу **(A)**.
- 14.21** Лікування інсуліновою помпою треба пропонувати молоді з ЦД 1 типу, яка використовує для лікування діабету багаторазові щоденні ін'єкції **(A)**.
- 14.22** У школі учні мають отримувати підтримку при використанні технологій, включаючи безперервні монітори глюкози, інсулінові помпи, підключені інсулінові шприц-ручки й автоматизовані системи доставки інсуліну, якщо їх рекомендує команда з лікування діабету **(E)**.
- 14.23** Цільові рівні A_{1c} повинні бути індивідуалізовані та переоцінені з часом. $A_{1c} < 7\%$ (53 ммоль/моль) підходить для багатьох дітей **(B)**.
- 14.24** Менш суворі цілі A_{1c} ($< 7,5\%$, або 58 ммоль/моль) можуть бути доречними для пацієнтів, які не здатні чітко сформулювати симптомів гіпоглікемії; не усвідомлюють гіпоглікемії; не мають доступу до аналогових інсулінів, передової технології доставки інсуліну та/або ТМГ; не можуть регулярно перевіряти рівень глюкози в крові; або мають неглікемічні чинники, які підвищують A_{1c} (наприклад, високий рівень глікаторів) **(B)**.

- 14.25** Ще менш суворі цілі A_{1c} ($<8\%$, або 64 ммоль/моль) можуть бути прийнятними для пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, обмеженою тривалістю життя або тоді, коли шкода від лікування перевищує користь **(B)**.
- 14.26** Суворіші цілі A_{1c} ($<6,5\%$, або 48 ммоль/моль) можна встановлювати в окремих пацієнтів за можливості їх досягнення без значної гіпоглікемії, негативного впливу на самопочуття чи надмірного тягара в догляді або для тих, хто має неглікемічні чинники, які знижують A_{1c} (наприклад, менша тривалість життя еритроцитів). Нижчі цілі також можуть бути доречними під час фази «медового місяця» **(B)**.
- 14.27** Показники ТМГ за останні 14 днів (або довше для пацієнтів із більшою варіабельністю глікемії), включаючи час у діапазоні (70 - 180 мг/дл), час нижче діапазону (<70 та <54 мг/дл) і час вище діапазону (>180 мг/дл), рекомендовано використовувати разом з A_{1c} , коли це можливо **(E)**.
- 14.34, 14.77** Під час кожного планового візиту треба вимірювати АТ. В осіб із високим тиском (≥ 90 -го процентиля за віком, статтю та зростом або $\geq 120/80$ мм рт. ст. у підлітків віком ≥ 13 років) за трьома окремими вимірюваннями треба ретельно розглянути можливість амбулаторного моніторингу АТ **(B)**.
- 14.35, 14.78** Лікування підвищеного АТ (від 90 -го до <95 -го процентиля або 120 - 129 / <80 мм рт. ст. у підлітків віком ≥ 13 років) включає модифікацію способу життя, спрямовану на здорове харчування, фізичну активність, сон і регулювання маси тіла за потреби **(C)**.
- 14.36, 14.79** Для лікування підтвердженої гіпертензії (АТ постійно ≥ 95 -го процентиля або $\geq 130/80$ мм рт. ст. у підлітків ≥ 13 років) до змін способу життя треба додати інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину (БРА). Через потенційну тератогенну дію жінкам фертильного віку треба проводити репродуктивні консультації й уникати іАПФ/БРА за відсутності надійної контрацепції **(B)**.
- 14.37, 14.80** Метою лікування є АТ <90 -го процентиля або $<130/80$ мм рт. ст. у підлітків ≥ 13 років **(C)**.
- 14.38** Ліпідний профіль треба визначити невдовзі після встановлення діагнозу, бажано після покращення глікемії й у віці ≥ 2 років. Якщо початковий рівень ХС ЛПНЩ ≤ 100 мг/дл ($2,6$ ммоль/л), наступний тест треба проводити у віці 9 - 11 років **(B)**. Початкове тестування можливе за рівнем ХС не-ЛПВЩ без голодування з підтверджувальним тестом за допомогою ліпідограми натще.
- 14.39** Якщо значення ХС ЛПНЩ у межах допустимого рівня ризику (<100 мг/дл, або $2,6$ ммоль/л), доцільно повторювати ліпідний профіль щорічно **(E)**.
- 14.40** Початкова терапія при дисліпідемії полягає в оптимізації глікемії та лікувальному харчуванні, щоб обмежити кількість калорій із жиру до 25 - 30% , насичених жирів до $<7\%$, рівень холестерину до <200 мг/добу, уникати трансжирів і забезпечити до 10% калорій із мононенасичених жирів **(A)**.
- 14.41** У віці >10 років додавання статинів можна розглянути в пацієнтів, які, незважаючи на лікувальне харчування та зміни способу життя, мають ХС ЛПНЩ >160 мг/дл ($4,1$ ммоль/л) або ХС ЛПНЩ >130 мг/дл ($3,4$ ммоль/л) із ≥ 1 чинником ризику ССЗ **(E)**. Через потенційну тератогенну дію жінкам фертильного віку треба проводити репродуктивні консультації й уникати статинів за відсутності надійної контрацепції **(B)**.
- 14.39** Метою терапії є рівень ХС ЛПНЩ <100 мг/дл ($2,6$ ммоль/л) **(E)**.

Нове

Додано нові рекомендації 14.49 та 14.61.

14.49 Для покращення доступу до скринінгу діабетичної ретинопатії відповідними стратегіями можуть бути програми, які використовують фотографію сітківки (з дистанційним читанням або використанням перевіреного інструменту оцінки). Такі програми мають передбачати шляхи своєчасного скерування на комплексне обстеження очей, якщо є показання **(Е)**.

14.61 ТМГ у режимі реального часу або з періодичним скануванням треба запропонувати молодим людям із ЦД 2 типу, які використовують для лікування багаторазові щоденні ін'єкції чи безперервну підшкірну інфузію інсуліну та можуть безпечно використовувати пристрій (самостійно або з опікуном) **(Е)**.

Розділ 15. Лікування діабету під час вагітності

(<https://doi.org/10.2337/dc22-S015>)

До підрозділу «Ведення гестаційного діабету» додано рекомендацію 15.16 та обговорення доказів про дистанційну медицину. Включено новий підрозділ «Фізична активність», доповнено обговорення інсуліну як бажаного лікування ЦД 2 типу під час вагітності.

Нове

15.16 Телемедичні візити для вагітних із гестаційним діабетом покращують результати порівняно зі стандартним особистим доглядом **(А)**.



Любов Костянтинівна Соколова

доктор медичних наук, керівник відділу діабетології
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

Друзі, перед вами основні зміни, що внесені в рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA) з діагностики, профілактики та лікування цукрового діабету (ЦД) 2022 року.

Стандарти ADA складено з урахуванням сотень клінічних випробувань і метааналізів.

Ця докладна клінічна настанова визнана однією з найавторитетніших у світі в галузі діабетології. Важливою характеристикою рекомендацій ADA є їхнє регулярне (щорічно й навіть частіше) оновлення з огляду на нові дані доказової медицини.

У цьому випуску ЕндоPractice пропонуємо вашій увазі основні зміни, що внесені в глави 9–15 стандартів ADA 2022 року.

Напевно, ключова зміна стосується алгоритму цукрознижувальної терапії при ЦД 2 типу.

Останнім часом було отримано чимало нових доказів позитивного впливу певних цукрознижувальних препаратів на жорсткі кінцеві точки (серцево-судинна та ниркова захворюваність і смертність) у хворих на ЦД із супутньою хронічною хворобою нирок (ХХН) і серцевою недостатністю (СН). Саме тому для цих категорій пацієнтів було вироблено окремий алгоритм цукрознижувальної терапії.

Тепер інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) рекомендуються для лікування СН, їх можна призначати вже під час установлення діагнозу. Раніше інгібітори НЗКТГ-2 рекомендувалися лише для лікування одного типу СН (зі зниженою фракцією викиду), але тепер ADA заохочує використання цього класу препаратів для лікування та профілактики інших типів СН, зважаючи на результати випробувань минулого року.

Оновлені рекомендації пропонують деяким особам, які мають ХХН 4 стадії, приймати інгібітори НЗКТГ-2 для збереження функції нирок. У минулому ADA рекомендувала припинити використання інгібіторів НЗКТГ-2 у разі ХХН 4 стадії зі швидкістю клубочкової фільтрації <30 мл/хв.

Цьогоріч поріг змінили: припускається, що більше людей на прогресивних стадіях ХХН можуть безпечно використовувати інгібітори НЗКТГ-2. Також пацієнти з ХХН можуть застосовувати фінеренон – нещодавно схвалений нестероїдний препарат для нефро- та кардіопротекції. Фінеренон можна використовувати для лікування ХХН, коли інгібітори НЗКТГ-2 погано переносяться. Важливість правильного ведення пацієнтів із ХХН підкреслена виділенням цієї патології в окрему главу рекомендацій.

Комбінована терапія може бути розглянута для людей зі встановленими захворюваннями серця або нирок. ADA рекомендує людям із ЦД 2 типу, які приймають інсулін, не лише підвищувати його дозування, коли потрібне додаткове зниження рівня глюкози, а й комбінувати інсулін з агоністом рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). У попередній настанові ADA радила використовувати інгібітор НЗКТГ-2 або агоніст рецептора ГПП-1 для лікування захворювань серця або нирок. Тим часом цьогорічні рекомендації вказують на те, що поєднання засобів цих двох класів слід розглядати, щоби ще більше знизити ризик.

Експерти ADA також змінили рекомендації щодо того, як лікувати ускладнення, пов'язані з діабетом, включаючи СН, ХХН, ожиріння, ретинопатію тощо. Оновлений підхід передбачає чотири стовпи: контроль рівнів глюкози, артеріального тиску, ліпідів і використання препаратів, що знижують рівень глюкози, котрі, як було показано, мають переваги для серця та нирок. Це знаменує собою ключову зміну стосовно більш комплексного підходу до лікування ЦД. Запрошуємо вас до перегляду оновлених рекомендацій ADA 2022 року та пропонуємо поділитися своїми коментарями в наших каналах Viber/Telegram і на сторінці «Школа ендокринолога» у Facebook, оскільки ваш клінічний досвід може дати цінну інформацію про лікування діабету.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНСУЛІНУ ГЛАРГІН У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ ІЗ ЦД 1 ТИПУ: ВІДПОВІДЬ НА ВИКЛИК

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Хоча з часу виділення Ф. Бантінгом та Ч.Г. Бестом інсуліновмісних екстрактів минуло вже 100 років подальших досліджень інсулінотерапії, цукровий діабет (ЦД) залишається однією з провідних причин захворюваності та смертності в усьому світі, а його вплив на стан здоров'я населення планети продовжує зростати (Hartman I. et al., 2008), у тому числі серед дітей.

Відповідно до Атласу Міжнародної федерації діабету (IDF Atlas, 2021), у світі налічується 1 219 900 дітей та підлітків (віком до 19 років) із ЦД 1 типу, а щорічна захворюваність у цій віковій категорії становить 149 500 випадків.

Лікуючи дітей із ЦД, слід пам'ятати, що діти не є маленькими за розміром дорослими. Кожна вікова група дитячо-підліткового періоду має власні особливості, потреби та пріоритети в лікуванні діабету (табл.).

Суворий глікемічний контроль здатен відтермінувати початок або сповільнити розвиток мікро- та макросудинних ускладнень у осіб із ЦД 1 типу (Nathan D. M. et al., 2013). Це особливо важливо в дітей та підлітків, оскільки в цих вікових групах гіперглікемія може асоціюватися зі змінами в сірій та білій речовині мозку (Barnea-Goraly N. et al., 2014; Mauras N. et al., 2015).

Впровадження аналогів інсулінів тривалішої та швидшої дії дає змогу досягти більшої гнучкості лікування та кращого контролю хвороби, особливо в дітей та підлітків. Остання категорія є дуже вразливою до гіпоглікемій у зв'язку з особливостями способу життя й поведінки (Gummerson I., 2006; Raine J. E. et al., 2006). Тому, обираючи лікування, потрібно мінімізувати ризик гіпоглікемії, бо цей стан асоціюється з низкою ускладнень, включаючи зміни автономних відповідей організму, випадки

зомління, кому, судомні напади, порушення просторової пам'яті та навіть синдром раптової смерті під час сну (dead-in-bed syndrome) (Abraham M. B. et al., 2018; Tsalikian E. et al., 2009; Hershey T. et al., 2005; Gagnum V. et al., 2017). Навіть сам страх гіпоглікемії є небезпечним, оскільки здатен викликати тривожність і перешкоджати досягненню еуглікемії (Frier B. M., 2008). Утричі більша частота гіпоглікемій, асоційована з інтенсивним лікуванням ЦД, залишається провідною проблемою досягнення хорошого глікемічного контролю в підлітків (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 1994). Окремими проблемами є асимптоматична та нічна гіпоглікемії. Зокрема, нічна гіпоглікемія відзначається приблизно в 70% дітей та 50% підлітків із ЦД 1 типу (Deiss D. et al., 2007).

Отже, оптимальна інсулінотерапія для дітей та підлітків із ЦД має забезпечувати ефективний глікемічний контроль водночас із мінімізацією ймовірності гіпо- та гіперглікемії. Порівняно з нейтральним протаміном Хагедорна аналоги базального інсуліну забезпечують більш передбачуваний ефект із меншою варіабельністю (Robertson K. J. et al., 2007), що обумовлює доцільність їх застосування, в тому числі в педіатричній практиці.

Інсулін гларгін являє собою аналог інсуліну, що характеризується меншою розчинністю при фізіологічному рівні рН порівняно з природним інсуліном

ТАБЛИЦЯ. Типовий розвиток і пріоритети в лікуванні ЦД у дітей та підлітків відповідно до позиційного документа Американської діабетологічної асоціації (Chiang J.L. et al., 2018)

Вік	Типові етапи розвитку дитини	Пріоритети лікування ЦД 1 типу; відповідальна за це особа	Що слід мати на увазі сім'ї дитини з ЦД 1 типу
0-2 роки	Створення довірливих стосунків між дитиною й особами, що доглядають за нею	Зменшення коливань рівня глюкози крові; особа, що доглядає за дитиною	Бути пильними щодо виявлення симптомів гіпо- та гіперглікемії
	Фізичний розвиток; перші слова; перші кроки	Профілактика гіпоглікемії; особа, що доглядає за дитиною	Справлятися зі стресом, асоційованим із лікуванням ЦД та додатковими обов'язками
2-6 років	Формальна освіта (дитячі садки, перші класи початкової школи)	Зменшення коливань рівня глюкози крові; особа, що доглядає за дитиною, персонал навчального закладу	Бути пильними щодо виявлення симптомів у дитини
	Поява видів активності, відокремлених від осіб, які доглядають за дитиною	Профілактика гіпоглікемії; особа, що доглядає за дитиною, персонал навчального закладу	Спілкуватися з дитиною та планувати моніторинг її стану за відсутності поруч батьків чи інших родичів/опікунів; справлятися зі стресом
	Фізичний ріст, зацікавленість новими видами діяльності	Довіра іншим щодо допомоги в лікуванні діабету; дитина	Ретельно моніторувати харчування, адаптуючи його під рівень апетиту
7-11 років	Розвиток фізичних, соціальних і академічних навичок	Формування спільної відповідальності за виявлення симптомів гіпо- та гіперглікемії; дитина й особа, що доглядає за нею	Навчити дитину розпізнавати симптоми гіпер- і гіпоглікемії
	Збільшення незалежності від осіб, які доглядають за дитиною, проте збереження залежності від цих осіб у аспекті нагляду та планування терапії	Лікування гіпоглікемії та носіння при собі необхідних засобів; дитина під наглядом дорослих	Навчити дитину основам самостійного контролю та лікування діабету
	Часта участь у групових видах діяльності, що передбачають спільну активність і порозуміння з іншими	Розвиток здатності до вирішення проблем і гнучкості режиму лікування при зміні видів активності (дитина під керівництвом особи, яка за нею доглядає)	Хвалити дитину за виконання завдань самоконтролю
			Вирішувати проблеми в міру їх появи
			Допомогти дитині навчитися розповідати іншим про свій діабет
12-15 років	Зміни тіла	Збільшення відповідальності за прийняття рішень щодо режиму дня та лікування діабету; підліток	Справлятися зі збільшенням конфліктів щодо лікування діабету, яке часто спостерігається в цьому періоді
	Спроби входу до груп однолітків, зростання впливу однолітків на поведінку	Контроль за рівнем глюкози в моменти, коли підліток перебуває поза межами контролю осіб, які за ним доглядають; підліток	Створити нові форми моніторингу перебігу діабету та спілкування на цю тему
	Формування потужнішого відчуття власної особистості	Вміння розповісти іншим про свій діабет; підліток	Наглядати за дитиною, водночас підтримуючи її автономність, що продовжує зростати
	Потреба в меншому контролі та нагляді дорослих і водночас неможливість обходитися без них		
16-19 років	Розширення кіл спілкування та видів діяльності	Збільшення автономності в багатьох завданнях із контролю хвороби; підліток	Балансувати потребу в спостереженні за підлітком і меншу кількість проведеного разом часу та більшу автономію
	Посилення усвідомлення та занепокоєння майбутнім	Зменшення потреби в керівних вказівках і спостереженні дорослих; підліток	Демонструвати модель прийняття рішень щодо діабету та способу життя
	Прийняття рішень з огляду на власні інтереси та можливості	Обговорення переходу до дорослого лікаря-діабетолога; підліток, команда медичних працівників та особи, що доглядають за підлітком	Створити умови для переходу до наступної ланки медичної допомоги щодо діабету й наступної фази життя

