

- Хронохарчування та кардіометаболічне здоров'я: огляд епідеміологічних даних і ключових напрямів майбутніх досліджень
- Синдром полікістозних яєчників: останні дослідження та методи лікування
- Корекція способу життя пацієнтки із суперсуперожирінням та індексом маси тіла 90,5 кг/м²

Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D для ВСІЄЇ РОДИНИ

№1 у 2022 році

Декрістол [®] D ₃ 1000 МО	Декрістол [®] D ₃ 2000 МО	Декрістол [®] D ₃ 4000 МО	Декрістол [®] D ₃ 5600 МО	Декрістол [®] 500 МО	Декрістол [®] 20 000 МО
Краплі	30 таблеток	30 таблеток	30 таблеток	50 таблеток	20 капсул

НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

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.
Інструкція для медичного застосування Декрістол[®] 500 МО. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порошкової форми)) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із вивченим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

mib

*Згідно даних Sale out системи дослідження «PharmKnow» – бренд Декрістол[®] займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС з рівня А11C.035 колекальциферол та дитячий добавок (жирівна мононатриева та вітамінотаблички речовини) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол[®] у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
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

Декрістол[®] 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. 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 колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 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. Падіння чутливості до активної речовини, арахісової або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіперпаратиріоз. Нефроз. Ниркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску: За рецептом.

Інформація надається для медиків та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

L-БЕТАРГІН®



Ключовий **ЦИТОПРОТЕКТОР** для корекції метаболічних порушень

СПРИЯЄ



Склад 1 стіку:

Бетаїн – 1,0 г
Аргінін – 1,0 г
Карнітин – 300 мг



Дітям з 3-х років та дорослим:

3–6 років: 1 стік в день
7–11 років: 1 стік 1–2 рази в день
12 років та дорослим: 1 стік 2–3 рази в день



1. Е. В. Колесникова, Клинические дилеммы неалкогольной и алкогольной болезни печени//Сучасна гастроентерологія 2017; 2. А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко. Комплексная терапия неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста//Сучасна гастроентерологія 2019; 3. Сірчак Є.С., Грига В.І., Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки//Проблеми клінічної педіатрії, 2020.

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

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

ДИЗАЙН:

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

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

Підписано до друку 21.11.2024 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік



*А й правда, крилатим ґрунту не треба.
Землі немає, то буде небо.*

*Немає поля, то буде воля.
Немає пари, то будуть хмари.*

*В цьому, напевно, правда пташина...
А як же людина? А що ж людина?*

*Живе на землі. Сама не літає.
А крила має. А крила має!*

*Вони, ті крила, не з пуху-пір'я,
А з правди, чесноти і довір'я.*

*У кого – з вірності у коханні.
У кого – з вічного поривання.*

*У кого – з щирості до роботи.
У кого – з щедрості на турботи.*

*У кого – з пісні, або з надії,
Або з поезії, або з мрії.*

*Людина нібито не літає...
А крила має. А крила має!*

Ліна Костенко



У номері:

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 6 Рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації щодо діагностики й лікування генетичних розладів транспорту, метаболізму та дії тиреоїдних гормонів (2024). Частина 1

ДАЙДЖЕСТ

- 11 Дайджест: у фокусі – менопауза

ЕНДОРЕVIEW

- 15 Синдром полікістозних яєчників: останні дослідження та методи лікування

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 21 Корекція способу життя пацієнтки із суперсуперожирінням та індексом маси тіла 90,5 кг/м²

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 24 L-Бетаргін у відновленні фізіологічного статусу клітинного метилювання та корекції кардіометаболічних порушень
- 43 Хронохарчування та кардіометаболічне здоров'я: огляд епідеміологічних даних і ключових напрямів майбутніх досліджень
- 51 Безпека та доцільність застосування високих доз вітаміну D

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 28 Зв'язок між цукровим діабетом і певними видами раку. Частина 2

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 31 Радіоїодрезистентні метастази диференційованих карцином щитоподібної залози: патогенез, частота, лікувальні можливості
- 36 Можливості немедикаментозної корекції метаболічно-асоційованої стеатотичної хвороби печінки: погляд крізь призму фарнезоїдного X-рецептора

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

2024

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



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

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Тиреоїдні гормони (ТГ) реалізують свої фізіологічні ефекти, регулюючи експресію генів-мішеней через гормон-індуковані ядерні рецептори TR α та TR β .

Консенсус 12-го Міжнародного воркшопу щодо резистентності до ТГ розширив визначення розладів із порушеною чутливістю до ТГ, включивши стани з дефектним захопленням ТГ клітинами, зниженням внутрішньоклітинного перетворення тироксину (Т4) на трийодтиронін (Т3) та резистентністю до дії ТГ, реалізованої через ядерні рецептори.

Ці рекомендації акцентують увагу на діагностиці й лікуванні генетичних розладів транспорту, метаболізму та дії ТГ, у тому числі резистентності до ТГ типу β (РТГ β) і типу α (РТГ α), дефектах монокарбоксилатного транспортера-8, дефіциту селенопротеїну й дефектах йодтироніндейодинази.

(магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія) та пробне застосування лігандів рецептора соматостатину в депо-формі.

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА В ОСІБ З ПІДВИЩЕНИМ УМІСТОМ ТГ ТА ВІДСУТНІСТЮ СУПРЕСІЇ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ

- При обстеженні пацієнта з підвищеним умістом ТГ та відсутністю супресії тиреотропного гормону (ТТГ) треба врахувати потенційний вплив коморбідних станів і препаратів, які приймає пацієнт.
- Перед початком скринінгу щодо рідкісних генетичних і набутих розладів транспорту, метаболізму та дії ТГ слід виключити помилку лабораторного визначення вмісту Т4, Т3 та ТТГ.
- У диференційній діагностиці РТГ β та тиреотропіноми можуть допомогти динамічні ендокринні тести (тест зі стимуляцією тиреотропін-рилізінг-гормону [якщо доступний], тест із супресією L-T3), візуалізаційні дослідження гіпофіза

РТГ ВНАСЛІДОК МУТАЦІЇ РЕЦЕПТОРІВ ТИПУ α

Вступ

РТГ α (вроджений незобний гіпотиреоз) є рідкісною хворобою з варіабельним фенотипом (табл. 1). Точний діагноз РТГ α можна встановити лише після виявлення патогенної мутації гена тиреоїдного рецептора- α .

Єдиним методом лікування РТГ α є терапія ТГ (майже завжди – левотироксином). Дози левотироксину в цьому випадку варіюють, сягаючи 3,8 мкг/кг/добу. Терапія левотироксином має доведений сприятливий вплив на закрепи та ріст; із боку серця спостерігаються покращення скоротливої функції та поліпшення частоти серцебиття, однак не до рівня тахікардії. Натомість анемія не відповідає або слабо відповідає на левотироксин. Дані щодо змін нейрокогнітивної функції є суперечливими. Для подолання гормонорезистентності в тканинах, де експресуються рецептори типу α , може бути потрібна терапія левотироксином у дозах,

ТАБЛИЦЯ 1. Клінічні характеристики та діагностичні обстеження при РТГ α

Система	Клінічні характеристики / фенотип	Обстеження ¹
Зовнішній вигляд	Сплющене перенісся, широке обличчя, потовщені губи, макрогlossія, грубі риси обличчя; папіломи та родимки	Фотографії
Нервова	Сповільнений розвиток у дитинстві; сповільнена мова та початок рухів; атаксична хода; дисдіадохокінез; моторна дискоординація (диспраксія)	Магнітно-резонансна томографія: інволюція кори головного мозку та мозочка; шкала IQ Векслера: зниження сприйняття, швидкості оброблення інформації та зорово-моторної інтеграції
Скелетна	Затримка росту; низький зріст (часто диспропорційний); макроцефалія; затримка прорізування зубів	Шкала росту: знижений зріст; нормальний зріст сидячи (висота верхнього сегмента тіла) та зменшена субішіальна довжина ніг Окружність голови: збільшена відповідно до центильних таблиць; рентгенографія черепа: потовщене склепіння; затримка закриття тім'ячок; надмірна звивистість лямбдоїдного шва; рентгенографія таза та довгих кісток: дисгенез епіфізів стегнової кістки, кортикальний гіперостоз; рентгенографія хребта: фестончасті тіла хребців; рентгенографія зубів: затримка прорізування; рентгенографія зап'ястя: затримка дозрівання п'ясткових кісток
Шлунково-кишкова	Закреп	Рентгенографія черевної порожнини: дилатовані петлі кишківника, копростаз; визначення часу транзиту через товсту кишку; манометрія товстої кишки: зменшення частоти перистальтики
Серцево-судинна	Брадикардія (незначна); низький артеріальний тиск для віку/статі; перикардальний випіт	Визначення середньої частоти серцевих скорочень уві сні; ехокардіографія: низький серцевий індекс, низьке відношення E/A, знижена фракція викиду лівого шлуночка, перикардальний випіт; спектральний аналіз автономного тону серця ²
Метаболічна	Низька швидкість обмінних процесів; пограничні відхилення тестів для оцінювання функції щитоподібної залози	М'язова креатинкіназа: часто підвищена; глобулін, що зв'язує статеві гормони: часто підвищений; ТТГ: в межах норми або незначно підвищений; відношення вільного T4 до вільного T3: часто знижене; зворотний T3: часто знижений; сироватковий інсуліноподібний фактор росту-1: може бути знижений; дво-енергетична рентгенівська абсорбціометрія ² ; непряма калориметрія ²
Система крові	Незначна анемія	Загальний аналіз крові: маса еритроцита та гематокрит можуть бути зниженими; залізо, вітамін B ₁₂ , фолієва кислота, показники гемолізу, вміст еритропоєтину зазвичай нормальні

Примітки. ¹ Ключові обстеження виділені жирним шрифтом; ² обстеження, котрі зазвичай проводяться лише в межах клінічних досліджень.

що пригнічують ТТГ та підвищують уміст ТГ. Таке лікування потенційно здатне провокувати тиреотоксикоз у тканинах, де експресуються рецептори типу β . Загалом індивідуальна відповідь пацієнта з РТГ α на левотироксин залежить від тяжкості дефекту рецептора, часу початку та доз замісної терапії, а також від досягнених концентрацій ТГ.

Діагностика

- У разі підозри на РТГ α рекомендовано провести повну клінічну оцінку, включаючи вимірювання обводу голови, зросту (сидячи та стоячи) й субішіальної довжини ніг, і зіставити отримані результати з популяційними нормами для відповідного віку.
- Також доцільно провести додаткові обстеження, зокрема загальний аналіз крові, визначення рівнів T4, T3 та ТТГ, зворотного T3, креатинкінази; рентгенографію скелета й зубів.
- Генетичне секвенування гена тиреоїдного рецептора- α рекомендовано проводити пацієнтам із трьома чи більше з перелічених великих критеріїв (макроцефалія, низький зріст, закреп, типовий біохімічний профіль [ТТГ в межах норми /

незначно підвищений, T4 низький / низький нормальний, T3 високий / високий нормальний, зворотний T3 низький], затримка розвитку), які не можна пояснити іншою причиною.

- Генетичне секвенування гена тиреоїдного рецептора- α можна розглянути в пацієнтів із двома з перелічених вище великих критеріїв, або одним із великих критеріїв у поєднанні з двома чи більше з перелічених малих критеріїв (непояснювана анемія, клінічні ознаки гіпотиреозу [дисморфія обличчя], нейрокогнітивні розлади [диспраксія], дисплазія скелета), або трьома чи більше з перелічених вище малих критеріїв.
- Генетичне секвенування гена тиреоїдного рецептора- α можна проводити навіть тоді, коли пацієнт не відповідає наведеним вище критеріям, але клінічна підозра на РТГ α залишається.
- Якщо було виявлено варіант гена з невідомою значущістю, слід визначити варіант сегрегації генотип-фенотип у родині; з'ясувати, чи мутація рецепторів типу β , яка спричиняє РТГ β , гомологічна варіанту рецепторів типу α , виявленому в цього пацієнта; провести структурне моделювання варіанту рецепторів типу α та з'ясувати,

чи зміни білкової структури вплинуть на функцію рецептора; протестувати варіант рецепторів типу α в тестах функції рецепторів. Ці обстеження можуть потребувати співпраці з клінічними генетиками та/або міжнародними лабораторіями. Застосовувати в таких випадках виключно предикторні алгоритми (PolyPhen, SIFT, REVEL, CADD) не рекомендовано.

- Оскільки фенотиповий спектр цього розладу визначено не повністю, не рекомендовано встановлювати остаточний діагноз РТГ α в осіб без відповідної патогенної мутації.

Лікування

- Після встановлення діагнозу РТГ α всім пацієнтам рекомендовано пробну терапію левотироксином.
- Якщо не виникають побічні ефекти й пацієнт добре переносить лікування, терапія левотироксином має бути довгостроковою.
- Усі пацієнти з РТГ α мають пожиттєво перебувати під наглядом ендокринолога. За потреби варто скеровувати пацієнта до невролога, нейропсихолога, гастроентеролога, гематолога, стоматолога, фізіотерапевта, фахівця з розвитку мови, ерготерапевта.

- У дітей із РТГ α та порушеною секрецією соматотропіну чи низькою вихідною концентрацією інсуліноподібного фактора росту-1 рекомендовано повторно визначити вміст соматотропіну після лікування левотироксином.
- Даних для того, щоб рекомендувати конкретні дози левотироксину, наразі недостатньо.
- Даних за чи проти застосування ліотироніну наразі недостатньо.
- Даних для створення рекомендацій щодо лікування РТГ α під час вагітності недостатньо, проте автори радять продовжувати терапію левотироксином. Натомість застосування ліотироніну у вагітних не рекомендовано.

РТГ ВНАСЛІДОК МУТАЦІЇ РЕЦЕПТОРІВ ТИПУ В

Вступ

Ключовою характеристикою РТГ β (генералізованої або пітуїтарної РТГ) є комбінація істинно підвищених рівнів загальних і вільних ТГ з відсутністю супресії ТТГ. Підозра на цей діагноз зазвичай виникає на тлі наведених у таблиці 2 фенотипів.

Після виключення помилки лабораторії або інших причин змін рівня гормонів потрібно

ТАБЛИЦЯ 2. Клінічні ознаки та діагностичні обстеження при РТГ β

Система	Клінічні ознаки	Діагностичні обстеження ¹
Щитоподібна залоза	Зоб, вузли, рак, автоімунні процеси	Ультразвукове дослідження щитоподібної залози; тонкогolgкова біопсія з цитологією підозрілих вузлів; визначення тиреоїдних автоантитіл
Метаболічна	Зміни функції щитоподібної залози; низький індекс маси тіла; дисліпідемія; метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки. Інсулінорезистентність	ТТГ, вільні Т4 та Т3 (зворотний Т3, тироксиназв'язувальний глобулін); витрати енергії в спокої; м'язова креатинкіназа, глобулін, що зв'язує статеві гормони, ангіотензинперетворювальний фермент; ліпідний профіль натще; Фіброскан; глюкоза натще, глікований гемоглобін, інсулін
Скелетна	Затримка росту, остеопенія/остеопороз, пунктирні епіфізи (в біалельних випадках)	Рентгенографія таза, довгих кісток, хребта: переломи хребців; двох-енергетична рентгенівська абсорбціометрія : знижена мінеральна щільність кісток; кальцій, 25ОН-вітамін D, паратгормон ; маркери утворення та резорбції кістки (P1NP/CTX/BAP, остеокальцин)
Аудіовізуальна функція	Рецидивні оториноларингологічні інфекції, втрата слуху; зміни кольорового зору	Аудіометрія; тест на відповідь слухового відділу стовбура мозку (AABR); тест 100 відтінків за Farnsworth – Munsell; електроретинографія
Нервова	Периферичний тремор, синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, емоційні розлади, тривожність, безсоння, порушення навчання, погіршення пам'яті, затримка розумового розвитку (особливо в гомозигот)	Нейропсихологічні тести для виявлення синдрому гіперактивності з дефіцитом уваги (шкала Rating Scale-IV або шкала Коннерса), шкала IQ Векслера
Вигляд	Типові ознаки відсутні (крім зоба)	–
Вагітність	Збільшена частота викиднів у першому триместрі; мала вага плода/новонародженого	Ультразвуковий моніторинг росту та розвитку плода ; моніторинг рівня ТГ матері
Серцево-судинна	Тахікардія, фібриляція передсердь, серцева недостатність	Електрокардіографія в спокої ; ехокардіографія; мозковий натрійуретичний пептид або N-термінальний промозковий натрійуретичний пептид

Примітка. ¹ Ключові дослідження виділені жирним шрифтом.

розрізнити РТГβ та ТТГ-секретувальну аденому гіпофіза на підставі клінічних, динамічних ендокринних і рентгенологічних обстежень. Гетерозиготні патогенні варіанти рецепторів ТГ типу β можна виявити за допомогою генетичного секвенування за Сенгером, однак у 10% випадків виявити дефект не вдається.

Якщо при лікуванні автоімунного або вродженого гіпотиреозу замісна терапія левотироксином, навіть у супрафізіологічних дозах, не здатна нормалізувати рівень ТТГ, слід запідозрити РТГβ. Своєю чергою, гіпертиреоз може маскувати РТГβ. Таку ситуацію слід запідозрити тоді, коли застосування антитиреоїдного препарату чи іншого методу лікування призводить до вираженого підвищення концентрації ТТГ на тлі нормального рівня ТГ.

У пацієнтів з РТГβ можуть проявлятися ознаки гіпо- та гіпертиреозу, які відображають або гормонорезистентність у тканинах, де експресуються рецептори типу β, або приблизно нормальну чутливість до підвищеного вмісту циркулювальних ТГ у тканинах, де експресуються рецептори типу α.

Діагностика

- Діагноз РТГβ рекомендовано розглянути в разі дискордантного патерну аналізів, який включає істинно підвищений рівень вільного (або загального) Т4 та вільного (або загального) Т3 на тлі відсутності супресії ТТГ.
- Запідозрювати РТГβ слід лише тоді, коли неспроможність нормалізувати рівень ТТГ за гіпотиреозу супроводжується підвищеним рівнем вільного Т4.
- За підозри на РТГβ рекомендовано визначити ТТГ та вільні (або загальні) Т4 та Т3 у родичів першої лінії. Відхилення від норми збільшують імовірність виявлення РТГβ.
- У разі істинного підвищення Т4 та Т3 без супресії ТТГ рекомендовано генетичне секвенування гена тиреоїдного рецептора типу β. У разі виявлення варіанту невідомої значущості застосовуються тест із супресією Т3 та функціональне дослідження тиреоїдного рецептора типу β *in vitro*.
- Після встановлення діагнозу РТГβ рекомендовано провести біохімічне, а потім генетичне обстеження родичів першої лінії.
- Якщо звичайне секвенування не виявило мутації, рекомендовано провести секвенування наступного покоління (в зразку тканин, відмінних від крові) для виключення РТГβ внаслідок соматичного мозаїцизму.
- При встановленні діагнозу та періодично після того рекомендовано проводити ультразвукову оцінку стану щитоподібної залози (ЩЗ).

Лікування

- Вести всі випадки вузлів у ЩЗ слід за стандартною практикою.
- Рекомендовано оцінювати рівень антитиреоїдних антитіл (до тиреопероксидази та тиреоїдних рецепторів) на момент установаження діагнозу та під час спостереження, за зміни рівнів ТТГ чи вільних ТГ або появи симптомів гіпо- чи гіпертиреозу.
- У дітей потрібно контролювати ріст і розвиток; це має робити дитячий ендокринолог.
- Оториноларингологічні інфекції слід лікувати якомога швидше, щоб уникнути ускладнень.
- При встановленні діагнозу варто виконати аудіометрію.
- У разі виявлення РТГβ у дітей доцільними є нейропсихологічна оцінка та психометричне обстеження з метою виявлення дефіциту уваги з гіперактивністю й когнітивного дефіциту.
- Діти з РТГβ потребують додаткової підтримки процесу навчання.
- У дорослих пацієнтів із РТГβ слід моніторувати щільність кісткової тканини та маркери гомеостазу кальцію (сироватковий рівень кальцію, паратгормон, 25ОН-вітамін D).
- Рекомендовано оцінювати серцево-судинний ризик у всіх пацієнтів із РТГβ віком понад 30 років (або молодших у разі наявності ознак серцевих захворювань) при встановленні діагнозу з подальшим спостереженням. Це має включати вимірювання артеріального тиску, електро- й ехокардіографію, телеметрію й оцінювання показників функції серця (N-термінальний промозковий натрійуретичний пептид).
- При встановленні діагнозу РТГβ рекомендовано метаболічну оцінку, включаючи ліпідограну натще, рівні глюкози та глікованого гемоглобіну. Таку оцінку слід періодично повторювати.
- У пацієнтів із РТГβ слід моніторувати ризик жирової хвороби печінки, асоційованої з метаболічною дисфункцією (наприклад, за допомогою тесту Фіброскан).
- Ведення жінок із РТГβ, які планують вагітність, має здійснюватися мультидисциплінарною командою (ендокринолог, акушер).
- Рекомендовано ретельний моніторинг показників плода (ріст, частота серцевих скорочень) усіх вагітних із РТГβ. У разі тахікардії плода чи затримки росту слід розглянути антитиреоїдні препарати.
- Враховуючи ризик плода, малого для гестаційного віку, та низької маси тіла при народженні в дітей жінок із РТГβ, рекомендовано розглянути антитиреоїдну терапію під час вагітності, якщо рівень вільного Т4 матері перевищує 150% верхньої межі норми.

- У пацієнтів із РТГβ без значущих коморбідностей рекомендовано уникати лікування антитиреоїдними препаратами чи абляції ЩЗ хірургічним шляхом або радіоактивним йодом.
- Абляцію ЩЗ слід залишити для осіб із РТГβ та тяжким неконтрольованим або загрозливим для життя гіпертиреозом чи великим зобом із симптомами компресії або злякисним новоутворенням ЩЗ. Після абляції для нормалізації лабораторних показників функції ЩЗ застосовується лікування левотироксином.
- Рекомендовано періодичний контроль за пацієнтами щодо коморбідних станів (автоімунні процеси ЩЗ, тахіаритмії, низька щільність кісток, дисліпідемія).
- Для контролю симптомів та ознак тиреотоксикозу (тривожність, тремор, тахікардія) рекомендовано монотерапію β-блокаторами або, рідко, застосування трийодтирооцтової кислоти (ТЙТОК).
- Рішення щодо застосування ТЙТОК варто приймати лише після обговорення з фахівцями, які мають досвід її застосування при цій патології.
- ТЙТОК треба вживати 2 або 3 рази на добу. Дозу ТЙТОК необхідно титрувати до досягнення контролю за симптомами й ознаками гіпертиреозу та зниження вмісту вільного Т4.
- Для контролю тахікардії, фібриляції передсердь і суправентрикулярних тахіаритмій у гетерозиготних осіб із РТГβ та серцевих проявів гіпертиреозу в гомозиготних осіб із РТГβ рекомендовано розглянути кардіоселективні β-блокатори.
- За порадою щодо лікування фібриляції передсердь у осіб із РТГβ рекомендовано звертатися до кардіолога, оскільки хімічна (аміодарон, флекаїнід) та електрична кардіоверсія чи абляція можуть виявитися неуспішними.
- Синдром дефіциту уваги з гіперактивністю має бути формально діагностований неврологом-психіатром. Той самий лікар має обрати оптимальне лікування: стандартні заходи або лікування ТЙТОК (не ліцензована для застосування при РТГβ).
- У разі лікування вродженого або автоімунного гіпотиреозу, поєднаного з РТГβ, левотироксином, підвищений уміст ТТГ та нормальна концентрація вільних ТГ свідчать про недостатню замісну терапію. У такій ситуації рекомендовано титрувати левотироксин до досягнення концентрації вільного Т4, зіставного з показниками інших членів сім'ї, або підтримувати високий/нормальний уміст ТТГ та високу концентрацію вільних ТГ, моніторуючи функцію серця з метою уникнення надмірного лікування.

Далі буде.

Література

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

ДАЙДЖЕСТ: У ФОКУСІ – МЕНОПАУЗА

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

ЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЯМИ ВІТАМІНУ D І ВІКОМ НАСТАННЯ МЕНОПАУЗИ ТА ТРИВАЛІСТЮ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРІОДУ

Матеріали та методи. Було проведено аналіз даних 6326 жінок у постменопаузальному періоді, отриманих із бази National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES; 2001-2018).

Результати. Дефіцит вітаміну D асоціювався з більшою ймовірністю ранньої менопаузи (відношення ризиків (BP) 1,34; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,15-1,58; $p=0,008$) і меншою – пізньої менопаузи (BP 0,79; 95% ДІ 0,52-0,95). Нижчий рівень вітаміну D асоціювався з вищим ризиком короткого репродуктивного періоду; найпотужнішим цей зв'язок був для першого тертіля вітамінодефіциту. Після стандартизації даних сила зв'язків дещо зменшилася, але вони залишилися статистично достовірними.

Висновки. Дефіцит вітаміну D може асоціюватися з раннім віком настання менопаузи та коротшим репродуктивним періодом. Однак вік настання менопаузи є багатофакторним феноменом, тому в подальших дослідженнях слід вивчити вплив різних чинників і взаємодію між ними.

Література

Alinia T., Sabour S., Hashemipour M., et al. Relationship between vitamin D levels and age of menopause and reproductive lifespan: analysis based on the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001-2018. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2023; 289: 183-189.

ЗВ'ЯЗОК ТЯЖКОСТІ МЕНОПАУЗАЛЬНИХ ВАЗОМОТОРНИХ СИМПТОМІВ ІЗ ПОРУШЕННЯМИ СНУ ТА РОБОЧОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

Вступ. Менопаузальні вазомоторні симптоми (МВС) часто порушують сон і впливають на продуктивність протягом дня.

Матеріали та методи. Дослідження передбачало анкетування жінок віком 40-65 років у пери- або постменопаузальному періоді з ≥ 14 епізодами МВС на тиждень протягом ≥ 1 тижня за минулий місяць. Тяжкість симптомів визначали за шкалою Menopause Rating Scale.

Результати. Серед 619 респонденток середнім віком 53 роки у 88 спостерігалися нетяжкі МВС, у 266 – помірно тяжкі, а у 265 – тяжкі. 58% учасниць на момент проведення опитування працювали. Про вплив МВС на сон повідомили 90,8% учасниць (81,8; 86,8 та 97,7% жінок із нетяжкими, помірно тяжкими й тяжкими МВС). 83,1% із них також помітили асоційовані з розладами сну погіршення робочої продуктивності.

У всіх жінок із МВС різного ступеня тяжкості розлади сну були вираженішими, ніж у загальній популяції. Тяжкість МВС прямо асоціювалася з оцінкою за Піттсбурзькою шкалою якості сну та кількістю днів відсутності на робочому місці.

Висновки. Більша тяжкість МВС асоціювалася з вираженішими розладами сну та значнішим погіршенням робочої продуктивності.

Література

DePree B., Shiozawa A., King D., et al. Association of menopausal vasomotor symptom severity with sleep and work impairments: a US survey. *Menopause.* 2023; 30 (9): 887-897.

ВЕЛИЧИНА ВІДПОВІДІ НА ПЛАЦЕБО В КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ПАРОКСЕТИНУ ЯК ЗАСОБУ ЛІКУВАННЯ МВС: МЕТААНАЛІЗ

Вступ. МВС, або припливи, є одними з найпоширеніших скарг жінок у періоді менопаузи та постменопаузи. Як альтернативу гормонозамісній терапії запропоновано застосовувати пароксетин – єдиний схвалений у США негормональний засіб для лікування МВС. Докази ефективності пароксетину в терапії МВС є обмеженими, а дані щодо величини відповіді на плацебо в клінічних дослідженнях цього препарату – відсутні.

Матеріали та методи. Проведено метааналіз рандомізованих клінічних досліджень, присвячених ефективності пароксетину в лікуванні припливів.

Результати. Було проаналізовано 6 рандомізованих клінічних досліджень (n=1486). Статистичний аналіз виявив, що 79% середньої відповіді на лікування у вигляді зниження частоти припливів припадає на ефект плацебо, натомість істинний ефект пароксетину відзначається лише щонайбільше у 21%. Подібні результати було отримано й щодо тяжкості припливів: на частку плацебо припадало 68% ефекту, а на частку препарату – лише 32%.

Висновки. Оскільки більша частка відповіді на лікування МВС пароксетином є результатом ефекту плацебо, виникає питання щодо істинної ефективності цього препарату. Автори наголошують на потребі в повторному оцінюванні доцільності застосування пароксетину в лікуванні МВС і пошуку дієвих альтернативних терапевтичних засобів.

Література

Rhodes J.R., Alldredge C.T., Elkins G.R. Magnitude of placebo response in clinical trials of paroxetine for vasomotor symptoms: a meta-analysis. *Front. Psychiatry*. 2023; 14: 1204163.

ГОРМОНОТЕРАПІЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ СЕКСУАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ В ЖІНОК У ПЕРІОДІ ПЕРИ- ТА ПОСТМЕНОПАУЗИ

Вступ. Пери- та постменопаузальний періоди асоціюються з низкою симптомів, включаючи скарги сексуального характеру. Метою цього огляду стало оцінювання впливу гормонотерапії на сексуальну функцію жінок у цих періодах.

Матеріали та методи. Автори провели пошук у низці баз даних (Gynaecology and Fertility Group Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, LILACS, ISI Web of Science, OpenGrey) і проаналізували вплив різної гормонотерапії на сексуальну функцію жінок у пери- та постменопаузі. Було досліджено монотерапію естрогенами, комбінацію естрогенів із прогестагенами, синтетичні стероїди, селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) та комбінацію СМРЕ з естрогеном.

Результати. До аналізу увійшло 36 досліджень за участю 23 299 жінок, але сексуальну функцію як первинну кінцеву точку оцінювало лише 7 досліджень. 19 досліджень були спонсоровані комерційними організаціями. Виявилося, що порівняно з плацебо монотерапія естрогеном дещо покращувала сексуальну функцію в жінок із симптомами менопаузи та в жінок у ранній постменопаузі. Результат щодо комбінації естрогену з прогестагенами був неоднозначним, оскільки ця терапія вивчалася лише в 1 дослідженні. Аналогічно не вдалося встановити ефективність синтетичних стероїдів, СМРЕ та комбінації СМРЕ з естрогеном. Неможливість дійти остаточного висновку автори пояснюють відмінностями в дизайні досліджень і застосуванням різних препаратів і доз.

Висновки. Імовірно, гормонотерапія естрогеном дещо покращує сексуальну функцію в жінок із симптомами менопаузи та в жінок у ранній постменопаузі (впродовж перших 5 років аменореї). Найвираженіше покращення сексуальної функції спостерігалось в доменах лубрикації статевих шляхів, вираженості болю при статевому акті та загальної сатисфакції статевим актом. Однозначні результати щодо інших видів гормонотерапії отримати не вдалося, що зумовлює потребу в подальших дослідженнях.

Література

Lara L.A., Cartagena-Ramos D., Figueiredo J.B., et al. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023; 8 (8): CD009672.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ В ЖІНОК ІЗ СЕРЦЕВО-СУДИННИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ССЗ)

Вступ. ССЗ є провідною причиною смертності та значущою причиною захворюваності в жінок. Несприятливі кардіометаболічні зміни, пов'язані з менопаузальним переходом, у поєднанні зі старінням асоціюються з підвищенням ризику розвитку ССЗ у жінок віком понад 60 років.

Матеріали та методи. Було проведено систематичний огляд джерел на цю тему, представлених у базах даних Medline, Embase та Cochrane Register.

Результати. До остаточного аналізу включено 29 досліджень (23 рандомізовані контрольовані дослідження та 6 обсерваційних), більшість з яких було проведено в Північній Америці або Європі та із застосуванням оральних естрогенів. Стосовно первинної кінцевої точки (нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, кардіо-васкулярна смерть) статистично достовірних відмінностей між жінками, які отримували менопаузальну гормональну терапію, та групою контролю зафіксовано не було. Аналогічно не було виявлено відмінностей за частотою розвитку стенокардії, серцевої недостатності та транзиторних ішемічних атак. Дані щодо впливу менопаузальної гормонотерапії на ангіографічне прогресування атеросклеротичних ССЗ були неоднозначними й залежали від глікемічного статусу. Застосування естрадіолу мало позитивний вплив на потокозалежну вазодилатацію.

Висновки. Це дослідження підтвердило відсутність переваг менопаузальної гормональної терапії для профілактики ССЗ, виявило обмеженість доказової бази та підкреслило важливість спільного прийняття рішень при лікуванні менопаузальних симптомів у жінок із ССЗ.

Література

Bontempo S., Yeganeh L., Giri R., Vincent A.J. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2023; 27 (1): 93-103. doi: 10.1080/13697137.2023.2273524.

ДОВГОСТРОКОВА КЛІНІЧНА ТА ГІСТОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕКА CO₂-ЛАЗЕРА ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕНІТОУРИНАРНОГО СИНДРОМУ МЕНОПАУЗИ (ГУСМ)

Вступ. Для модифікації вагінальної слизової оболонки запропоновано застосовувати мікроабляцію за допомогою фракційного CO₂-лазера.

Матеріали та методи. Це проспективне інтервенційне дослідження проводилося у відділенні урогінекології наукового інституту IRCCS San Raffaele (м. Мілан, Італія). Участь узяли 15 жінок у періоді постменопаузи, які скаржилися на симптоми ГУСМ. Учасницям дослідження було проведено щонайменше 2 цикли лазеротерапії. Для оцінювання ефективності лікування було застосовано індекс вагінального здоров'я, візуальну аналогову шкалу, індекс сексуальної функції жінок, опитувальник уринарного дистресу з 6 питань, міжнародний опитувальник із нетримання сечі (ICIQ-UI), шкалу Лікерта та гістологічний аналіз стану слизової оболонки вагіни.

Результати. Через 4 тижні після останнього сеансу лазерної терапії спостерігалось достовірне підвищення індексу вагінального здоров'я й індексу сексуальної функції жінок порівняно з вихідним рівнем. Автори також зафіксували статистично достовірне зменшення частоти та тяжкості всіх симптомів ГУСМ. Гістологічне дослідження отриманого біоматеріалу виявило статистично достовірне підвищення кількості шарів епітеліальних клітин, тобто збільшення товщини епітелію слизової оболонки вагіни, а також збільшення заповнених глікогеном клітин і кількості сосочків слизової оболонки. Ознак фіброзу не спостерігалось в жодній з учасниць; натомість у всіх жінок відзначалася неоваскуляризація.

Висновки. Це дослідження вперше продемонструвало гістологічно підтверджену стійкість ефекту щорічної лазеротерапії ГУСМ із регенерацією слизової оболонки без ознак фіброзу.

Література

Casiraghi A., Calligaro A., Zerbinati N., et al. Long-term clinical and histological safety and efficacy of the CO₂ laser for treatment of genitourinary syndrome of menopause: an original study. *Climacteric*. 2023; 26 (6): 605-612.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕНОПАУЗАЛЬНОЇ ГОРМОНАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ВІЦІ ПОНАД 65 РОКІВ ТА ЇЇ ВПЛИВ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ, СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ Й ДОЗИ

Вступ. У 2002 р. Ініціатива з жіночого здоров'я повідомила, що менопаузальна терапія естрогеном і прогестагеном у жінок середнім віком 63 роки підвищує поширеність інвазивного раку грудей, інсульту й ішемічної хвороби серця. Преса представила це повідомлення в драматичній манері, яка значно вплинула на громадську думку, проте при повторному аналізі більшість із несприятливих результатів втратили значущість. Інше дослідження тієї ж ініціативи, проведене у 2004 р., виявило зменшення ризику раку

грудей (на 22% при довготривалому спостереженні) в жінок того самого віку з проведеною гістеректомією. Проте позитивні результати не дістали належної уваги засобів масової інформації та не зменшили страху гормонотерапії в людей.

Матеріали та методи. Було проведено аналіз даних >10 млн жінок похилого віку, включених до бази Medicare у 2007-2020 рр., з оцінкою впливу різних видів менопаузальної гормональної терапії на смертність від усіх причин, основні види раку, ССЗ та деменцію.

Висновки. Порівняно з відсутністю або припиненням менопаузальної гормонотерапії у віці понад 65 років застосування естрогенової монотерапії асоціювалося з достовірним зниженням смертності (ВР 0,81; 95% ДІ 0,79-0,82), поширеності раку грудей (на 16%), раку легень (на 13%), колоректального раку (на 12%), застійної серцевої недостатності (на 5%), венозної тромбоемболії (на 3%), фібриляції передсердь (на 4%), гострого інфаркту міокарда (на 11%) та деменції (на 2%). Що стосується комбінованої естроген-прогестагенової терапії, то застосування Е+ прогестину й Е+ прогестерону асоціювалося з підвищенням ризику раку грудей на 10-19%, але цей ризик можна зменшити за допомогою застосування низьких доз трансдермального або вагінального Е+ прогестину. Застосування Е+ прогестину асоціювалося з достовірним зменшенням ризику раку ендометрію (ВР 0,55; 95% ДІ 0,50-0,60), раку яєчників (на 21%), ішемічної хвороби серця (на 5%), серцевої недостатності (на 5%) та венозної тромбоемболії (на 5%). Е+ прогестерон забезпечував лише зниження ризику серцевої недостатності (на 4%).

Висновки. Результати застосування менопаузальної гормональної терапії в жінок віком понад 65 років залежать від виду терапії, способу введення та дози. Загалом зниження ризиків є вираженішим на тлі малих доз порівняно із середніми або великими, вагінальних або трансдермальних препаратів порівняно з пероральними й Е2-естрогену порівняно з кон'югованим.

Література

Baik S.H., Baye F., McDonald C.J. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause*. 2024; 31 (5): 363-371. doi: 10.1097/GME.0000000000002335.

СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ: ОСТАННІ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ



Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), або синдром Штейна – Левенталю, є поширеним ендокринним розладом, зумовленим аномалією яєчників, який діагностується

в кожній 10-ї жінки репродуктивного віку, тобто в 10-15% усіх жінок.

До появи специфічних симптомів і ознак хвороби призводять надмір маси тіла та зовнішні чинники. Одним з наслідків СПКЯ є відсутність овуляції, що може зумовити зниження фертильності. Вважається, що близько 73% проблем з фертильністю спричинені СПКЯ. Крім того, СПКЯ може призвести до інших ускладнень: діабету, ожиріння, метаболічного синдрому. Отже, важливими є точна діагностика та лікування цього стану. Через різноманітність проявів лікування СПКЯ має бути адаптоване до індивідуальних потреб кожної пацієнтки.

Причиною метаболічних розладів є нечутливість тканин до інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Цей каскад аномалій зумовлює надмірну продукцію андрогенів наднирковиками та яєчниками, що, своєю чергою, спричиняє типові симптоми хвороби. Гіперінсулінемія й інсулінорезистентність (ІР) зумовлюють схильність до ожиріння порівняно зі здоровими жінками загальної популяції. Приблизно в 10% жінок з СПКЯ у віці до 40 років виникає діабет. Жінки з підвищеним рівнем андрогенів особливо схильні до ІР. Для запобігання супутнім захворюванням важливо стежити за станом здоров'я та дотримуватися профілактичних заходів. Одними з найбільш ефективних і економічно вигідних способів лікування СПКЯ й асоційованих станів є фізична активність і правильне харчування.

Етіопатогенез

Патофізіологія СПКЯ надзвичайно складна та багатофакторна: гормональний дисбаланс, ІР, гіперандрогенія й метаболічні аномалії. Існує багато відомих і невідомих причин СПКЯ, а також різноманітні ознаки та стани, які асоціюються з СПКЯ. Складність полягає ще й у тому, що існує інша, відмінна від СПКЯ хвороба – полікістоз яєчників.

Основною причиною СПКЯ є дефект клітин яєчників, зокрема тека-клітин, що призводить

до гіперпродукції андрогенів. Сприйнятливості до хвороби може бути генетично зумовлена. Поширеність СПКЯ залежить від етнічної приналежності (вища в іспанок, етнічних американок і мексиканок).

Початкові описи СПКЯ підкреслювали, що основною аномалією є підвищене співвідношення лютеїнізуючого гормону (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормону (ФСГ). Виникнення СПКЯ може бути спричинене підвищеною частотою імпульсів гонадотропін-рилізінг-гормону, який стимулює тека-клітини виробляти андрогени. Крім того, важливими причинами СПКЯ вважаються зниження рівня ФСГ, порушення пізньої лютеїнової та ранньої фолікулярної фаз, ІР жирової тканини та скелетних м'язів, порушення функції β-клітин підшлункової залози й ожиріння.

Через складні взаємодії точні причини СПКЯ зазвичай важко визначити. Проте ожиріння посилює порушення менструального циклу та гіперандрогенію, тоді як зниження маси тіла полегшує клінічні симптоми. Близько 50-70% жінок з СПКЯ мають різний ступінь ІР, яка притаманна особам як з надлишковою, так і з недостатньою масою тіла.

Точні причини СПКЯ не відомі. Вважається, що основну роль відіграє складна взаємодія генетичних, гормональних і зовнішніх чинників. У більшості випадків спостерігається ІР – нездатність організму ефективно використовувати ендокринний

інсулін, який виробляє підшлункова залоза. Накопичення інсуліну призводить до підвищення рівня андрогенів. Ожиріння також здатне підвищити рівень інсуліну та погіршити симптоми СПКЯ. Зазвичай від СПКЯ страждають сестри або мати з дочкою, що вказує на спадковість. Іншою причиною хвороби вважається хронічне запалення. У відповідь на інфекцію або травму лейкоцити виробляють певні речовини, які зумовлюють запалення низького ступеня. За даними досліджень, тривале слабе запалення стимулює продукцію андрогенів полікістозними яєчниками та призводить до серцево-судинних захворювань (ССЗ). У жінок з СПКЯ виявлено кореляції між підвищеними рівнями С-реактивного білка (СРБ), інтерлейкіну-18 і -6, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α), кількістю лейкоцитів, моноцитарним хемоатрактантним білком-1 і макрофагальним запальним протеїном-1α порівняно з контрольною групою відповідного віку й індексу маси тіла (ІМТ). Крім того, жінки з СПКЯ мають підвищений рівень кінцевих продуктів глікації та підвищену експресію рецепторів кінцевих продуктів глікації. Ожиріння й гіперінсулінемія посилюють хронічний запальний стан.

○ Андрогени

Одним із ключових факторів, які зумовлюють симптоми СПКЯ та розвиток метаболічного синдрому, є надлишок андрогенних гормонів, які здебільшого виробляються яєчниками та наднирковиками. Наднирковозалозна гіперандрогенія спостерігається приблизно у 20-30% жінок з СПКЯ, але не має значущого впливу на асоційовані метаболічні розлади. Крім того, часто відзначається підвищений альдостерон – основний прозапальний гормон. Надмір андрогенів, що виробляються яєчниками, відіграє вирішальну роль у розвитку СПКЯ.

На гіперпродукцію андрогенів у яєчниках впливають локальні (зміни стероїдогенезу) та зовнішні

чинники (гіперінсулінемія). Порівняно з групами контролю в жінок з СПКЯ зазвичай більше фолікулів, ріст яких передчасно зупиняється, коли їхні розміри досягають 5-8 мм. Яєчники переважно збільшені з морфологією «низки перлин» та інтерстиційною гіперплазією теки внаслідок впливу андрогенів. Подібна морфологія спостерігається в жінок зі вродженою гіперплазією надниркових або трансгендерних осіб (від жінки до чоловіка). Дисфункцію яєчників також спричиняє порушення регуляції взаємодії між автокринними й ендокринними чинниками, які відповідають за дозрівання фолікулів. Гіперандрогенія зазвичай асоціюється з локальним збільшенням андрогенних рецепторів.

Короткий огляд стадій дозрівання фолікула. Примордіальні фолікули розвиваються під час гестації та складаються з ооцитів, затриманих на стадії мейозу й оточених прегранульозними клітинами. Яєчники жінки піддаються впливу материнського середовища під час гестації. До початку статевого дозрівання яєчники залишаються неактивними. Знання про специфічну морфологію фолікулів яєчників у препубертатному та ранньому пубертатному періодах обмежені. Тканина яєчників у дівчат препубертатного та раннього пубертатного віку демонструє відмінності в морфології фолікула й потенціалі росту. У препубертатному періоді яєчники містять більшу частку аномальних фолікулів, які не ростуть, чого не спостерігається в пубертатному періоді. Значення цього відкриття з погляду фізіологічних наслідків дотепер не з'ясовано (рис. 1).

○ Гіперінсулінемія й інсулінорезистентність

Гіперінсулінемія – це стан, коли організм виробляє більше інсуліну, ніж потрібно. ІР – це стан, коли тканини не реагують на інсулін, що виділяється підшлунковою залозою. Поєднання гіперінсулінемії з дисфункцією β-клітин підвищує ризик розвитку різних захворювань, як-от діабет, артеріальна

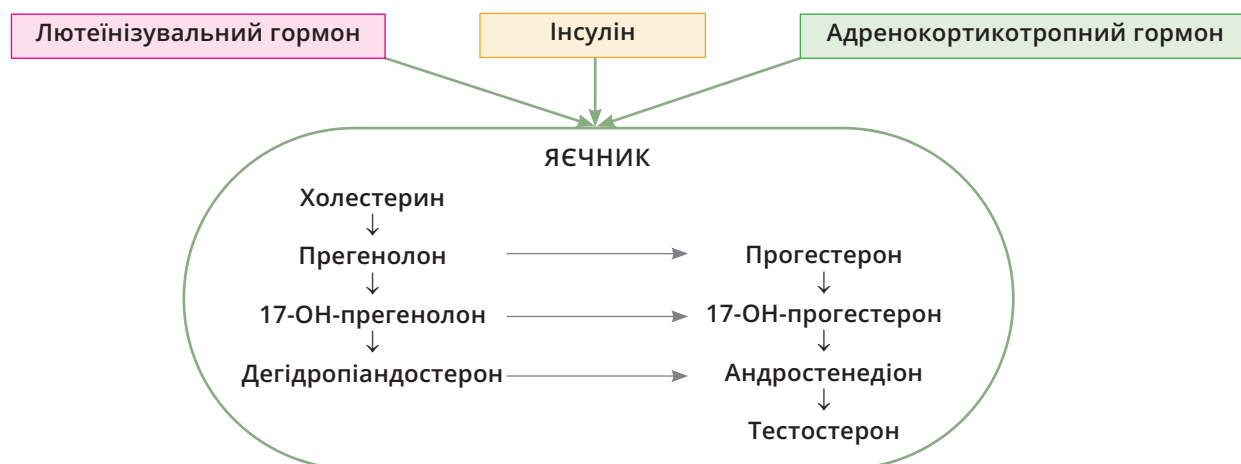


Рис. 1. Біосинтез андрогенів у яєчниках і наднирковиках

гіпертензія, дисліпідемія, ендотеліальна дисфункція, атеросклероз і ССЗ. Окрім того, інсулін стимулює тека-клітини яєчників виробляти надмірну кількість тестостерону, що призводить до клінічних симптомів гіперандрогенії, як-от акне, гірсутизм і алопеція.

Фенотип жінок з мутаціями в гені інсулінового рецептора включає ІР, компенсаторну гіперінсулінемію та гіперандрогенію. Проте поширеність таких мутацій у популяції надзвичайно низька. З іншого боку, гіперінсулінемія й ІР часто спостерігаються в пацієнток з СПКЯ.

Жінки з СПКЯ демонструють внутрішню ІР незалежно від ступеня ожиріння чи концентрації андрогенів. Навіть худорляві жінки з СПКЯ мають ознаки ІР, а збільшення ІМТ погіршує стан. Дівчата-підлітки з СПКЯ та нормальною масою тіла демонструють периферичну ІР, підвищений уміст жиру в печінці й порушення мітохондріальної функції м'язів порівняно з однолітками без СПКЯ.

Інсулін відіграє важливу роль у гомеостазі глюкози та ліпогенезі, впливає на метаболізм вуглеводів, жирів і білків, діє як мітогенний гормон. Дія інсуліну реалізується через інсулінові рецептори, які широко представлені в різних тканинах осі гіпоталамус – гіпофіз – яєчники. У стероїдогенних тканинах (яєчники, кора наднирковихів) інсулін посилює ефекти трофічних гормонів, сприяючи стероїдогенезу. Пов'язана з ІР компенсаторна гіперінсулінемія призводить до надмірної секреції андрогенів яєчниками та наднирковиками, одночасно знижуючи печінковий синтез глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), що спричиняє підвищення рівня циркулювального тестостерону. Отже, СПКЯ характеризується парадоксальною ситуацією, коли печінка, скелетні м'язи та жирова тканина демонструють ІР, а гіпофіз і тканини, що продукують стероїди, зберігають чутливість до інсуліну. Такий парадокс підтверджує диференційна відповідь на інсулін у гранульозо-лютеїнових клітинах, отриманих від жінок з СПКЯ: стимульоване інсуліном поглинання глюкози порушується, але стимульоване інсуліном вироблення прогестерону залишається незмінним.

Значна роль компенсаторної гіперінсулінемії підтверджується покращенням клінічних результатів під впливом інсулінсенситайзерів і зниження маси тіла. Транзиторна ІР і гіперінсулінемія під час раннього статевого дозрівання здатні сприяти чинникам, асоційованим з СПКЯ. Поширеність метаболічного синдрому в жінок з СПКЯ приблизно втричі вища. Хоча узгодженого визначення метаболічного синдрому в підлітків немає, опубліковані критерії для педіатричної популяції ґрунтуються на рекомендаціях для дорослих і включають комбінацію підвищених рівнів тригліцеридів (ТГ), низьких

рівнів холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), рівнів глюкози в крові натще ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л), збільшення окружності талії та гіпертензії залежно від віку. Результати метааналізу вказують, що ІР пов'язує метаболічні та репродуктивні ознаки СПКЯ, котрі, проте, зумовлені незалежними механізмами. Слід зазначити, що ожиріння посилює симптоми СПКЯ, зокрема ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та метаболічного синдрому.

Первинна гіперінсулінемія може передувати виникненню ІР периферичних тканин. Важливо, що ІР і гіперінсулінемію спричиняють різні генетичні й епігенетичні фактори, пренатальні та постнатальні зовнішні впливи й адаптація до надлишкового споживання поживних речовин.

Доклінічні моделі надають докази асоційованої з гіперінсулінемією дисфункції β -клітин у мавп і овець, які піддавалися внутрішньоутробному впливу андрогенів.

○ **Метаболічний синдром**

Діагноз метаболічного синдрому встановлюється за наявності трьох критеріїв, зазначених нижче:

- абдомінальне ожиріння (окружність талії >80 см у жінок, >94 см у чоловіків);
- гіпертригліцеридемія (рівень ТГ $>1,35$ г/л у жінок, $>1,6$ г/л у чоловіків);
- зниження ХС ЛПВЩ (<50 мг/дл у жінок, <40 мг/дл у чоловіків) або застосування ліпідознижувальної терапії;
- високий артеріальний тиск ($>140/90$ мм рт. ст.);
- раніше діагностований діабет або аномальний рівень глюкози (глікемія натще >126 мг/дл, або випадковий рівень глікемії >200 мг/дл, або рівень глюкози через 2 години після їди ≥ 200 мг/дл).

Жінки з СПКЯ можуть мати абдомінальне ожиріння та порушення вуглеводного обміну – діабет або предіабетичні стани. Важливо, щоби процес лікування не погіршував порушення вуглеводного обміну.

За відсутності вчасної діагностики та лікування існує ризик додаткових проблем зі здоров'ям. Часто спостерігаються тахікардія, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія, що зрештою призводить до ССЗ. Можливим є хронічне запалення низького ступеня, котре впливає на ендотелій кровоносних судин, підвищуючи ризик ССЗ. Хронічне куріння ще більше підвищує ризик ССЗ у жінок. У 35% жінок з СПКЯ підвищений рівень ТГ, у 68% – знижений рівень ХС ЛПВЩ, у 45% – підвищений артеріальний тиск. Низький рівень ХС ЛПВЩ є чинником ризику ССЗ, оскільки ЛПВЩ відіграє цитозахисну роль в ендотелії кровоносних судин.

Навіть за відсутності ІР і гіперглікемії існує підвищений ризик ССЗ, порушення толерантності до глюкози та ЦД 2-го типу. Зокрема, в дослідженні, де всі учасники з СПКЯ спочатку мали нормальний рівень глюкози, через 6 років у 13% жінок була порушена толерантність до глюкози, а в 16% виник діабет (Norman R. et al., 2001). Отже, діагностика та профілактика порушень вуглеводного обміну потребують особливої уваги.

Ожиріння

Поширеність ожиріння в осіб з СПКЯ становить 33-88%. Надмір маси тіла може негативно впливати на фертильність і призводити до низки репродуктивних ускладнень (порушення менструального циклу, ановуляція, зниження фертильності, викидні). Отже, щоб покращити потенціал фертильності та загальну якість життя, важливо контролювати масу тіла вже на ранніх стадіях СПКЯ.

Гіперандрогенія відіграє вирішальну роль у розвитку абдомінального ожиріння в жінок з СПКЯ будь-якого віку. Хоча деякі дослідження повідомляють про негативний зв'язок між ожирінням і рівнем андрогенів у плазмі крові, більшість літературних джерел указує, що гіперандрогенія спричиняє збільшення маси тіла. Надлишок андрогенів може індукувати апоптоз, автофагію, мітохондріальну дисфункцію та стрес ендоплазматичного ретикулулу в гранульозних клітинах і ооцитах, зумовлюючи СПКЯ.

Вплив андрогенів має гендерні особливості. У чоловіків передача сигналів андрогенів стимулює прихильність поліпотентних мезенхімальних стовбурових клітин до міогенної лінії, пригнічуючи адаптогенну лінію. Нокдаун андрогенних рецепторів у самців мишей зумовлює пізній початок вісцерального ожиріння та посилення ліпогенезу в жировій тканині й печінці. Механізми впливу андрогенів на жирові клітини в жінок недостатньо вивчені. За даними досліджень, надмір андрогенів може прямо посилити проліферацію вісцеральних преадипоцитів і спричиняти накопичення ліпідних крапель. Андрогени також здатні пригнічувати диференціювання підшкірних мезенхімальних стовбурових клітин і впливати на поляризацію макрофагів. Окрім того, андрогени та жирова тканина можуть створювати хибне коло, коли жирова тканина діє як постачальник і модулятор гормонів. Локальна активація андрогенів у жировій тканині може відігравати більш значущу роль у збільшенні жирової маси, ніж підвищення рівнів циркулювальних андрогенів. Загалом надмір андрогенів і жирової тканини відіграє вирішальну роль у патогенезі ожиріння (особливо абдомінального) в жінок з СПКЯ. Вплив андрогенів поширюється за межі яєчників,

спричиняючи такі метаболічні розлади, як ССЗ, ЦД 2-го типу, хронічна хвороба нирок і пов'язані з ожирінням ускладнення.

ДІАГНОСТИКА

Для встановлення діагнозу СПКЯ використовуються різні діагностичні критерії, підсумовані в таблиці.

ТАБЛИЦЯ. Діагностичні критерії СПКЯ

Діагностичні критерії	Роттердамські критерії, 2003	Національний інститут здоров'я, 2009	Товариство надлишку андрогенів, 2006
Гіперандрогенія	Так	Так	Так
Виключення інших причин надлишку андрогенів	Ні	Так	Ні
Порушення овуляції	Так	Так	Ні
Дисфункція яєчників (оліго-, ановуляція) та/або полікістоз яєчників за даними УЗД	Ні	Ні	Так
Кіста одного яєчника чи об'єм яєчника >10 мл	Так	Ні	Ні
Кількість критеріїв для діагнозу	2 з 3	3 з 3	2 з 2

Примітка. УЗД – ультразвукове дослідження.

Найчастіше використовуються Роттердамські критерії, за якими діагноз СПКЯ потребує двох із трьох зазначених умов: 1) гіперандрогенія, виявлена під час клінічного та/або біохімічного обстеження; 2) порушення овуляції; 3) наявність ≥ 12 кіст в одному яєчнику або об'єм яєчника >10 мл. За Роттердамськими критеріями СПКЯ класифікується на чотири фенотипи:

- 1) класичний – характеризується гіперандрогенією, порушенням овуляції та полікістозом яєчників за даними УЗД (НОР);
- 2) з гіперандрогенією та порушенням овуляції, але нормальним результатом УЗД яєчників (НО);
- 3) з гіперандрогенією та полікістозом яєчників за даними УЗД без порушень овуляції (НР);
- 4) з порушенням овуляції та полікістозом яєчників без ознак гіперандрогенії (ОР).

Окрім Роттердамських критеріїв, існує ще два визначення СПКЯ. Товариство надлишку андрогенів (2006) вважає основним розладом гіперандрогенією в поєднанні з одним з інших Роттердамських критеріїв. Критерії Національного інституту здоров'я (2009) включають ідентифікацію клінічно

або біохімічної гіперандрогенії та хронічних порушень овуляції за умови виключення інших захворювань (синдрому Кушинга, вродженої гіперплазії надниркових і андрогенсекретувальних пухлин).

Незважаючи на очевидну чіткість критеріїв, етіологія СПКЯ залишається невідомою, а стандартизовані протоколи лікування ще не створені. Отже, СПКЯ надалі є предметом активного вивчення та наукових досліджень. Нижче розглядатимуться ймовірні причини й потенційні наслідки СПКЯ, а також прийнятні на сьогодні та нові підходи до лікування.