людини. Ця зменшена розчинність забезпечує сповільнення всмоктування після підшкірного введення та, відповідно, стабільне надходження базального інсуліну впродовж 24 годин і навіть більше (Liu M. et al., 2016). У відкритому рандомізованому багатоцентровому дослідженні M. Liu та співавт. (2016) 162 дітей віком 6–18 років було

розподілено в групи інсуліну гларгін і нейтрального протаміну Хагедорна на термін 24 тижні. Як болюсний інсулін в обох групах застосовувався інсулін аспарт. Зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) та частка осіб, яким удалося досягти цільового рівня HbA_{1c}, в обох групах були приблизно однаковими, проте в групі інсуліну

гларгін спостерігалася достовірно менша частота симптоматичних гіпоглікемій, аніж у групі нейтрального протаміну Хагедорна ($24,3 \pm 45,8$ проти $32,3 \pm 43,2$ випадку на пацієнто-рік). Автори зробили висновок, що застосування інсуліну гларгін здатне допомогти дітям із ЦД 1 типу безпечно знизити рівень HbA_{1c} .

Інсулін гларгін 100 Од/мл (Гла-100) є аналогом людського інсуліну тривалої дії, схваленим для застосування в дітей у США та Європі, а інсулін гларгін 300 Од/мл (Гла-300) — аналогом базального інсуліну другого покоління з покращеними фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями порівняно з Гла-100, який також було схвалено для застосування в дітей віком понад 6 років (Becker R.H.A. et al., 2015; Steinstraesser A. et al., 2014). Гла-300 було створено з метою збільшення тривалості дії цього аналога інсуліну порівняно з Гла-100. При підшкірній ін'єкції за умови фізіологічного рН інсулін гларгін преципітується й агрегується з утворенням локального депо, з якого поступово вивільняється інсулін. Розмір цього преципітату залежить від концентрації розчину, тобто Гла-300 формує менше за розміром депо, ніж Гла-100 (Clements J. N. et al., 2017). Оскільки вивільнення молекул інсуліну гларгін є пропорційним до площі поверхні депо препарату, менший розмір преципітату Гла-300 забезпечує вивільнення меншої кількості молекул інсуліну за одиницю часу, а отже, тривалішу дію та стабільніший рівень глюкози протягом доби порівняно з Гла-100.

Іншими перевагами Гла-300 над Гла-100 є низька варіабельність перепадів рівня глюкози в кожного пацієнта та високий рівень відтворюваності результатів лікування, тобто стабільний прогнозований глюкозознижувальний ефект. Менш виражений пік дії теоретично здатний також забезпечити більш поступове зниження рівня глюкози крові та менший ризик гіпоглікемії, ніж на тлі Гла-100 (Vargas-Uricoechea H. et al., 2018).

Ефективність і безпека Гла-300 у дорослих були підтверджені в серії рандомізованих клінічних досліджень EDITION, а в дітей та підлітків віком

6–17 років – у EDITION JUNIOR. Дослідження EDITION JUNIOR являло собою відкрите рандомізоване міжнародне випробування фази 3b з паралельними групами, в якому порівнювали Гла-300 і Гла-100 у дітей та підлітків із ЦД 1 типу. У цьому дослідженні взяли участь 463 дитини й підлітка зі 105 клінічних центрів 24 країн. Критеріями включення були вік 6–17 років, наявність ЦД 1 типу протягом ≥ 1 року, попереднє лікування базальним інсуліном у поєднанні з інсуліном швидкої дії та рівень HbA_{1c} від $\geq 7,5$ до $\leq 11,0\%$. Дозу Гла-100 або Гла-300 розраховували з огляду на попередню дозу базального інсуліну й титрували до досягнення самостійно визначеного рівня глюкози плазми крові натще (ГПКН) у межах 5,0–7,2 ммоль/л (Danne T. et al., 2020).

Вихідні рівні HbA_{1c} та ГПКН у групах лікування не відрізнялися. Середнє зниження HbA_{1c} в обох групах через 26 тижнів було однаковим і становило $0,40 \pm 0,06\%$; найвираженіші зміни спостерігалися протягом перших 12 тижнів. Ефективність інсуліну гларгін була однаковою в різних клінічних підгрупах. Частки осіб, які через 26 тижнів лікування досягли цільового показника HbA_{1c} ($< 7,5\%$), у групах Гла-300 і Гла-100 також були зіставними й становили 26,2 та 23,5% відповідно. Рівень ГПКН у групі Гла-300 через 26 тижнів лікування знизився на $0,56 \pm 0,37$ ммоль/л, а в групі Гла-100 – на $0,55 \pm 0,37$ ммоль/л. Частка осіб, які досягли цільового рівня ГПКН ($\leq 7,2$ ммоль/л), у групах Гла-300 і Гла-100 дорівнювала 27,5 та 26,5% відповідно. Частота епізодів тяжкої або задокументованої гіпоглікемії в групах Гла-300 і Гла-100 була однаковою (97,0 та 97,8%). При порівнянні різних вікових підгруп відмінностей також не спостерігалося. Частота тяжких гіпоглікемій у групі Гла-300 становила 6,0%, а в групі Гла-100 – 8,8% (відносний ризик 0,68; 95% довірчий інтервал 0,35–1,30). Частота всіх побічних ефектів протягом 6-місячного періоду лікування також була приблизно однаковою (65,2% у групі Гла-300 та 65,8% у групі Гла-100). Найчастішими побічними явищами в обох групах були назофарингіт, головний біль, інфекції верхніх дихальних шляхів і кетоз. Автори дійшли висновку,

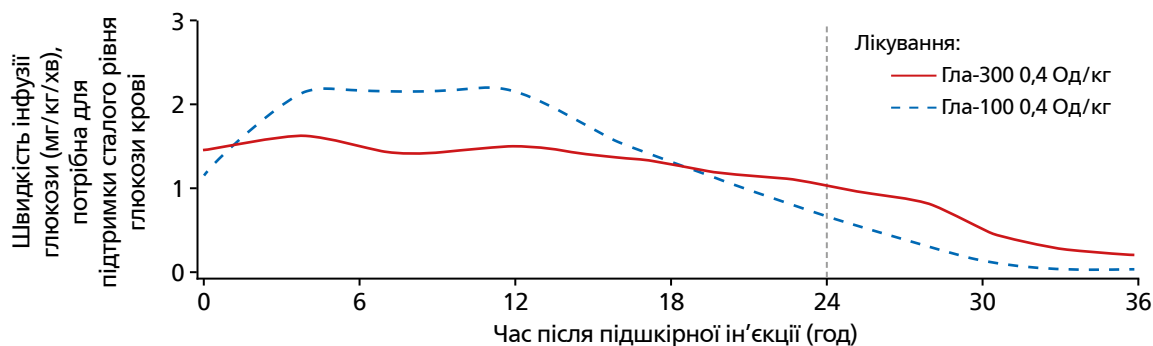


Рис. Профіль активності Гла-300 порівняно з Гла-100 у рівноважному стані в пацієнтів із ЦД 1 типу в 36-годинному еуглікемічному клемп-тесті (European Medicines Agency)

що Гла-300 не поступається Гла-100 за зміною HbA_{1c} порівняно з вихідним рівнем. Як і очікувалося, майже в усіх (близько 98%) учасників відзначався щонайменше один епізод гіпоглікемії. Хоча різниця виявилася незначущою, в групі Гла-300 спостерігалася дещо менша частота тяжких гіпоглікемій протягом перших 6 місяців лікування. Профіль безпеки Гла-300 загалом відповідав такому Гла-100, але менші показники частоти гіперглікемій із кетозом і тяжких гіпоглікемій є багатонадійними. Висновки дослідження EDITION JUNIOR були представлені на 45-й щорічній конференції Міжнародного товариства діабету в дітей та підлітків у Бостоні, США (2019).

У фармакокінетичних/фармакодинамічних дослідженнях за участю дорослих Гла-300 забезпечував нижчі та більш відтерміновані в часі пікові показники концентрацій, таким чином забезпечуючи меншу варіабельність глікемії (Owens D. R., 2016). Для підтвердження цих результатів у дітей потрібні подальші клінічні дослідження.

Висновки

1. Лікування ЦД 1 типу в дітей та підлітків потребує уникнення не лише гіперглікемії, а й гіпоглікемій, у тому числі асимптоматичних і нічних.
2. Використання аналогів інсуліну дає змогу досягти кращого контролю хвороби, ніж застосування нейтрального протаміну Хагедорна.
3. Інсулін гларгін 300 Од/мл є ефективним і безпечним препаратом для лікування ЦД 1 типу, який пройшов випробування в дітей та підлітків у дослідженні EDITION JUNIOR.
4. Застосування інсуліну гларгін 300 Од/мл дає змогу досягти стабільного рівня глюкози протягом доби та зменшити варіабельність глікемії порівняно з інсуліном гларгін 100 Од/мл. Багатонадійними також є менші показники частоти тяжких гіпоглікемій і гіперглікемій із кетозом на тлі інсуліну гларгін 300 Од/мл.

Література

1. Hartman I. Insulin analogs: impact on treatment success, satisfaction, quality of life and adherence. *Clin. Med. Res.* 2008; 6: 54–67. doi: 10.3121/cmr.2008.793.
2. IDF Diabetes Atlas [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition>.
3. Chiang J. L., Maahs D. M., Garvey K. C., Hood K. K., Laffel L. M., Weinzimer S. A., Wolfsdorf J. I., Schatz D. Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2018 Sep; 41 (9): 2026–2044. doi: 10.2337/dci18-0023. Epub 2018 Aug 9. PMID: 30093549; PMCID: PMC6105320.
4. Nathan D. M., Bayless M., Cleary P., et al.; DCCT/EDIC Research Group. Diabetes Control and Complications Trial / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study at 30 years: advances and contributions. *Diabetes.* 2013; 62: 3976–3986.
5. Barnea-Goraly N., Raman M., Mazaika P., et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37: 332–340.
6. Mauras N., Mazaika P., Buckingham B., et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes.* 2015; 64: 1770–1779.
7. Gummerson I. An update on insulin analogues. *Pharm. J.* 2006 Aug; 277: 169–172.
8. Raine J. E., et al. Practical endocrinology and diabetes in children. 2nd ed. 2006. doi: 10.1002/9780470994856.
9. Abraham M. B., Jones T. W., Narango D., et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2018; 19 (Suppl. 27): 178–192.
10. Tsalikian E., Tamborlane W., Xing D., et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Blunted counterregulatory hormone responses to hypoglycemia in young children and adolescents with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2009; 32: 1954–1959.
11. Hershey T., Perantie D. C., Warren S. L., Zimmerman E. C., Sadler M., White N. H. Frequency and timing of severe hypoglycemia affects spatial memory in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 2372–2377.
12. Gagnum V., Stene L. C., Jenssen T. G., et al. Causes of death in childhood-onset type 1 diabetes: long-term follow-up. *Diabet. Med.* 2017; 34: 56–63.
13. Frier B. M. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2008; 24: 87–92.
14. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J. Pediatr.* 1994 Aug; 125 (2): 177–188. doi: 10.1016/s0022-3476(94)70190-3. PMID: 8040759.
15. Deiss D., Kordonouri O., Hartmann R., Hopfenmüller W., Lüpke K., Danne T. Treatment with insulin glargine reduces asymptomatic hypoglycemia detected by continuous subcutaneous glucose monitoring in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes.* 2007 Jun; 8 (3): 157–162. doi: 10.1111/j.1399-5448.2007.00252.x. PMID: 17550426.
16. Robertson K. J., Schoenle E., Gucsev Z., Mordhorst L., Gall M. A., Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2007 Jan; 24 (1): 27–34. doi: 10.1111/j.1464-5491.2007.02024.x. PMID: 17227321.
17. Liu M., Zhou Z., Yan J., et al. A randomised, open-label study of insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin in Chinese paediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *BMC Endocr. Disord.* 2016; 16: 67. doi: 10.1186/s12902-016-0146-2.
18. Becker R. H. A., Dahmen R., Bergmann K., Lehmann A., Jax T., Heise T. New insulin glargine 300 units-mL-1 provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units-mL-1. *Diabetes Care.* 2015; 38: 637–643.
19. Steintraesser A., Schmidt R., Bergmann K., Dahmen R., Becker R. H. A. Investigational new insulin glargine 300 U/ml has the same metabolism as insulin glargine 100 U/ml. *Diabetes Obes. Metab.* 2014; 16: 873–876.
20. Clements J. N., Threatt T., Ward E., Shealy K. M. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL. *Clin. Pharmacokinet.* 2017 May; 56 (5): 449–458. doi: 10.1007/s40262-016-0464-6. PMID: 27699623.
21. European Medicines Agency [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/toujeo-previously-optisulin>.
22. Vargas-Uricoechea H. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL versus 100 U/mL in diabetes mellitus: a comprehensive review of the literature. *J. Diabetes Res.* 2018 Feb 12; 2018: 2052101. doi: 10.1155/2018/2052101. PMID: 29619381; PMCID: PMC5830021.
23. Danne T., Tamborlane W. V., Malievsky O. A., et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 Units/mL (Gla-300) versus insulin glargine 100 Units/mL (Gla-100) in children and adolescents (6–17 years) with type 1 diabetes: results of the EDITION JUNIOR randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020; 43 (7): 1512–1519. doi: 10.2337/dc19-1926.
24. Owens D. R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine 300 U/mL in the treatment of diabetes and their clinical relevance. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2016 Aug; 12 (8): 977–987. doi: 10.1080/17425255.2016.1202916. PMID: 27453980.

Sanofi — партнер лікарів у догляді за пацієнтом з цукровим діабетом



Гарна пара



Тожео СолоСтар

стабільне зниження
глікемії протягом доби^{1,3}



Епайдра®

швидке зниження глікемії
після їди^{2,4}



1. Bailey TS, et al. Diabetes Metab 2018;44:15–21. 2. G. B. Bolli, et al. Diabetes, Obesity and Metabolism 13: 251–257, 2011. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл. Р.П. № UA/14720/01/01. Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. Р.П. № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація про препарат Тожео СолоСтар (Tojeo® SoloStar)*.