СИМПТОМИ, ОЗНАКИ Й УСКОЛАДНЕННЯ

Симптоми СПКЯ дуже індивідуальні, тобто не всі симптоми обов'язково присутні в кожному конкретному випадку. До найпоширеніших симптомів та ускладнень СПКЯ належать:

- зниження фертильності й порушення менструального циклу, що проявляється нерегулярними/болісними/рясними менструаціями: в жінок часто є аменорея (відсутність менструацій) або олігоменорея (рідкісні менструації). Ці аномалії можуть спричиняти зниження фертильності (важко завагітніти), що трапляється в 73-74% випадків;
- гірсутизм: підвищення рівня андрогенів призводить до надмірного росту волосся, особливо на обличчі, грудях, спині чи животі. Гірсутизм уражає 85-90% жінок з СПКЯ;
- акне: особлива схильність у підлітковому віці;
- жирні шкіра та волосся;
- зміщення назад лінії росту волосся або облісіння;
- знижений тембр голосу.

Інші можливі клінічні симптоми СПКЯ включають такі:

- надмір маси тіла: хоча в певної частки жінок з СПКЯ маса тіла нормальна, її надмір погіршує симптоми, збільшує ризик метаболічних розладів і негативно впливає на фертильність. Ожиріння або надмірна маса тіла виявляються в 40-60% жінок з СПКЯ, спричиняючи метаболічні розлади та підвищуючи ризик розвитку ССЗ;
- зміна форми тіла;
- артеріальна гіпертензія;
- гіперглікемія.

Крім того, часто спостерігаються такі ознаки:

- темна пігментація шкіри паху, заднього проходу та пахв;
 - чутливість грудей;
 - тяга до їжі/солодкого;
 - проблеми зі сном або розлади сну.
- Із СПКЯ асоціюються такі порушення:
- ЦД 2-го типу: поширеність у 3-7 вища, ніж у загальній популяції;
 - метаболічний синдром (близько 40% жінок з СПКЯ);
 - дисліпідемія, особливо високий рівень холестерину або ТГ;
 - артеріальна гіпертензія: близько 20% жінок (рис. 2).

Притаманна СПКЯ хронічна гіперандрогенемія може призводити до виникнення гормонозалежних пухлин, зокрема ендометрію, молочної залози або яєчників.

Під час гінекологічного й ультразвукового огляду можуть спостерігатися збільшені та болючі яєчники. На температурних графіках можливі сплюснені або гіпотермічні моделі. У крові часто виявляються

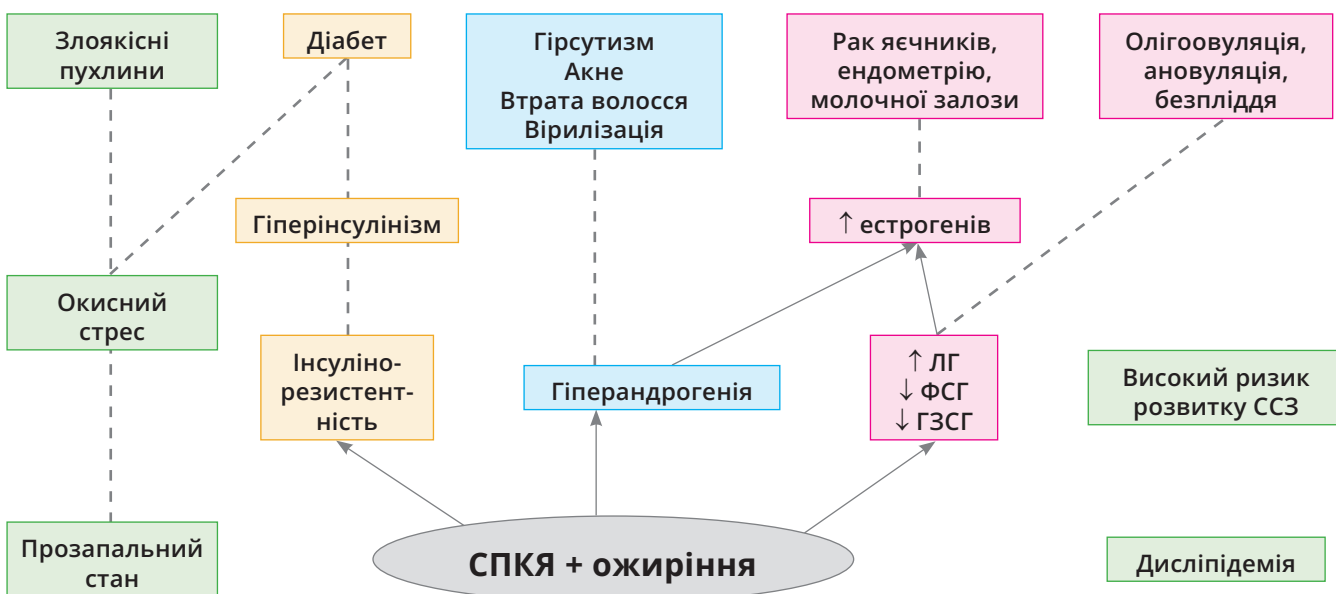


Рис. 2. Симптоми, ознаки та хвороби, притаманні СПКЯ

гіпертригліцеридемія та збільшена фракція ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ).

Для оцінювання ризику виникнення діабету жінкам з ожирінням і СПКЯ рекомендовано проводити стандартний оральний глюкозотолерантний тест, який не показаний жінкам з нормальною масою тіла. За стандартами Польської діабетичної асоціації, жінки з діагнозом СПКЯ вважаються групою ризику виникнення діабету.

○ Психічне здоров'я

Встановлено, що СПКЯ негативно впливає на психічний добробут і підвищує ризик депресії. Існує також тісний зв'язок між СПКЯ та психічними розладами. У жінок з СПКЯ вища поширеність депресії, біполярних розладів і розладів харчування, як-от булімія, анорексія, неспецифічні харчові розлади. Ці проблеми суттєво впливають на якість життя. Кожна людина має почуватися комфортно у власному тілі, приймати й цінувати себе, підкреслюючи свої сильні сторони та якості. Гормональні зміни, які проявляються в зовнішності, здатні порушити самооцінку та самосприйняття, що особливо небезпечно для молодих дівчат, які ще формують власну систему цінностей і вчать приймати

себе під час переходу до дорослого життя. Видимі зовнішні прояви можуть призводити до зривів, депресії та суїцидальних думок, впливають на психосексуальний розвиток дівчат. Тому важливо надавати психологічну допомогу за потреби. Жінки з гірсутизмом демонструють вищий рівень тривоги та мають вищий ризик виникнення соціальних фобій. Вони описують своє тіло як «в'язницю, котра позбавляє їх особистості» та використовують дуже зневажливі терміни для самооцінки. Психічне здоров'я є важливим аспектом загального добробуту, а метаболічні й ендокринні розлади, пов'язані з коливаннями маси тіла, здатні сильно впливати на самооцінку, потенційно призводячи до психічних розладів. Жінки часто вдаються до альтернативних дієт, зазвичай дуже обмежувальних і шкідливих для організму, що може призвести до харчових розладів.

Зниження фертильності також негативно позначається на психіці, призводить до розчарування, депресії та труднощів у прийнятті себе, адже з раннього віку жінок готують і соціалізують до ролі матері. Проблеми з народженням дітей негативно позначаються на психічному здоров'ї. Діагноз зниження фертильності спричиняє психологічний дистрес («стрес безпліддя»).



Далі буде.

Література

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

КОРЕКЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТКИ ІЗ СУПЕРСУПЕРОЖИРІННЯМ ТА ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА 90,5 КГ/М²

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах



Ожиріння є складним захворюванням, яке впливає на особисте, фізичне, психічне та соціальне здоров'я й пов'язане з низькою якістю життя.

Пацієнти з ожирінням можуть мати супутні хвороби: діабет, гіпертонію, жирову дистрофію печінки, остеоартрит, обструктивне апное сну та рак, а також депресію, тривогу, розлади харчової поведінки. Крім того, пацієнти можуть відчувати соціальну стигматизацію. На ожиріння

впливають індивідуальні, соціально-економічні, культурні й екологічні чинники.

Здоровий спосіб життя, що включає рослинну дієту, фізичну активність, боротьбу зі стресом, якісний сон, соціальні зв'язки й уникнення ризикованих речовин, може як запобігати, так і лікувати ожиріння завдяки модифікації чинників ризику. Лікування ожиріння може бути доповнене фармакологічними або хірургічними втручаннями.

Через дефіцит пацієнтів високого ризику із суперсуперожирінням, особливо з ІМТ >90 кг/м², докази щодо найкращих варіантів їх лікування не є встановленими. Співвідношення користі та шкоди втручання, особливо для хірургічних варіантів, не було визначено, оскільки багато таких пацієнтів не включають у дослідження.



КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

■ Анамнез

38-річна самотня жінка, що живе зі своїми літніми батьками (Саудівська Аравія), звернулася до клініки лікування ожиріння на первинній ланці надання медичної допомоги для контролю ваги. Пацієнтку, яка бажала схуднути, привели в клініку сестра й тітка. Вона не скаржилася на інші хвороби, крім ожиріння. Професійними програмами для схуднення раніше не користувалася, проте намагалася схуднути за допомогою дієтичних інструкцій, отриманих з різних соціальних мереж. Однак результати були лише помірними та загалом незадовільними. Пацієнтка мала сімейний анамнез ожиріння I ступеня, але більше ніхто в її родині не мав суперсуперожиріння.

■ Обстеження

Антропометричні показники: зріст – 146 см, вага – 193 кг, ІМТ – 90,5 кг/м² із центральним ожирінням. Артеріальний тиск був нормальним, пульс регулярним. За винятком переддіабетичного рівня цукру в крові, всі результати лабораторних аналізів

були нормальними. Виявлено підвищений ризик обструктивного апное сну за шкалою STOP-BANG.

Оцінено спосіб життя пацієнтки. Вона не займалася фізичною активністю чи вправами для зміцнення м'язів і проводила більшу частину дня сидючи або лежачи вдома. Існували об'єктивні докази серйозних обмежень рухливості під час тесту ходьби на 400 метрів і підйому на один проліт сходами.

Щодо харчування, то щоденний раціон пацієнтки складався переважно із солодких продуктів і напоїв, а також ультраоброблених продуктів з дуже низьким споживанням фруктів і овочів.

Режим сну пацієнтки часто переривався, що призводило до лише 4-5 годин неякісного, недостатнього для відпочинку сну. Пацієнтка не курила, не зловживала психоактивними речовинами, мала обмежені соціальні зв'язки. Загалом її психічний стан був стабільним.

■ Лікування

Для консультування випадку було сформовано мультидисциплінарну команду, до складу якої увійшли лікар профілактичної медицини, лікар сімейної медицини, діабетолог, ендокринолог, бариатричний хірург і медичний тренер. Як лікарі профілактичної медицини, так і сімейні лікарі пройшли навчання з медицини способу життя. Було запропоновано розпочати структуроване втручання в спосіб життя протягом 6 місяців, далі додати лікарський засіб для схуднення ліраглутид (Saxenda), а потім вирішити питання оперативного втручання. Крім того, призначили метформін через наявність

переддіабету, а також CPAP-терапію (continuous positive airway pressure – постійний позитивний тиск у дихальних шляхах) для лікування обструктивного апноє сну.

Втручання в спосіб життя було спрямоване на досягнення негативного енергетичного балансу шляхом упровадження рослинної дієти зі зниженим споживанням калорій і поступовим збільшенням фізичної активності для збільшення витрат енергії. Пацієнтка дотримувалася Гарвардської схеми здорового харчування (рис. 1), яка забезпечує зручний спосіб підбору продуктів з низькою енергетичною цінністю, проте багатих на поживні речовини, що допомагає регулювати апетит без необхідності підрахунку калорій. Цей наочний довідник рекомендує наповнити половину 9-дюймової тарілки некрохмалистими овочами та фруктами, одну чверть – цільнозерновими продуктами й одну чверть – нежирними білками.

Команда заохочувала та підтримувала пацієнтку уникати переїдання, споживати три збалансовані страви на день, припинити перекуси, відмовитися від підсолоджених напоїв, їжі з високим умістом жиру й оброблених продуктів. Було рекомендовано вживати 2-3 літри води та трав'яних чаїв. Такий підхід забезпечує гнучкість у виборі продуктів залежно від уподобань пацієнта, а також робить їжу приємною, що сприяє довгостроковій адаптації пацієнта до сталого та здорового стилю харчування.

З огляду на рівень фізичної підготовки та переваги пацієнтки з нею погодили досяжний план вправ, спрямованих на формування стійкої звички фізичної активності. Щоб покращити стан серцевої та дихальної систем пацієнтки, до її щоденного розкладу було додано ходьбу вдома по 2 хвилини тричі на день. Через кілька місяців вона поступово перейшла до щоденної ходьби середньої інтенсивності протягом 15 хвилин безперервно вдома, проте іноді на вулиці. До фітнес-плану пацієнтки

було додано силові вправи для тренування верхніх кінцівок з 10 повтореннями тричі на день. Пізніше вправи з опором включали триваліші сеанси від 5 до 10 хвилин двічі на тиждень. Тренування з опором формують і зберігають м'язову силу та витривалість пацієнта, а також допомагають втрачати й підтримувати вагу. Крім того, пацієнтку заохочували до будь-якої фізичної активності, як-от прибирання будинку, миття посуду, приготування їжі або просто пересування, в тому числі щоб тішитися соціальними стосунками з родиною, заповнювати час поза їжею та долати почуття втоми.

Незважаючи на зусилля щодо покращення нічного відпочинку й корегування часу сну та пробудження, подовжити тривалість сну виявилось складно. Щоб розв'язати цю проблему, пацієнтка поступово збільшувала тривалість сну на 30 хвилин щотижня. Час пробудження вона встановила на 30 хвилин раніше. Це поступове корегування в поєднанні з CPAP-терапією дало змогу збільшити тривалість безперервного нічного сну до 6 годин.

На шлях схуднення пацієнтки значною мірою вплинула й зіграла значну роль в успіху підтримка родини, зокрема її сестри. Протягом перших 6 місяців 5 днів на тиждень пацієнтка проводила вдома в сестри, де обидві мали спільну мету – знизити зайву вагу. Сестра брала активну участь у допомозі, стежила, щоб пацієнтка дотримувалася дієтичних рекомендацій. Вони разом вирішували, які варіанти здорової їжі придбати, готували поживні страви та приділяли увагу контролю порцій і збалансованому харчуванню. Спільний підхід до планування та приготування їжі сприяв розвитку сумісної відповідальності та відданості здоровим харчовим звичкам. Окрім того, сестра брала активну участь у тренуваннях, ходила поруч з пацієнткою. Ця об'єднана діяльність не тільки покращила дотримання режиму фізичної активності, а й сприяла поліпшенню загального самопочуття пацієнтки.



Рис. 1. Тарілка здорового харчування

□ Подальше спостереження та результати

Пацієнтка відвідувала контрольні візити що 2 тижні протягом перших 6 місяців, а протягом наступних 6 місяців – щомісяця. Унаслідок зміни способу життя тривалістю 6 місяців пацієнтка успішно схудла на 23 кг, що становило 11,9% її ваги. Вона прийшла до клініки без супроводу. Їй було призначено препарат ліраглутид Saxenda, і за наступні 3 місяці вона схудла додатково на 5 кг. Протягом 1 року спостереження пацієнтка втратила 28 кг, що становить 14% ваги, а ІМТ знизився до 27,4 кг/м². У результаті вона відновила здатність виконувати повсякденні справи та піклуватися про себе й інших.

На рисунку 2 представлено графік втрати ваги пацієнтки.

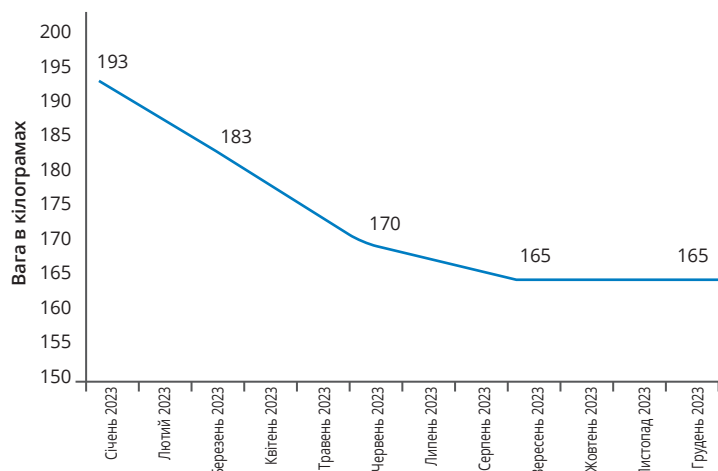


Рис. 2. Втрата ваги пацієнтки протягом року спостереження



ОБГОВОРЕННЯ

Сучасна література наголошує на переважно фармакологічних і хірургічних утручаннях як основних способах втрати ваги в тяжких випадках ожиріння. Доведено, що хірургічні методи лікування, як-от лапароскопічна рукавна резекція шлунка, є ефективними для значного зниження ваги та вирішення проблем зі здоров'ям у людей з дуже високим ІМТ. Ці методи лікування є важливими у випадках, коли екстремальний рівень ожиріння не може бути скорегований лише зміною способу життя, що свідчить про необхідність комплексного підходу до лікування пацієнтів із суперсуперожирінням. Незважаючи на ефективність, ці втручання пов'язані зі значними ризиками та можливими ускладненнями.

Навпаки, втручання в спосіб життя, хоч і є важливими для лікування ожиріння, певною мірою залишаються без уваги в контексті екстремального ожиріння через сприйняття їх обмежено ефективними. У клінічному випадку підкреслено критичну роль зміни способу життя як основної стратегії комплексного лікування ожиріння, особливо в його найтяжчих формах, як-от суперсуперожиріння (ІМТ ≥ 60 кг/м²). Результати цього спостереження демонструють успіх добре спланованих утручань у спосіб життя, котрі сприяли значній втраті ваги навіть у пацієнтки з ІМТ 90,5 кг/м², що доводить ефективність корекції способу життя як вирішального методу лікування ожиріння. Життєво необхідними є підтримка членів родини та командна робота різних медичних працівників, що підкреслює потребу в комплексному підході до лікування. Крім того, поступове призначення лікарських засобів, які сприяють ефективному самообслуговуванню та незалежності пацієнта в управлінні своїм здоров'ям, є ключовим аспектом цієї проблеми.

Отримані результати вказують на те, що зміни способу життя сприяють зниженню ваги та допомагають пацієнтам довгостроково покращити здоров'я.

Втілення комплексного та персоналізованого підходу до корекції способу життя й унікальних обставин кожного випадку є вагомим потенціалом. Потреби пацієнтки ретельно розглянули, було задіяно співпрацю з різними медичними працівниками, щоб забезпечити міждисциплінарний підхід. Упровадження інструментів зі зміни способу життя з акцентом на формування самоефективності та незалежності також було ключовою перевагою в цьому спостереженні. Однак випадок базується на досвіді одного пацієнта, що може обмежити можливість узагальнення висновків для ширшої групи населення.



ОСВІТНІ ВИСНОВКИ

Клінічний випадок ставить під сумнів парадигму, згідно з якою зміни способу життя є менш ефективними для людей із суперсуперожирінням. Це спостереження свідчить, що всебічний, персоналізований і мультидисциплінарний підхід може сприяти значній втраті ваги та покращенню здоров'я перед переходом до ризикованіших фармакологічних чи хірургічних утручань. Цей випадок підкреслює необхідність подальших досліджень для вивчення повного потенціалу та довгострокової ефективності втручань у спосіб життя пацієнтів із суперсуперожирінням.

Отже, структуроване та персоналізоване втручання в життєдіяльність, засноване на принципах доказової медицини способу життя, було успішним для досягнення зниження ваги в пацієнтки із суперсуперожирінням. Варто зазначити, що підтримка родини відіграла вирішальну роль у сприянні прихильності до лікування.

Література

Al Ghareeb G., Abdoh D., Kofi M., Konswa A.A. Lifestyle interventions in a patient identified as super-super obese with a body mass index of 90.5. *J. Med. Cases.* 2024 Apr; 15 (2-3): 55-59. doi: 10.14740/jmc4194.

L-БЕТАРГІН У ВІДНОВЛЕННІ ФІЗІОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ КЛІТИННОГО МЕТИЛЮВАННЯ ТА КОРЕКЦІЇ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Метилювання – це універсальний біохімічний процес, який забезпечує додавання метильних груп до різноманітних молекулярних мішеней, включаючи нейромедіатори, ліпіди, білки тощо [1]. Натомість порушення процесу метилювання може негативно впливати на експресію генів і спричиняти порушення обміну амінокислот, ліпідів, імунної та гормональної регуляції, а також систем детоксикації.

ПРИЧИНИ ПОРУШЕНЬ ПРОЦЕСІВ МЕТИЛЮВАННЯ

Метилювання є важливим біохімічним процесом у людей і тварин, належне забезпечення котрого залежить від наявності донорів метильної групи, одним з найважливіших серед яких є бетаїн. Бетаїн є основною біохімічною молекулою метіонін-/гомоцистеїнового циклу та слугує донором метильної групи при трансметилюванні – перенесенні метильних (одновуглецевих) груп через метіоніновий цикл у біологічних процесах, зокрема при синтезі життєво важливих речовин [2].

Передумовою для оптимального метилювання є баланс між різними біохімічними метаболічними процесами. Порушення балансу (наприклад, у разі дефіциту вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти) призводить до підвищення рівня гомоцистеїну – амінокислоти, що пригнічує процес метилювання та може інактивувати деякі білки. Гомоцистеїн – токсичний метаболіт, який є одним із чинників ризику розвитку серцево-судинних захворювань, інсулінорезистентності, фіброзу печінки тощо.

Також вивільнення гомоцистеїну може відбуватися після метилювання мішеней, що супроводжується утворенням S-аденозилгомоцистеїну (SAH), який швидко гідролізується до аденозину й гомоцистеїну.

Підвищені концентрації загального гомоцистеїну та низькі концентрації S-аденозилметіоніну (SAM), який є універсальним кофактором для метилювання, асоційовані з хронічними хворобами.

Гомоцистеїнемія може бути спричинена дисбалансом метіонінового циклу через генетичні або харчові дефекти, які призводять до підвищення

рівня гомоцистеїну в сироватці крові. Хронічне підвищення рівня гомоцистеїну призводить до паралельного збільшення внутрішньоклітинного SAH, і це в поєднанні зі співвідношенням SAM:SAH є індикатором незадовільного статусу клітинного метилювання.

Причиною несприятливих змін у процесах метилювання також може бути недостатнє споживання метильних груп з їжею, наслідком чого є порушення метаболізму в печінці, які можуть спричиняти різноманітні патологічні стани, включаючи коронарні, церебральні, печінкові та судинні хвороби.

Вочевидь необхідною умовою відновлення фізіологічної рівноваги є якнайшвидша детоксикація гомоцистеїну з подальшим перетворенням його на метіонін та утворення SAM за допомогою донорів метильної групи.

БЕТАЇН – ПРИРОДНИЙ ДОНОР МЕТИЛЬНОЇ ГРУПИ

Бетаїн являє собою джерело метильних груп, що забезпечує процес трансметилювання в багатьох біохімічних шляхах [1]. Він є стабільною та нетоксичною природною речовиною. Оскільки бетаїн має структуру, схожу на таку гліцину, з трьома додатковими метильними групами, то його також називають триметилгліцином [3] (рис., А).

У XIX столітті бетаїн уперше було виявлено в рослині *Beta vulgaris* (буряк звичайний). Згодом було встановлено, що він присутній у високих концентраціях у зародках пшениці, шпинаті, мікроорганізмах, молюсках тощо.

Хоча бетаїн використовується в більшості тканин (нирки, мозок) як осмопротектор, його основна

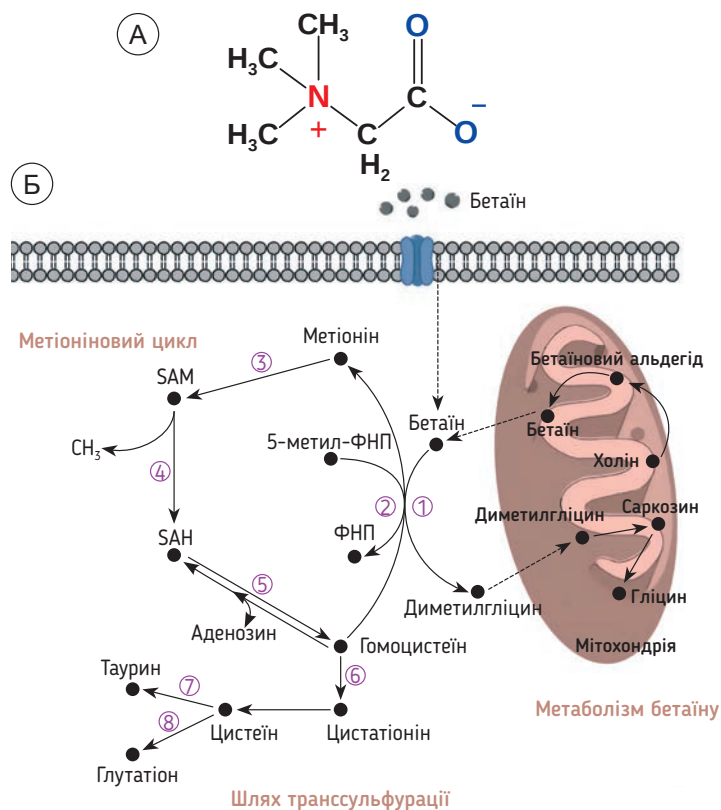


Рис. Молекулярна структура бетаїну (А) й метаболізм бетаїну та споріднених амінокислот сірки (Б) [3]
Примітка. ФНП – фактор некрозу пухлини.

роль полягає в тому, щоб діяти як донор метильних груп у метаболізмі печінки: він віддає свою метильну групу гомоцистеїну, перетворюючи його на метіонін, що сприяє підвищенню рівня метіоніну в сироватці крові [3] (рис., Б).

В експериментальних дослідженнях введення бетаїну асоціювалося з дозозалежним збільшенням SAM – прямого донора метилу в багатьох важливих шляхах, включаючи синтез білків, креатину, фосфоліпідів, гормонів, поліамінів, карнітину, адреналіну та метилювання ДНК.

Отже, з одного боку, бетаїн є життєво важливим донором метильної групи в трансметилюванні, яке відбувається переважно в печінці та нирках. З іншого боку, бетаїн є важливим осмопротектором, насамперед у нирках, печінці та мозку: він може накопичуватися в клітинах, не порушуючи їхніх функцій. У такий спосіб бетаїн захищає клітини, білки та ферменти в умовах осмотичного стресу [3].

ЗАХИСНІ ЕФЕКТИ БЕТАЇНУ

Захисні ефекти бетаїну насамперед пов'язані з регуляцією метаболізму метіоніну шляхом видалення гомоцистеїну й підтримання клітинного співвідношення SAM:SAH. Подібним чином бетаїн запобігає розвитку та прогресуванню метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки та її алкоголь-індукованому пошкодженню. Крім того,

бетаїн виконує нейрозахисну роль, зберігає функцію міокарда та запобігає стеатозу підшлункової залози. Бетаїн протидіє окислювальному стресу, захищає мембрани еритроцитів і запобігає виснаженню вітаміну А [4].

Завдяки зниженню концентрації гомоцистеїну бетаїн без побічних проявів може покращувати деякі клінічні стани, асоційовані з тяжкою гомоцистеїнемією.

За даними систематичного огляду та метааналізу, добавки бетаїну ефективно впливають на такі маркери серцево-судинних захворювань, як загальний холестерин, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), гомоцистеїн, диметилглїцин і метіонін [5].

Бетаїн запобігає зниженню вмісту нікотинамідних коферментів і аденінних нуклеотидів у печінці й міокарді та збільшує перетворення холестерину на біліарні кислоти для подальшого виведення із жовчю, що було запропоновано як один з механізмів його антиатеросклеротичної дії.

Бетаїн продемонстрував себе як відмінний детоксикаційний агент; зокрема, він був ефективний щодо хлороформу, метотрексату, чотирихлористого вуглецю, а також ліпополісахариду (основного компонента клітинної стінки грамнегативних бактерій).

Специфічні ефекти бетаїну включають зниження печінкового ліпідозу та некрозу; поліпшення морфології мітохондрій, шорсткого ендоплазматичного ретикулуму, комплексів Гольджі та ядерної ДНК.

В осіб, що зазнали стресу хронічної соціальної поразки, бетаїн забезпечує стійкість до ангедонії (нездатності відчувати задоволення). Також повідомлялося про зниження рівня бетаїну в циркулювальній плазмі крові в пацієнтів із шизофренією та біполярним розладом, що є підґрунтям для розроблення терапевтичних стратегій з урахування нейрозахисної ролі бетаїну [4].