Склад. Діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину містить інсуліну гларгін 10,91 мг, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гларгін; 1 шприц-ручка містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 450 Од. інсуліну гларгін. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ A10A E04. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гларгін розроблений як аналог інсуліну людини, який має низьку розчинність у нейтральному середовищі. Інсулін гларгін повністю розчинний у кислому середовищі (рН=4) розчину препарату. Після введення у підшкірні тканини кислий розчин нейтралізується, що призводить до виникнення преципітату, з якого постійно вивільняється невелика кількість інсуліну гларгін. Найважливішою дією інсуліну, у тому числі інсуліну гларгін, є регуляція метаболізму глюкози. Інсулін та його аналог знижують рівень глюкози в крові за рахунок стимуляції його споживання периферичними тканинами, зокрема скелетними м'язами та жировою тканиною, а також пригнічення утворення глюкози у печінці. Інсулін пригнічує ліполіз в адипоцитах та протектиліз, одночасно посилюючи синтез білка. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків і дітей віком від 6 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Тожео СолоСтар є базальним препаратом інсуліну для введення один раз на добу у будь-який час доби, але бажано кожен день в один і той самий час. Схему введення препарату (дозу та час введення) слід підбирати згідно з індивідуальною відповіддю хворого на лікування. За необхідності пацієнти можуть вводити препарат Тожео СолоСтар в інтервали до 3 годин до або після їхнього звичайного часу введення препарату. **Особливості застосування.** Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до виникнення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перш ніж змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримуються хворий призначеної схеми лікування, рекомендованих місць введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією – часто ($\geq 1/100 < 1/10$); ліпідіпертрофія, нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$); ліпоатрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – часто ($\geq 1/100 < 1/10$); реакції у місці ін'єкційного введення препарату; рідко ($\geq 1/10 000 < 1/1000$); набряк. **Упаковка.** №1, №3: по 1,5 мл у картриджі, вмонтованому в одноразову шприц-ручку, по 1, 3 шприц-ручки в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Санofi-Авентіс Дойчланд ГмбХ, Німеччина. **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Індустріпарк Хохст-Броннінгштрассе 50, H500, H590, H600, H750, H785, H790, Франкфурт-на-Майні, Гессен, 65926, Німеччина.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тожео СолоСтар, розчин для ін'єкцій, 300 Од./мл. Р.П. № UA/14720/01/01, Наказ МОЗ України №817 від 23.04.2021.

Інформація про препарат Епайдра®.*

Склад. Діюча речовина: інсулін гліулін; 1 мл розчину містить інсуліну гліуліну (продукту рекомбінантної ДНК-технології із застосуванням Escherichia coli) 100 одиниць, що еквівалентно 3,49 мг; 1 шприц-ручка СолоСтар® містить 1,5 мл розчину для ін'єкцій, що еквівалентно 300 Од. інсуліну гліуліну. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні засоби. Інсуліни та аналоги швидкої дії. Код АТХ A10A B06. **Фармакологічні властивості.** Інсулін гліулін є рекомбінантним аналогом інсуліну людини, що за своєю силою дії подібний до інсуліну людини. Інсулін гліулін діє швидше та має меншу тривалість дії, ніж простий інсулін людини. Основна дія інсуліну та їх аналогів, включаючи інсулін гліулін, спрямована на регулювання метаболізму глюкози. Інсулін знижує рівень глюкози у крові шляхом стимуляції периферійної утилізації глюкози, особливо у скелетних м'язах і жировій тканині, та пригнічення синтезу глюкози у печінці. Інсулін запобігає ліполізу в адипоцитах, протектиліз та посилює синтез білків. **Показання.** Цукровий діабет, коли необхідне застосування інсуліну дорослим, підліткам і дітям віком від 6 років. **Протипоказання.** Гіперчутливість до інсуліну гліуліну або до будь-якого компонента препарату. **Спосіб застосування та дози.** Препарат Епайдра® застосовують у режимах інсулінотерапії, що включають інсулін середньої або довготривалої дії або аналог базального інсуліну. Цей лікарський засіб можна призначати одночасно з пероральними протидіабетичними засобами. Дозу препарату Епайдра® підбирають та регулюють індивідуально. **Побічні реакції.** Найпоширенішою побічною дією інсулінотерапії є гіпоглікемія, що виникає як наслідок застосування більшої дози інсуліну, ніж це потрібно. Метаболічні та аліментарні розлади – дуже часто ($\geq 1/10$); гіпоглікемія. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин – часто ($\geq 1/100 < 1/10$); реакції у місці ін'єкції, місцеві реакції гіперчутливості, рідко ($\geq 1/10 000 < 1/1 000$); ліпідіпертрофія. Порушення загального стану та реакції у місці введення – нечасто ($\geq 1/1000 < 1/100$); системні реакції гіперчутливості. **Упаковка.** №5: по 1 картриджу по 3 мл, вмонтованому в одноразовий пристрій – шприц-ручку СолоСтар® (без голки для ін'єкції), по 5 шприц-ручок у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЕПАЙДРА® розчин для ін'єкцій, 100 Од./мл. Р.П. № UA/10240/01/01. Наказ МОЗ України №2005 від 02.10.2019. Зміни внесено Наказ МОЗ України №90 від 20.01.2021.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування препарату Тожео СолоСтар.

ТОВ "Санofi-Авентіс Україна". 01033, м. Київ, вул. Жилиняська, 48-50А. Тел.: +38 044 354 20 00, факс: +38 044 354 20 01. МАТ-UA-2101194

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ Й СЕПСИС: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ТА ДОКАЗІВ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Ольга Корольук



Сепсис – це загрозлива для життя дисфункція органів, спричинена порушеннями реакції макроорганізму на інфекцію.

Лише 2017 р. у світі зареєстровано майже 50 мільйонів випадків сепсису та 11 мільйонів смертей, тобто п'ята частина від загальної кількості смертей.

Збільшення чисельності людей похилого віку, яким притаманні поліморбідність, фізіологічна слабкість та імунне старіння, дає змогу прогнозувати подальше підвищення рівня смертності від сепсису. Захворюваність на цукровий діабет (ЦД) 2 типу також невпинно зростає, а його поширеність невдовзі перевищить 700 мільйонів. Ускладнення, пов'язані з ЦД, є основною причиною госпіталізації, інвалідності та смертності. У пацієнтів із діабетом вищий ризик інфікування, показники колонізації резистентними збудниками, зокрема метицилінорезистентним золотистим стафілококом, у 2-6 разів вищий ризик виникнення сепсису порівняно із зіставними за віком групами без ЦД та вищий рівень смертності від сепсису. Отже, ЦД – поширена супутня хвороба серед пацієнтів із септичними станами. Дослідження тривалістю 25 років (1979-2003 рр.) вказує на 12,5 мільйонів випадків сепсису та 930 мільйонів невідкладних госпіталізацій, серед яких 17% пацієнтів мали ЦД. Хворі на ЦД становлять найбільшу популяцію, яка страждає від ускладнень сепсису, включно зі смертю. Незважаючи на сучасні вдосконалення діагностики й лікування, ЦД та сепсис залишаються поширеними станами в усьому світі з високою летальністю й вартістю лікування.

Взаємодія між ЦД 2 типу та сепсисом

Для ЦД 2 типу характерна стійка гіперглікемія, зумовлена зниженням секреції інсуліну та чутливості

до нього тканин. Реакцію макроорганізму на інфекцію порушує низка метаболічних розладів, зокрема інсулінорезистентність і запалення, спричинені хронічною або стресовою гіперглікемією, а також супутніми ожирінням і дисліпідемією. Крім того, сепсис несприятливо впливає на імунну систему, порушуючи тривалість життя, генерацію та функцію адаптивних і вроджених імунних клітин, що порушує імунний гомеостаз. На рисунку узагальнено сучасні знання про механізми впливу сепсису й наслідків хронічної гіперглікемії на імунну систему та несприятливі клінічні результати.

Преморбідні модифікатори ризику сепсису

ТРИВАЛИЙ КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ТА РИЗИК СЕПСИСУ

Глікований гемоглобін (HbA_{1c}) відображає процес повільного неферментативного приєднання глюкози до гемоглобіну за умови хронічної гіперглікемії. Цей показник є маркером довготривалої регуляції глюкози та показником ризику ускладнень ЦД. У разі сепсису HbA_{1c} дає змогу відрізнити осіб без діабету зі стресовою гіперглікемією від пацієнтів із невстановленим ЦД. Порівнюючи фактичні значення глюкози в крові з рівнями HbA_{1c} до госпіталізації, можна також ідентифікувати стресове погіршення глікемії в пацієнтів зі встановленим ЦД.

Нещодавній огляд високоякісних популяційних епідеміологічних досліджень вказує, що рівень



Рис. Взаємні впливи діабету й сепсису на імунну систему та запалення

Примітки: ІЛ – інтерлейкін, ФНП – фактор некрозу пухлини, NO – оксид азоту, Treg – регуляторні лімфоцити.

HbA_{1c} >7-8% асоціюється з підвищеним у 1,5-3,5 рази ризиком інфекції у хворих на ЦД. Ретроспективне когортне дослідження за участю понад 150 тисяч пацієнтів, серед яких майже 85 тисяч із ЦД переважно 2 типу, підтвердило потужний зв'язок між поганим контролем глікемії та високим ризиком розвитку серйозних інфекцій, зокрема сепсису. Потреба госпіталізації з приводу інфекцій у пацієнтів із ЦД вища, ніж у пацієнтів без ЦД, незалежно від глікемічного контролю. Частота сепсису вища навіть серед пацієнтів із рівнями HbA_{1c} <6%. Проте ризик госпіталізації в пацієнтів із поганим метаболічним контролем діабету втричі вищий. Загалом зафіксовано 15,7% пов'язаних з інфекцією смертей, 16,5% пов'язаних з інфекцією госпіталізацій і 20% випадків сепсису в пацієнтів зі значенням HbA_{1c} поза межами 6-7%. Коефіцієнт захворюваності на сепсис коливався від 1,2 для HbA_{1c} ≥7% до 3,64 для HbA_{1c} ≥11%. Навіть жорсткий метаболічний контроль із рівнем HbA_{1c} <6% асоціювався з підвищеним ризиком розвитку інфекцій в осіб похилого віку.

Отже, хоча є докази зниження ризику інфекцій за умови кращого контролю глікемії, потрібні подальші дослідження за участю пацієнтів похилого віку, осіб із поганим метаболічним контролем і значними інфекційними хворобами в анамнезі.



Вплив інсуліну й інших протидіабетичних засобів (ПДЗ) на захворюваність і смертність від сепсису

Імуномодулювальна дія інсуліну та неінсулінових ПДЗ відома. Є припущення про їхній сприятливий вплив на пацієнтів із ЦД та сепсисом. Інсулін може захищати від надмірної активації імунної системи, запобігати несприятливому впливу гіперглікемії на імунні функції, мати пряму та непряму протизапальну дію. Проте два великі обсерваційні дослідження не виявили різниці в смертності залежно від інсулінотерапії. Перше дослідження включало тяжкохворих осіб (серед них 7% із ЦД на інсулінотерапії). Встановлено, що хворі на ЦД, які отримували інсулін, хворіли тяжче, але рівень смертності в них не був вищим. У проспективному обсерваційному дослідженні за участю пацієнтів із сепсисом у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ) прогресування хвороби та смертність від сепсису в пацієнтів із ЦД не залежали від застосування інсуліну.

Доклінічні дослідження вказують на можливість імуномодулювального впливу інших ПДЗ. Зокрема, важливими плейотропними ефектами метформіну можуть бути регуляція метаболізму лактату, активация АМФ-активованої протеїнкінази, протизапальна,

антиендотоксемічна, вазоактивна та протимікробна дії. Тіазолідиндіони (ТЗД) збільшують міграцію нейтрофілів, що свідчить про потенційні переваги стосовно модуляції запальної відповіді та клінічних результатів у пацієнтів із септичними станами. Показано протизапальну дію й імовірний імуномодулювальний вплив інкретинових гормонів, які беруть участь у запальній відповіді. Доклінічні моделі сепсису продемонстрували, що терапія на основі інкретину знижує активацію імунних клітин, пригнічує вивільнення прозапальних цитокінів, зменшує дисфункцію органів і смертність. Хоча терапія на основі інкретину ще не перевірена в клінічних дослідженнях сепсису, є ймовірність позитивного плейотропного ефекту інкретиноміметиків та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) на запалення й імуномодуляцію. Щодо секретогенів інсуліну, то доклінічні дослідження демонструють можливість погіршення імунної відповіді на патогенні мікроорганізми внаслідок пригнічення чутливого до аденозинтрифосфату калієвого каналу β -клітин.



Результати великого дослідження «випадок – контроль», в якому аналізували вплив поточного лікування неінсуліновими препаратами на частоту сепсису, вказують на тривалі переваги метформіну щодо частоти госпіталізації з приводу сепсису. На відміну від меглітиніду, застосування ТЗД мало зворотний зв'язок із виникненням сепсису. Лікування похідними сульфонілсечовини й інгібіторами ДПП-4 не змінювало частоти сепсису. Нещодавній метааналіз вказує на зниження смертності у хворих на ЦД із сепсисом за умов застосування метформіну. Проте надійність цього висновку обмежена відносно невеликим розміром вибірки. Більш пізні та масштабні популяційні когортні дослідження свідчать, що лікування метформіном суттєво не пов'язане ані з ризиком сепсису, ані з 30-денною смертністю в пацієнтів із ЦД. Невеликі клінічні дослідження за участю пацієнтів у критичному стані показали потенційні переваги інфузії інкретину щодо контролю глікемії. Проте ці дослідження включали змішані групи пацієнтів і мали обмежену силу доказовості.

Відповідно, зв'язок між попереднім застосуванням ПДЗ та ризиком і клінічними наслідками сепсису залишається суперечливим. Ризик і смертність від сепсису радше залежать від ступеня глікемічного контролю, а не протидіабетичної терапії. Невелике обсерваційне дослідження вказує, що HbA_{1c} є незалежним прогностичним чинником госпітальної смертності та тривалості госпіталізації

для септичних пацієнтів із ЦД, а також на відсутність різниці впливу попереднього лікування ПДЗ на клінічні результати. Для встановлення потенційних переваг ПДЗ у септичних когортах потрібні подальші клінічні дослідження.

Оптимальний контроль глікемії під час сепсису

Під час сепсису змінюються циркулювальні рівні інсуліну та кортизолу, що призводить до значних коливань рівня глюкози, пошкодження органів і активації імунної системи. Крім стресової гіперглікемії, внаслідок патологічної реакції на стрес можлива гіпоглікемія. Гіпоглікемія зазвичай асоціюється із сепсисом і вважається епіфеноменом серйозної дисфункції органів, що передуює смерті. Хоча механізми та взаємозв'язки між гіпоглікемією й тяжкістю перебігу сепсису не цілком зрозумілі, вказують на роль запальних цитокінів. У критичних ситуаціях порушення глікемічного контролю асоціюється з тяжчим перебігом і гіршим прогнозом. Утім, ЦД може модулювати зв'язок між дисглікемією та смертністю при сепсисі. Ризик пов'язаної з гіперглікемією смертності у хворих на ЦД нижчий, аніж в інших пацієнтів; на ризик не впливають варіабельність глікемії та гіпоглікемія.

Незважаючи на сильні рекомендації щодо раннього введення інсуліну, питання контролю та лікування стресової гіперглікемії залишаються дискусійними. Декілька великих досліджень вивчали оптимальний контроль гострої гіперглікемії в критичних пацієнтів, зокрема й септичних. Лише невеликі дослідження включали винятково пацієнтів із сепсисом. Жодне з них не було спрямоване на когорту ЦД. В одному з досліджень пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, рандомізували до груп інтенсивної інсулінотерапії з цільовим рівнем глікемії 80-110 мг/дл або традиційної терапії з цільовими показниками 180-200 мг/дл. Попри відсутність інформації про число пацієнтів із септичними станами на початковому етапі інтенсивна інсулінотерапія сприяла зменшенню кількості епізодів внутрішньолікарняної септицемії майже на 46%, а також частки пацієнтів, які потребували тривалої антибіотикотерапії.

Жорсткий контроль глікемії (<110 мг/дл) асоціювався з нижчими рівнями захворюваності та відносним зниженням ризику смертності у ВІТ на 43%. Проте позитивний результат стосувався насамперед підгрупи, що перебувала у ВІТ понад 5 днів, а також кардіохірургічних пацієнтів, які раніше отримували інфузії глюкози з метою харчування. У пізнішому дослідженні показано, що жорсткий контроль глікемії запобігав захворюваності в усіх пацієнтів ВІТ, але

знижував смертність лише в тих, хто перебував у ВІТ ≥ 3 дні. Поза тим у цій підгрупі відзначено високий рівень гіпоглікемічних явищ (більш як ушестеро вищий, аніж у попередньому дослідженні). Аналіз *post hoc* об'єднаних даних двох досліджень також підтвердив, що жорсткий контроль глікемії посилює ризик гіпоглікемії: 11,3 проти 1,8% у групі звичайної інсулінотерапії ($p < 0,0001$). Гіпоглікемія не була пов'язана з ранньою смертю та/або неврологічними наслідками, але підвищувала ризик смерті. Жорсткий контроль значно знижував захворюваність і смертність пацієнтів ВІТ (особливо за умови перебування понад 3 дні) в усіх підгрупах, зокрема із сепсисом. Утім, позитивного впливу на виживання не було у хворих на ЦД. Подальші дослідження не підтвердили переваг жорсткого контролю, хоча відмінності в дизайні досліджень, відборі пацієнтів, підтримці харчування, вимірюванні глікемії та цільових діапазонах ускладнюють порівняння. Ще одне дослідження за участю пацієнтів із тяжким сепсисом не лише не продемонструвало переваги жорсткого контролю щодо смертності в пацієнтів із ЦД та без нього, але й було припинено завчасно з міркувань безпеки через збільшення частоти тяжких гіпоглікемій. У широкомасштабних дослідженнях Glucontrol і NICE-SUGAR за участю змішаних популяцій медичних і хірургічних пацієнтів повідомлялося про вищу частоту гіпоглікемій у групі жорсткого контролю. Перше дослідження припинене достроково через високий рівень ненавмисних порушень протоколу. Відмінностей у смертності в підгрупі жорсткого контролю не виявлено. Інше дослідження показало, що менш суворий контроль глікемії призводить до зниження рівня смертності, незалежно від ЦД. Нещодавній метааналіз підтвердив відсутність клінічних переваг суворого глікемічного контролю щодо смертності. У групі жорсткого контролю відзначено вищу частоту гіпоглікемій у пацієнтів із ЦД та без нього порівняно з групами з цільовими рівнями глікемії 140-180 і 180-220 мг/дл.

Взаємозв'язок між контролем глікемії та смертністю U-подібний: гірші клінічні наслідки в пацієнтів із низьким і високим рівнями глікемії порівняно з пацієнтами з еуглікемією або помірною гіперглікемією. Проте питання, чи цей ефект зумовлений саме глікемією чи іншими чинниками, залишається відкритим. Окрім того, зв'язок між тривалішим часом у діапазоні глікемії від 70 до 140 мг/дл і нижчим рівнем смертності чітко простежується в пацієнтів без ЦД, але відсутній у хворих на діабет. Сучасні настанови рекомендують критичним пацієнтам цільові значення глікемії в межах 140-180 мг/дл, незалежно від наявності ЦД. Обговорюється потреба вивчення конкретних цільових рівнів глікемічного контролю в пацієнтів із ЦД.

Припускають, що менш суворий контроль глікемії на рівні 180-250 мг/дл може бути сприятливим у критичних пацієнтів із преморбідною хронічною гіперглікемією ($\text{HbA}_{1c} > 7\%$, або > 53 ммоль/моль). Однак у критичних пацієнтів із ЦД запропоновані рівні можуть підвищити ризик інфекції, глюкозурії та полінейропатії. Тому запропоновано прийняти єдиний цільовий рівень глюкози в крові для пацієнтів із ЦД та без нього ≤ 180 мг/дл. Триває рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) LUCID (Liberal Glucose Control in Critically Ill Patients with Preexisting Type 2 Diabetes), яке вивчає переваги та ризики більш ліберальних стратегій контролю глікемії. Для уникнення гіпоглікемії під час інсулінотерапії та контролю підвищених рівнів циркулювальних цитокінів у хворих на ЦД із тяжким сепсисом і септичним шоком запропоновано замкнуті системи контролю глюкози та варіанти імунотулювальної терапії.

Гостра органна дисфункція під час сепсису

Частоту виникнення дисфункції органів у хворих на ЦД із сепсисом уперше оцінено в дослідженні, котре включало 12,5 мільйонів людей, госпіталізованих із приводу сепсису в період 1979-2003 рр., з яких понад 2 мільйони мали ЦД. Встановлено, що у хворих на ЦД рідше виникала гостра дихальна недостатність (9 проти 14% у пацієнтів без ЦД, $p < 0,05$), незалежно від джерела інфекції, але частіше виникала гостра ниркова недостатність (13 проти 7%, $p < 0,05$). Частота дисфункції інших органів істотно не відрізнялася.

Як при сепсисі, так і при хронічній гіперглікемії пошкодження глікокаліксу внаслідок утворення активних форм кисню й медіаторів запалення впливає на мікроциркуляцію та призводить до ураження органів. Поєднання тяжкого сепсису з ЦД погіршує пластичність еритроцитів і мікроциркуляцію, прискорюючи дисфункцію органів. Нещодавнє ретроспективне обсерваційне дослідження підтверджує зв'язок між преморбідною хронічною гіперглікемією та виникненням дисфункції органів у пацієнтів із сепсисом. У пацієнтів, госпіталізованих у ВІТ із септичними станами, значення $\text{HbA}_{1c} \geq 6,5$ незалежно асоціювалися з прогресуванням печінкової та ниркової недостатності впродовж 72 годин і смертністю у ВІТ. Повідомлялося про позитивну тенденцію щодо прогресування легеневої та серцевої дисфункцій і порушень зсідання крові. Велике загальнонаціональне ретроспективне дослідження та нещодавній метааналіз підтвердили менший ризик гострої респіраторної дисфункції, але вищий ризик гострого ураження нирок у хворих на ЦД.

Гостра дихальна недостатність

Гостре пошкодження легень (ГПЛ) і гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) – поширені загрозливі для життя стани в критичних пацієнтів. Захисна роль ЦД щодо виникнення ГПЛ/ГРДС описана в різних когортах пацієнтів із сепсисом і критично хворих осіб. Потенційні механізми такого захисного ефекту досі не з'ясовані, а нещодавній метааналіз поставив під сумнів цей факт, продемонструвавши подібну частоту дихальної дисфункції у хворих на сепсис із ЦД та без нього.

Серед можливих механізмів розглядають порушення функції нейтрофілів та їх взаємодії з ендотелієм, опосередковані гіперглікемією імунomodulatory ефекти, що призводять до зміни реакції на пошкодження ендотоксинами, а також метаболічні впливи ожиріння та дисліпідемії. Потенційні захисні ефекти можуть бути пов'язані з наданням ранньої всебічної медичної допомоги та протизапальними властивостями ПДЗ (інсуліну, ТЗД, метформіну). Досі незрозуміло, чи діабет спричиняє збільшення частоти дисфункції інших органів у разі сепсису та як саме це відбувається.

Гостре пошкодження нирок (ГПН)

У чверті пацієнтів із сепсисом і в половини пацієнтів із бактеріємією або шоком виникає ГПН. За даними обсерваційних досліджень, у пацієнтів із ЦД частота ГПН коливається від 27 до 73%. Хоча ЦД посилює ризик як ГПН, так і сепсису та вважається незалежним чинником ризику стійкої ниркової дисфункції в пацієнтів ВІТ із септичними станами, його вплив на підвищення ризику ГПН залишається дискусійним. В одноцентровому проспективному дослідженні у ВІТ підвищення рівня креатиніну в сироватці крові в першу добу асоціювалося з виникненням ГПН у пацієнтів із тяжким сепсисом, але не в пацієнтів із ЦД. У пізнішому великому багатоцентровому перехресному дослідженні за участю пацієнтів із тяжким сепсисом або септичним шоком ЦД не асоціювався з виникненням ГПН або потребою замісної ниркової терапії. Незважаючи на ці висновки та значну гетерогенність даних, пов'язаних

із захворюваністю на ГПН у пацієнтів із ЦД та сепсисом, метааналіз підтвердив, що захворюваність на ГПН у хворих на ЦД однозначно вища (понад 50%) порівняно з пацієнтами без ЦД.

Смертність від сепсису

На підвищену сприйнятливості до інфекції та сепсису при ЦД вказує багато літературних джерел, але неоднозначні результати епідеміологічних досліджень викликають сумніви щодо зв'язку між ЦД і вищим ризиком захворюваності та смертності, пов'язаної з інфекцією. Вивчали різні популяції, зокрема з відсутністю поділу на ЦД 1 та 2 типів, різним корегуванням коморбідності, різною етіологією сепсису, тяжкості хвороби, схемами введення ПДЗ та методами вимірювання результатів. Масштабне обсерваційне дослідження вказує на підвищену смертність від інфекцій у пацієнтів із ЦД навіть після корегування супутніх захворювань і вдвічі вищий ризик смертності від сепсису порівняно із загальною популяцією. Два великі ретроспективні когортні дослідження виявили вищий рівень смертності, пов'язаної з інфекціями, у хворих на ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД, тоді як сім досліджень не підтвердили такої асоціації. Одне дослідження повідомило про краще виживання хворих на ЦД. Два обсерваційні дослідження вивчали зв'язок між преморбідним глікемічним станом і наслідками сепсису. Встановлено, що рівень HbA_{1c} на момент госпіталізації прямо пов'язаний із госпітальною смертністю пацієнтів із ЦД та сепсисом. Це підтвердив метааналіз, який продемонстрував відсутність зв'язку ЦД із несприятливими наслідками в пацієнтів із сепсисом. Деякі дослідження свідчать про зв'язок між гіперглікемією та підвищеною смертністю в пацієнтів без ЦД, на відміну від пацієнтів із ЦД. Цей факт дає змогу припускати різні патофізіологічні ефекти гострої гіперглікемії в пацієнтів із ЦД та без нього. Треба з'ясувати, чи зв'язок між гіперглікемією та смертністю у хворих без ЦД зумовлений токсичним впливом

гіперглікемії, чи є ознакою тяжкості захворювання. Серед потенційних механізмів захисного впливу ЦД обговорюються посилення імунної адаптації внаслідок попередньої гіперглікемії, роль запалення, рівні цитокінів, прокоагулянтна реакція. До інших можливих



механізмів віднесено сприятливий ефект введення інсуліну, запобігання ГПЛ, адаптацію до попереднього окисного стресу та споживання нутрієнтів у пацієнтів з ожирінням і ЦД.



Висновки

Сепсис спричиняє значний відсоток загальної смертності, його поширеність у світі зростає. Частим коморбідним станом у септичних пацієнтів є ЦД. Незважаючи на високий ризик інфікування у хворих на ЦД, вплив діабету на клінічні наслідки сепсису та їхні патогенетичні механізми досі не з'ясовані. Критичні питання, котрі потребують

з'ясування, включають вплив діабету й сепсису на імунну систему, роль контролю глікемії та потенційну захисну роль ПДЗ у виникненні сепсису та його наслідків, включаючи ризик гострого ураження нирок і легень. Рекомендації щодо цільових показників глікемії під час сепсису не мають переконливих доказів. Їх з'ясування потребує масштабних проспективних РКД за участю пацієнтів із сепсисом і ЦД. Важливими є питання відношення ризику та користі більш ліберального контролю гострої гіперглікемії, а також варіанти лікування з імуномодулювальним впливом на патогенетичні механізми сепсису та ЦД 2 типу, які забезпечили би покращення клінічних результатів.

Література

Costantini E., Carlin M., Porta M., Brizzi M.F. Type 2 diabetes mellitus and sepsis: state of the art, certainties and missing evidence. *Acta Diabetol.* 2021; 58 (9): 1139-1151. doi: 10.1007/s00592-021-01728-4.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ХАРЧУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Ольга Корольук



Цукровий діабет (ЦД) 2 типу являє собою глобальну проблему, адже у світі кожна 11-та людина живе з цією недугою, а серед населення віком понад 65 років – кожна п'ята. За прогнозами, до 2045 р. кількість людей із діабетом зросте принаймні в 1,5 рази. Це не лише медична, а й соціально-економічна проблема, пов'язана з низькою якістю життя, інвалідністю, тяжкими ускладненнями, передчасною смертю та величезними витратами на лікування.

Значний вплив на патогенез ЦД 2 типу має спосіб життя: надмірне нездорове харчування, недостатня фізична активність, шкідливі звички тощо. Ці самі чинники призводять до надмірної маси тіла й ожиріння. Зв'язок між ЦД 2 типу й ожирінням настільки тісний, що вжитий іще в 1980-ті рр. термін «діабетожиріння» прижився в метаболічній спільноті. У клінічній практиці ожиріння оцінюється за індексом маси тіла, що не враховує відсоток жиру в тілі. У порівнянні з масою жиру кількість та якість м'язової маси часто є мізерною. Тобто постає проблема саркопенії.

Саркопенія – це кількісне зниження м'язової маси. Особливо небезпечним є саркопенічне ожиріння, що асоціюється з кардіометаболічними розладами. Через синергетичний вплив віку, гіподинамії й ожиріння саркопенія переважає в осіб похилого віку. Її поширеність у хворих на діабет коливається від 7 до 50%, залежно від метаболічного контролю.

Головну роль у патогенезі ЦД 2 типу відіграє інсулінорезистентність (ІР) – потреба понаднормових рівнів інсуліну для забезпечення нормальної метаболічної відповіді. Саме ІР м'язів зумовлює порушення на рівні організму: зменшення

постпрандіального поглинання глюкози й амінокислот (АМК), прискорення постабсорбційного вивільнення АМК і глікогену, стимуляція вивільнення глюкагону. Регуляцію гомеостазу в печінці й організмі загалом забезпечують підшлункова залоза та жирова тканина. Зв'язок між м'язовою тканиною та печінкою забезпечують АМК (рис. 1).

Валін, ізолейцин і лейцин – АМК із розгалуженим ланцюгом – переносять азот на периферію в постпрандіальному стані, минаючи печінку. Протилежну дію чинять аланін і глутамін, які доставляють азот із периферії до печінки, кишківника та нирок (рис. 1). Зниження поглинання АМК із розгалуженим ланцюгом в умовах ІР порушує постачання м'язів і призводить до саркопенії.

У корекції цих порушень особливу роль відіграє харчування. З одного боку, для зниження захворюваності, покращення метаболічного контролю, зменшення потреби фармакологічного лікування ЦД 2 типу та мінімізації ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) показані дієтичні обмеження. З іншого боку, втрата маси тіла може спричинити втрату сили та маси м'язів. Отже, важливим є правильний підхід до харчування з огляду на комплексний оборот АМК, глюкози та ліпідів у відповідь на ІР.