БЕТАЇН У ПРОДУКТАХ ХАРЧУВАННЯ

Бетаїн міститься в багатьох харчових продуктах, включаючи цільнозернові культури, морепродукти, шпинат, броколі, буряк тощо, при цьому його вміст може коливатися залежно від процесів, що пов'язані з ростом та осмотичними стресовими станами. Споживання бетаїну з їжею коливається в середньому від 1 до 2,5 г/день (для дієти з високим вмістом цільної пшениці та морепродуктів). При цьому було виявлено, що вміст бетаїну в харчових продуктах змінюється при аналізі різних джерел окремих продуктів і суттєво залежить від методу приготування: наприклад, кип'ятіння призводить до найбільших втрат бетаїну.

Отже, забезпечити фізіологічний статус клітинного метилювання та, відповідно, запобігти каскаду несприятливих біохімічних перетворень доцільно за допомогою додавання бетаїну до раціону [1]. При цьому доречнішим є застосування комбінованих препаратів бетаїну, компоненти яких працюють синергетично та сприяють ефективнішому досягненню бажаних терапевтичних і профілактичних цілей.

Л-БЕТАРГІН: СИНЕРГІЯ КОМПОНЕНТІВ

Л-Бетаргін – комбінований препарат бетаїну, який чинить гепато-, кардіо-, ангіозахисну дію завдяки комбінації ефектів власне бетаїну (1,0), а також Л-карнітину (300 мг) і аргініну цитрату (1,0 г).

Як відомо, Л-карнітин зменшує стеатоз шляхом посилення β -окислення жирних кислот, зниження рівня холестерину, усунення мітохондріальної дисфункції й енергодефіциту тканин. Він забезпечує протизапальну дію, покращує утилізацію глюкози серцем і знижує рівень глюкози натще. Л-карнітин покращує резистентність до інсуліну та може зменшувати апетит шляхом прямого впливу на гіпоталамус [6].

Своєю чергою, аргінін є попередником оксиду азоту й регулює периферичний кровотік, судинний тонус і серцево-судинний гомеостаз [7]. Аргініну цитрат зменшує ендотеліальну дисфункцію

й інсулінорезистентність, а також поліпшує мікроциркуляцію й оксигенацію тканин. Він посилює вироблення аденозинтрифосфату, сприяє відновленню енергозабезпечення тканин і запобіганню/відтермінуванню розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та метаболічним синдромом.

Активні компоненти у складі Л-Бетаргін діють синергетично, що підсилює їхню ефективність і створює додаткові переваги. Наприклад, Л-карнітин і аргінін, діючи разом, ефективно зменшують прояви запального та цитолітичного синдромів, позитивно впливають на вуглеводний обмін, а також запобігають порушенням функції печінки. Своєю чергою, бетаїн і Л-карнітин синергетично впливають на метаболізм та імунну відповідь, забезпечуючи подвійний позитивний ефект: контроль запалення й забезпечення надійної відповіді на бактерійну інфекцію [8].

Варто зауважити, що при окремому споживанні бетаїну спостерігається зниження концентрації карнітину та його сполук, натомість спільна дія бетаїну й карнітину сприяє підвищенню їх концентрації.

Завдяки ефектам активних компонентів та їхній синергетичній взаємодії Л-Бетаргін доцільно застосовувати при:

- функціональних порушеннях роботи печінки, запальних процесах у печінці та їхніх наслідках;
- порушеннях функціонування серцево-судинної системи й наявності атеросклеротичних змін;
- наслідках гепатотоксичної дії алкоголю, медикаментів та інших токсичних речовин;
- станах, пов'язаних з порушенням білкового метаболізму (стреси, перевтома, астения, травми, голодування тощо).

Л-БЕТАРГІН У КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ

У клінічних випробуваннях встановлено, що застосування Л-Бетаргін при неалкогольній жировій хворобі печінки (НАЖХП) протягом 12 тижнів (1 стік 3 рази на добу) сприяло статистично значущому пригніченню цитолізу, зменшенню ступеня стеатозу печінки, поліпшенню показників ліпідного обміну та швидкості портального кровотоку, а також зниженню ризику розвитку/прогресування атеросклерозу, кардіоваскулярних захворювань та інсулінорезистентності. Використання препарату збільшувало ефективність ерадикації синдрому надлишкового бактерійного росту. Завдяки комбінованому складу, поєднанню механізмів дії та нормалізації метаболічних порушень Л-Бетаргін

сприяє усуненню астеничного синдрому в пацієнтів з НАЖХП та покращенню якості життя [9].

Додавання L-Бетаргіну до базисного лікування (1 стік 3 рази на добу протягом 1 місяця) продемонструвало позитивну динаміку клінічних проявів показників вуглеводного й ліпідного обміну, рівнів вітамінів групи В та гомоцистеїну у хворих на ЦД 2-го типу з хронічним панкреатитом [10]. Призначення лише базисного лікування хворим на ЦД 2-го типу та хронічний панкреатит не впливало на показники ліпідного обміну в зазначених пацієнтів, тоді як додаткове призначення L-Бетаргіну сприяло статистично достовірному зниженню загального холестерину, тригліцеридів і ЛПНЩ [11].

ВИСНОВКИ

Бетаїн є природним донором метильних груп, що забезпечує підтримання фізіологічного статусу клітинного метилювання та запобігає розвитку небезпечних біохімічних перетворень.

L-Бетаргін, що є комплексним препаратом бетаїну, L-карнітину й аргініну цитрату, нормалізує кардіометаболічні порушення, зокрема поліпшує показники вуглеводного та ліпідного обміну й ефективно впливає на маркери серцево-судинної патології. Препарат сприяє зниженню ризику розвитку та прогресування атеросклерозу, кардіоваскулярних захворювань й інсулінорезистентності, а також покращує якість життя.

Література

1. Menezo Y., et al. Methylation: an ineluctable biochemical and physiological process essential to the transmission of life. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (23): 9311. doi: 10.3390/ijms21239311.
2. Craig S. Betaine in human nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2004; 80 (3): 539-549.
3. Zhao G., He F., Wu C., et al. Betaine in inflammation: mechanistic aspects and applications. *Front. Immunol.* 2018; 9: 1070. doi: 10.3389/fimmu.2018.01070.
4. Arumugam M.K., Paal M.C., Donohue T.M., et al. Beneficial effects of betaine: a comprehensive review. *Biology (Basel).* 2021; 10 (6): 456. doi: 10.3390/biology10060456.
5. Ashtary-Larky D., et al. Effects of betaine supplementation on cardiovascular markers: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022; 62 (23): 6516-6533. doi: 10.1080/10408398.2021.1902938.
6. Askarpour M., et al. Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacological Research.* 2020; 151 (1): 104554.
7. Apolzan J.W., Stein J.A., Rood J.C., Beyl R.A., Yang S., Greenway F.L., Lieberman H.R. Effects of acute arginine supplementation on neuroendocrine, metabolic, cardiovascular, and mood outcomes in younger men: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition.* 2022 Sep; 101: 111658. doi: 10.1016/j.nut.2022.111658.
8. Jewell D.E., Tavenor S.K., Creech R., et al. Betaine and L-carnitine synergistically influence the metabolome and immune response in dogs. *Animals (Basel).* 2024; 14 (3): 357. doi: 10.3390/ani14030357.
9. Dorofeev O., Rudenko M., Tkach S., et al. Complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease in combination with the syndrome of excessive bacterial growth. *Modern Gastroenterology.* 2019; 1 (105).
10. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С. Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2021; 1: 119-124. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ПЕВНИМИ ВИДАМИ РАКУ

Частина 2

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

РАК ЕНДОМЕТРІУ (РЕ)

РЕ є четвертим за поширеністю видом раку в жінок і найпоширенішим видом гінекологічного раку в країнах з високим рівнем достатку. У Євро-союзі щорічно діагностується понад 88 тис. нових випадків РЕ, причому більш ніж 90% випадків – у жінок віком >50 років. Більшість епідеміологічних досліджень свідчать, що ЦД є важливим чинником ризику РЕ, однак у більшості з них не враховується тип діабету. Водночас і ЦД 2-го типу, і РЕ асоціюються з низьким рівнем фізичної активності й ожирінням. Жінки з нещодавно встановленим діагнозом ЦД (<5 років) мають удвічі вираженіше підвищення ризику РЕ порівняно з жінками, яким цей діагноз установили ≥5 років тому. Великий метааналіз виявив у 1,61 раза вищу захворюваність на РЕ в жінок із ЦД порівняно з жінками без ЦД, що дає змогу вважати наявність діабету незалежним чинником ризику РЕ. Подібні результати були отримані й в інших дослідженнях.

Зв'язок ЦД зі смертністю від РЕ є менш очевидним, хоча проспективне дослідження виявило достовірне підвищення ризику. ЦД 2-го типу також асоціюється з нижчими показниками виживаності після РЕ незалежно від стадії розвитку пухлини. Водночас інші дослідження не виявили такого зв'язку, тому питання кореляції ЦД та смертності від РЕ потребує подальших досліджень.

ЕПІТЕЛІАЛЬНИЙ РАК ЯЄЧНИКІВ (ЕРЯ)

ЕРЯ – четверта за частотою причина смерті від раку. ЕРЯ переважно вражає жінок у постменопаузальному періоді. Чинниками ризику ЕРЯ вважаються раннє настання менархе, пізня менопауза, ожиріння, куріння. Кількість досліджень стосовно зв'язку ЦД 2-го типу з ЕРЯ обмежена, тому зв'язок достеменно не встановлений, хоча метааналіз J. Lee та співавт. (2013) продемонстрував підвищення ризику ЕРЯ на тлі ЦД на 17%.

РАК ШИЙКИ МАТКИ (РШМ)

РШМ – четвертий за частотою рак серед жінок. Між поширеністю РШМ і ЦД 2-го типу існує достовірний зв'язок: наявність діабету може підвищувати ризик рецидиву раку та смерті в жінок з ранніми стадіями РШМ. Загалом за наявності ЦД онкологічний прогноз є гіршим.

РАК ПРОСТАТИ (РП)

РП являє собою другу за частотою причину смерті від раку серед чоловіків США. Проведені дослідження виявили зворотний зв'язок між ЦД 2-го типу та РП. Одне з досліджень навіть продемонструвало, що поширеність РП у пацієнтів із ЦД є на 15% нижчою, ніж у осіб з нормоглікемією. Слід зауважити, що зворотний зв'язок стосується лише поширеності, а не смертності; це питання потребує подальшого вивчення.

РАК ЯЄЧОК

Відмінностей залежно від наявності ЦД не виявлено.

МЕХАНІЗМИ ЗВ'ЯЗКУ МІЖ ЦД ТА РАКОМ

ЦД асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), гіперглікемією, хронічним запаленням тощо, які, своєю чергою, пов'язані зі злоякісними новоутвореннями. Крім того, деякі протидіабетичні препарати можуть стимулювати розвиток раку (рис.).

☉ Інсулінорезистентність

ІР провокує гіперінсулінемію. Водночас рецептори до інсуліну надмірно експресуються низкою пухлин. Підвищений рівень циркулювального інсуліну та більша кількість рецепторів до нього виступають чинниками ризику раку в осіб із ЦД. Зв'язування інсуліну зі своїми рецепторами

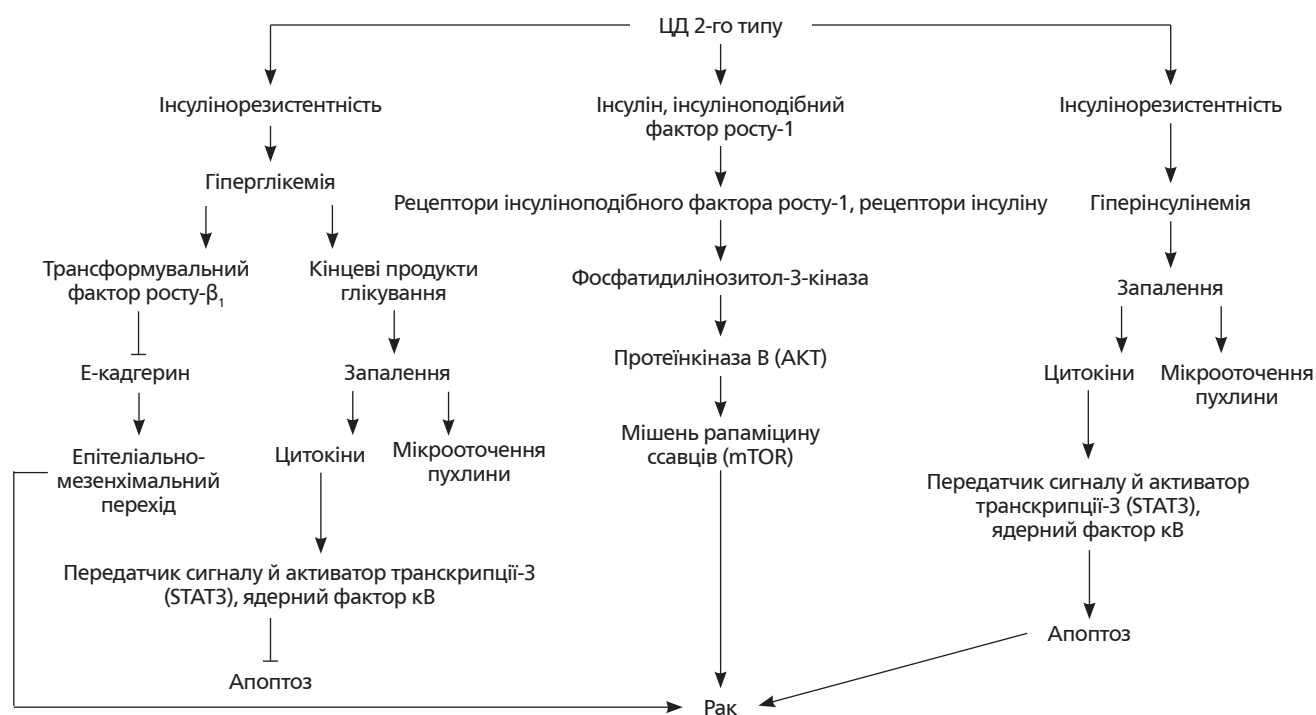


Рис. Зв'язок ЦД 2-го типу з раком на прикладі раку підшлункової залози

через низку біохімічних реакцій активує сигнальний шлях PI3K/AKT, через який реалізується більшість метаболічних і мітогенних ефектів інсуліну. Внаслідок активації цього сигнального шляху PI3K/AKT відбуваються фосфорилування й активація білка – мішені рапаміцину ссавців (mTOR), який бере участь у регуляції виживаності, проліферації, інвазії, міграції, диференціації ракових клітин, а також ангиогенезу в пухлинах і метастазування. Зумовлена діабетом гіперінсулінемія стимулює секрецію інсуліноподібного фактора росту-1, який сприяє росту пухлин, виживаності пухлинних клітин та їхній резистентності до хіміопрепаратів.

● Гіперглікемія

Основним джерелом енергії клітин організму людини є цикл Кребса, проте ракові клітини переважно використовують гліколіз, навіть за наявності кисню. Цей феномен має назву ефекту Варбурга. У зв'язку з цим пухлинні клітини потребують посиленого захоплення глюкози для отримання достатньої кількості енергії, відповідно, типова для ЦД гіперглікемія створює відмінні умови для виживання та проліферації для ракових клітин. Метаболізм глюкози також пов'язаний із синтезом білка та ДНК пухлинних клітин, отже, підвищений вміст глюкози крові спричиняє ріст і метастазування новоутворень. Метаболізм пухлинних клітин з посиленою утилізацією глюкози стимулює синтез активних форм кисню й ушкодження ДНК, що асоціюється з окисним стресом і запальною відповіддю.

● Ожиріння

Ожиріння чи надлишкова маса тіла відзначається в більшості пацієнтів із ЦД 2-го типу. Особливо небезпечним є абдомінальне ожиріння, котре асоціюється з ІР, дисліпідемією, порушенням толерантності до глюкози й артеріальною гіпертензією. За даними дослідження за участю понад 1 млн дорослих осіб, у чоловіків і жінок з ожирінням спостерігається збільшення ризику смерті від раку на 40-80%. Імовірно, зв'язок між ожирінням і раком зумовлений змінами метаболізму жирової тканини, що призводить до дисбалансу гормонів і посиленого синтезу адипокінів, прозапальних цитокінів і факторів росту. Ці сполуки здатні метаболічно репрограмувати клітини організму людини, спричиняючи ріст і прогресування деяких видів раку. Ожиріння модифікує мікрооточення пухлинних клітин, стимулюючи їхній ріст, проліферацію, інвазію, міграцію та метастазування. Предикторами підвищеного ризику раку при ожирінні виступають низький рівень адипонектину та високий – лептину.

● Вік

Поширеність більшості видів раку зростає з віком. Зокрема, 78% випадків усіх уперше діагностованих ракових пухлин виявляють у осіб віком ≥ 55 років. Аналогічно з віком зростає й поширеність ЦД. Похилий вік асоціюється з підвищеним ризиком ІР, зниженням секреції інсуліну та появою порушень толерантності до глюкози. Крім того, з віком наростає вміст вільних радикалів, які порушують функцію мітохондрій.

◎ Прозапальні цитокіни

Потужною ланкою зв'язку між ЦД та раком виступає хронічне запалення, котре стимулює ріст і метастазування пухлинних клітин, водночас порушуючи функцію природних кілерів і макрофагів. До цих процесів можуть бути залучені вільні жирні кислоти, інтерлейкін-6, інгібітор активатора плазміногена-1, адипонектин, лептин, фактор некрозу пухлин-α. Інтерлейкін-6 активує ядерний фактор κB та підвищує рівень цикліну D1, таким чином призводячи до неопластичної трансформації клітин.

◎ Кінцеві продукти глікування (КПГ)

Реактивні карбонільні сполуки (РКС) являють собою нестабільні карбонільні речовини передусім альдегідної природи, які утворюються внаслідок окисних і неокисних реакцій вуглеводів і ліпідів. РКС здатні реагувати з вільними тіоловими групами й аміногрупами, спричиняючи фізико-хімічну модифікацію біомолекул. Залежно від субстрату походження РКС можуть являти собою КПГ (якщо походять з вуглеводів) або кінцеві продукти ліпооксидзації (якщо походять з ліпідів). Підвищена доступність глюкози та ліпідів у разі ЦД підвищує так званий карбонільний стрес, а тривала гіперглікемія пришвидшує утворення КПГ. Зв'язування КПГ зі своїми рецепторами призводить до утворення активних форм кисню, посилення запалення та проліферації клітин, які є передумовами розвитку новоутворень, тому це зв'язування є потенційною мішенню майбутніх протипухлинних препаратів.

◎ Інше

Основні ланки зв'язку між ЦД та раком перелічені вище; іншими чинниками можуть виступати генетичні фактори (насамперед мутації генів, які кодують складники сигнальних шляхів інсуліну й інсуліноподібних факторів росту), дисліпідемія, вплив гормонів, передусім статевих, і застосування протидіабетичних препаратів (інсуліну та його аналогів). На противагу цьому здоровий спосіб життя може зменшувати поширеність ЦД та раку.

НАПРЯМИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

І ЦД, і новоутворення стають дедалі поширенішими в усьому світі. Отримані в дослідженнях результати виявили зв'язок між наявністю діабету та канцерогенезом. Запропоновано кілька гіпотез на пояснення цього зв'язку, однак точний його механізм досі невідомий, імовірно, він є складним і багатограним. Це зумовлює потребу в подальших

клінічних і популяційних дослідженнях та їх метааналізах, покликаних виявити, чи зв'язок між ЦД і раком справді існує та які чинники на нього впливають. Отримані результати допоможуть у формуванні стратегій первинної профілактики, раннього виявлення й ефективного лікування. Для покращення лікувально-профілактичних заходів щодо ЦД та раку також доцільним є створення національних програм і баз даних пацієнтів.

В осіб з ожирінням і ЦД до розвитку та прогресування раку призводять гіперінсулінемія, гіперглікемія, дисліпідемія, підвищення рівнів адипокінів і цитокінів. Як іще один чинник зв'язку між діабетом і раком потрібно також дослідити роль мікробіоти кишківника.

Деякі протидіабетичні препарати можуть підвищувати ризик розвитку та прогресування раку, а інші – знижувати. З іншого боку, деякі протиракові засоби здатні індукувати гіперглікемію, гіперінсулінемію та ЦД. Вивчення цих ефектів фармакотерапії може мати сприятливий вплив на боротьбу людства з ЦД та раком.

ВИСНОВКИ

Поширеність ЦД та раку в усьому світі зростає, що підтверджують епідеміологічні дослідження. Зв'язок між цими хворобами є складним, але його наявність була продемонстрована в багатьох дослідженнях. Також з'ясувалося, що швидке наростання захворюваності на діабет і рак є наслідком змін способу життя, тому здоровий спосіб життя здатен знизити ризик розвитку цих хвороб.

Важливим полем для подальших досліджень є протипухлинні та канцерогенні ефекти деяких протидіабетичних препаратів, вивчення котрих може мати ключове значення в медицині майбутнього.

І ЦД, і раку притаманна значна гетерогенність, що ускладнює проведення клінічних досліджень. Також у створенні дизайну цих досліджень важливо точно визначити цілі та критерії включення, а це досить складно.

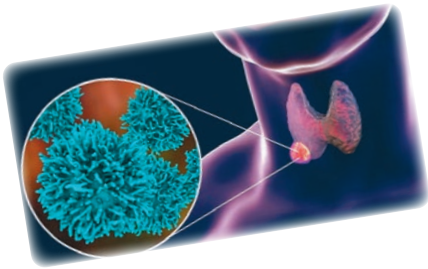
Оскільки ЦД є чинником ризику раку, рутинні обстеження осіб з діабетом мають передбачати скринінг щодо новоутворень. Проте різні дослідження нерідко отримують суперечливі результати, що викликає нові питання, на які немає відповіді. Дотепер невідомі механізми зв'язку між ЦД 1-го та 2-го типів, особливості асоціації конкретного типу діабету з конкретним видом раку, а також шляхи зниження ризику раку в осіб із ЦД. Ці питання потребують подальшого вивчення.

Література

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

Б.Б. Гуда, М.В. Остафійчук, І.І. Комісаренко, А.В. Тимків, І.В. Гамезардашвілі,
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

РАДІОЙОДРЕЗИСТЕНТНІ МЕТАСТАЗИ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ КАРЦИНОМ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: ПАТОГЕНЕЗ, ЧАСТОТА, ЛІКУВАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ



Лікування пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози (ЩЗ) складається переважно з тиреоїдектомії, видалення уражених метастазами лімфатичних вузлів, радіойодтерапії (РЙТ) і гормонального пригнічення тиреотропного гормону шляхом приймання препаратів гормонів ЩЗ. Зазначимо, що для останнього препаратом вибору є Еутирокс – єдиний в Україні левотироксин, який відповідає найжорсткішим специфікаційним вимогам щодо вмісту левотироксину в кожній таблетці [1], завдяки чому гарантується точність дозування, що є вкрай важливим при лікуванні хворих, зважаючи на необхідність позитивного приймання препарату після тотального видалення ЩЗ.

Крім того, Еутирокс містить лимонну кислоту, желатин та маніт, які дають змогу зберігати стабільність гормону впродовж 3 років [2].

РЙТ є основою лікування пацієнтів з диференційованим раком ЩЗ після тиреоїдектомії й охоплює: 1) абляційне (знищення залишків ЩЗ для спрощення подальшого спостереження та реалізації прогностичної цінності визначення рівня тиреоглобуліну); 2) ад'ювантне (знищення мікроскопічних субстратів хвороби для зменшення ризику рецидивів і покращення виживання пацієнтів без захворювання); 3) терапевтичне (в разі макроскопічних уражень); 4) діагностичне (за допомогою сканування всього тіла для виявлення локорегіонарних чи віддалених вогнищ пухлини) [3].

Проте певна частка пацієнтів (близько 15%) з рецидивною карциномою мають метастази, які не концентрують радіоактивний йод, що призводить до клінічних проблем і поганого прогнозу для пацієнтів [4]. Хоча 5-річне виживання хворих з метастазами диференційованих карцином ЩЗ становить понад 90%, за зниження чи відсутності поглинання йоду клітинами метастазів на початку РЙТ або поступово під час лікування термін виживання хворих істотно знижується (до 50-60%) при підвищеній частоті рецидивів [5, 6]. Для хворих

з віддаленими радіойодрезистентними метастазами 10-річне виживання становить лише 10% з очікуваною тривалістю життя 3-5 років [7].

З метою розроблення методів подолання радіойодрезистентності та відновлення чутливості пухлинних клітин до радіойоду з'ясовують молекулярні механізми, що задіяні в її формуванні [8]. Відомо, що активна концентрація йоду в клітинах ЩЗ залежить від функціонування симпортера натрію/йодиду (NIS) – білкового комплексу в базолатеральній плазматичній мембрані епітеліальних клітин ЩЗ, який транспортує йод усередину клітини [9]. Ця особлива здатність поглинати й організовувати йод притаманна як нормальним, так і пухлинним клітинам ЩЗ (останнім меншою мірою). Для успішної РЙТ, тобто для накопичення тієї кількості радіойоду, яка потрібна для того, щоб він ставав пухлиноцидним і його β -випромінювання ефективно руйнувало пухлинні клітини внаслідок активації апоптозу та пошкодження ДНК, необхідні достатня експресія, точна локалізація й активна функція NIS. Зменшення кількості йоду в клітинах відбувається переважно через втрату експресії чи функції NIS [10].

Основними чинниками, що можуть впливати на зниження функціонування NIS, є: генні мутації [11-13], дефекти транспортування радіюду в клітини ЩЗ [14], порушення механізмів впливу тиреотропного гормону [15], окисно-відновний дисбаланс [16], порушення енергетичного метаболізму [17] та дисфункція імунної системи [18].

У хворих з диференційованим раком ЩЗ можливе формування як первинної, так і вторинної (індукованої) радіюдодрезистентності. Первинна пов'язана з виживанням переважно низькодиференційованих клітин із властивою їм низькою авідністю до йоду [19]. Вторинна виникає внаслідок численних курсів РЙТ, використання необґрунтовано низької активності радіюду, розвитку ефектів глушіння при проведенні діагностичних сканувань, а також раннього використання променевої терапії на післяопераційному етапі [19].

У науковій літературі та практичних рекомендаціях ідентифікація пацієнтів з радіюдодрезистентним раком ЩЗ видається складною через відсутність консенсусу щодо його визначення. Більшість публікацій розглядають такі критерії: 1) відсутність будь-якого захоплення радіюду в усіх ураженнях під час першого сканування всього тіла; 2) втрата поглинання радіюду після успішних курсів лікування; 3) наявність гетерогенного поглинання, тобто існування авідних і неавідних до радіюду метастазів; 4) прогресування метастатичного захворювання впродовж 6-12 місяців після останнього лікування радіюдом, незважаючи на поглинання йоду при скануванні після терапії; 5) застосування без успіху максимальної рекомендованої активності радіюду (22,2 ГБк / 600 мКи) [21]. Передбачити виникнення радіюдодрезистентних метастазів до проведення операції та РЙТ складно. Були зроблені певні спроби на цьому шляху, але реальні результати незначні з огляду на їх можливе значення в клінічній практиці.

Встановлено, що метастазування диференційованих карцином ЩЗ починається з утворення метастазів у центральних лімфатичних вузлах шиї та що близько 80% пацієнтів з первинними характеристиками карцином N0 можуть мати мікрометастази цієї локалізації [23]. Це зумовлює пошуки прогностичних чинників ризику метастазування карцином до лімфовузлів центрального відділу шиї. Інформація про наявність «прихованих» метастатичних лімфовузлів центрального компартменту шиї є важливою для стратифікації ризику латеральних метастазів, віддалених метастазів, а також рецидивів, але зв'язок їх з іншими чинниками ризику залишається все ще неясним [23]. Окрім того, досі незрозуміло, як точно оцінити наявність метастазів у лімфовузлах центрального компартменту перед

операцією, що важливо для складання плану хірургічного втручання, особливо обсягу лімфатичної дисекції [24].

Особливо важливим це є в разі втрати метастазами авідності до йоду, бо існування радіюдодрезистентних метастазів, що виявляють уже після видалення карциноми при проведенні радіюдоабляції з наступним скануванням тіла хворого, впливає на ефективність РЙТ. Передбачити до лікування (хірургічного та РЙТ) наявність «прихованих» метастатичних лімфовузлів (особливо в центральному компартменті лімфовідтоку шиї, які в повному обсязі неможливо виявити при проведенні ультразвукового дослідження), за результатами досліджень пухлин категорії N0, неможливо, як і прогнозувати розвиток їх радіюдодрефрактерності.