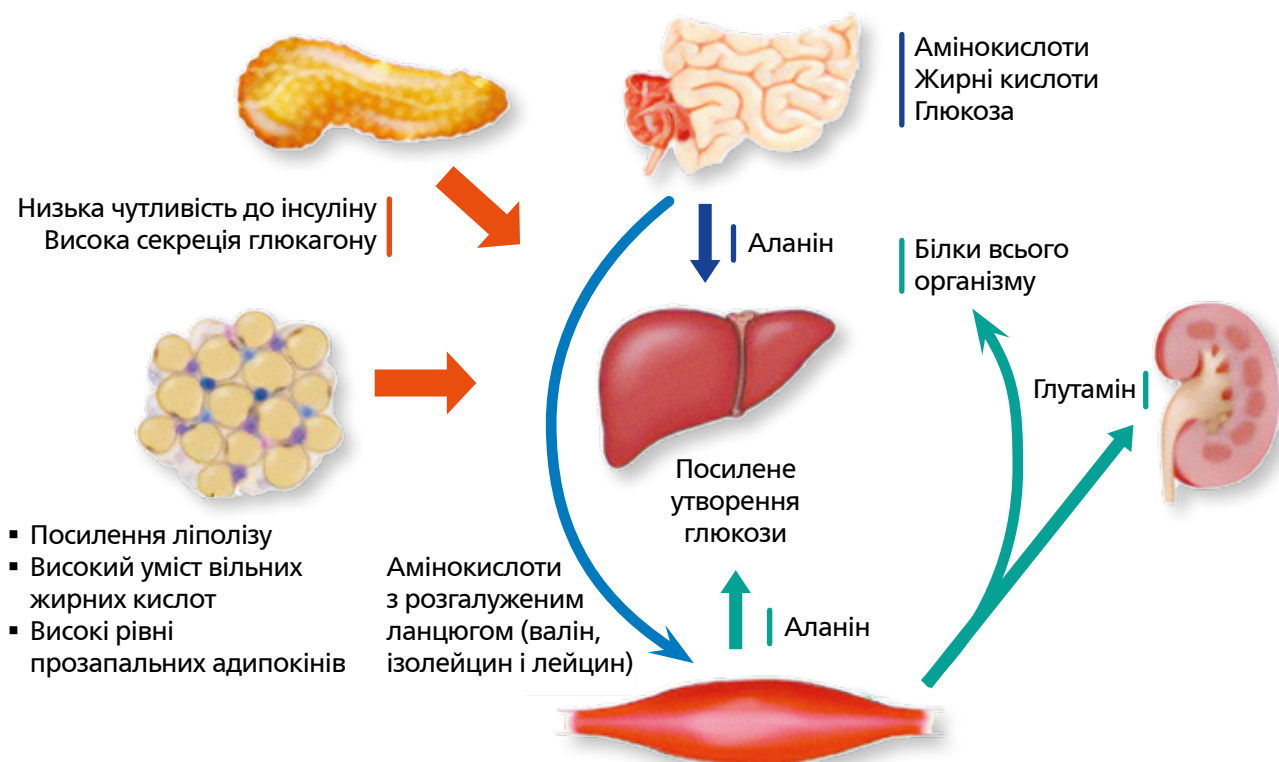


Рис. 1. Міжорганний обмін амінокислот після їди й абсорбції при цукровому діабеті

Рекомендації щодо харчування

Основні рекомендації міжнародних настанов із високим рівнем доказів підсумовано на рисунку 2.

Головний момент усіх стратегій – зменшення споживання енергії. Регулярні прийоми їжі та здорове харчування мають поєднуватися з підвищеною фізичною активністю. Втрата 5-10% початкової

маси тіла покращує чутливість до інсуліну, контроль артеріального тиску (АТ), рівнів глюкози та ліпідів крові.

Систематичні огляди та метааналізи показали, що середземноморська дієта цілком забезпечує добові потреби мікроелементів, значно покращує контроль систолічного АТ, рівнів глюкози та ліпідів крові. Можна також використовувати DASH-дієту

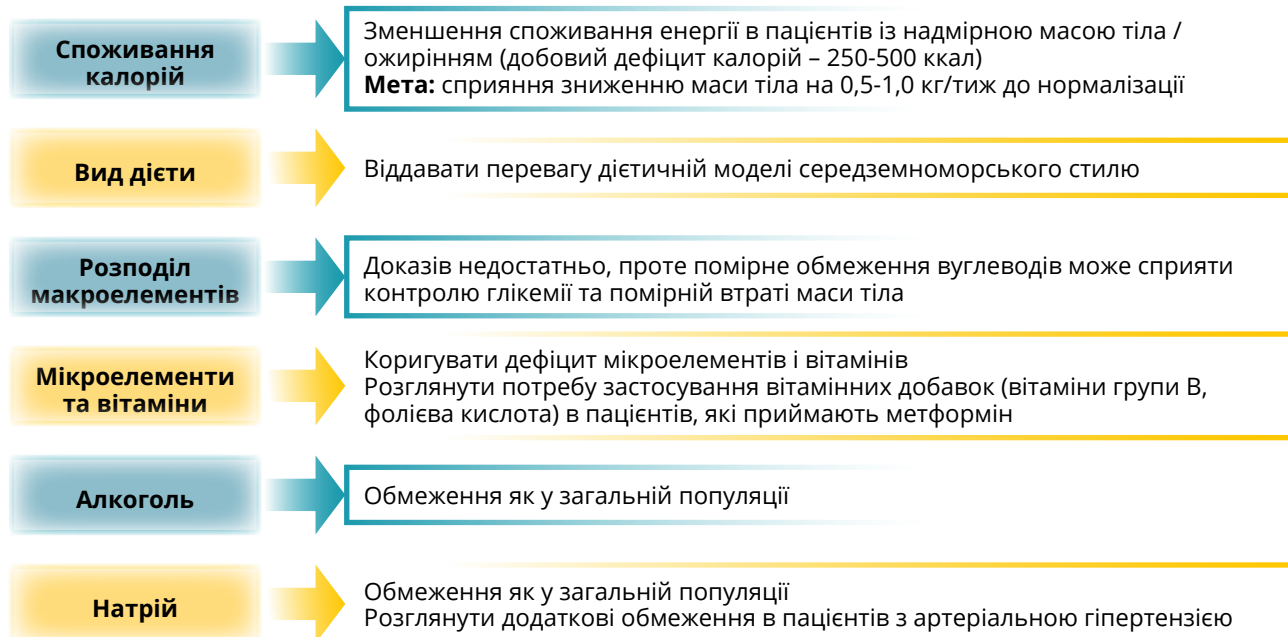


Рис. 2. Рекомендації з високим рівнем доказів щодо харчування при цукровому діабеті 2 типу

з низьким умістом жирів, яка сприяє нормалізації АТ і зменшує ризик розвитку ССЗ. Порівняння різноманітних дієт (із низьким умістом вуглеводів, кетогенної, веганської, середземноморської) вказує на здатність будь-якої дієти покращувати глікемічний контроль і зменшувати масу тіла за умови тривалого застосування та прихильності пацієнта.

Основні рекомендації щодо макронутрієнтів підсумовано на рисунку 3. Їх оптимальний енергетичний розподіл доволі варіабельний: 45-60% – для вуглеводів, 15-20% – для білків, 20-35% – для жирів.

Перевагу віддають мінімально обробленим вуглеводам із низьким глікемічним індексом і продуктам із високим умістом клітковини. Такий підхід покращує контроль глюкози та ліпідів крові, зменшує ризик розвитку ССЗ. До плану харчування треба включати некрохмалисті овочі, фрукти, цільне зерно та молочні продукти без додавання цукру. Використання непоживних підсолоджувачів замість цукру дає змогу зменшити добову калорійність і загальну кількість вуглеводів. Рекомендовано не вживати солодких напоїв, а низькокалорійні та несолодкі напої – з обережністю.

Рекомендована добова кількість білків – 1,0-1,2 г/кг фактичної або ідеальної маси тіла. Є певні відмінності щодо джерел (деякі настанови не обмежують тваринні білки) та максимальної добової кількості (1,2-1,5 г/кг). Нещодавній метааналіз 54 рандомізованих контрольованих досліджень вказує на значніший вплив на втрату й підтримку маси тіла, зменшення загальної маси жиру та кардіо-метаболічний ризик дієт із помірним умістом білка (20-45%) порівняно з низькобілковими дієтами (10-23%). Ефект може бути зумовлений антигіпертензивним впливом біоактивних пептидів,

які пригнічують активність ангіотензинперетворювального ферменту.

Крім того, рекомендується уникати трансжирів, обмежити споживання насичених жирних кислот (ЖК) до ≤ 7 -9% загальної добової енергії, замінюючи їх полі- та мононенасиченими ЖК рослинного походження з цільного зерна, горіхів і насіння.

Харчові добавки для метаболічного контролю доволі широко застосовуються в певних країнах. Утім, міжнародні діабетичні товариства не підтримують їх використання при ЦД 2 типу через відсутність доказів і невизначеність щодо безпеки. Певні речовини становлять інтерес. Їх передбачувані механізми дії узагальнено на рисунку 4.

Профілактика та лікування асоційованої з діабетом саркопенії

Головними компонентами метаболічного контролю й запобігання слабкості при ЦД 2 типу є оптимальне споживання енергії та білків, вибір здорової їжі та фізична активність. Незважаючи на докази негативного впливу саркопенії на якість життя й перебіг ЦД 2 типу, критично бракує інтервенційних досліджень у цій популяції. Отже, висновки ґрунтуються на результатах загальних досліджень саркопенії та саркопенічного ожиріння.

Силові тренування з опором – найефективніший метод профілактики та лікування, котрий можна безпечно застосовувати навіть у слабких пацієнтів. У жінок з ожирінням поєднання силових тренувань із гіпокалорійною дієтою з умістом білка 1,2-1,4 г/кг за рахунок їжі або білкових добавок ефективно запобігало втраті м'язової маси під час схуднення.

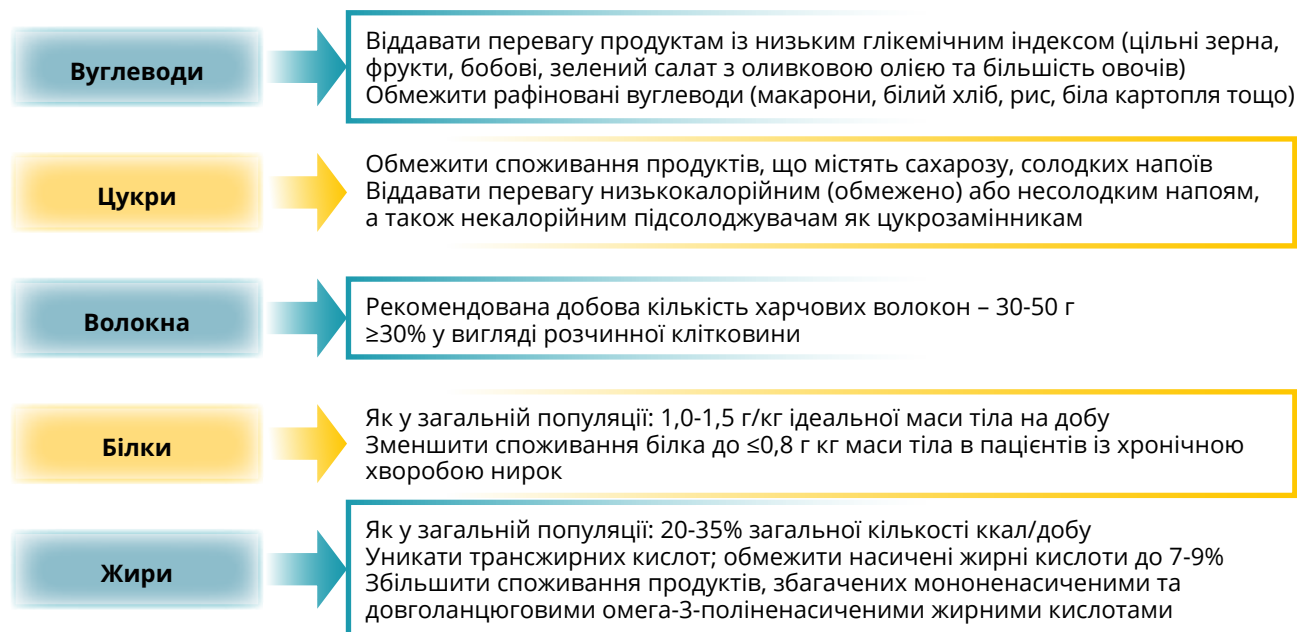


Рис. 3. Рекомендації щодо вживання макронутрієнтів у разі цукрового діабету 2 типу

ІНОЗИТОЛИ

Міо-інозитол (MI) та D-хіро-інозитол (DCI) – вторинні посередники інсуліну
Функції MI: поглинання глюкози клітинами (високий уміст у серці, мозку); запобігання вивільненню вільних жирних кислот із жирової тканини
Функції DCI: накопиченні глікогену (високий уміст у печінці, м'язах, жировій тканині). Через порушення епімеризації MI за умов інсулінорезистентності DCI краще відновлює чутливість до інсуліну, ніж MI

ВІТАМІН D

Рівень 25(OH)D у сироватці крові значно нижчий у пацієнтів із ЦД 2 типу, ніж у здорових людей
Рівень 25(OH)D негативно корелює з HOMA-IR та рівнями адипокінів
Прямий вплив на секрецію інсуліну через ядерні рецептори в β -клітинах підшлункової залози. Вплив на чутливість до інсуліну суперечливий
Дефіцит вітаміну D пов'язаний із запальними змінами в судинах унаслідок посилення секреції запальних цитокінів

РЕСВЕРАТРОЛ

Активатор сиртуїнового шляху
 Регулює клітинні функції, пов'язані з окисленням, метаболізмом і старінням
Антиоксидантна активність

НІАЦИН

Бере участь у сотнях окислювально-відновних реакцій, які забезпечують енергію для безлічі клітинних функцій
 Покращує ліпідний профіль, знижує ризик серцево-судинних захворювань
 Відновлює вивільнення С-пептиду
 Результати щодо контролю глікемії негативні та незрозумілі

ПРЕ-/ПРОБІОТИКИ

Вплив на чутливість до інсуліну шляхом модифікації мікробіоти кишківника

ЦИНК

Участь у синтезі, зберіганні, кристалізації та секреції інсуліну в β -клітинах підшлункової залози
 Участь у дії та транслокації інсуліну всередині клітин
 Стимуляція чутливості до інсуліну шляхом активації каскаду фосфоінозитол-3-кінази/протеїнкінази B
Інсуліноміметична дія: стимуляція засвоєння глюкози інсулінонезалежними тканинами
Пригнічення прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β та ядерного фактора κ B), що запобігає загибелі β -клітин

ХРОМ

Вплив на передачу сигналів інсуліну
 Здатність покращувати чутливість до інсуліну (в експериментах на тваринах)

МАГНІЙ

Дефіцит Mg^{2+} може підвищувати ризик гіперінсулінемії та інсулінорезистентності через вплив на цикл трикарбонових кислот
 Модуляція дії інсуліну й окисного метаболізму глюкози
 Зміни ліпідного обміну й антиоксидантної системи

Рис. 4. Потенційні механізми сприятливого впливу харчових добавок на ризик діабету та контроль глікемії

Для досягнення анаболічного порогу в осіб похилого віку білкові добавки доцільно застосовувати під час, а не між прийомами їжі. Оптимальна доза білка має становити 30-45 г на порцію. Проте високе білкове навантаження не можна рекомендувати пацієнтам із хронічною хворобою нирок (ХХН).

Найчастіше використовують добавки на основі сироваткових білків, багатих на анаболічну АМК лейцин. Запропоновано також добавку АМК із розгалуженим ланцюгом або метаболіт лейцину β -гідрокси- β -метилбутират. Лейцин має сильну інсулінотропну дію. Багаті на лейцин добавки збільшують доступність АМК для синтезу білка

та зменшують його розпад у м'язах, одночасно покращуючи виведення глюкози та глікемічний контроль. Лікування АМК із розгалуженим ланцюгом виявилось ефективним як для запобігання, так і для поліпшення саркопенії в пацієнтів із цирозом печінки незалежно від фізичних вправ.

Для контролю саркопенії запропоновано також вітамін D. Активація рецептора вітаміну D у міоцитах сприяє їх диференціації, проліферації та гіпертрофії. Дефіцит вітаміну D пов'язаний зі зниженням маси та сили м'язів у літніх людей. Натомість прийом вітаміну D збільшує силу м'язів.

Супутні стани у хворих на ЦД 2 типу

Цироз печінки збільшує ризик серйозних специфічних ускладнень і часто поєднується з діабетом. Приблизно 2/3 пацієнтів, які очікують на трансплантацію печінки, мають ЦД 2 типу. Цій когорті доволі складно призначати лікувальне харчування через додаткові детермінанти недоїдання: знижене споживання їжі, недостатнє всмоктування, порушення синтезу альбуміну. Саркопенія, прискорена підвищеним рівнем міостатину внаслідок гіперамоніємії, стає предиктором захворюваності та смертності й важко піддається лікуванню.