Проводячи дослідження щодо реєстрації кількості видалених метастатичних лімфовузлів різної локалізації, ми встановили, що частка лімфовузлів, уражених метастазами, була однаково високою за карцином категорії N1a та N1ab (тобто переважно в лімфовузлах центрального відсіку шиї хворих). При цьому частка лімфовузлів, уражених радіюдодрезистентними метастазами (серед усіх видалених метастатичних лімфовузлів) істотно вища саме за карцином категорії N1a (рис.).

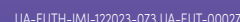
Результати проведених нами досліджень указують на відсутність чітких і специфічних прогностичних доопераційних чинників виникнення саме радіюдодрезистентних метастазів, за винятком хіба що розміру карциноми та наявності хронічного аутоімунного тиреоїдиту в ЩЗ, які можна певною мірою оцінити за даними доопераційного ультразвукового дослідження (табл.).

У зв'язку з цим реалістичним і логічним видається шлях профілактично-терапевтичного видалення лімфовузлів центрального компартменту шиї одночасно з проведенням тотальної тиреоїдектомії з метою запобігання рецидивам і формуванню прогресивної метастатичної хвороби [25]. Такий підхід підтримує значна кількість дослідників, зазначаючи, що одними з найважливіших умов проведення лімфодисекції є досвід хірурга й адекватне ставлення до рекомендацій і настанов компетентних фахових асоціацій.

Після того як метастази діагностовано як рефрактерні до радіюду, поточні протоколи рекомендують уникати подальшого його застосування [26]. Терапія рецидивів і метастазів дедиференційованого радіюдодрезистентного раку ЩЗ складна. Лікування включає місцеві втручання (хірургічне, абляційне лазерне лікування, зовнішнє променеве опромінення, стереотаксичну радіохірургію, радіочастотну термічну абляцію, трансартеріальну хіміо-емболізацію), терапію таргетними препаратами

оригінальний препарат^{4,5}

- Удосконалена формула^{*1,2,3}
- Відповідає жорстким^{**} специфікаційним вимогам^{1,2,3}
- Широка лінійка з 6 дозувань⁴



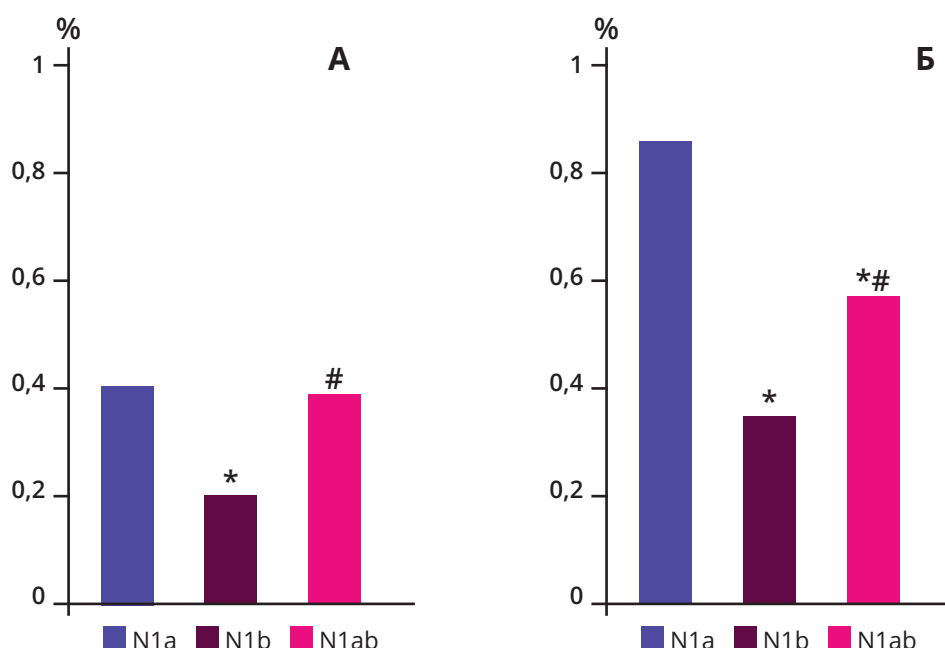


Рис. А – відсоток лімфовузлів, уражених метастазами папілярної карциноми (до всіх видалених);
Б – частка радіорезистентних метастазів серед усіх метастатичних лімфовузлів залежно від їх локалізації
 Примітки. * $p < 0,05$ відносно карцином категорії N1a; # $p < 0,05$ відносно карцином категорії N1b.

чи радіонуклідну терапію з використанням аналогів соматостатину [26, 27]. Для прийняття рішення про хірургічний доступ потрібні докази структурного, а не біохімічного рецидиву.

Зважаючи на успіх РИТ як цільової й ефективної терапії для більшості хворих з диференційованим раком ЩЗ, є великий інтерес і сподівання щодо можливості підвищення чи відновлення авідності метастазів до радіюду. З огляду на знання молекулярної патології проводять спроби повторно диференціювати клітини раку ЩЗ для відновлення експресії NIS і, як наслідок, радіюодавідності, націлюючись, зокрема, на центральні медіатори сигнальних онкологічних шляхів (таргетна терапія) [27-29].

Водночас наразі застосування мультикіназних чи селективних інгібіторів тирозинкіназ може лише стабілізувати, але не вилікувати пухлинний процес, про що свідчить той факт, що в багатьох пацієнтів згодом хвороба прогресує, а до препаратів, які за своєю природою не є пухлиноцидними, виникає резистентність. Зазначають, що жодне специфічне лікування ще не змогло забезпечити повну позитивну відповідь і жодна цільова терапія ще не продемонструвала покращення загального виживання в будь-якій когорті чи підгрупі пацієнтів, які отримували лікування таргетними препаратами в будь-якому з відомих на сьогодні досліджень [як-от 30, 31]. Значна різноманітність генетичних і метаболічних порушень,

ТАБЛИЦЯ. Вік хворих, розмір карцином ($M \pm m$), кількість і відсоток хворих з папілярними карциномами ЩЗ з різними характеристиками

Показники	Хворі з папілярними карциномами		
	без метастазів, n=254	з чутливими до радіюду метастазами, n=25	з резистентними до радіюду метастазами, n=67
Вік хворих	50,5 $\pm$ 0,80	43,2 $\pm$ 2,71*	44,3 $\pm$ 1,84*
Розмір карцином	13,9 $\pm$ 0,59	16,2 $\pm$ 2,21	21,7 $\pm$ 1,59*#
Неінвазійні карциноми	79 (31,1%)	3 (12,0%)*	7 (10,4%)*
Інвазія в капсулу	175 (68,9%)	22 (88,0%)*	60 (89,6%)*
Інтра tireoїдна інвазія	129 (50,8%)	15 (60,0%)	47 (67,0)*
Екстра tireoїдна інвазія	31 (12,2%)	5 (20,0%)	15 (22,4%)*
Мультифокальність	65 (25,6%)	7 (28,0%)	20 (29,9%)
З аутоімунним tireoїдитом	113 (44,5%)	8 (32,0%)	3 (4,5)*#

Примітки. * $p < 0,05$ порівняно з даними для пацієнтів з карциномами без метастазів; # $p < 0,05$ порівняно з даними для пацієнтів з чутливими до радіюду метастазами.

що спричиняють радіоїодрефрактерність [32], неабияк ускладнює реалізацію потенційних терапевтичних стратегій. Цей висновок підтверджено результатами досліджень, які свідчать, що генетичні аномалії в первинній пухлині та метастатичних ділянках можуть бути гетерогенними з появою в метастазах нових мутацій, які не притаманні первинній пухлині [33].

Отже, на сьогодні тактика одночасного виконання тотальної тиреоїдектомії та лімфодисекції

центрального компартменту лімфовідтоку шиї є корисною не лише з погляду видалення «прихованих» уражених лімфовузлів, але й для запобігання розвитку їх радіоїодрезистентності. Підтримуючи цю хірургічну тактику, ми у своїх дослідженнях показали, що за проведення центральної лімфодисекції частота повторних операцій у 13,9 раза (19,4 та 1,3% відповідно), а їх кількість – у 47 разів (143 та 3) менші порівняно з такими в разі виконання лише тиреоїдектомії [34].

UA-EUTH-PUB-112024-089

Література

- Gottwald-Hostalek U., Uhl W., Wolna P., Kahaly G.J. New levothyroxine formulation meeting 95-105% specification over the whole shelf-life: results from two pharmacokinetic trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 2017 Feb; 33 (2): 169-174.
- Опис винаходу до патенту № 115247 на твердий фармацевтичний препарат, що містить левотироксин натрію; власник – компанія Merck KGaA [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://base.uipv.org/searchinv/search.php?action=viewdetails&IdClaim=239759&chapter=description>.
- Pacini F., Fuhrer D., Elisei R., Handkiewicz-Junak D., Leboulloux S., et al. 2022 ETA consensus statement: what are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur. Thyroid J.* 2022; 11 (1): e210046. doi: 10.1530/ETJ.21-0046.
- Faugeras L., Pirson A.S., Donckier J., Michel L., Lemaire J., Vandervorst S., D'Hondt L. Refractory thyroid carcinoma: which systemic treatment to use? *Ther. Adv. Med. Oncol.* 2018; 10: 1758834017752853. doi: 10.1177/1758834017752853.
- Laetitia G., Sven S., Fabrice J. Combinatorial therapies in thyroid cancer: an overview of preclinical and clinical progresses. *Cells.* 2020; 9 (4): 830. doi: 10.3390/cells9040830.
- Tumino D., Frasca F., Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017; 8: 312. doi: 10.3389/fendo.2017.00312.
- Mu Z.Z., Zhang X., Lin Y.S. Identification of radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Chonnam. Med. J.* 2019; 55 (3): 127-135. doi: 10.4068/cmj.2019.55.3.127.
- Silaghi H., Lozovanu V., Georgescu C.E., Pop C., Nasui B.A., Cătoi A.F., Silaghi C.A. State of the art in the current management and future directions of targeted therapy for differentiated thyroid cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (7): 3470. doi: 10.3390/ijms23073470.
- Yavuz S., Puckett Y. Iodine-131 uptake study [Updated 2023 Oct 29]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559283>.
- Zhang L., Li Z., Zhang M., Zou H., Bai Y., Liu Y., et al. Advances in the molecular mechanism and targeted therapy of radioactive-iodine refractory differentiated thyroid cancer. *Med. Oncol.* 2023; 40 (9): 258. doi: 10.1007/s12032-023-02098-3.
- Liu J., Liu R., Shen X., Zhu G., Li B., Xing M. The genetic duet of BRAF V600E and TERT promoter mutations robustly predicts loss of radioiodine avidity in recurrent papillary thyroid cancer. *J. Nucl. Med.* 2020; 61 (2): 177-182. doi: 10.2967/jnumed.119.227652.
- Anekpuritanang T., Uataya M., Claimon A., Laokulrath N., Pongsapich W., Pithuksurachai P. The association between radioiodine refractory in papillary thyroid carcinoma, sodium/iodide symporter expression, and BRAFV600E mutation. *Oncotargets Ther.* 2021; 14: 3959-3969. doi: 10.2147/OTT.S308910.
- Oh J.M., Ahn B.-C. Molecular mechanisms of radioactive iodine refractoriness in differentiated thyroid cancer: impaired sodium iodide symporter (NIS) expression owing to altered signaling pathway activity and intracellular localization of NIS. *Theranostics.* 2021; 11 (13): 6251-6277. doi: 10.7150/thno.57689.
- Smith V.E., Read M.L., Turnell A.S., Watkins R.J., Watkinson J.C., Lewy G.D., Fong J.C., et al. A novel mechanism of sodium iodide symporter repression in differentiated thyroid cancer. *J. Cell Sci.* 2009; 122 (Pt. 18): 3393-3402. doi: 10.1242/jcs.045427.
- Samimi H., Haghpanah V. Molecular evidence reveals thyrotropin intervention enhances the risk of developing radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Cell Int.* 2022; 22: 61. doi: 10.1186/s12935-022-02484-3.
- Cazarin J., Dupuy C., Pires de Carvalho D. Redox homeostasis in thyroid cancer: implications in Na⁺/I⁻ symporter (NIS) regulation. *Int. J. Mol. Sci.* 2022; 23 (11): 6129. doi: 10.3390/ijms23116129.
- Ha L.N., Irvani A., Nhung N.T., Hanh N.T.M., Hutomo F., Son M.H. Relationship between clinicopathologic factors and FDG avidity in radioiodine-negative recurrent or metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Imaging.* 2021; 21 (1): 8. doi: 10.1186/s40644-020-00378-z.
- Shi Z.Y., Zhang S.X., Li C.H., Fan D., Xue Y., Cheng Z.H., et al. Differential distribution and prognostic value of CD4⁺ T cell subsets before and after radioactive iodine therapy in differentiated thyroid cancer with varied curative outcomes. *Front. Immunol.* 2022; 13: 966550. doi: 10.3389/fimmu.2022.966550.
- Robbins R.J., Wan Q., Grewal R.K., Reibke R., Gonen M., Strauss H.W., et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91 (2): 498-505. doi: 10.1210/jc.2005-1534.
- Zelinskaya A., Kvachenyuk A., Kulichenko G., Moroz V. Cytological characteristics of postoperative metastases of papillary thyroid cancer during the development of secondary radioiodine refractoriness. *Eureca: Life Science.* 2020; 1: 3-10. doi: 10.21303/2504-5695.2020.001117.
- Aashiq M., Silverman D.A., Na'ara S., Takahashi H., Amit M. Radioiodine-refractory thyroid cancer: molecular basis of redifferentiation therapies, management, and novel therapies. *Cancers (Basel).* 2019; 11 (9): 1382. doi: 10.3390/cancers11091382.
- Cracchiolo J.R., Wong R.J. Management of the lateral neck in well differentiated thyroid cancer. *Eur. J. Surg. Oncol. J. Eur. Soc. Surg. Oncol. Br. Assoc. Surg. Oncol.* 2018; 44 (3): 332-337. doi: 10.1016/j.ejso.2017.06.004.
- Lei J., Zhong J., Jiang K., Li Z., Gong R., Zhu J. Skip lateral lymph node metastasis leaping over the central neck compartment in papillary thyroid carcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8 (16): 27022-27033. doi: 10.18632/oncotarget.15388.
- Sorrenti S., Carbotto G., Di Matteo F.M., Catania A., Pironi D., Tartaglia F., et al. Evaluation of clinicopathological and molecular parameters on disease recurrence of papillary thyroid cancer patient: a retrospective observational study. *Cancers.* 2020; 12 (12): 3637. doi: 10.3390/cancers12123637.
- Medas F., Canu G.L., Cappellacci F., Boi F., Lai M.L., Erdas E., et al. Predictive factors of lymph node metastasis in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid: retrospective analysis on 293 cases. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2020; 11: 551. doi: 10.3389/fendo.2020.00551.
- Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E., et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2015; 26: 1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
- Nervo A., Retta F., Ragni A., Piovesan A., Gallo M., Arvat E. Management of progressive radioiodine-refractory thyroid carcinoma: current perspective. *Cancer Manag. Res.* 2022; 14: 3047-3062. doi: 10.2147/CMAR.S340967.
- Hamidi S., Hofmann M.C., Iyer P.C., Cabanillas M.E., Hu M.I., Busaidy N.L., Dadu R. Review article: new treatments for advanced differentiated thyroid cancers and potential mechanisms of drug resistance. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2023; 14: 1176731. doi: 10.3389/fendo.2023.1176731.
- Van Nostrand D., Veytsman I., Kulkarni K., Heimlich L., Burman K.D. Redifferentiation of differentiated thyroid cancer: clinical insights from a narrative review of literature. *Thyroid.* 2023; 33 (6): 674-681. doi: 10.1089/thy.2022.0632.
- Liu Y., Wang J., Hu X., Pan Z., Xu T., Xu J., et al. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: resistance and overcoming strategy. *Drug Resist. Updat.* 2023; 68: 100939. doi: 10.1016/j.drug.2023.100939.
- Fallah P., Ferrari S.M., Galdiero M.R., Varricchi G., Elia G., et al. Molecular targets of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2022; 79: 180-196. doi: 10.1016/j.semcancer.2020.11.013.
- Leandro-García L.J., Landa I. Mechanistic insights of thyroid cancer progression. *Endocrinology.* 2023; 164 (9): bqad118. doi: 10.1210/endo/bqad118.
- Gomes-Lima C.J., Shobab L., Wu D., Ylli D., Bikas A., McCoy M., et al. Do molecular profiles of primary versus metastatic radioiodine refractory differentiated thyroid cancer differ? *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021; 12: 623182. doi: 10.3389/fendo.2021.623182.
- Гуда Б.Б., Остафійчук М.В. Приховані радіоїодчутливі та радіоїодрезистентні метастази папілярної карциноми щитоподібної залози: клінічні аспекти. *Проблеми ендокринної патології.* 2024; 2: 20-30. doi: 10.21856/fj-PEP.2024.3.03.

МОЖЛИВОСТІ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНОЇ СТЕАТОТИЧНОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ: ПОГЛЯД КРІЗЬ ПРИЗМУ ФАРНЕЗОЇДНОГО X-РЕЦЕПТОРА

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Стеатотична хвороба печінки (СХП), зокрема метаболічно-асоційована (МАСХП), набула масштабів епідемії в усьому світі [23]. За статистичними прогнозами, поширеність МАСХП у дорослій популяції продовжуватиме прогресивно зростати й у 2040 р. перевищить 55% [23]. Епідеміологічний тягар МАСХП, асоційований з гіперглікемією натще, становить 213,48 року життя, скорегованих на непрацездатність (DALYs), і 10,02 тис. смертей щорічно; порівняно з 1990 р. ці показники зросли у 2,96 та 3,32 раза відповідно [22].

Переконливі докази, отримані в метааналізі 33 досліджень (n=501 022), вказують на те, що МАСХП незалежно від наявності ожиріння й інших метаболічних факторів ризику асоційована, відповідно, з 2,2- та 3,4-разовим зростанням ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (дані 26 досліджень, 95% довірчий інтервал 1,93-2,48) і прогресивного фіброзу печінки (дані 5 досліджень, 95% довірчий інтервал 2,29-5,11) [12]. Цей ризик збільшується зі зростанням ступеня тяжкості МАСХП, тому пацієнти з тяжкими стадіями фіброзу печінки мають більший ризик розвитку ЦД 2-го типу [12].

Останніми роками виникнення СХП, МАСХП пов'язують з порушенням регуляторного впливу жовчних кислот (ЖК) й інгібуванням активності одного з їхніх рецепторів – фарнезоїдного X-рецептора (FXR) [7, 19]. У цьому огляді наведено сучасні дані, які доводять можливість немедикаментозної корекції МАСХП і вірогідні доступні способи агоністичного впливу на активацію FXR.

ПАТОГЕНЕЗ МАСХП: РОЛЬ FXR

ЖК відіграють важливу роль у гомеостазі холестерину, обміну ліпідів, абсорбції жирів і жиророзчинних вітамінів. Доведено, що порушення гомеостазу ЖК є важливим прогностичним фактором МАСХП, а прогресування МАСХП до гепатоцелюлярної карциноми прискорюється внаслідок декон'югації кишкових ЖК та впливу на гепатоцити токсичніших ЖК [8].

Будучи основними метаболітами холестерину, ЖК синтезуються в печінці й надзвичайно важливі для багатьох фізіологічних процесів: перетравлення, всмоктування та транспортування жиророзчинних поживних речовин. Первинні ЖК переважно виробляються в гепатоцитах з холестерину за участю субодиниць цитохрому P450 (CYP) [1, 21]. На тлі МАСХП гомеостаз ЖК зазнає значних змін: порушуються процеси регуляції їх синтезу, поглинання й екскреції, котрі контролюють декілька спеціальних ядерних і поверхневих рецепторів і транспортерів, які за допомогою сигнальних каскадів реалізують різноманітні клінічні ефекти ЖК. Перелік найважливіших ядерних рецепторів ЖК очолює FXR, генетична структура якого кодується двома частинами: FXR α та FXR β , причому останній є нефункціональним аналогом структурного гена, тому він нездатний кодувати білок і його роль поки остаточно не з'ясована [4, 21]. Ген FXR α , своєю чергою, має чотири ізоформи: FXR α 1 і FXR α 2 експресуються в клубовій кишці та надниркових залозах, а FXR α 3 і FXR α 4 – у клубовій кишці та нирках [4, 21]; найбільший рівень експресії FXR зафіксовано в гепатоцитах і тонкій кишці, але також підтверджено його експресію в інших позапечінкових органах – серці, білій жировій тканині, легенях, судинах, головному мозку, молочних залозах [1, 25]. Нині добре вивчена функція FXR у межах осі кишківник – печінка, зокрема його роль у синтезі та транспорті ЖК, а також окисленні жирів та їх синтезі *de novo*, в яких велике значення відводиться таким білком,

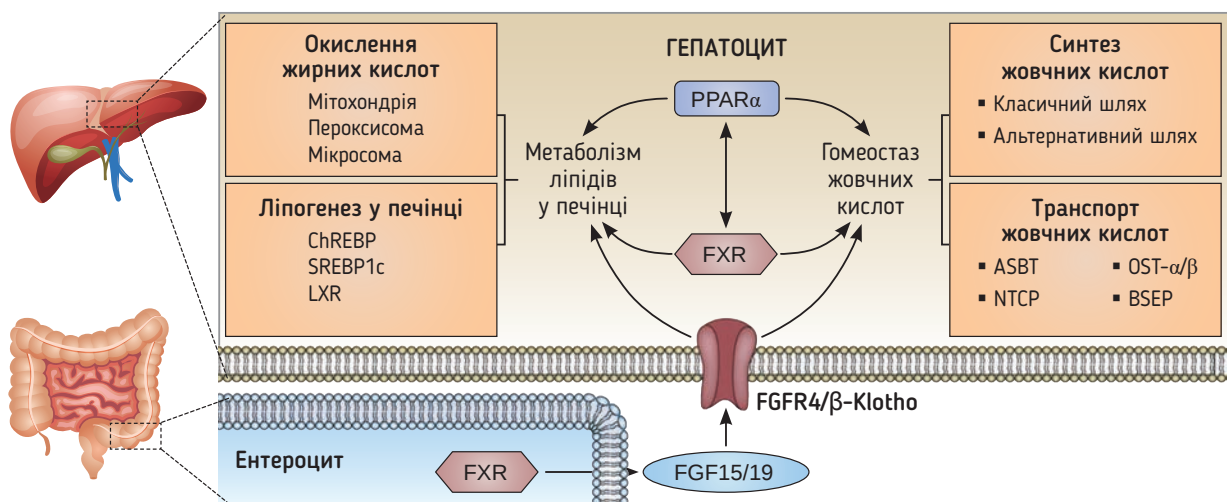


Рис. 1. Вплив FXR на метаболізм жирів і ЖК [25]

*Примітки. ASBT – апікальний натрієзалежний транспортер ЖК; BSEP – експортувальна помпа ЖК; ChREBP – вуз-
леводореагувальний елементозв'язувальний білок; FGF – фактор росту фібробластів; LXR – печінковий рецептор X;
NTCP – Na⁺-таурохолат котранспортувальний поліпептид; OST-α/β – транспортер органічних розчинних речовин-α та -β;
PPARα – рецептор, що активується проліфератором пероксисом; SREBP1c – білок, що зв'язує стеролорегульовальні елементи.*

як короткий гетеродимерний партнер (SHP) та фактор росту фібробластів (FGF) (рис. 1).

FXR впливає на обмін ЖК на двох рівнях: стимулюючи утворення ЖК в печінці й уповільнюючи активність ентерогепатичної циркуляції. Синтез первинних ЖК контролюється через печінковий шлях FXR – SHP та кишковий шлях FXR – FGF15/19, обидва з яких пригнічують експресію CYP7A1 і CYP8B1 у класичному каскаді ЖК [4, 21, 25]. FXR контролює ентерогепатичну циркуляцію ЖК через вплив на активність білків – переносників ЖК в кишківнику: ASBT, OST-α/β, NTCP та BSEP [25]. Головною функцією ASBT є реабсорбція ЖК в термінальному відділі клубової кишки, OST-α/β сприяє резорбції ЖК у верхніх відділах кишківника та захищає кишківник від пошкоджень, спричинених накопиченням ЖК, NTCP сприяє реабсорбції ЖК в портальній системі, полегшуючи захоплення ЖК гепатоцитами. BSEP являє собою білок, який обмежує швидкість експортування ЖК з гепатоциту в жовчні каналці [4, 21, 25].

FXR регулює ліпідний обмін завдяки впливу на ChREBP, SREBP1c, LXR. Печінкові ізоформи FXR, з одного боку, здатні зменшувати синтез ліпідів *de novo* через активацію шляху FXR – SHP – SREBP1c, з іншого боку, зумовлюють пригнічення експресії LXR і зменшення експресії ліпогенних генів [4, 21, 25]. На противагу цьому кишковий пул FXR здатний знижувати печінковий ліпогенез, індукуючи вироблення FGF15/19 і знижуючи таким чином експресію SREBP1c, пригнічуючи всмоктування ліпідів у кишківнику [25].

Крім печінки, FXR експресується в тканинах тонкої кишки, нирок, серцево-судинної системи та головного мозку, жировій тканині, підшлунковій залозі, завдяки чому FXR вважають «ключовим метаболічним регулятором системного гомеостазу

енергії» [6]. У фізіологічних умовах активація FXR у підшлунковій залозі супроводжується інгібуванням глюкозостимульованої секреції інсуліну та зниженням ліпотоксичності. Зазначені властивості відіграють важливу роль у патогенезі та прогресуванні MACХП: на тлі стеатозу печінки знижується активність FXR, зменшується його гальмувальний вплив на секрецію інсуліну, що призводить до розвитку інсулінорезистентності (IP) та ЦД (рис. 2); безпосередня взаємодія FXR з ChREBP допомагає підтримувати баланс глюкози завдяки зниженню гліколізу та стимуляції накопичення глікогену після їди [7].

Фактично FXR являє собою сигнальний шлях, який з'єднує печінку, тонку кишку, жирову тканину та підшлункову залозу; FXR відіграє важливу роль у координації гомеостазу ЖК, ентерогепатичній циркуляції, обміні ліпідів, адже FXR не тільки регулює експресію генів, які відповідають за синтез ЖК та ліпідів *de novo*, а й контролює циркуляцію ЖК, впливаючи на специфічні білки-транспортери. Зниження експресії FXR зафіксовано при різноманітній гепатологічній патології: CXП, фіброзі та цирозі печінки, гепатоцелюлярній карциномі, медикаментозно-індукованому ураженні печінки [6].

НАСТАНОВА EASL/EASD/EASO (2024): ЗОСЕРЕДЖУЄМОСЯ НА НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОМУ ЛІКУВАННІ

Провідними модифікованими факторами ризику MACХП визнано малорухливий спосіб життя, переїдання, куріння, вживання алкоголю, надлишкова маса тіла / ожиріння, гіперглікемія натще [19]. Доведено, що MACХП посилює явища IP, як периферичної, так і внутрішньопечінкової,

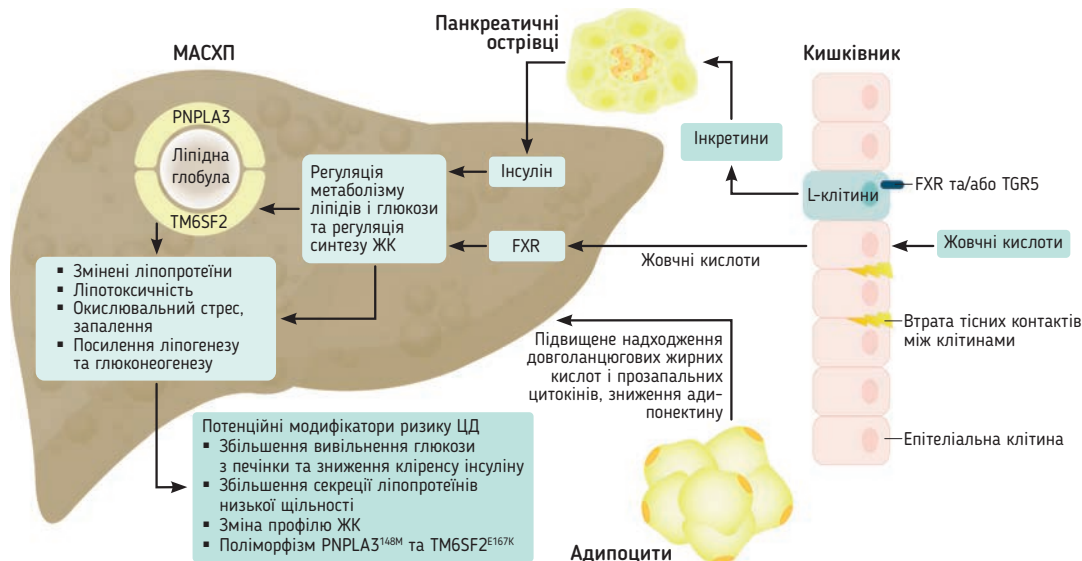


Рис. 2. Роль FXR, ліпідів і ЖК у розвитку МАСХП [19]

збільшує схильність до розвитку атерогенної дисліпідемії та спричиняє вивільнення системних прозапальних цитокінів і гепатокінів [19]. Саме тому наріжним каменем лікування МАСХП є рекомендації щодо корекції способу життя, котрі стосуються нормалізації дієти та заохочення до збільшення фізичної активності (рис. 3).

ІР, ключова патофізіологічна характеристика МАСХП, може бути ефективно зменшена за допомогою дієтичних утручань. Середземноморська дієта, багата на цільнозернові продукти, фрукти, овочі, бобові та корисні жири, продемонструвала багатонадійні результати в покращенні чутливості до інсуліну. Деякі компоненти середземноморської дієти, як-от мононенасичені жири та поліфеноли,

мають протизапальну й антиоксидантну дію, тим самим зменшують стеатоз печінки та запалення.

На додаток до модифікації дієти фізичні вправи, особливо вправи з опором, відіграють вирішальну роль у підвищенні метаболічної гнучкості (рис. 3). Вправи з опором сприяють використанню ЖК як джерела енергії. Вони покращують поглинання глюкози м'язами та накопичення глікогену, зменшуючи таким чином навантаження на печінку, пов'язане з поглинанням надлишку глюкози в крові. Вправи з опором стимулюють синтез м'язового білка, сприяючи покращенню співвідношення м'язів до жиру та загальному метаболічному здоров'ю. Поєднання середземноморської дієти та силових

Малорухливий спосіб життя

Обмежте сидіння до <8 год/добу з метою зменшення ризику розвитку МАСХП
Що 30 хвилин *переривайте* тривалі періоди сидіння / малорухливої поведінки вставанням та/або активними діями

Фізична активність і фізичні вправи

150-240 хв/тиж *аеробних вправ* помірної інтенсивності (ходьба, їзда на велосипеді). Щонайменше 135 хв/тиж здатні зменшити стеатоз печінки
На додаток до аеробних вправ 2-3 заняття на тиждень – *вправи на опір / м'язові тренування* 500-1000 MET-хв/тиж фізичної активності дають змогу знизити ризик МАСХП на 40%

Щоденна ходьба

8000-10 000 кроків на добу
Додавання 2500 кроків на добу асоціюється зі зменшенням ризику розвитку МАСХП на 47% і зменшенням ризику прогресування захворювання печінки на 44%

Сон

Постійний, тривалістю 7-8 годин
Лягати спати до 22:00
Скоротити денний сон до <30 хвилин



Здоровий раціон
Зумовлене дієтою зниження маси тіла (≥7-10% маси тіла) завдяки дотриманню гіпокалорійної дієти (*дефіцит 500-1000 ккал*) сприяє зменшенню стеатозу печінки, метаболічно-асоційованого стеатогепатиту, фіброзу печінки

Покращення якості раціону харчування за допомогою дотримання *здорової дієти* (середземноморська дієта) *Середземноморська дієта* зменшує стеатоз печінки й ІР

Кава
Вживання ≥3 чашок кави на добу (без цукру) може знизити ризик розвитку МАСХП і фіброзу печінки

Куріння й алкоголь
Відмова від куріння
Абстиненція від алкоголю
Особі без значного фіброзу (<F2), які вирішили вживати алкоголь, мають дотримуватися рівнів його споживання, що не перевершують *нижній поріг ризику* (20 і 30 г на добу для жінок і чоловіків відповідно)

Рис. 3. Інтегровані рекомендації щодо немедикаментозного лікування МАСХП [9]

Примітка. MET – метаболічний еквівалент.

вправ забезпечує синергічний взаємодоповнювальний ефект у боротьбі з МАСХП [11].

Відповідні положення містяться в практичній настанові Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) з лікування МАСХП (2024) [5]. У цій настанові розглядаються ефективність і безпека декількох дієтичних стратегій у зменшенні маси тіла та гальмуванні прогресування МАСХП. Європейські експерти підкреслюють, що досягнення стійкої втрати маси тіла здатне зупинити прогресування МАСХП на всьому спектрі захворювання, причому обсяг зниження ваги є найважливішим фактором, який свідчить про поліпшення стану, незалежно від типу дотримуваної дієти [5]. Представники EASL/EASD/EASO зазначають, що нині недостатньо доказів ефективності та безпеки низьковуглеводних кетогенних дієт, зважаючи на потенційні серцево-судинні, ниркові й інші побічні ефекти дотримання зазначених дієт [5]. Експерти також розкривають переваги середземноморської дієти у вигляді одночасного зменшення стеатозу печінки, покращення кардіометаболічного здоров'я та можливості довгострокового дотримання [5]. «Інтервальне голодування поки що не має достатньої доказової бази щодо впливу на рівні печінкових проб, ліпідів у хворих на МАСХП», – вважають фахівці [5].

Представники EASL/EASD/EASO формулюють нижче наведені положення щодо дієтичного харчування хворих на МАСХП, не вказуючи найдоцільніший раціон харчування, але зазначаючи, що оптимальний раціон має бути «подібним до середземноморської дієти» [5].

ПРИЗНАЧАЮЧИ ЛІКУВАННЯ МАСХП: ЯК ВПЛИНУТИ НА АКТИВНІСТЬ FXR?

Розглянувши рекомендації щодо дієтичного раціону та фізичної активності, важливо зазначити, що дискусії щодо застосування лікарських засобів з гепатотропною активністю у хворих на МАСХП не стихають навіть після публікації настанови EASL/EASD/EASO (2024): провідні гепатологи розглядають доцільність застосування препаратів, які комбінують потужний антиоксидантний, протизапальний потенціал з агоністичною активністю щодо FXR. Вважають, що застосування таких засобів може зменшити надлишок жиру в гепатоцитах на тлі МАСХП.

Нині доведено, що при хронічних захворюваннях печінки будь-якої етіології знижується рівень S-аденозил-L-метіоніну (SAME), основного донатора метильних груп, який проявляє антиоксидантні та протизапальні властивості [3]. З одного боку, діючи як донатор метильних груп, SAME стабілізує мембрани гепатоцитів, з іншого – він є попередником синтезу глутатіону, завдяки чому поповнює внутрішньоклітинний запас аденозинтрифосфату (АТФ), зменшує активність запального процесу в печінці [20]. Протизапальна й антиоксидантна активність SAME може бути використана при лікуванні МАСХП. Такого висновку дійшли автори декількох сучасних експериментальних досліджень. В одному з них морським свинкам зі стеатозом печінки, спровокованим дієтою з високим вмістом жирів і холестерину, вводили SAME; це сприяло зменшенню цитолізу печінкових клітин, зниженню вмісту в печінці загального холестерину, тригліцеридів,

Настанова EASL/EASD/EASO з лікування МАСХП (2024): дієтичні рекомендації [5]

- Дорослим з МАСХП слід рекомендувати знижувати масу тіла за допомогою дієти та поведінкової терапії з метою покращення стану печінки, який оцінюється гістологічно або неінвазивно (рівень доказовості 1, сильна рекомендація).
- Зменшення маси тіла на тлі дотримання дієти та поведінкової терапії в дорослих з МАСХП і надлишковою масою тіла має бути спрямоване на стійке утримання результату: зниження на $\geq 5\%$ маси тіла асоційовано зі зменшенням стеатозу печінки, на 7-10% – зі зменшенням запального процесу в печінці, на $\geq 10\%$ – зі зменшенням фіброзу (рівень доказовості 2, сильна рекомендація).
- Слід рекомендувати дорослим з МАСХП покращити якість харчування (подібно до середземноморської дієти), обмежити споживання ультраобробленої їжі (багатої на цукри, насичені жири), уникати вживання підсолоджених напоїв з метою зменшення ураження печінки, яке оцінюється гістологічно або неінвазивно (рівень доказовості 2, сильна рекомендація).
- Слід рекомендувати дорослим з МАСХП фізичну активність і фізичні вправи для зменшення стеатозу з огляду на вподобання та можливості пацієнта (бажано >150 хв/тиж за умови помірної інтенсивності або 75 хв/тиж за умови високої інтенсивності) (рівень доказовості 1, сильна рекомендація).
- Дорослим з МАСХП і нормальною вагою слід рекомендувати дієту та фізичні вправи для зменшення стеатозу печінки (рівень доказовості 3, сильна рекомендація).
- В обсерваційних дослідженнях уживання кави дорослими з МАСХП асоційовано зі зменшенням ураження печінки та покращенням клінічних наслідків, пов'язаних з печінкою (рівень доказовості 4, сильний консенсус).



ГЕПТРАЛ® — РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7Й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ*^{1,2}



відновлює структуру та функції печінки^{2,5}



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист^{4,7}



усуває гепатогенну втому** і покращує самопочуття^{2,4,6,7}



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

Склад: 1 таблетка або 1 флакон з порожномісним розчинним 500 мг адеметионіну 14-фторидисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакогепатотична група.** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма.** Таблетки кишечнорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до дієвої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболічний цикл та/або сприяють гіомоцистемію та/або гіпергомостеїнемію (наприклад, недостатність цистатіонін-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серотонічного синдрому у пацієнтів, який застосовували адеметионін на тлі прийому кломіпраміну. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRIs), трициклічними антидепресантами (такими як кломіпрамін), препаратами та рослинними засобами, що містять трифлітин. **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні аланіну у пацієнтів з печінковою або цирозною стадією хвороби, які застосовують таблетки адеметионіну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолати) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такий як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки плазмових рівнів цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фолатами) до або під час застосування адеметионіну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкового холестазу у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметионін не рекомендується для застосування пацієнтам із біполярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до епілепсії або манії при лікуванні адеметионіном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний ступінь суїцидальних намірів, мають підвищений ризик намірів або спроби суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гіомоцистемії, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гіомоцистемії у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язі з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гіомоцистемії у плазмі крові. Низька недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у хворих на доброякісний та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінках, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Перорально (екскердину): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Значна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримувальна терапія. Застосовувати перорально (екскердину) 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримувальна доза повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних в обігу дозуювальних препаратів. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, звідки чистий адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетки Гептрал® слід вживати з білковою їжею середнього перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого (через порушення цілісності аланінових оболонок), рекомендується утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметионіну потрібно додати до розчину з 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтого (через порушення цілісності аланінових оболонок), рекомендується утриматися від його застосування. Діти. Безпечна та ефективна застосування адеметионіну дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у м'язах, астенія, тривожність, безсоння, серцебиття. Інші побічні реакції: діє, у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Категорія вілусу. За рецептом.** Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишечнорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

*мається на увазі значення рівня білірубіну печінки та печінкової втомі, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії.

**гепатогенна втома як один із симптомів ВПХ та ХПХ.

АДТ — аспартатамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВПХ — внутрішньопечінковий холестаз; ХПХ — хронічне захворювання печінки.

Література
1. Fiorelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1990; 66(6): 335-348.
2. Frezza et al. Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis: A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* / *Gastroenterol* 1990; 99:211-215.
3. Noureddin, Maen & Sander-Struckmeier, Surtje & Mato, Jose. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic

cholelasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology* 12, 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Рожкова цитоплазма" і адеметионін / Н. Б. Губергін, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лисацкіна, Н. Б. Болєва, А. Н. Амбасова // *Современная гастроэнтерология*. 2014. № 4. - С. 106-120. 5. Mancillo, G., Piccinini, F., Sargent, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-adenosyl-L-methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest* 4 (Suppl 4), 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF02358369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/n.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (ГЕПТРАЛ®), таблетки кишечнорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021.

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

UKR2329265

зменшенню експресії цитохрому р450-2E1е та гідроксипроліну, трансформувального фактора росту- β , покращенню антиоксидантного балансу [2]. Крім цього, SAME поліпшував гістологічний стан печінки, зменшуючи вираженість стеатозу, інтенсивність запалення та фіброзу.

В іншому експериментальному дослідженні вивчали здатність SAME запобігати розвитку запального процесу: щурам лінії Вістар перед проведенням оперативного втручання, котре полягало в тимчасовій оклюзії ворітної вени та печінкової артерії з періодом реперфузії 10-120 хвилин, вводили SAME за 15 хвилин до ішемії. Ішемічно-реперфузійне ушкодження печінки супроводжувалося зростанням рівнів ендотоксинів і перекисного окислення ліпідів, прозапальних цитокінів і маркерів апоптозу, а також зниженням умісту глутатіону, АТФ, інтерлейкіну-10 і фосфатидилхоліну. Проте введення SAME ефективно запобігало виникненню бактеріальної транслокації, сприяло зниженню рівнів прозапальних цитокінів, вираженості окисного стресу та маркерів апоптозу, збільшенню виживаності лабораторних тварин [20].

У низці робіт демонструється вплив SAME, основного клітинного донора метилу, на метаболізм ліпопротеїнів дуже низької щільності, які займають провідне місце в патогенезі МАСХП [14]. Нещодавно представлено експериментальну роботу, в якій описується участь SAME у регуляції катаболічної відповіді на голодування шляхом модуляції активності ферменту фосфатидилетаноламін-N-метилтрансферази (PEMT), контактів між ендоплазматичним ретикуломом і мітохондріями, β -окислення та продукції АТФ у печінці, а також FGF21-опосередкованого ліполізу й термогенезу в жировій тканині [3]. Доведено, що глюкагон індукуює експресію печінкового SAME-синтезувального ферменту метіонінаденозилтрансферази- α_1 (MAT1A), який транслокується на мембрани мітохондрій. Це сприяє утворенню метаболіту, який інгібує надмірне β -окислення та відновлює синтез мітохондріального АТФ, а отже, запобігає виникненню стресу ендоплазматичного ретикулуму та пошкодженню печінки [3].

Нещодавно представлено експериментально обґрунтовані дані щодо наявності в SAME здатності стимулювати FXR. Цікаві результати представили автори експериментальної роботи, в якій щурам лінії Sprague Dawley з α -нафтилізотіоціанат-індукованим внутрішньопечінковим холестазом (ВПХ) вводили SAME (60 мг/кг) і досліджували рівень експресії FXR, BSEP, NTCP та білка, асоційованого з численною лікарською резистентністю (Mrp2) [13]. Тварин розподілили на декілька груп, у яких застосовували різноманітні способи контролю ефективності SAME: таким чином створили групи «оливкова олія + розчинний SAME», «ВПХ + SAME», «ВПХ + контрольний агоніст FXR», «ВПХ + фізіологічний розчин». Застосування SAME сприяло нівелюванню клініко-лабораторних ознак цитолізу, ВПХ та пом'якшенню дисліпідемії, а також забезпечувало вірогідне зростання експресії FXR, BSEP, NTCP, Mrp2 (рис. 4). Зазначені зміни супроводжувалися покращенням гістологічного стану печінки [13].

Слід додати, що SAME має ще декілька властивостей, які дуже важливі при лікуванні МАСХП і метаболічно-асоційованого стеатогепатиту: крім нівелювання ознак ВПХ та зменшення активності цитолізу [16], він додатково має здатність зменшувати депресивні розлади [17], покращувати настрій пацієнта [24] та зменшувати втому при ВПХ на тлі хронічних захворювань печінки [18]. Можна припустити, що властива SAME додаткова антидепресивна активність [17] і пов'язана з цим здатність позитивно впливати на якість життя пацієнта з хронічним захворюванням печінки здійснюються не лише завдяки інгібуванню окисного стресу та нейрозапалення [24], а й унаслідок впливу на FXR, які розташовані в головному мозку. У низці експериментальних досліджень продемонстровано здатність SAME покращувати метаболізм глюкози [15] й утилізацію глюкози головним мозком в умовах ішемії [10].

Завдяки нещодавно виявленим властивостям молекули науковці вважають застосування SAME в експериментальних моделях МАСХП патогенетично обґрунтованим [3] та ефективним у регресуванні

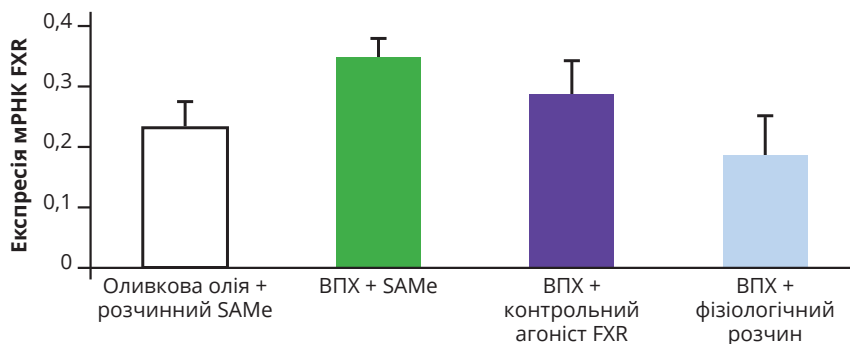


Рис. 4. Вплив SAME на експресію FXR у лабораторних тварин з експериментальним ВПХ [13]

зумовленого дієтою стеатотично-го й запального ураження печінки [2, 14].

В Україні молекула SAME представлена оригінальним препаратом Гептрал® у дозуванні 500 мг як у таблетованій, так і в ін'єкційній формі (для внутрішньовенного та внутрішньом'язового введення) із зареєстрованими показаннями: ВПХ у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки, а також ВПХ у вагітних.



життя, нормалізація дієти та збільшення фізичної активності. Сучасні рекомендації EASL/EASD/EASO (2024) з лікування СХП не називають найефективнішої дієти в зниженні маси тіла, проте рекомендують дотримуватися здорового раціону, «подібного до середземноморської дієти», якому притаманні протизапальні й антиоксидантні властивості. Схвалюється будь-яка фізична активність, як аеробна, так і тренування з опором, підбирати котру слід з огляду на вподобання пацієнтів та їхню фізичну підготовленість. Призначення агоністів FXR з метою нормалізації стану печінки, підшлункової залози вважається однією з провідних стратегій лікування різноманітних захворювань печінки. Агоністична активність SAME щодо FXR, BSEP, Ntcp, основних білків і рецепторів, які беруть участь у патогенезі МАСХП, а також протизапальні, антихолестатичні властивості, вплив на гепатогенну втому при ВПХ роблять SAME багатообіцяльним препаратом для лікування МАСХП.

ВИСНОВКИ

МАСХП надзвичайно поширена у світі та в Україні та ставить багато викликів перед державою, системою охорони здоров'я, лікарями й пацієнтами. FXR вважають провідним ядерним рецептором, який впливає на гомеостаз ЖК, ліпідів, глюкози, чинить системні ефекти та займає провідне місце в патогенезі МАСХП. Наріжним каменем немедикаментозного лікування МАСХП є корекція способу

Література

- Anderson K., Gayer C.P. The pathophysiology of farnesoid X receptor (FXR) in the GI tract: inflammation, barrier function and innate immunity. *Cells*. 2021; 10 (11): 3206. doi: 10.3390/cells10113206.
- Bingöl I., Küçükgergin C., Fatih Aydın A., et al. Protective role of S-adenosylmethionine on high fat/high cholesterol diet-induced hepatic and aortic lesions and oxidative stress in guinea pigs. *Gen. Physiol. Biophys.* 2024; 43 (5): 411-421. doi: 10.4149/gpb_2024021.
- Capelo-Diz A., Lachiondo-Ortega S., Fernández-Ramos D. Hepatic levels of S-adenosylmethionine regulate the adaptive response to fasting. *Cell Metab.* 2023; 35 (8): 1373-1389.e8. doi: 10.1016/j.cmet.2023.07.002.
- Ding C., Wang Z., Dou X., et al. Farnesoid X receptor: from structure to function and its pharmacology in liver fibrosis. *Aging Dis.* 2023. doi: 10.14336/AD.2023.0830.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *Obes. Facts.* 2024; 17 (4): 374-444. doi: 10.1159/000539371.
- Han C.Y. Update on FXR biology: promising therapeutic target? *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19 (7): 2069. doi: 10.3390/ijms19072069.
- Hou Y., Zhai X., Wang X., et al. Research progress on the relationship between bile acid metabolism and type 2 diabetes mellitus. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2023; 15 (1): 235. doi: 10.1186/s13098-023-01207-6.
- Joon A., Sharma A., Jalandra R., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and gut-liver axis: role of intestinal microbiota and therapeutic mechanisms. *J. Transl. Gastroen.* 2024; 2 (1): 38-51. doi: 10.14218/JTG.2023.00018.
- Keating S., Chawla Y., De A., et al. Lifestyle intervention for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a 24-h integrated behavior perspective. *Hepatol. Int.* 2024; 18 (Suppl. 2): 959-976. doi: 10.1007/s12072-024-10663-9.
- Kobayashi K., Nakajima E., Kubo Y., et al. S-adenosyl-L-methionine ameliorates reduced local cerebral glucose utilization following brain ischemia in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 1990; 52 (1): 141-148. doi: 10.1254/jip.52.141.
- Mambrini S.P., Grillo A., Colosimo S., et al. Diet and physical exercise as key players to tackle MASLD through improvement of insulin resistance and metabolic flexibility. *Front. Nutr.* 2024; 11: 1426551. doi: 10.3389/fnut.2024.1426551.
- Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. *Gut*. 2021; 70 (5): 962-969. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322572.
- Mao H. Hepatoprotective effect of S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomed. Res. Ther.* 2019; 8: 176. doi: 10.35248/2167-7956.19.8.176.
- Marigorta U.M., Millet O., Lu S., et al. Dysfunctional VLDL metabolism in MASLD. *NPJ Metab. Health Dis.* 2024; 2 (1): 16. doi: 10.1038/s44324-024-00018-1.
- Matsui Y., Yamagami I., Iwata N. S-adenosyl-L-methionine improves the changes of calcium content and glucose metabolism after transient ischemia in the rat. *Jpn. J. Pharmacol.* 1989; 49 (1): 119-124. doi: 10.1254/jip.49.119.
- Noureddin M., Sander-Struckmeier S., Mato J.M. Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: a systematic review. *World J. Hepatol.* 2020; 12 (2): 46-63. doi: 10.4254/wjh.v12.i2.46.
- Peng T.R., Cheng H., Wu T. S-adenosylmethionine (SAME) as an adjuvant therapy for patients with depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2024; 86: 118-126. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2024.01.001.
- Raikhelson K.L., Kondrashina E. Ademetionine in the treatment of fatigue in liver diseases: a systematic review. *Ter. Arkh.* 2019; 91 (2): 134-142. doi: 10.26442/00403660.2019.02.000130.
- Targher G., Corey K.E., Byrne C.D., et al. The complex link between NAFLD and type 2 diabetes mellitus – mechanisms and treatments. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021; 18: 599-612. doi: 10.1038/s41575-021-00448-y.
- Valdés S., Paredes S.D., García Carreras C., et al. S-adenosylmethionine decreases bacterial translocation, proinflammatory cytokines, oxidative stress and apoptosis markers in hepatic ischemia-reperfusion injury in Wistar rats. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12 (8): 1539. doi: 10.3390/antiox12081539.
- Way G.W., Jackson K.G., Muscu S., et al. Key signaling in alcohol-associated liver disease: the role of bile acids. *Cells*. 2022; 11 (8): 1374. doi: 10.3390/cells11081374.
- Yang Z., Li A., Jiang Y., et al. Global burden of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease attributable to high fasting plasma glucose in 204 countries and territories from 1990 to 2021. *Sci. Rep.* 2024; 14 (1): 22232. doi: 10.1038/s41598-024-72795-0.
- Younossi Z.M., Kalligeras M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clin. Mol. Hepatol.* 2024. doi: 10.3350/cmh.2024.0431.
- Zhang Y., Ma R., Deng Q., et al. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *J. Chem. Neuroanat.* 2023; 128: 102232. doi: 10.1016/j.jchemneu.2023.102232.
- Zhou S., You H., Qiu S., et al. A new perspective on NAFLD: focusing on the crosstalk between peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARα) and farnesoid X receptor (FXR). *Biomed. Pharmacother.* 2022; 154: 113577. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113577.

ХРОНОХАРЧУВАННЯ ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНЕ ЗДОРОВ'Я: ОГЛЯД ЕПІДЕМІОЛОГІЧНИХ ДАНИХ І КЛЮЧОВИХ НАПРЯМІВ МАЙБУТНІХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Хронохарчування – галузь епідеміології харчування, що розглядає складні зв'язки між часовими моделями харчування, циркадними ритмами й метаболічним здоров'ям, тобто вивчає вплив часу прийому їжі на збереження здоров'я та ризик розвитку хронічних захворювань. Час споживання їжі відносно циркадних добових ритмів особливо важливий для збереження кардіометаболічного здоров'я (КМЗ).

За даними досліджень, на здоров'я метаболізму впливають не лише кількість та якість харчового раціону, а й час, регулярність і розподіл енергії між прийомами їжі впродовж доби та з дня на день. Особливості хронохарчування визначаються екологічними, культурними й фізіологічними чинниками, особистими вподобаннями та способом життя, котрі не тільки змінюють харчову поведінку, а й асоціюються з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, метаболічним синдромом і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ).

Застосування стратегій хронохарчування може істотно зменшити захворюваність. Пацієнтів потрібно інформувати, як час прийому їжі впливає на здоров'я, наскільки важливо встановити та дотримуватися послідовного режиму харчування, синхронного з циркадним ритмом. Такі заходи здатні відстрочити появу метаболічних чинників ризику та зменшити ризик розвитку кардіометаболічних захворювань. Наприклад, Американська асоціація серця (АНА) розробила концепцію здоров'я серцево-судинної системи «8 важливих речей для життя» (Life's Essential 8) для первинної профілактики ССЗ, однією зі складових якої є дієта. Проте характеристика дієти здебільшого стосується якості харчування, не включаючи регулярність і час прийому їжі. Саме ці параметри здатні забезпечити повнішу оцінку харчування та розкрити справжній потенціал дієтичних підходів у первинній профілактиці кардіометаболічних захворювань.

Огляд підсумовує епідеміологічні дані з обсерваційних та інтервенційних досліджень щодо зв'язку часових моделей харчування з КМЗ, вказує прогалини в знаннях і напрями подальших досліджень у галузі хронохарчування.

ЧАС І РЕГУЛЯРНІСТЬ ХАРЧУВАННЯ В РІЗНИХ ПОПУЛЯЦІЯХ

Незважаючи на поширену думку про важливість сніданку як початкового прийому їжі, дослідження показують, що 20-30% дорослих американців регулярно не снідають. За останні 40 років спостерігалося зниження споживання сніданку й обіду. Подібні тенденції спостерігаються в азійських популяціях. Зокрема, сніданок пропускають ~23% дорослих у Японії та ~45% дорослих у Кореї, особливо офісні працівники (~70%). Мешканці Середземномор'я споживають сніданок, обід і вечерю пізніше, ніж у США й інших популяціях. Наприклад, обід зазвичай споживається між 14:00 та 15:00, тоді як у США – між 13:00 та 14:00. У середземноморській дієті на обід припадає ~40% добового споживання калорій, тоді як у США – ~24%.

Що стосується розподілу калорій упродовж 24 годин, то дані програми для смартфонів показують, що дорослі американці їдять цілодобово, а споживання калорій виходить за рамки типових годин прийому їжі. Понад 75% калорій споживається після обіду, ~38% калорій – після 18:00. Тенденцію

до значного нічного споживання їжі підтвердило опитування Національної експертизи здоров'я та харчування (NHANES): більш як третина опитаних споживала $\geq 25\%$ добової кількості калорій після 19:00, близько 10% опитаних споживали $> 50\%$ калорій після 19:00 або повідомляли про споживання калорій після 23:00.

Новим потенційним чинником впливу на КМЗ виявився харчовий джетлаг. Цей термін характеризує різницю в часі прийому їжі між буднями та вихідними. У дослідженні за участю мешканок США час першого прийому їжі у вихідні був на 1,5 години пізніше, ніж у будні. У дослідженні за участю молодих іспанців і мексиканців час сніданку у вихідні на 2 години відставав від часу сніданку в робочі дні. В опитуваннях NHANES і Continuing Survey of Food Intakes by Individuals «нічний» прийом їжі (тобто $\geq 25\%$ калорій після 19:00, $\geq 50\%$ калорій після 19:00 та будь-який прийом їжі після 23:00) також переважав у вихідні. Дані, отримані з програми для смартфонів, показали, що дорослі американці мають нестабільний графік харчування зі значними щоденними коливаннями; особливо це стосується першого прийому їжі – у вихідні він значно пізніший, аніж у робочі дні (10:26 проти 9:21).

Істотний вплив на час прийому їжі мають соціально-культурні, економічні й екологічні чинники, які пояснюють відмінності в тимчасових моделях харчування між популяціями. У середземноморських культурах обід становить значну частку щоденного споживання калорій, незважаючи на пізніший загальний час обідів і вечерь. Натомість у США, країнах Центральної та Північної Європи найбільший відсоток щоденного споживання калорій становлять вечеря та закуски після вечері. Крім

того, в різних культурах відрізняється споживання сніданку: пропуск сніданку схиляє до пізнішого часу прийому їжі та більшого споживання калорій увечері й зазвичай асоціюється з нижчим соціально-економічним статусом. Обов'язкова та/або позмінна робота також асоціюється з більш пізнім і нерегулярним графіком прийому їжі, що, принаймні частково, пояснює вищу поширеність несприятливих кардіометаболічних наслідків серед штатних і позмінних працівників, а також серед соціальних меншин, які зазвичай мають такі режими праці.