Поєднання цирозу з ожирінням часто унеможливає бариатричну хірургію. Фармакотерапія ліраглутидом також може бути протипоказана через ризик кровотечі з варикозно розширених вен. Отже, дієта залишається єдиним способом лікування, хоча конкретних рекомендацій для цієї когорти немає. Пропонують індивідуальні структуровані програми з обмеженням натрію та рідини. Через швидке виснаження запасів глікогену важливо забезпечити 3-5 прийомів їжі, багатої на вуглеводи, а також вуглеводні перекуси пізно ввечері для запобігання катаболізму м'язового білка.

Обмеження білка здебільшого не підтримується, адже гіпоальбумінемія посилює асцит. Окрім того, при діабеті молекула альбуміну пошкоджується під час глікації та погано функціонує. Показання до застосування альбуміну чітко визначені міжнародними рекомендаціями. Проте в клінічній практиці його часто призначають для харчової підтримки, контролю/зняття асциту й анасарки, зменшення системного запалення тощо.

Ниркова недостатність. Дієти з низьким добовим умістом білка до 0,8 г/кг демонструють здатність сповільнення прогресування ХХН і відстрочення діалізу. Проте надмірне обмеження білка погіршує саркопенію. За рекомендаціями NKF-KDOQI, пацієнтам на хронічному діалізі треба збільшити кількість білка до 1,2 г/кг через значущі втрати АМК.

Різні джерела харчового білка по-різному впливають на ускладнення ХХН. Споживання м'яса збільшує утворення кінцевих азотистих продуктів і погіршує уремію; низьке споживання клітковини посилює ризик запору та гіперкаліємії. Збагачена клітковиною рослинна дієта з умістом білка 0,6-0,8 г/кг/добу сприятливо впливає на кишковий мікробіом, модулюючи утворення уремичних токсинів. Це сповільнює прогресування ХХН і знижує ризик розвитку ССЗ.

Для покращення наслідків ХХН треба обмежити вуглеводи з цукрів до <10% спожитої енергії та замінити насичені ЖК, трансжири й холестерин на моно- та поліненасичені ЖК.

Споживання натрію рекомендовано обмежити. Проте кількість <1,5-2,0 г/добу пов'язана з ризиком гіпонатріємії та зниження чутливості до інсуліну. На стадії термінальної ниркової недостатності можливий феномен «вигорання діабету» – спонтанне зникнення гіперглікемії з частими епізодами гіпоглікемії. Саме ця група пацієнтів потребує подальших досліджень для визначення безпеки й ефективності дієтичних втручань.

Висновки

Оптимальний підхід до харчування при ЦД 2 типу передбачає досягнення та підтримку нормальної маси тіла, достатнє споживання макро- й мікроелементів для мінімізації ризику саркопенії. Серед запропонованих дієт найнадійніші докази має середземноморська. Системне застосування інозитолів, вітаміну D та мікроелементів (цинк, хром, магній) дотепер не схвалено, але можна розглядати в окремих пацієнтів. Персоналізований план харчування з обмеженням калорій і постійними консультаціями дієтологів поки що залишається основною стратегією тривалого успіху контролю маси тіла та глікемії, особливо в пацієнтів високого ризику.

Література

Petroni M.L., Brodosi L., Marchignoli F., Sasdelli A.S., Caraceni P., Marchesini G., Ravaioli F. Nutrition in patients with type 2 diabetes: present knowledge and remaining challenges. *Nutrients*. 2021 Aug 10; 13 (8): 2748. doi: 10.3390/nu13082748.



Анастасія Соколова

лікар-ендокринолог першої категорії,
лікар-дієтолог, Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Відомо, що провідним механізмом патогенезу цукрового діабету 2 типу є інсулінорезистентність. Водночас одною з причин інсулінорезистентності є абдомінальне ожиріння.

Саме тому першим кроком у компенсації цукрового діабету 2 типу є нормалізація маси тіла.

Нормалізація ваги передбачає не тільки перебування індексу маси тіла в референтних значеннях (18,5–24,9 кг/м²), а й правильний «фізіологічний шлях схуднення».

Важливими є співвідношення й розподіл жирової та м'язової тканин. Головним чином це досягається саме завдяки комбінації харчування та фізичної активності.

Харчування при цукровому діабеті 2 типу не є особливим, як часто помилково вважається.

Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями щодо ведення пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, харчування має бути різноманітним, збалансованим та індивідуально підібраним.

Це означає, що немає конкретних відсоткових співвідношень білків, жирів, вуглеводів і сталої добової калорійності раціону. Єдиною рекомендацією є зменшення звичного калоражу на 500 ккал із метою схуднення. Проте з огляду на клінічну практику можемо прокоментувати це так: не тільки й не стільки кількість калорій впливає на масу тіла та самопочуття, як збалансованість раціону. За чим у раціоні потрібно стежити? За основними макроелементами (передусім вуглеводи) та мікроелементно-вітамінним складом (вітамін D, цинк, залізо, кальцій, магній).

Часто в рекомендаціях можна натрапити на поради дотримуватися середземноморської дієти.

Основні принципи цього плану харчування полягають у заміні насичених жирів полі- та мононенасиченими, вживанні морської риби, цільнозернових круп, бобових, горіхів, м'яса птиці, овочів і фруктів. Тобто набір продуктів є досить звичним для українців. Важливим є вживання достатньої кількості клітковини, а саме не менш як 14 г на кожні 1000 ккал (орієнтовно 30–35 г на добу). Для цього потрібно додавати до кожного основного прийому їжі листя салату, термічно необроблені овочі.

Середземноморська дієта не є суворим обмеженням і єдиною рекомендацією для людей із цукровим діабетом. Усе ж індивідуально підібраний разом із дієтологом план харчування є найефективнішим у нормалізації маси тіла.

Водночас люди з цукровим діабетом 2 типу становлять групу ризику щодо дефіциту вітаміну D, вітамінів групи B (особливо вітаміну B₁₂ за тривалого прийому метформіну), хрому та магнію.

У разі виявлення дефіциту рекомендується його усунення за допомогою вітамінних саплементів.

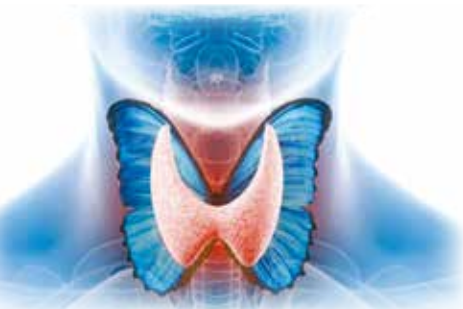
Надалі аналіз харчового щоденника та різноманіття раціону допомагають підтримувати рівні вітамінів і мікроелементів у нормі.

Особливої уваги потребує вживання алкоголю та солі. Ці два питання навіть у міжнародних рекомендаціях часто розглядають окремо. На сьогодні доведено, що не існує безпечної дози алкоголю для людини. Тому обмеження для людей із діабетом такі самі, як і для загальної популяції. У разі ушкодження печінки кількість алкоголю строго лімітується. Тим часом особливих обмежень щодо кількості солі для людей із діабетом немає. Проте не слід забувати, що пацієнти з цукровим діабетом часто мають супутні хвороби серцево-судинної системи, тому обмеження солі залежить від наявності артеріальної гіпертензії.

Поєднання індивідуально підбраного збалансованого раціону та регулярної фізичної активності – це перший і важливий крок у лікуванні цукрового діабету. Саме зміна способу життя є запорукою довготривалої компенсації цукрового діабету 2 типу.

ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ У РАЗІ СУБКЛІНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Переклала й адаптувала
канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Усупереч рекомендаціям фахових товариств визначення функції щитоподібної залози (ЩЗ) стає всюдисущим у сучасній медицині [1, 2]. Унаслідок цього поширеним клінічним сценарієм стало виявлення незначних відхилень від норми рівня тиреотропного гормону (ТТГ).

Виразена дисфункція ЩЗ, окрім змін ТТГ, характеризується відхиленням від норми рівня тиреоїдних гормонів: тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3). Така картина трапляється набагато

рідше, ніж аномальний рівень ТТГ у сполученні з нормальними рівнями гормонів ЩЗ, який часто вважають свідченням субклінічних захворювань ЩЗ (рис.) [3, 4].

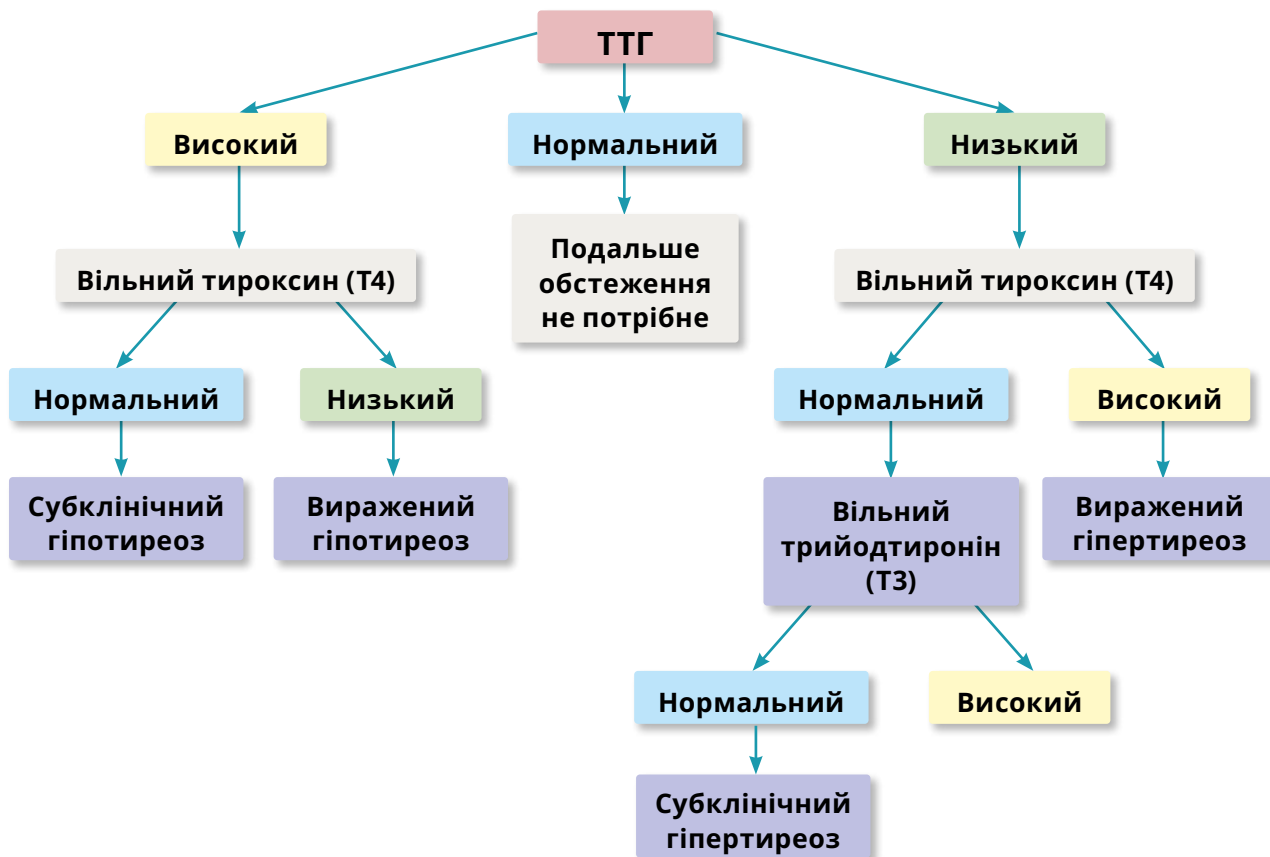


Рис. Запропонований підхід до інтерпретації визначення функції ЩЗ

Епідеміологічні дослідження свідчать, що поширеність субклінічного гіпо- та гіпертиреозу в загальній популяції США становить 4,0-9,0 та 1,8-2,1% відповідно, причому дещо вищі показники спостерігаються в жінок і осіб похилого віку [5, 6]. У цьому огляді узагальнено наявну доказову базу щодо субклінічних захворювань ЩЗ та надано практичні вказівки для прийняття клінічних рішень і ведення таких пацієнтів.



Фізіологія субклінічних захворювань ЩЗ та референсні значення ТТГ

Вироблення й секреція гормонів ЩЗ регулюються петлею зворотного зв'язку: гіпоталамічний тиреоїд-рилізінг гормон стимулює продукцію передньою часткою гіпофіза ТТГ, який, своєю чергою, впливає на рецептори в ЩЗ [13]. Наявність субклінічних форм хвороб ЩЗ можна пояснити тим, що діапазон нормальних рівнів гормонів для кожної окремої людини є вузьким, аніж загальний референсний діапазон для всієї популяції [7, 14, 15].

Щодо оптимального референсного діапазону рівня ТТГ продовжують точитися дискусії [3, 16]. При проведенні сучасних імунометричних аналізів верхню межу нормальних значень ТТГ встановлюють на рівні 4,0-5,0 мМО/л. Але слід зауважити, що протягом доби вміст ТТГ може значно – до 50% середнього значення – коливатися [2, 17]. Із віком відзначається тенденція до зростання рівня ТТГ: у 14% здорових осіб віком понад 80 років показник ТТГ перевищує 4,5 мМО/л, а 97,5% довірчий інтервал (ДІ) для рівня ТТГ у цій популяції підвищується до 7,5 мМО/л [18, 19]. Попередні дослідження свідчать, що асоціація незначного субклінічного гіпотиреозу з підвищенням серцево-судинним ризиком після 80 років послаблюється [20, 21], а в осіб віком понад 85 років із рівнем ТТГ вище референсних значень спостерігаються кращі показники виживаності [22]. У зв'язку з цим деякі експерти рекомендують застосовувати вікові норми ТТГ [16, 23].



Субклінічний гіпотиреоз (СубГіпо)

Причини СубГіпо та клінічно вираженого гіпотиреозу є однаковими. Найчастішою причиною зниження функції ЩЗ у США є аутоімунний, або лімфоцитарний, тиреоїдит [7, 15]. СубГіпо часто поділяють на нетяжкий, або гіпотиреоз 1 ступеня (при рівні ТТГ <10 мМО/л), і тяжкий, або гіпотиреоз 2 ступеня (при рівні ТТГ ≥10 мМО/л) [8, 11, 15, 24]. У більшості випадків СубГіпо вихідний рівень ТТГ є меншим за 10 мМО/л [25].

Природний перебіг хвороби зазвичай залежить від вихідного підвищення ТТГ. У дослідженні L. Somwaru та співавт. (2012) протягом 2 років спостереження за групою дорослих віком ≥65 років із вихідним рівнем ТТГ 4,5-7 мМО/л у 46% рівень ТТГ нормалізувався, а прогресування до клінічно вираженого гіпотиреозу відзначалося лише в 1% випадків. Натомість у групі осіб із вихідним рівнем >10 мМО/л нормалізація спостерігалася лише в 7%, а прогресування – в 10% [25].

При виявленні змін ТТГ слід визначати вільний тироксин. Якщо цей показник у нормі, аналіз потрібно повторити впродовж 1-3 місяців, причому в осіб із СубГіпо 2 ступеня – дещо швидше, ніж у осіб із незначним гіпотиреозом [8, 15]. Деякі дослідження продемонстрували, що прогресування до клінічно вираженого гіпотиреозу є ймовірнішим за наявності антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО). Наявність цих антитіл підтверджує аутоімунну причину хвороби [25-27].