Крім того, на час прийому їжі впливають індивідуальні поведінкові чинники, зокрема сон. Коротша тривалість сну та пізніше засинання дають більше можливостей їсти в пізній час. Нерегулярний графік сну часто корелює з нерегулярним графіком харчування. Вплив світла вночі затримує сон і подовжує періоди прийому їжі вночі. Відсутність продовольчої безпеки також призводить до менш структурованого часу прийому їжі та нерегулярних моделей харчування. Імовірно, між показниками хронохарчування та якістю дієти існує двобічний зв'язок: пізніший час прийому їжі асоціюється з вибором нездорової їжі та посилює несприятливі наслідки для здоров'я від поганої якості їжі. Проте доказів щодо поведінкових основ тимчасових моделей харчування, зокрема впливу здоров'я сну, фізичної активності й інших параметрів дієти на час прийому їжі, недостатньо. Інші індивідуальні характеристики, як-от вік, стать, хронотип (поведінковий прояв ендогенних циркадних ритмів), генетична схильність і стан здоров'я, також здатні впливати на графік прийому їжі. Зокрема, пізніший і менш структурований час прийому їжі спостерігався серед осіб із пізнім хронотипом, у молодших вікових



Рис. 1. Чинники, що визначають час і регулярність прийому їжі

групах і в осіб з ожирінням. Багаторівневі предиктори показників хронохарчування, що впливають на кардіометаболічні результати, узагальнено на рисунку 1.

ОГЛЯД МЕХАНІЗМІВ, ЩО ПОВ'ЯЗУЮТЬ ЧАСОВІ МОДЕЛІ ХАРЧУВАННЯ З КМЗ

Вплив часу прийому їжі на КМЗ реалізується через різні механізми, пов'язані з порушенням циркадних ритмів, метаболічними й запальними процесами, гормональним дисбалансом та іншими поведінковими чинниками (рис. 2). Ритм центрального циркадного годинника, розташованого в супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, переважно визначається світловими сигналами. Ритми периферичних тканин насамперед регулюються зовнішніми сигналами, зокрема прийомом їжі. Несприятливі тимчасові схеми харчування (затримка та нерегулярність прийому їжі) здатні порушити синхронність периферичних і центральних годинників, що призводить до циркадного зміщення. Циркадний збій розладнює метаболічну регуляцію, спричиняючи порушення контролю глюкози, гіперінсулінемію, інсулінорезистентність, порушення відповіді інсуліну на глюкозу, що імітує переддіабетичний стан. Установлено, що пізній прийом їжі знижує толерантність до глюкози та порушує функцію β -клітин підшлункової залози в осіб з варіантом ризику ЦД 2-го типу MTNR1B. Час прийому їжі також впливає на рівні та добові моделі артеріального тиску (АТ). Короткочасний циркадний

дисбаланс впливає на АТ шляхом модуляції вегетативної нервової системи: зниження симпатичної активності та посилення парасимпатичної активності. Крім того, зміщення циркадних ритмів зменшує секрецію мелатоніну, який знижує АТ. Зрештою, пізні та нерегулярні схеми харчування пов'язані з підвищенням С-реактивного білка (СРБ) – маркера системного запалення, пов'язаного з гіпертензією та серцево-судинними ускладненнями.

Пізніші терміни прийому їжі та циркадні дисбаланси здатні впливати на гормони, що регулюють апетит, збільшуючи ризик ожиріння та його метаболічних наслідків. Зокрема, зміна поведінкових циклів на 12 годин пригнічує лептин, що підвищує апетит і знижує витрати енергії. Загалом пізніший час прийому їжі знижує добовий рівень лептину в сироватці крові та збільшує співвідношення грелін/лептин, сприяючи посиленню голоду, асоціюється зі зниженням витрат енергії протягом дня та змінами експресії генів, відповідальних за накопичення ліпідів. Зрештою, на метаболізм і накопичення жиру впливає час прийому високоенергетичної їжі через годинник жирової тканини, що також спричиняє дисліпідемію й ожиріння.

Подальшого вивчення потребують інші потенційні механізми, зокрема вплив часу прийому їжі на кишковий мікробіом та експресію генів. Нові дослідження повідомляють про зміни складу й функцій мікробіоти та зміни експресії метаболічних генів у відповідь на часові сигнали прийому їжі. Наприклад, пізніший час споживання їжі зумовлює зміни мікробіоти, подібні до таких у жінок з ожирінням

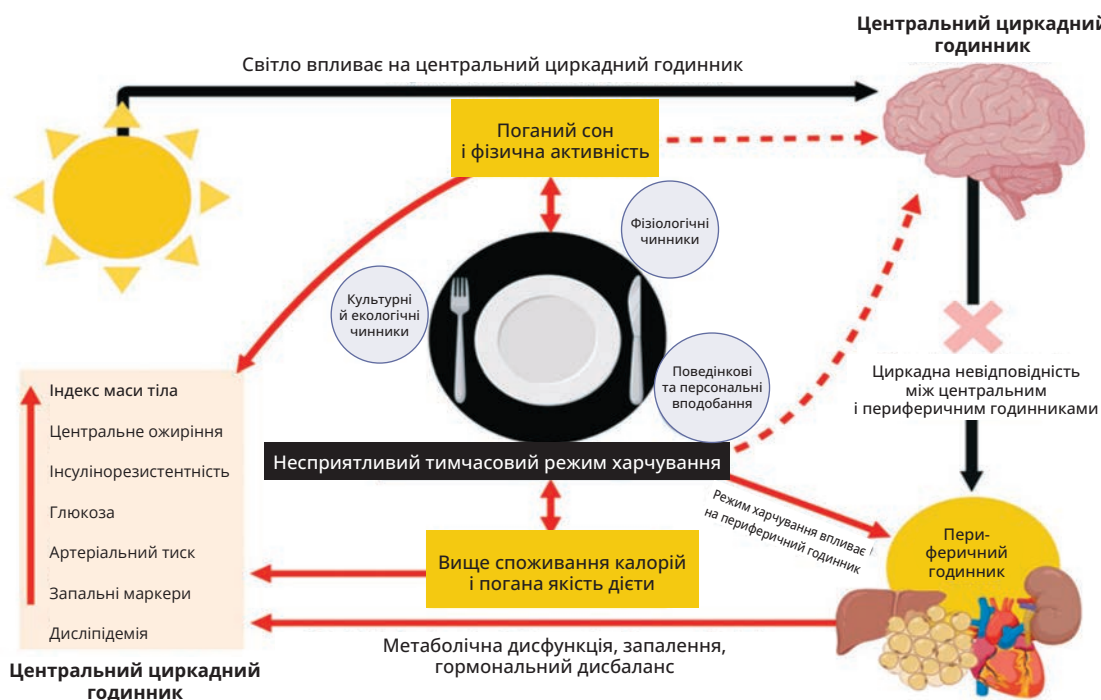


Рис. 2. Механізми, що пов'язують тимчасові моделі харчування з кардіометаболічними хворобами

або похилого віку. Гени PERIOD2 (PER2) асоціюють-ся із синдромом нічного прийому їжі. Пов'язаний з ожирінням міночний алель (G) CLOCK rs4580704 SNP є поширенішим серед осіб, які обідають після 15:00, порівняно з тими, хто обідає до 15:00.

Час різних прийомів їжі може визначатися спадковістю. Дослідження близнюків, проведене в Іспанії, показало коливання на рівні 56% для сніданку, 38% для обіду, але не виявило коливань для вечері. Інше дослідження пар близнюків показало ~24% спадковості для часу сніданку та нижчі оцінки спадковості для часу обіду й вечері (18-22%). Є також докази потенційної спільної генетичної архітектури між часом прийому їжі та хронотипом, що потребує подальших досліджень.

Імовірно, між часом прийому їжі та психічним здоров'ям також існує двобічний зв'язок. Наприклад, у позмінних працівників часто неузгоджені внутрішні циркадні ритми й щоденні графіки харчування, що підвищує ризик розвитку депресії та тривоги. Споживання їжі лише вдень, а не вдень і вночі, знижує рівень депресивних і тривожних настроїв. Окрім того, час і регулярність режиму харчування впливають на інші чинники, пов'язані з КМЗ. Зокрема, пропуск сніданку або нерегулярний режим харчування асоціюється з погіршенням якості сну та зниженням фізичної активності. Зрештою, час споживання їжі може вплинути на якість дієти: люди, які харчуються вночі, зазвичай мають нижчі показники різноманітності дієти, вище споживання енергії від перекусів і більший щоденний відсоток енергії від жирів.

РЕЗЮМЕ СПОСТЕРЕЖНИХ ДОКАЗІВ

○ Пропуск сніданку та час першого прийому їжі

У проспективному дослідженні Health Professionals Follow-up Study (n=26 902) чоловіки, які не снідали, демонстрували на 27% вищий ризик ішемічної хвороби серця (ІХС); зв'язок був опосередкований індексом маси тіла (ІМТ), гіпертензією, діабетом і гіперхолестеринемією. Пропуск сніданку також асоціюється з вищим ризиком розвитку ЦД 2-го типу, вищими показниками загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), маси тіла, маси жиру, абдомінального ожиріння та нижчим рівнем ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Наприклад, дослідження за участю понад 50 000 адвентистів сьомого дня в США та Канаді показало, що люди, які споживали найбільше їжі за сніданком, а не за вечерю, мали значне зниження ІМТ впродовж 7 років спостереження.

Проте результати інших досліджень суперечливі. Зокрема, серед дорослих японців без ожиріння пропуск сніданку асоціювався з вищими шансами

виникнення метаболічного синдрому (на 28%) та ожиріння (на 57%) лише в разі поєднання з вечерю менш ніж за 2 години до сну. Серед здорових дорослих корейців ті, хто рідко снідав, мали нижчі шанси гіпертригліцеридемії, ніж ті, хто снідав регулярно або часто. Це пояснюється більшою часткою енергії з жирів і меншою – з вуглеводів, що притаманно особам, які рідко снідають.

Час першого прийому їжі також пов'язаний з КМЗ. Серед населення Азії ранковий прийом їжі асоціювався з нижчими шансами метаболічного синдрому (на 27% у чоловіків і 31% у жінок) незалежно від тривалості голодування та кількості епізодів споживання їжі. Серед жінок США різного віку пізніший час першого прийому їжі асоціювався з погіршенням серцево-судинного здоров'я за шкалою АНА Life's Simple 7, а також з вищими показниками окружності талії, діастолічного АТ і глікемії натще. Натомість проспективне дослідження за участю людей похилого віку показало, що час першого прийому їжі після 9:00 асоціюється зі зниженням довгострокового ризику виникнення ЦД 2-го типу, особливо серед осіб з порушенням рівня глюкози натще. Ці дані вказують на те, що асоціації можуть змінюватися залежно від стадії життя та статусу хронічної хвороби.

Зв'язок ССЗ із часом прийому їжі досліджували лише в одній когорті, яка включала понад 100 000 дорослих французів – учасників дослідження NutriNet-Santé. Кожна 1-годинна затримка першого прийому їжі асоціювалася з підвищенням ризику ССЗ на 6%, а подовження тривалості нічного голодування на кожну 1 годину асоціювалося зі зниженням ризику цереброваскулярних захворювань на 7%. Отже, ймовірно, існує взаємодія між часом прийому їжі та тривалістю денного періоду прийому їжі. У жінок асоціації були сильнішими, особливо щодо часу першого прийому їжі. Зокрема, час початку їди після 9:00 збільшував ризик розвитку серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань на 35%. Гендерні відмінності автори пояснюють міцним зв'язком між тимчасовими моделями харчування та КМЗ у жінок, а також потенційним статевим диморфізмом в анатомії та фізіології циркадної системи.

○ Ранній обід проти пізнього обіду

Аналітичний аналіз утручання для зниження маси тіла за участю 420 дорослих жителів Середземномор'я з надмірною масою тіла / ожирінням продемонстрував, що споживання обіду до 15:00 асоціювалося зі значнішим схудненням і нижчим індексом НОМА-ІР порівняно з групою, яка обідала після 15:00, за відсутності різниці в споживанні калорій і витрат енергії. Час сніданку та вечері суттєво не впливали на показники маси тіла.

○ Нічний прийом їжі та споживання калорій увечері

У проспективному дослідженні тривалістю 16 років за участю 26 902 медиків-чоловіків середнього віку виявлено на 55% вищий ризик ІХС серед тих, хто їв пізно ввечері після сну; зв'язок був опосередкований кардіометаболічними чинниками ризику. У корейській базі NHANES уживання їжі після 21:00 підвищувало шанс виникнення метаболічного синдрому на 48% лише в чоловіків. Є дані щодо зв'язку нічних прийомів їжі з КМЗ у жінок. Зокрема, серед 2650 жінок з когорти NHANES кожен 10% збільшення споживання калорій у проміжку 17:00-24:00 асоціювалися з підвищенням рівня СРБ на 3%. Інше дослідження за участю 116 мешканок Нью-Йорка виявило, що більша частка добових калорій, спожита ввечері, асоціювалася з вищим АТ. Натомість аналіз даних NHANES-III (n=18 407) виявив зворотний зв'язок між прийомом їжі після 19:00 ($\geq 25\%$ добових калорій) та ІМТ. Проте цей аналіз ґрунтувався на спогаді за останні 24 години, що не відображає звичність і тривалість нічних прийомів їжі.

У дослідженні за участю понад 900 людей середнього-старшого віку вища частка щоденного споживання калорій за 2 години до сну на 82% підвищувала шанси мати надмірну масу тіла / ожиріння, причому в людей з пізніми хронотипами шанси були вп'ятеро вищі. Навпаки, вища частка добового споживання калорій упродовж 2 годин після прокидання на 47% знижувала шанси мати надмірну масу тіла / ожиріння, особливо серед осіб з раннім хронотипом. Отже, низьке споживання енергії після пробудження та вище споживання перед сном асоціюються з вищим ІМТ; зв'язок між часом прийому їжі й ожирінням залежить від хронотипу.

У дослідженні NutriNet-Santé пізніший час останнього прийому їжі підвищував ризик розвитку ССЗ на 8% на кожну 1 годину, особливо серед жінок; останній прийом їжі в проміжку 20:00-21:00 та після 21:00 підвищував ризик на 19 і 28% відповідно. Проміжок часу від останнього споживання їжі до сну був обернено пропорційний до ризику ССЗ.

○ Варіабельність часу прийому їжі та харчовий джетлаг

Важливо з'ясувати вплив варіабельності щоденних часових моделей прийому їжі на КМЗ. У дослідженні за участю 115 мешканок США різної раси й етнічної приналежності аналізували 7-денні записи про їжу, зібрані за допомогою автоматизованого інструменту самооцінки ASA24 Національних інститутів здоров'я (NIH). Виявлено значущі зв'язки показників КМЗ із щоденною варіабельністю кількох показників часу прийому їжі

та харчовим джетлагом, тобто різницею цих показників між будніми й вихідними днями. Із клінічно значущим збільшенням АТ, ІМТ, окружності талії та HbA1c асоціювалися більша повсякденна варіабельність, харчовий джетлаг у часі початку прийому їжі, тривалість щоденного періоду прийому їжі та відсоток споживання калорій після 17:00 та після 20:00. Кожен 30 хвилин різниці в часі закінчення прийому їжі в будні та вихідні дні асоціювалися з підвищенням рівня СРБ на 13%; кожна різниця в тривалості прийому їжі в будні та вихідні дні асоціювалася з підвищенням СРБ на 45%.

Схожі результати отримано в дослідженні, проведеному в Іспанії за участю більш як 1000 студентів. Виявлено позитивний зв'язок між харчовим джетлагом та ІМТ: понад 3,5 години джетлагу асоціювалися з підвищенням ІМТ на 1,34 кг/м². У цьому дослідженні харчовим джетлагом вважалася різниця між будніми та вихідними днями в середній точці прийому їжі.

РЕЗЮМЕ ІНТЕРВЕНЦІЙНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

○ Пропуск прийому їжі

Докази 8 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) стосовно впливу пропуску сніданку або відмови від прийому їжі до обіду на показники маси тіла й ожиріння неоднозначні; проте вони вказують на можливість несприятливого впливу на регуляцію глікемії та ліпідів крові. Три дослідження виявили, що пропуск сніданку не впливав на втрату маси тіла: багатоцентрове 16-тижневе РКД з трьома паралельними групами здорових дорослих з надмірною масою тіла чи ожирінням (n=309) та два менші дослідження. Одне з них включало 33 дорослих з нормальною масою тіла; цікаво, що в осіб, які снідали, чутливість жирової тканини до інсуліну підвищилася на 10%. Інше дослідження включало 23 дорослих з ожирінням; суттєвої різниці в зміні маси тіла між групою, яка снідала (≥ 700 калорій до 11:00 щодня), та групою, яка утримувалася від споживання калорій до полудня, не було, але регулярний пропуск сніданку знижував чутливість до інсуліну.

У перехресному дослідженні (n=17) використовували три ізокалорійні добові втручання: 1) день без сніданку; 2) день без вечері; 3) день із традиційним триразовим харчуванням. Установлено, що HOMA-IR і рівень глікемії після обіду були значно вищими після пропуску сніданку, ніж після пропуску вечері. Пропуск сніданку також призводив до збільшення окислення жиру та посилення запальної реакції в клітинах периферичної крові після обіду.

Деякі дослідження вказують на збільшення маси тіла внаслідок пропуску сніданків, зокрема

дослідження за участю 10 молодих дорослих японців; окрім того, починаючи з 6-го дня без сніданку підвищувався середній добовий рівень глікемії. У паралельному РКД (n=36) група, яка пропускала сніданок (контроль), продемонструвала значніше зниження початкової втрати маси тіла порівняно з двома групами втручання, а також значне підвищення рівня загального холестерину. Інше дослідження за участю здорових худих жінок також показує, що відмова від сніданку асоціюється зі збільшенням рівнів загального холестерину та ХС ЛПНЩ. Перехресне дослідження за участю 22 пацієнтів з діабетом порівнювало триразове харчування (сніданок, обід, вечеря) з режимом харчування без сніданку; люди, які пропускали сніданок, мали значну втрату маси тіла, але й вищі постпрандіальні значення глікемії та порушення відповіді інсуліну на прийом їжі. У сукупності ці дані свідчать, що пропуск сніданку по-різному впливає на масу тіла залежно від статусу хронічної хвороби, але стало асоціюється з гіршим контролем глікемії.

○ Час прийому їжі

Метааналіз 12 РКД щодо часових обмежень їжі, який загалом включав 730 дорослих з надмірною масою тіла / ожирінням, виявив, що раннє та пізнє обмеження їжі призводить до помірного зниження інсулінорезистентності й маси тіла; сприятливішим виявилось раннє обмеження їжі. Систематичний огляд і метааналіз 9 РКД, які вивчали вплив часу прийому їжі в контексті гіпокалорійної дієти, показали, що більш раннє споживання їжі асоціюється з більшою втратою маси тіла (~1,23 кг) та нижчими рівнями глікемії натще, НОМА-IR і ХС ЛПНЩ.

Більш ранній час максимального прийому їжі може бути особливо актуальним для покращення КМЗ. Зокрема, РКД за участю 93 жінок з надмірною масою тіла / ожирінням досліджувало вплив 12-тижневої гіпокалорійної дієти (~1400 калорій на день) зі споживанням ~50% загальної кількості калорій під час сніданку або під час вечері. Кращі результати втрати маси тіла та зменшення окружності талії, сприятливіші профілі глюкози й ліпідів крові та тривале відчуття ситості спостерігалися в групі, яка споживала максимум калорій під час сніданку. У схожому РКД за участю 60 жінок із синдромом полікістозних яєчників у групі, яка споживала максимум калорій на сніданок, рівень глікемії знизився на 7%, рівень інсуліну – на 54%; у групі, яка споживала максимум калорій під час вечері, змін не було. У рандомізованому перехресному дослідженні за участю 32 жінок порівнювали пізній обід (о 16:30) з раннім обідом (о 13:00); пізній обід асоціювався зі зниженням толерантності до глюкози (+46% від початкового рівня).

Експериментальне дослідження за участю 12 студенток виявило, що вечеря о 18:00 асоціювалася з менш ефективним травленням і засвоєнням вуглеводів під час сніданку порівняно з вечерею о 23:00. Отже, подовжений час ороцекального проходження хімусу після пізньої вечері сприяє підвищенню рівня глікемії після сніданку наступного дня.

ПРОГАЛИНИ В ДОСЛІДЖЕННЯХ, ВИКЛИКИ Й ОБМЕЖЕННЯ

Основною перешкодою для точної інтерпретації даних щодо зв'язку КМЗ із часом і регулярністю прийому їжі є відсутність єдиного підходу до визначення й оцінювання вказаних параметрів, що ускладнює порівняння результатів обсерваційних та інтервенційних досліджень. Наприклад, деякі дослідження оцінюють час останнього прийому їжі як останній епізод їди, тоді як інші дослідження оцінюють цей параметр як час самостійно визначеної вечері. Дослідження, котрі вивчають розподіл добового споживання калорій, можуть оцінювати розподіл калорій між інтервалами часу або прийомами їжі, під час максимального самостійно визначеного прийому їжі (наприклад, вечері) або після певного часу (наприклад, відсоток спожитих калорій після 17:00 або 20:00). У дослідженнях регулярності харчування стандартне відхилення багатьох показників часу певного прийому їжі використовується для оцінювання варіабельності з дня на день, тоді як відмінності між будніми й вихідними днями використовуються для визначення харчового джетлагу. У сукупності ці параметри вимірюють різні концепції хронохарчування, що обмежує точність висновків.

Іншим важливим аспектом є методологія оцінювання моделей харчування. По-перше, в більшості популяційних когортних досліджень використовуються запитальники щодо частоти споживання їжі, які не містять даних про дієту з часовими мітками, що ускладнює інтеграцію хроонутриційних аспектів дієти. По-друге, більшість досліджень покладаються на самооцінку учасниками обмеженої кількості днів дієти, що створює помилку вимірювання. Дослідження часто базуються на обмеженій кількості 24-годинних спогадів, які не завжди проводять у послідовні дні, що не відображає звичного споживання їжі. Отже, для вимірювання показників хронохарчування в популяційних дослідженнях потрібні недорогі перевірені методи оцінювання дієти з прийнятним навантаженням на учасників.

Хоча інтервенційні дослідження надають нові докази причинно-наслідкових зв'язків між КМЗ та раннім регулярним харчуванням, значними обмеженнями є скромні розміри вибірки й коротка тривалість спостереження. Кращого узагальнення результатів можна буде досягти після проведення

масштабніших досліджень за участю представників різної етнічної приналежності та раси. Методологічні обмеження, непослідовні висновки щодо гетерогенних протоколів втручання й обмежені дані про основні фізіологічні механізми перешкоджають створенню науково обґрунтованих настанов для системи охорони здоров'я.

ПРІОРИТЕТИ ТА МАЙБУТНІ НАПРЯМИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для розвитку хронохарчування потрібні довгострокові когортні дослідження за участю представників різних етнічних груп, що охоплюють різні етапи життя. Першим кроком є розроблення інноваційних інструментів оцінювання хронохарчування, котрими легко керувати в дослідних установах і закладах охорони здоров'я. В ідеалі оцінювання тимчасових моделей харчування має тривати 7-14 послідовних днів, мінімально – охоплювати 2 будні дні й 1 вихідний день для оцінювання звичного часу споживання їжі та показників регулярності.

На сьогодні багатонадійним інструментом є ASA24 NIH, який дає змогу збирати численні, автоматично кодовані, самостійно керовані електронні записи про їжу та 24-годинні спогади, а також дані про сон. Іншим зручним інструментом є новий «Опитувальник хронохарчування для загальної та позмінної роботи»; це 15-хвилинна анкета для отримання інформації про графіки позмінної роботи, час, регулярність і частоту споживання їжі, час сну й неспання та хронотип. Ці інструменти

дають змогу досліджувати взаємодію між КМЗ та часом і регулярністю прийомів їжі, багатовимірним здоров'ям сну та хронотипом, а також циркадним часом прийому їжі, тобто часом споживання їжі відносно біологічного часу проти часу соціального годинника. Як альтернативу можна розробити та перевірити нові інструменти: програми для смартфонів або пристрої для визначення часу прийому їжі, які носить пацієнт. Окрім того, щоб адекватно та цілісно відобразити вплив харчових ритмів на здоров'я, слід розробити наукову консенсусну структуру для показників хронохарчування, схожу на багатовимірну структуру здоров'я сну. Така структура може включати показники тривалості, часу та регулярності споживання їжі.

Більшість обсерваційних й інтервенційних досліджень зосереджуються на ризику ожиріння та втраті маси тіла. Важливими напрямками досліджень є вивчення як результатів інших аспектів КМЗ, з'ясування основних фізіологічних механізмів і біологічних шляхів, оцінювання часових моделей харчування залежно від добових моделей кардіометаболічних маркерів, зокрема амбулаторного моніторингу АТ і безперервного моніторингу глюкози. Майбутні обсерваційні дослідження мають оцінити взаємодію показників хронохарчування, сну, циркадного здоров'я та хронотипу. Майбутні інтервенційні дослідження мають вивчити адаптацію графіків харчування до хронотипу та розглядати показники хронохарчування як частину комплексних багатовимірних дієтичних чи циркадних утручань разом з утручаннями щодо сну для оптимізації впливу на здоров'я.

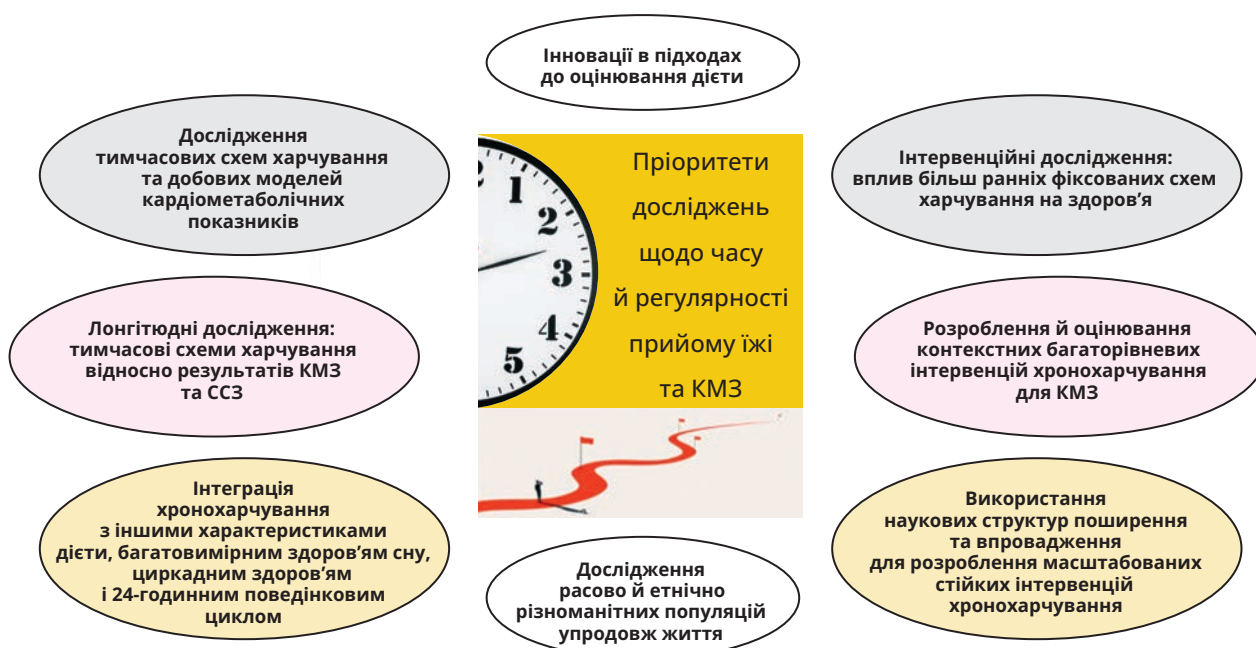


Рис. 3. Резюме пріоритетів досліджень щодо часу й регулярності прийому їжі та КМЗ

Для розроблення можливих утручань, які працюють у реальних умовах і сприяють прихильності, потрібно використовувати знання поведінкових наук і сучасні технології: переносні пристрої, програми для смартфонів, щоденні нагадування чи спонукання, навчальний контент, соціальну підтримку, роботу з медичним працівником або інструктором з питань здоров'я.