▲ СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ (ССЗ)

Вплив СубГіпо на ліпідний метаболізм однозначно не визначений [3, 30]. Деякі крос-секційні дослідження продемонстрували підвищення рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності на тлі СубГіпо [6, 31], натомість інші, включаючи NHANES III, зв'язку не виявили [32, 33]. Аналогічно деякі старіші дослідження свідчать, що СубГіпо може асоціюватися з погіршенням показників роботи серця, включаючи систолічну та діастолічну функції лівого шлуночка [28, 29], хоча великі когортні дослідження зв'язку СубГіпо із ССЗ не виявили [34, 35]. Зокрема, в когорті дорослих віком ≥65 років не спостерігалася жодної асоціації між СубГіпо та ризиком серцево-судинних подій, серцевої недостатності (СН) або серцево-судинної смертності навіть за умови ТТГ >10 мМО/л [34]. Однак нещодавнє когортне дослідження на основі даних NHANES (n=9020) виявило, що після стандартизації груп за віком, статтю, расовою/етнічною приналежністю, рівнем освіти, анамнезом куріння, наявністю раку та швидкістю клубочкової фільтрації СубГіпо асоціювався з підвищеним показником смертності від усіх причин (відношення ризиків (ВР) 1,90; 95% ДІ 1,14-3,19) [36].

Подальший метааналіз показав, що рівень ТТГ >10 мМО/л асоціюється з достовірно вищим ризиком розвитку СН (ВР 1,86; 95% ДІ 1,27-2,72), серцево-судинних подій (ВР 1,89; 95% ДІ 1,28-2,80) та смертності від ССЗ (ВР 1,58; 95% ДІ 1,10-2,27). З останнім показником асоціювався також рівень ТТГ у межах 7-9,9 мМО/л (ВР 1,42; 95% ДІ 1,03-1,95).

[37, 38]. Отже, СубГіпо 2 ступеня може супроводжуватися підвищеним ризиком ССЗ та смертності.

▲ ОСТЕОПОРОЗ І ПЕРЕЛОМИ

C.D. Wirth і співавт. (2014) провели метааналіз високоякісних досліджень і не виявили зв'язку між СубГіпо та переломами стегнової кістки чи іншими переломами поза хребтом [39]. Додатковий метааналіз не виявив також зв'язку СубГіпо з переломами хребців [40].

▲ ПОГІРШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ І ДЕМЕНЦІЯ

Асоціація СубГіпо з когнітивними розладами також є суперечливою. Нещодавнє проспективне когортне дослідження за участю осіб віком 70-79 років не виявило зв'язку між СубГіпо та деменцією [41]. Аналогічні дані отримали й кілька метааналізів [42, 43]. Однак стратифікований додатковий аналіз даних одного з досліджень виявив підвищений ризик деменції в осіб із СубГіпо віком менш як 75 років [44].

▲ ЛІКУВАННЯ СУБГІПО

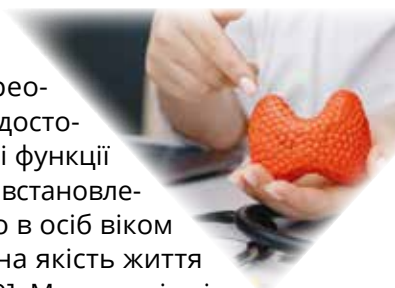
Великі рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) щодо оцінки впливу лікування СубГіпо на клінічні наслідки відсутні, тому невідомо, чи лікування здатне знизити підвищений серцево-судинний ризик, пов'язаний із СубГіпо. У ретроспективному когортному дослідженні було виявлено, що в осіб із СубГіпо віком 40-70 років лікування левотироксином асоціювалося з нижчим ризиком фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій (ВР 0,61; 95% ДІ 0,39-0,95) та смертності від усіх причин (ВР 0,36; 95% ДІ 0,19-0,66) навіть після стандартизації даних за віком, статтю, класичними чинниками кардіоваскулярного ризику та вихідним рівнем ТТГ. У пацієнтів віком понад 70 років таких зв'язків не спостерігалось [45]. Ці результати варто трактувати обережно, оскільки дослідження було ретроспективним.

На противагу попередньому дослідженню, інше ретроспективне когортне випробування не виявило зв'язку між лікуванням СубГіпо та ризиком інфаркту міокарда чи кардіоваскулярної смерті, хоча в осіб віком менш як 65 років лікування асоціювалося зі зниженням смертності від усіх причин [46]. Відсутність впливу лікування на ризик виникнення фатальних і нефатальних кардіоваскулярних подій у осіб віком ≥ 65 років було виявлено й у іншому дослідженні [47].

Невелике РКД за участю осіб із СубГіпо віком ≥ 65 років виявило, що терапія тиреоїдними гормонами не мала достовірного впливу на когнітивні функції [50]. У більшому РКД не було встановлено впливу лікування СубГіпо в осіб віком ≥ 65 років левотироксином на якість життя та ступінь втомлюваності [49]. Метааналіз підтвердив, що гормонотерапія не асоціюється з покращенням якості життя, зменшенням вираженості симптомів із боку ЩЗ, депресії, втомлюваності, а також не має впливу на рівень м'язової сили чи індекс маси тіла [48].

Враховуючи відсутність доказової бази щодо впливу лікування СубГіпо на кардіоваскулярний ризик чи якість життя, рекомендації з лікування ґрунтуються переважно на поглядах експертів. Більшість рекомендацій погоджуються з тим, що в осіб віком менш як 65-70 років лікування слід розпочинати при рівні ТТГ >10 мМО/л [2, 7, 11, 24], але рекомендації для старших осіб є більш варіабельними та вказують, що порогом для лікування може бути діапазон між верхньою межею норми та 10 мМО/л. Якщо рівень ТТГ перебуває в межах цього діапазону, Американська тиреоїдна асоціація рекомендує розглянути лікування в симптоматичних осіб (наприклад, із симптомами втомлюваності, нестачі енергії, закрепами), з високим ризиком прогресування (позитивними АТПО чи високим кардіоваскулярним ризиком) [2]. Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації є аналогічними, хоча вони не радять розпочинати лікування в осіб віком понад 70 років [24]. Деякі дослідники рекомендують розпочинати лікування в осіб із рівнем ТТГ у межах 7-9,9 мМО/л, особливо в молодших за 65 років [8, 51]. На відміну від цієї точки зору, рекомендації з клінічної практики, сформовані на основі метааналізу G.E. Bekkering (2019), не радять розпочинати лікування СубГіпо в більшості дорослих, окрім осіб із рівнем ТТГ >20 мМО/л і жінок, які планують вагітність.

Якщо було прийнято рішення розпочинати лікування, слід застосовувати левотироксин [2, 7, 53]. Оскільки СубГіпо являє собою субтотальний дефіцит гормонів ЩЗ, повноцінна доза замісної гормонотерапії (1,6 мг/кг/добу) може бути надто великою. Натомість слід розпочати з дози 25-75 мг/день, особливо в осіб віком понад 65 років або з чинниками ризику ССЗ [2, 53]. Дозу потрібно коригувати на основі ТТГ 1 раз на 6-8 тижнів; цільовим рівнем ТТГ є досягнення показника в діапазоні референсних значень [24, 53]. Проте слід пам'ятати, що нормальні сироваткові рівні ТТГ у старшій популяції можуть бути дещо вищими,



ТАБЛИЦЯ 1. Приклади клінічних сценаріїв СубГіпо

Клінічний сценарій	Що треба врахувати при прийнятті рішення
Здоровому 85-річному чоловіку без симптомів було проведено скринінг функції ЩЗ. Рівень ТТГ – 6,1 мМО/л, вільний тироксин у нормі	Діапазон нормальних значень ТТГ із віком підвищується, тому цей результат є в межах вікової норми. Лікування не рекомендовано. Оцінювання функції ЩЗ слід повторити через 1-3 місяці
50-річній жінці з анамнезом цукрового діабету 1 типу було проведено скринінг функції ЩЗ. Протягом останнього року її рівень ТТГ зріс із 4,5 до 7,5, а згодом до 10 мМО/л, але рівні вільного тироксину залишаються нормальними. АТПО позитивні. Почувається добре	Найімовірніше, пацієнтка має лімфоцитарний тиреоїдит. У неї прогресує СубГіпо з високою ймовірністю розвитку клінічно вираженого гіпотиреозу, про що свідчить наявність АТПО. Враховуючи вік, фонове захворювання та рівень підвищення ТТГ, рекомендовано розпочати лікування левотироксином
У 55-річної жінки з артеріальною гіпертензією (приймає лізінприл) було виявлено рівень ТТГ 7,5 мМО/л, а через 2 місяці – 7,6 мМО/л. Рівень вільного тироксину нормальний. Скаржиться на прогресування втоми	Ця пацієнтка – відносно молода жінка, рівень ТТГ якої перевищує нормальні значення, але не досягає 10 мМО/л. Наявна симптоматика може свідчити про гіпотиреоз, однак є неспецифічною. Доцільним є пробне лікування з повторною оцінкою симптомів після нормалізації рівня ТТГ. Альтернативним підходом може бути спостереження

тому у віковій групі понад 70-80 років цільовим рівнем ТТГ можна вважати 4-6 мМО/л [53]. Приклади клінічних сценаріїв СубГіпо наведено в таблиці 1.



Субклінічний гіпертиреоз (СубГіпер)

Низький рівень ТТГ може бути наслідком низки хвороб, які слід виключити до встановлення діагнозу СубГіпер [8, 11]. Аналогічно СубГіпо, СубГіпер можна стратифікувати на ступінь 1 (рівень ТТГ – 0,1-0,4 мМО/л) і ступінь 2 (рівень ТТГ <0,1 мМО/л). Найкращим предиктором клінічного перебігу є вихідний рівень ТТГ: в осіб, у яких цей показник становить <0,1 мМО/л, ризик є більшим порівняно з особами з показником 0,1-0,4 мМО/л [54-56]. Пацієнтам зі зниженим рівнем ТТГ рекомендовано повторний аналіз через 1-3 місяці, причому особам із ТТГ <0,1 мМО/л – швидше, ніж особам із вищими показниками [8, 57]. Найімовірнішою причиною СубГіпер у молодих осіб і в регіонах із достатнім умістом йоду у воді та раціоні є хвороба Грейвса, а в осіб похилого віку й у йододефіцитних регіонах – токсичний багатовузловий зоб і токсична аденома [10, 11]. Алгоритм оцінки пацієнтів залежить від клінічного сценарію. Пацієнт із класичними ознаками хвороби Грейвса (гладенька, дифузно збільшена ЩЗ, шум при аускультатції залози (thyroid bruit) та/або орбітопатія) може не потребувати додаткових обстежень. Коли ж вони потрібні, то високі показники чутливості та специфічності для цієї хвороби має визначення антитіл до рецепторів ТТГ або тиреоїдостимулювального імунoglobуліну. Якщо цих біомаркерів не виявлено, можна кількісно визначити захоплення йоду та візуалізувати його патерн за допомогою оцінки 24-годинного захоплення йоду та скінтиграфії ЩЗ. Цей метод є цінним для диференційної діагностики гіперфункціональних вузлів і хвороби Грейвса, а також дає змогу ідентифікувати підгострий тиреоїдит, за якого спостерігається дуже низьке захоплення

йоду [57]. Ультразвукове дослідження ЩЗ має значення для подальшого вивчення розмірів гіперфункціональних вузлів та оцінки «холодних» вузлів перед біопсією.



ССЗ

І популяційні дослідження, і метааналізи продемонстрували зв'язок між СубГіпер і фібриляцією передсердь (ФП) [58-62]. У найбільшому наразі популяційному дослідженні, проведеному в Данії, було виявлено, що ризик розвитку ФП прогресивно зростає паралельно зниженню рівня ТТГ, але досягає статистичної достовірності лише для осіб із ТТГ <0,1 мМО/л (ВР 1,41; 95% ДІ 1,25-1,59) [61]. Інші автори встановили, що серед осіб віком понад 65 років ризик є підвищеним за рівня ТТГ 0,1-0,44 мМО/л (ВР 1,85; 95% ДІ 1,14-3,00) [58].

Дослідження щодо зв'язку СубГіпер і ССЗ більш гетерогенні. Зокрема, дослідження Cardiovascular Health Study не виявило підвищеного ризику серцево-судинних подій або смерті [58], натомість інші популяційні дослідження продемонстрували асоціацію СубГіпер із ризиком нефатальних серцево-судинних подій [35, 62] та серцево-судинною смертністю [63]. Зв'язок СубГіпер і смертності від ССЗ підтвердив і метааналіз Т.Н. Collet і співавт. (2012), але стратифікація за рівнем ТТГ виявила підвищений ризик ССЗ лише в осіб із ТТГ <0,1 мМО/л, а при стандартизації за іншими чинниками серцево-судинного ризику асоціація взагалі зникла [59]. Інший метааналіз з'ясував, що СубГіпер із ТТГ <0,1 мМО/л асоціюється з достовірним підвищенням імовірності СН [37].



ОСТЕОПОРОЗ І ПЕРЕЛОМИ

Враховуючи вплив гормонів ЩЗ на кістковий метаболізм, існує значне занепокоєння щодо ризику остеопорозу та переломів у пацієнтів із СубГіпер. У метааналізі С.Д. Wirth і співавт. (2014) спостерігалася тенденція до підвищення ризику

переломів стегнової кістки й інших нехребцевих переломів, яка, проте, не досягла рівня статистичної достовірності. Подальший метааналіз, опублікований у 2015 році, виявив, що порівняно з еутиреоїдною групою контролю СубГіпер асоціювався з підвищеним ризиком усіх переломів (ВР 1,28; 95% ДІ 1,06-1,53) та переломів стегна (ВР 1,36; 95% ДІ 1,13-1,64) [40].

▲ ПОГІРШЕННЯ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ І ДЕМЕНЦІЯ

С. Rieban і співавт. (2016) виявили асоціацію СубГіпер із когнітивними розладами [40]. Це підтвердили й результати дослідження Health, Aging, and Body Composition Study, в якому протягом 10 років спостерігали за пацієнтами віком 70-89 років, виявивши достовірно вищий ризик деменції на тлі ТТГ <0,1 мМО/л [41].

▲ ЛІКУВАННЯ СУБГІПЕР

Якісна доказова база щодо сприятливих впливів лікування СубГіпер на описані вище наслідки відсутня, тому рекомендації ґрунтуються на експертній думці та є дуже схожими між собою [8, 11, 57, 65]. Якщо рівень ТТГ є стійко нижчим за 0,1 мМО/л, лікування рекомендовано особам віком менш як 65 років і пацієнтам із високим ризиком ускладнень (остеопорозу, аритмій і ССЗ). Для пацієнтів віком менш як 65 років без симптомів або чинників ризику зі стійким зниженням ТТГ до <0,1 мМО/л лікарям запропоновано приймати рішення на власний розсуд. У осіб віком ≥65 років і пацієнтів із чинниками ризику при стійкому рівні ТТГ у межах від 0,1 мМО/л і нижньою межею норми

експертні думки здебільшого свідчать на користь лікування. Натомість для асимптоматичних осіб віком менш як 65 років з аналогічним рівнем ТТГ прийнятним є спостереження.

Вибір лікування (протитиреоїдні препарати, радіоактивний йод або хірургічне втручання) залежить від фонового захворювання й уподобань пацієнта. Токсичному багатовузловому зобу не притаманна спонтанна ремісія, тому перевагу зазвичай віддають радіоактивному йоду або хірургічному втручанню [57, 65]. Для пацієнтів із хворобою Грейвса, особливо молодих, переважно застосовуються тіонаміди. Через 12-18 місяців такого лікування ремісія відзначається в 40-50% пацієнтів [66]. Приклади сценаріїв СубГіпер наведено в таблиці 2.



Висновки

Субклінічні хвороби ЩЗ є поширеною клінічною проблемою. Хоча існує деяка непевність, СубГіпо асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ССЗ, особливо при ТТГ >10 мМО/л, а СубГіпер – із підвищеним ризиком розвитку ФП та остеопорозу, а при ТТГ <0,1 мМО/л – ще й із підвищеною ймовірністю ССЗ.

Великі РКД щодо впливу лікування субклінічних хвороб ЩЗ на значущі клінічні наслідки відсутні, тому загалом лікування СубГіпо слід розглянути за рівня ТТГ >10 мМО/л і в молодих осіб із рівнем ТТГ вище верхньої межі норми та нижче 10 мМО/л із симптомами СубГіпо, позитивними АТПО чи високим ризиком розвитку ССЗ. Лікування СубГіпер доцільно призначати особам віком ≥65 років і пацієнтам із високим ризиком розвитку ССЗ чи остеопорозу.

ТАБЛИЦЯ 2. Приклади клінічних сценаріїв СубГіпер

Клінічний сценарій	Що треба врахувати при прийнятті рішення
У здорової 39-річної жінки протягом останнього року визначаються рівні ТТГ 0,3-0,4 мМО/л. Вільний тироксин і трийодтиронін у нормі, АТПО відсутні, скінтиграма ЩЗ нормальна, симптомів немає	У цієї молодшої жінки спостерігається СубГіпер 1 ступеня невідомої етіології. Доказів щодо переваг лікування немає, оптимальною тактикою є спостереження
У 75-річної жінки з ішемічною хворобою серця, артеріальною гіпертензією та дисліпідемією рівень ТТГ становив 0,05 мМО/л. Повторний результат через місяць – 0,08 мМО/л. Вільний тироксин і трийодтиронін у нормі. У ЩЗ пальпуються вузли; скінтиграфія підтверджує токсичний багатовузловий зоб	Жінка постменопаузального віку із ССЗ та 2 ступенем СубГіпер, з огляду на вік і чинники ризику потребує лікування. Перевагу зазвичай віддають радіоактивному йоду. Можуть застосовувати протитиреоїдні препарати. Хірургія, враховуючи коморбідність, є не найкращим рішенням
У 59-річної жінки з остеопенією протягом останніх 6 місяців спостерігається ТТГ 0,2-0,3 мМО/л. Вільний тироксин і трийодтиронін у нормі. Підвищений уміст антитіл до рецепторів ТТГ	У цієї жінки середнього віку спостерігається асимптоматичний СубГіпер 1 ступеня, ймовірно, спричинений хворобою Грейвса. Зважаючи на постменопаузальний вік і наявність остеопенії, слід розглянути можливість лікування. Іншим можливим варіантом є спостереження з ретельним контролем прогресування

Література

Evron J.M., Papaleontiou M. Decision making in subclinical thyroid disease. *Med. Clin. North. Am.* 2021; Nov; 105 (6): 1033–1045. doi: 10.1016/j.mcna.2021.05.014.

Шедевр, або Історія хвороби

НА ЩО ХВОРІЮТЬ ГЕРОЇ ВІДОМИХ КАРТИН?

*Роботи митців крізь «медичні» окуляри
роздивлялася Владислава Зінченко*

Вишукана галерея, закутками якої таємничо ковзають сонячні промені, – замість галасливих студентських аудиторій. Діагностика за допомогою штрихів на полотні, відтінків фарб, специфічних деталей скульптур, а не показників аналізів чи томограм. Нині спосіб виявлення патологій у героїв картин й інших артоб'єктів шляхом візуального аналізу часто використовують і як метод дистанційного навчання майбутніх лікарів, і як розважальний тест для перевірки професійних навичок.

Де ж межа між специфікою зовнішності й ознакою хвороби? Розгляньмо анатомічні особливості людей, мимоволі зафіксовані художниками різних епох, що є ключем до медичних таємниць, не останнє місце серед яких посідає ендокринна патологія.

Вивчення ликів на старовинних іконах дає змогу стверджувати, що надзвичайно поширеним було збільшення щитоподібної залози. Ба більше, такий стан вважали нормою. Рясніють зображеннями осіб із зобом і полотна періодів Ренесансу та класицизму, коли хвороби щитоподібної залози домінували серед інших видів ендокринопатій.

У 1911 році данський лікар Ганс Крістіан Грам виявив ознаки гіпертиреозу в мармуровій голові римлянки, розміщеній у Новій гліптотеці Карлсберга в Копенгагені. Ймовірно, це один із перших прикладів клінічної діагностики ендокринного захворювання в древньої статуї.

«Соціальна інспекторка спить»



Прояви деяких ендокринних розладів, неочевидні симптоми захворювань щитоподібної залози, зафіксовані на картинах, сприймалися (та продовжують сприйматися) глядачами й митцями як варіант норми чи особливий тип краси.



«Велика одаліска»

Нещодавно британський професор нейростетики Семір Зекі разом із колегами провів дослідження, в якому респонденти оцінювали картини за 10-бальною шкалою – від «найгарнішої» до «найпотворнішої». За результатами опитування 360 осіб, найгарнішою визнали картину «Велика одаліска» Жана Огюста Домініка Енгра, а найпотворнішою – роботу «Соціальна інспекторка спить» Люсьєна Фрейда.



«Роже звільняє Анжеліку»



«Меніни»

Картина Жана Огюста Домініка Енгра «Роже звільняє Анжеліку» – яскравий приклад того, що зоб оспівували як ознаку жіночої краси й «родючості». Анжеліку зображено із закинутою назад головою та шиєю; помітним є значне збільшення щитоподібної залози. «Як же ці молоді жінки з круглою шиєю й персиковим рум'янцем на щоках мене хвилюють!» – не приховував захоплення Енгр. Тобто художник помічав особливість шкіри молодих пацієнтів із гіпотиреозом (порушення метаболізму каротину та синтезу вітаміну А призводить до накопичення каротину в крові – каротинемії, зміни забарвлення шкіри), проте замість хрестоматійного медичного терміна «жовтяничний колір» описував її поетично – «персиковий рум'янець». Відомо, що згодом патологія щитоподібної залози призвела до драматичних наслідків: модель художника померла від задухи.

Картина Пітера Пауля Рубенса XVII століття «Портрет Сюзанни Фоурмент» уособлює образ прекрасної фламандської панянки. Художник підтримував дружні стосунки із сім'єю дівчини, вона часто позувала йому як модель. Незважаючи на привабливість, численні симптоми, зокрема збільшення шиї, хворобливий блиск очей, легкий екзофтальм, дають змогу припустити гіпертрофію (зоб) і гіперфункцію щитоподібної залози.



«Портрет Сюзанни Фоурмент»



«Велика гротескна голова»

Варто зауважити, що художники певним чином розмежовували еутиреодний і дифузний токсичний зоб. Перший вважали варіантом норми й (деколи) краси, тому чоловіків, жінок і дітей з еутиреодним зобом зображали часто. Водночас людей із дифузним токсичним зобом сприймали як гротескних персонажів, про що свідчать маски й ляльки італійського театру Commedia dell'Arte, ілюстрації книг, картина «Велика гротескна голова» Хосе де Рібери. Притаманні їм зовнішні зміни пояснювалися сучасниками епохи Відродження «негативним впливом темних сил, природи та гнівом Всевишнього».

Не оминали увагою митці й патологічні стани, пов'язані з дефіцитом/надлишком гормонів гіпоталамо-гіпофізарної системи, порушенням із боку репродуктивної системи, діабетом, метаболічним синдромом. Це помітно в широкому переліку художніх творів, серед яких «Меніни» Дієго Веласкеса і «Гном, що сидить» школи Гойя.

Яскравим прикладом є портрет 52-річної Магдалени Вентури з чоловіком і сином, виконаний Хосе де Ріберою. Інша назва полотна – «Бородата жінка». Магдалену вважали «великим дивом природи»: у віці 37 років у неї почали з'являтися волосся на грудях і густа борода; до того ж чоловіча зовнішність поєднувалася

з фертильністю. Сучасні лікарі вважають, що Магдалена Вентура страждала на вірилізуючу пухлину яєчника. За наявності такої пухлини спостерігаються підвищення синтезу андрогенів; надмірна кількість термінального волосся на андрогенчутливих ділянках (верхня губа, грудна клітка, внутрішня поверхня стегон, спина та живіт); оволосіння за чоловічим типом.

На одній із картин придворний художник іспанського короля Карреньо де Міранда зобразив Євгенію Мартінес Валехо. Портрет 6-річної дівчинки вагою понад 70 кг став тогочасною сенсацією: його демонстрували на ярмарках і місцевих святкуваннях, на дівчинку задивлялися й відверто над нею насміхалися. Нині причину порушень із легкістю вдалося би встановити. Медики припускають, що героїня картини мала гіперкортицизм (синдром Кушинга), зумовлений тривалим впливом високих концентрацій стероїдів.

«Євгенія Мартінес Валехо»



«Магдалена Вентура з чоловіком і сином»

Проблему ожиріння, що, ймовірно, поєднується з метаболічним синдромом (порушенням обміну вуглеводів, ліпідів, пуринів; підвищенням рівня артеріального тиску та зниження чутливості до інсуліну) ілюструють такі роботи, як «Портрет байкаря Крилова» Карла Брюллова, «Красуня» Бориса Кустодієва. Наслідками небезпечного тандему ожиріння й метаболічного синдрому є ішемічна хвороба серця, цукровий діабет. А ще абдомінальне ожиріння вказує на високий ризик розвитку порушень у репродуктивній сфері.

Не тільки ендокринологи, а й неврологи, хірурги, офтальмологи, лікарі інших спеціальностей полюбують відшукувати «медичні» штрихи на відомих полотнах.



«Красуня»



«Експеримент із птахом у повітряному насосі»



«Світ Христини»

Рідкісне захворювання шкіри простежується в одного з персонажів картини Джозефа Райта «Експеримент із птахом у повітряному насосі», датованої 1768 роком. Шедевр епохи Просвітництва зображає захопленого вченого, який викачує повітря зі скляної камери з какаду всередині, намагаючись продемонструвати властивості вакууму. Особливу увагу привертає чоловік, розміщений праворуч від ученого: на обличчі та руках у нього – неприємний горбистий висип.

«Деталізація картини дає змогу зробити висновок, що характеристики висипань відповідають дерматоміозиту – запальному захворюванню, котре вражає м'язи та шкіру, – коментує лікар Хутан Ашрафян, що аналізував полотно. – Висипання на руках були

відомі як папули Готтрона. Проте художник Джозеф Райт зафіксував захворювання задовго до того, як учені описали дерматоміозит у 1891 році, та зробив це надзвичайно чітко й точно. Я впевнений, що зображений персонаж дійсно страждав на дерматоміозит».

«Загадкову» хворобу героїні відомого витвору мистецтва – «Світ Христини» Ендрю Ваєта – верифікував дитячий невролог клініки Мейо Марк Паттерсон. Христина Олсон мала прогресивне порушення, внаслідок якого її здатність ходити погіршувалася. Місцеві жителі вважали, що дівчина страждає на поліомієліт, але цей діагноз так і не був підтверджений. Христина народилася в 1893 році, до масштабних спалахів поліомієліту в США.



«Потворна герцогиня»

У трирічному віці вона пересувалася, спираючись на зовнішній край ступні, проте поступово її кінцівки слабшали. У 20 років дівчина втратила здатність пересуватися. Імовірно, чутливість у кінцівках знизилася до критичного рівня: одного разу (на той час Христині виповнилося 50 років) жінка заснула біля плити, отримала тяжкий опік, але навіть не помітила цього.

Проаналізувавши анамнез і незручне положення центральної фігури на картині, вимушену позу, Марк Паттерсон заперечив, що причиною порушень є поліомієліт. «Симптоми цієї патології з часом демонструють тенденцію до покращення, а це суперечить досвіду Олсон. На мою думку, Христина мала хворобу Шарко – Марі – Тута: спадкове захворювання периферичних нервів, що супроводжується слабкістю й атрофією м'язів дистальних відділів кінцівок, деформацією стоп і кистей. Наразі воно трапляється майже у 2,8 млн людей у світі», – зазначив невролог.

Наступна картина не залишає байдужими ні поціновувачів мистецтва, ні дотичних до медицини людей. На відміну від більшості персонажів робіт епохи Ренесансу героїня полотна «Потворна герцогиня» авторства Квентіна Массейса виділяється гротескним й екстравагантним виглядом. Тривалий час роботу вважали карикатурою на жінок похилого віку, які будь-що прагнуть залишатися звабливими й бажаними; глузуванням над їхніми відчайдушними спробами зберегти молодість.



«Святий Себастьян»

«Це вигадки!» – стверджує відомий британський онколог Майкл Баум, який регулярно влаштовує прогулянки зі студентами кімнатами Національної галереї Лондона. Він переконливо аргументує свою теорію: «Запалі очі, деформовані руки, непропорційна відстань між верхньою губою та носом жінки, викривлені ніздрі й інші риси – все свідчить на користь рідкісного захворювання кісток, а саме хвороби Педжета. Тож «Потворна герцогиня» – не сатиричне, а досить точне з медичного погляду зображення пацієнтки зі вказаною хворобою».

Творчий спадок художника Ель Греко вирізняється унікальним стилем й естетикою. Особливість його персонажів – неприродне подовження людського тіла. За однією з версій, воно пов'язане з порушенням зору автора, а саме прогресивним астигматизмом. За іншою – пояснюється дружніми стосунками художника з людьми, що хворіли на синдром Марфана. Класичними ознаками синдрому Марфана вважаються висока та струнка статура; непропорційно довгі руки, ноги та пальці; довга вузька голова; западання очей; маленька нижня щелепа (мікрогнатія) та плоскі вилиці (малярна гіпоплазія). Вони простежуються в багатьох персонажів Ель Греко: «Святий Себастьян», «Поклоніння пастухів» та ін.

Синдром Марфана є генетичним порушенням, що має автосомно-домінантний тип наслідування, супроводжується системним ураженням сполучної тканини. До характерних симптомів захворювання належать порушення зору, спричинені вивихом кришталика, та дефекти аорти.

*Напевно, немає жодної хвороби, яку не передали би на своїх полотнах художники за допомогою пензлів і мазків. Сифіліс і артрит, моторошні епізоди епідемій чуми та туберкульозу, сліди насильницької смерті й результати інцесту в королівських династіях...
Аналіз шедеврів мистецтва, скульптури, графіки – своєрідна діагностична загадка для сучасних лікарів і цікава інтелектуальна вправа.
«Красиве й корисне», так би мовити.
Тому наступного разу, відвідаючи художній музей чи колоритну майстерню на Андріївському узвозі, на хвилюку уявіть, що це ваш кабінет або приймальне відділення.
Хтозна, раптом на котромусь із полотен зображений саме ваш пацієнт.*

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

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

2022

EndoSchool

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

Онлайн-формат (проведення на 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

044 33 77 951

www.lavconsult.com.ua

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

www.endotime.com.ua

endoschool.ukr.net

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



Ожиріння

серйозне рецидивуюче та прогресуюче хронічне захворювання, яке потребує тривалого медичного лікування.

Ожиріння пов'язане з багатьма супутніми захворюваннями і ускладненнями



* у тому числі рак молочної залози, колоректальний рак, рак ендометрія, стравоходу, нирки, яєчника, підшлункової залози, передміхурової залози

Зменшення ваги може покращити перебіг захворювань, пов'язаних з ожирінням

Переваги зменшення ваги на 5–10%



Адаптовано з: 1. Wharton S. et al. CMAJ Aug 2020; 192 (31): E875–E891. DOI: 10.1503/cmaj.191707; 2. Bray G. et al. Obes Rev. 2017;18(7):715–723; 3. Garvey W. et al. Endocr Pract. 2016;22 Suppl 3:1–203; 4. Sharma A. Obes Rev. 2010;11:808–9; 5. Guh et al. BMC Public Health 2009;9:88; 6. Luppino et al. Arch Gen Psychiatry 2010;67:220–9; 7. Simon et al. Arch Gen Psychiatry 2006;63:824–30; 8. Church et al. Gastroenterology 2006;130:2023–30; 9. Li et al. Prev Med 2010;51:18–23; 10. Hosler. Prev Chronic Dis 2009;6:A48; 11. Knowler et al. N Engl J Med 2002;346:393–403; 12. Li et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2014;2:474–80; 13. Datillo et al. Am J Clin Nutr 1992;56:320–8; 14. Wing et al. Diabetes Care 2011;34:1481–6; 15. Foster et al. Arch Intern Med 2009;169:1619–26; 16. Kuna et al. Sleep 2013;36:641–9; 17. Warkentin et al. Obes Rev 2014;15:169–82; 18. Wright et al. J Health Psychol 2013;18:574–86.

* Ново Нордиск®.