Поведінкові й ендogenous циркадні ритми змінюються на різних етапах життя, з віком стабільність циркадних ритмів слабшає. Майбутні дослідження мають тривати впродовж життя, щоб з'ясувати впливи часу й регулярності прийому їжі на збереження КМЗ, стійкість серцево-судинної системи та здорове довголіття. Мало відомо про зв'язки соціальних детермінант здоров'я з показниками хронохарчування, котрі тісно переплітаються зі сном і циркадним здоров'ям. Пріоритети досліджень для розвитку хронохарчування, що сприятимуть перенесенню результатів у клінічну практику

та створенню рекомендацій для охорони здоров'я, узагальнено на рисунку 3.

ВИСНОВКИ

Результати спостережних та інтервенційних досліджень свідчать, що більш ранні й регулярні схеми харчування можуть сприяти КМЗ, але для інтеграції аспектів хронохарчування в практичні рекомендації та профілактичні підходи потрібно усунути багато прогалин у знаннях (табл.). На сьогодні нездорове харчування є основною причиною смерті в США, особливо від серцево-судинних і кардіометаболічних захворювань. Однак оцінка базується виключно на тому що, а не коли люди їдять. З'ясування впливу аспектів хронохарчування на здоров'я дасть змогу оцінити справжній вплив дієти на хронічні хвороби, розкриваючи нові можливості для розроблення та впровадження гнучких здійснених утручань у реальних умовах.

ТАБЛИЦЯ. Резюме ключових результатів досліджень і майбутні перспективи

Показники хронохарчування	Ключові висновки
Споживання сніданку	Пропуск сніданку зазвичай асоціюється з вищим ризиком ІХС, гіпертензії, ЦД 2-го типу (вищі рівні глюкози й інсуліну, інсулінорезистентність), ожиріння (вищий ІМТ, центральне ожиріння) та дисліпідемії (підвищення загального холестерину та ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ). Змішані дані щодо маси тіла: відсутність впливу, збільшення або втрата. Можливий несприятливий вплив на глікемічні маркери та резистентність до інсуліну
Час сніданку або першого прийому їжі	Ранковий прийом їжі асоціюється з меншою ймовірністю метаболічного синдрому; пізніший час першого прийому їжі асоціюється з погіршенням загального стану серцево-судинної системи, центральним ожирінням, вищим АТ та гіршим контролем глікемії. Більш ранній час прийому їжі асоціюється з меншим ризиком ССЗ, особливо серед жінок
Час обіду	Більш ранній час обіду пов'язаний з більшою втратою маси тіла, кращим контролем глікемії та меншою резистентністю до інсуліну
Час вечери / останнього прийому їжі й обсяг вечірнього споживання калорій	Пізніший час прийому їжі та більше споживання калорій увечері пов'язані з вищим ризиком ССЗ, метаболічного синдрому, системного запалення, гіршого глікемічного контролю та вищого АТ
Регулярність харчування та джетлаг	Підвищена варіабельність із дня на день, відмінності в часі першого й останнього прийомів їжі між будніми та вихідними днями, тривалість щоденного періоду прийому їжі та споживанні калорій увечері асоціюються з вищими ІМТ, окружністю талії, АТ, HbA1c та СРБ

Обмеження даних досліджень і майбутні напрями

Обмеження обсерваційних даних	Обмеження даних РКД	Майбутні напрями
• Перехресний дизайн більшості досліджень • Обмежена кількість досліджень за показником хронохарчування • Оцінювання звичних моделей часу прийому їжі за кількома не-послідовними або одноразовими 24-годинними спогадами • Різні визначення часу прийому їжі та показників регулярності • Залишкова плутанина • Відсутність расових та етнічно різноманітних когортних досліджень, які охоплюють учасників на різних життєвих етапах	• Невеликі розміри вибірки й однорідні досліджувані популяції • Обмежена можливість узагальнення • Короткий період спостереження • Зосередженість на втраті маси тіла як кінцевому результаті	• Розроблення нових інструментів оцінювання дієти (перевіраних, недорогих, простих у застосуванні) • Оцінювання часу та регулярності прийому їжі у зв'язку з іншими результатами (варіабельність глікемії та добовий моніторинг АТ) • Виявлення модифікованих багаторівневих детермінант тимчасових моделей харчування, розроблення багаторівневих контекстних хронохарчових утручань для здорового довголіття • Дослідження взаємодії між часом і регулярністю прийому їжі, багатовимірним здоров'ям сну та хронотипом у збереженні КМЗ • Розуміння зв'язку циркадного часу споживання їжі, тобто часу прийому їжі відносно біологічного часу, щодо кардіометаболічних результатів • Дослідження ролі хронохарчування в досягненні кардіометаболічної рівності здоров'я • З'ясування нових фізіологічних механізмів, що лежать в основі

Література

Raji O.E., Kyeremah E.B., Sears D.D., St-Onge M.P., Makarem N. Chrononutrition and cardiometabolic health: an overview of epidemiological evidence and key future research directions. *Nutrients*. 2024 Jul 19; 16 (14): 2332. doi: 10.3390/nu16142332.

БЕЗПЕКА ТА ДОЦІЛЬНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ВІТАМІНУ D

Підготувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Підраховано, що дефіцит вітаміну D відзначається приблизно в ½ населення світу незалежно від віку й етнічної приналежності [1]. Нестача вітаміну D призводить до несприятливих скелетних (остеопенія, остеопороз, переломи) та позаскелетних (підвищення ризику розвитку серцево-судинних, автоімунних, інфекційних, респіраторних і ендокринних хвороб; збільшення ймовірності новоутворень; зростання смертності; погіршення якості життя) наслідків.

У загальній популяції практично здорових осіб рівень вітаміну D <30 нмоль/л вважається дефіцитом, 30-50 нмоль/л – нестачею, 50-125 нмоль/л – оптимальним його вмістом. У груп ризику авітамінозу оптимальний показник становить 75-125 нмоль/л, а рівень 30-75 нмоль/л вважається нестачею цього вітаміну [2, 3].



ЯКИХ ХІМІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ ЗАЗНАЄ ВІТАМІН D В ОРГАНІЗМІ?

Термін «вітамін D» охоплює групу жиророзчинних сполук, основним хімічним елементом яких є холестеринове кільце. Хоча історично закріпилося поняття «вітамін D», насправді він є прогормоном, оскільки бере участь у нейробіологічних і сигнальних біохімічних реакціях, а для реалізації своїх біологічних ефектів потребує кількох етапних перетворень в організмі [4].

Основним джерелом вітаміну D в організмі людини є його синтез у шкірі, оскільки продукти, що містять цей вітамін, а саме жир печінки тріски, форель, лосось, сардини, не входять у більшість патернів харчування в достатній кількості [5].

Превітамін D₃ синтезується в шкірі з 7-дегідрохолестерину (провітаміну D) під впливом ультрафіолетового випромінювання. На ефективність синтезу вітаміну в шкірі впливають вік, колір шкіри (вміст у ній меланіну), пора року, погода, широта та довгота місцевості, час доби, особливості одягу, застосування сонцезахисних засобів, тип шкіри. Наприклад, у осіб похилого віку шкірний синтез вітаміну D може знижуватися на 75%, особливо взимку й у північних широтах [5].

Превітамін D₃ є термічно нестабільним та ізомеризується у вітамін D₃ у базальному шарі епідермісу. Крім синтезу, джерелами вітаміну D виступають усмоктування вітамінів D₂ і D₃ з їжі та препаратів. Вітамін D зв'язується з вітамін-D-зв'язувальним білком і накопичується в жировій тканині, звідки згодом транспортується до печінки, де форми D₂ та D₃ гідроксильються печінковими 25-гідроксилазами з утворення 25-гідроксихолекальциферолу (кальцидіолу, 25(OH)D). Останній повторно гідроксильється в нирках з утворенням активного секостероїду кальцитріолу – 1,25(OH)₂D, який взаємодіє з рецепторами вітаміну D

та чинить активну дію на тканини-мішені (рис. 1). Основною циркулювальною формою вітаміну D є кальцидіол, період напіврозпаду якого становить 2-3 тижні. Натомість для кальцитріолу – активної форми – цей показник становить лише 4-8 годин.

Отже, для утворення біоактивної речовини вітамін D проходить дворазове гідроксильовання. Такі біохімічні перетворення, що являють собою процес активації, не притаманні жодному іншому вітаміну [5].



КОМУ ТА В ЯКИХ ДОЗАХ ТРЕБА ПРИЗНАЧАТИ ВІТАМІН D?

Відповідно до положень міжнародної настанови «Вітамін D у профілактиці хвороб» (2024) вагітним, особам віком 1-18 та ≥75 років, пацієнтам з переддіабетом показаний емпіричний прийом вітаміну D, тобто без попереднього визначення вмісту цього вітаміну в сироватці крові (табл. 1) [6].

Згідно з польськими рекомендаціями щодо лікування та профілактики дефіциту вітаміну D (2023) засобом вибору є холекальциферол. Застосування холекальциферолу має бути індивідуалізованим і залежати від віку, маси тіла, контакту із сонячним промінням, особливостей харчування та способу життя. Пристосування режиму вживання вітаміну D до вподобань пацієнта та застосування його раз на тиждень або раз на місяць можуть сприятливо впливати на прихильність.

Із профілактичною метою в немовлят віком 0-6 місяців доцільно застосовувати холекальциферол у дозі 400 МО на добу з перших днів життя незалежно від способу вигодовування, віком 6-12 місяців – 400-600 МО на добу залежно від вмісту вітаміну D у продуктах харчування. Здорові діти віком 1-3 роки мають отримувати 600 МО холекальциферолу впродовж усього року. Якщо дитина віком 4-10 років підлягає

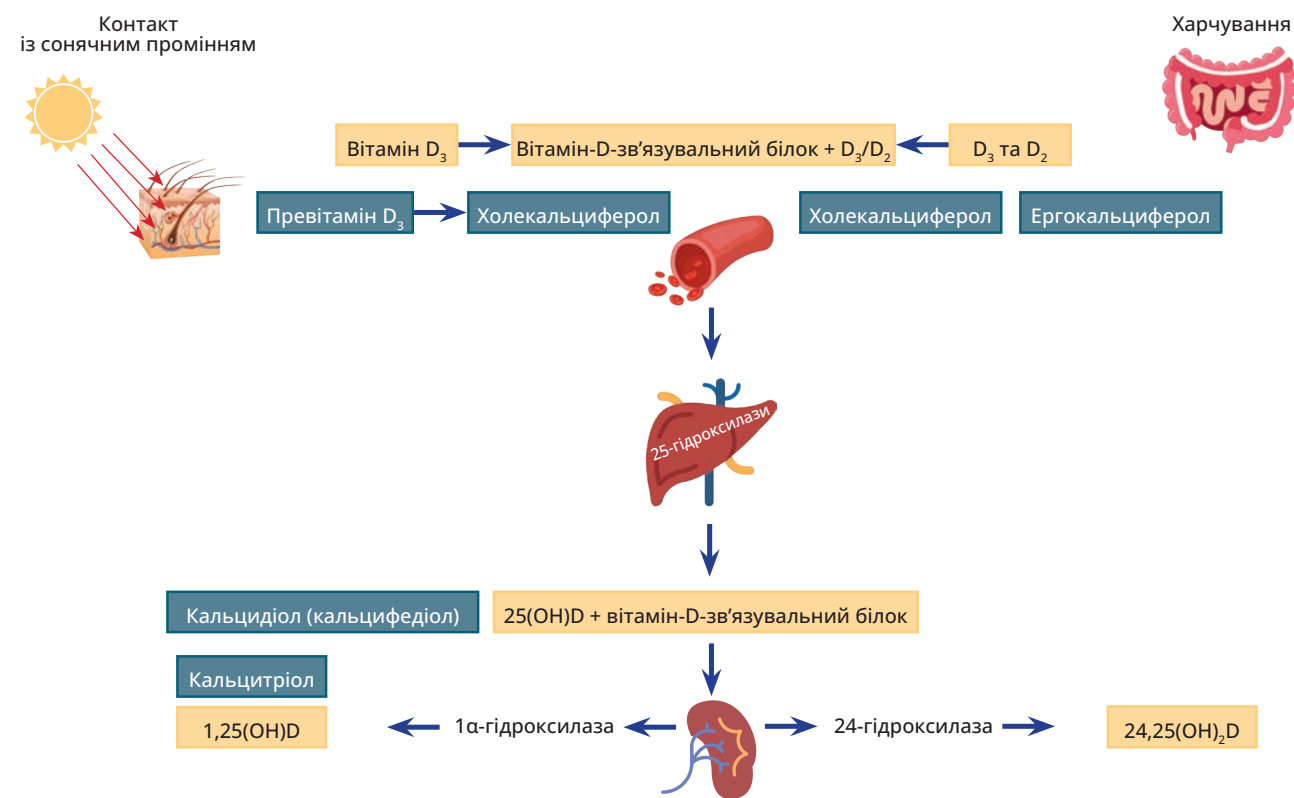


Рис. 1. Метаболізм вітаміну D [5]

ТАБЛИЦЯ 1. Емпіричний прийом вітаміну D у різних категорій дорослих осіб

Вік 1-18 років	Вік 19-49 років	Вік 50-74 роки	Вік ≥75 років	Вагітність	Переддіабет
Показаний емпіричний прийом вітаміну D	Емпіричний прийом вітаміну D не показаний	Показаний емпіричний прийом вітаміну D			
З метою профілактики аліментарного рахіту та через потенційну можливість зниження ризику виникнення інфекційних захворювань дихальних шляхів	Використовуйте рекомендовані добові дози	Через потенційне зниження ризику смертності	Через потенційне зниження ризику прееклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, профілактики низької маси тіла при народженні та неонатальної смертності	Через потенційний ризик зниження прогресування діабету	

сонячному випромінюванню з відкритими руками та ногами протягом 15-20 хвилин у проміжку часу з 10:00 до 15:00 без сонцезахисту з травня до кінця вересня, добавки вітаміну D є необов'язковими, однак рекомендованими й безпечними. Якщо ж дитина не отримує належного сонячного опромінення, застосовують 600-1000 МО вітаміну D на добу протягом цілого року. Аналогічно для підлітків віком 11-18 років і дорослих віком 19-65 років, якщо сонячне опромінення є достатнім (перебування з відкритими руками та ногами протягом 30-45 хвилин у проміжку часу з 10:00 до 15:00 без сонцезахисту з травня до кінця вересня), вітамін D є необов'язковим, але рекомендованим, а якщо ні, слід уживати добавки цього вітаміну в дозі 1000-2000 МО на добу протягом усього року.

В осіб похилого віку ефективність синтезу вітаміну D у шкірі знижується, тому у віковій групі 66-75 років доцільно вживати 1000-2000 МО на добу, а в групі ≥76 років – 2000-4000 МО на добу протягом усього року. Під час вагітності та лактації доцільно вживати холекальциферол у дозі 2000 МО на добу.

Що стосується лікування дефіциту вітаміну D, то потрібно досягти та підтримувати в організмі пацієнта оптимальну концентрацію 25(OH)D за допомогою щоденних або кумулятивних (1 раз на тиждень, на 2 тижні або на місяць) доз вітаміну. Щоденне та кумулятивне дозування є однаково ефективним і безпечним, однак адаптація режиму лікування до побажань пацієнта та вживання вітаміну D раз на тиждень чи раз на місяць може покращувати прихильність до лікування. Лікування має тривати 1-3 місяці або до досягнення сироваткової концентрації 25(OH)D ≥30-50 нг/мл, після чого слід перейти на відповідну до віку підтримувальну (профілактичну) дозу.

Лікувальні дози для немовлят віком 0-12 місяців становлять 2000 МО на добу, для дітей віком 1-10 років – 4000 МО на добу, для підлітків віком 11-18 років і всіх дорослих – 4000 МО на добу, або 7000-10 000 МО на тиждень, або 20 000-30 000 МО на 2 тижні, або 30 000 МО на місяць [7].

Хоча національні та міжнародні наукові товариства однозначно погоджуються, що вміст вітаміну D

потрібно підтримувати в оптимальних межах, найкращий метод досягнення цього дотепер обговорюється.

Доза, необхідна для ефективного лікування дефіциту вітаміну D, є варіабельною й залежить передусім від немодифікованих індивідуальних чинників (здатність до всмоктування вітаміну, активність печінкового гідроксилування, невідомі генетичні причини тощо). Цікаво, що відповідь на вітамін D залежить також від вихідного рівня 25(OH)D. Підраховано, що за умови повноцінного всмоктування на кожні 100 МО холекальциферолу, що надходить в організм, сироватковий рівень 25(OH)D зростає на 0,7-1,0 нг/мл, причому найвираженіше збільшення відзначається в осіб з найнижчим вихідним рівнем 25(OH)D [5]. Після перорального приймання вітамін D швидко всмоктується, досягаючи максимального рівня приблизно через 24 години. Рівні 25(OH)D поступово підвищуються до піку на 7-14-й день залежно від дози [8].

Слід зауважити, що в пацієнтів з ожирінням і дефіцитом вітаміну D, осіб з мальабсорбцією та хворих, які отримують препарати, здатні порушувати метаболізм вітаміну D, треба корегувати дозу, призначаючи у 2-3 рази вищу кількість, аніж зазвичай. Провідною метою застосування вітаміну D є поповнення його запасу, після чого пацієнти мають отримувати підтримувальну дозу [2, 5].



ЧИ Є ЗАСТОСУВАННЯ ВИСОКИХ ДОЗ ВІТАМІНУ D ДОЦІЛЬНИМ І БЕЗПЕЧНИМ?

Завдання навантажувальної дози вітаміну D полягає у швидкій нормалізації вмісту 25(OH)D у сироватці крові. З цієї метою нерідко застосовуються високі дози препарату, інтермітивне (не щоденне) застосування котрих дає змогу оптимізувати прихильність пацієнтів до лікування. В умовах реальної клінічної практики застосування кумулятивних доз (1 раз на тиждень, 2 тижні або місяць) забезпечує високу ефективність,

оскільки після приймання болюсної дози ліпофільний холекальциферол накопичується в жировій тканині та протягом тривалого часу залишається біодоступним для організму [2].

Рандомізоване подвійне сліпе дослідження Calgary Vitamin D Study виявило, що профіль безпеки вітаміну D у дозах 400, 4000 та 10 000 МО на добу є однаковим. Гіперкальціурія та гіперкальціємія частіше виникали на тлі високих доз, однак остання траплялася рідко й була незначною та минущою, що свідчить про здатність організму людини виводити надлишкову кількість кальцію при вживанні високих доз вітаміну D [9].

Безпеку й довготривалий ефект високих доз вітаміну D було доведено також у дослідженні I. Martinaityte та співавт. (2017) [10]. У цьому дослідженні взяли участь особи, які отримували вітамін D у дозі 20 000 МО або плацебо 1 раз на тиждень протягом 3-5 років. Аналіз зразків крові та жирової тканини виявив, що через рік після завершення вживання вітаміну D його вміст у сироватці крові осіб, які отримували вітамін, був достовірно вищим за показник групи плацебо (84,5 проти 73,1 нмоль/л; рис. 2).

Автори дійшли висновку, що **вітамін D накопичується в жировій тканині, звідки поступово вивільняється в кровообіг, що забезпечує довготривалий сприятливий вплив на сироватковий вміст 25(OH)D.**

У рандомізованому контрольованому дослідженні призначення 30 000 МО вітаміну D 1 раз на тиждень протягом 12 тижнів не спричиняло побічних явищ, натомість забезпечувало ефективну нормалізацію показника 25(OH)D. Через 8 тижнів лікування рівня 25(OH)D ≥ 25 нг/мл змогли досягти 95% пацієнтів, які отримували 30 000 МО на тиждень, і лише 33% пацієнтів, які отримували 1000 МО на добу. Наприкінці дослідження перевага інтермітивного застосування високих доз була ще разючішою: показника 25(OH)D > 30 нг/мл досягли 95% пацієнтів групи 30 000 МО на тиждень і 24% пацієнтів групи 1000 МО на добу [11].

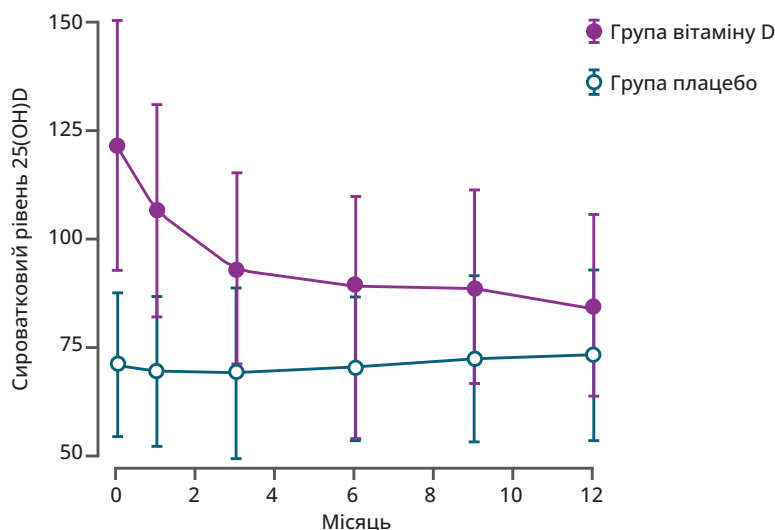


Рис. 2. Динаміка рівня вітаміну D через 0-12 місяців після завершення вживання вітаміну та плацебо протягом 3-5 років

ТАБЛИЦЯ 2. Застосування Відеїну 20 000 у профілактичному та лікувальному режимах

ПРОФІЛАКТИКА	ЛІКУВАННЯ
1 капсула (20 000 МО) на тиждень	НАСИЧЕННЯ
	2 капсули (40 000 МО) на тиждень протягом 6-12 тижнів
	ПІДТРИМКА
	3-6 капсул (60 000-120 000 МО) на місяць до 6 місяців
	Через 6-12 тижнів – оцінювання статусу вітаміну D за рівнем 25(OH)D

Подібні результати отримали й інші автори, які запропонували призначати особам з дефіцитом вітаміну D 30 000 МО холекальциферолу 1 або 2 рази на тиждень протягом 5 тижнів [12].

У дослідженні за участю пацієнтів із хронічною хворобою нирок II-IV стадії застосування вітаміну D у дозі 5000 і 20 000 МО на тиждень через 12 місяців забезпечувало підвищення вмісту 25(OH)D в обох групах, однак у групі високих доз підвищення було вираженішим. Паралельно відбувалося зниження сироваткового паратгормону, яке теж було вираженішим у групі високих доз [13].

Причиною застережень до призначення високих доз вітаміну D є зосередження на можливих явищах інтоксикації, а не на терапевтичному ефекті. Проте слід зауважити, що інтоксикація зазвичай спостерігається в осіб, які самовільно, без призначення лікаря, вживали дуже високі дози цього вітаміну (50 000-100 000 МО на добу!) протягом кількох місяців або навіть років [14, 15].



ЧИ Є В УКРАЇНІ ВІТЧИЗНЯНІ ВИСОКОДОЗОВІ ПРЕПАРАТИ ВІТАМІНУ D?

Відеїн 20 000 (АТ «Київський вітамінний завод») містить 500 мкг холекальциферолу (20 000 МО вітаміну D₃) – тижневий курс профілактики/лікування – в одній капсулі. Цей препарат показаний для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим

ризиком і як доповнення до специфічної терапії остеопорозу в пацієнтів з дефіцитом або високим ризиком нестачі вітаміну D. Важливо, що допоміжними речовинами Відеїну 20 000 є α-токоферолу ацетат і тригліцериди середнього ланцюга. α-токоферол (вітамін Е) – відомий антиоксидант, різнобічні переваги якого для організму докладно описано в науковій літературі. На відміну від низки інших препаратів вітаміну D Відеїн 20 000 не містить таких потенційних алергенів, як арахісова, сафлорова, соняшникова та соєва олії. Відеїн 20 000 виготовляє відомий вітчизняний виробник вітамінів – АТ «Київський вітамінний завод», який дотримується вимог Належної виробничої практики (GMP). Відеїн 20 000 дає змогу забезпечити ефективну профілактику та лікування дефіциту вітаміну D, а продуманий склад допоміжних речовин, зручна форма випуску й дозування (м'які желатинові капсули) та доступна ціна забезпечують цьому препарату додаткові переваги. Рекомендований режим уживання Відеїну 20 000 у режимі лікування передбачає фази насичення та підтримки (табл. 2).

Завдяки тривалому періоду напіввиведення вітаміну D (близько 2 місяців) щотижневе або щомісячне споживання великих доз холекальциферолу дає змогу досягти тих самих значень у сироватці крові, як і за щоденного споживання, проте скорочення кількості капсул, які потрібно прийняти, забезпечує підвищення прихильності пацієнтів унаслідок спрощення режиму застосування.

Література

1. Mavar M., Sorić T., Bagarić E., Sarić A., Matek Sarić M. The power of vitamin D: is the future in precision nutrition through personalized supplementation plans? *Nutrients*. 2024; 16 (8): 1176. doi: 10.3390/nu16081176.

2. Giustina A., Bilezikian J.P., Adler R.A., Bonfigli G., Bikle D.D., et al. Consensus statement on vitamin D status assessment and supplementation: whys, whens, and hows. *Endocr. Rev.* 2024 Sep 12; 45 (5): 625-654. doi: 10.1210/edrv/bnae009.

3. Bertoldo F., et al. Proposal for the reporting of vitamin D determination. *Biochimica Clinica*. 2024. Available at: https://biochimicaclinica.it/wp-content/uploads/2024/07/BC047-24-Lombardi_dp.pdf.

4. Ellison D.L., Moran H.R. Vitamin D: vitamin or hormone? *Nurs. Clin. North Am.* 2021 Mar; 56 (1): 47-57. doi: 10.1016/j.cnur.2020.10.004. Epub 2020.

5. Dominguez L.J., Farruggia M., Veronese N., Barbagallo M. Vitamin D sources, metabolism, and deficiency: available compounds and guidelines for its treatment. *Metabolites*. 2021 Apr 20; 11 (4): 255. doi: 10.3390/metabo11040255.

6. Demay M.B., Pittas A.G., Bikle D.D., Diab D.L., Kiely M.E., et al. Vitamin D for the prevention of disease: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2024 Jul 12; 109 (8): 1907-1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290. PMID: 38828931.

7. Płudowski P., Kos-Kudła B., Walczak M., Fal A., Zozulińska-Ziółkiewicz D., et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients*. 2023 Jan 30; 15 (3): 695. doi: 10.3390/nu15030695.

8. Silva M.C., Furlanetto T.W. Intestinal absorption of vitamin D: a systematic review. *Nutr. Rev.* 2018 Jan 1; 76 (1): 60-76. doi: 10.1093/nutrit/nux034.

9. Billington E.O., Burt L.A., Rose M.S., et al. Safety of high-dose vitamin D supplementation: secondary analysis of a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020 Apr 1; 105 (4): dgz212. doi: 10.1210/clinem/dgaa886. Erratum in: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021 Mar 25; 106 (4): e1932. doi: 10.1210/clinem/dgaa886.

10. Martinaityte I., Kamycheva E., Didriksen A., Jakobsen J., Jorde R. Vitamin D stored in fat tissue during a 5-year intervention affects serum 25-hydroxyvitamin D levels the following year. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017 Oct 1; 102 (10): 3731-3738. doi: 10.1210/jc.2017-01187.

11. Tóth B.E., Takács I., Szekeres L., et al. Safety and efficacy of weekly 30,000 IU vitamin D supplementation as a slower loading dose administration compared to a daily maintenance schedule in deficient patients: a randomized, controlled clinical trial. *Journal of Pharmacovigilance*. 2017 Jan. doi: 10.4172/2329-6887.1000233.

12. Takács I., et al. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D3. *Endocrine*. 2017 Jan; 55 (1): 60-65. doi: 10.1007/s12020-016-1137-9. Epub 2016 Oct 7.

13. Oksa A., Spustová V., Krivosíková Z., Gazdíkova K., Fedeslová V., et al. Effects of long-term cholecalciferol supplementation on mineral metabolism and calciotropic hormones in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press. Res.* 2008; 31 (5): 322-329. doi: 10.1159/000157177.

14. Holick M.F. Vitamin D is not as toxic as was once thought: a historical and an up-to-date perspective. *Mayo Clin. Proc.* 2015 May; 90 (5): 561-564. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.03.015.

15. Marciniowska-Suchowierska E., Kupisz-Urbańska M., Łukaszewicz J., Płudowski P., Jones G. Vitamin D toxicity – a clinical perspective. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2018 Sep 20; 9: 550. doi: 10.3389/fendo.2018.00550.

Відеїн

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



Скорочена інструкція ВІДЕІН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D3 — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.

Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ A11C C05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу; гіперкальціємія; гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; псевдогіпопаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітіаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000–40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020, № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість Без компромісів!

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарських засобів

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE).

Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг; 1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг; 1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг; 1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг; допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлен-



ня про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Особливо уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р. № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р. № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sak A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI