

ЕндоPractice

Освітньо-практичний журнал

- Надмір маси тіла в жінок середнього та похилого віку – закономірність чи проблема?
- Вагітні та рівень тиреотропного гормону: як діяти лікарю?
- Особливості харчування пацієнтів із хронічною хворобою нирок: здорові патерни харчування замість рестриктивних дієт

Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

№1
У 2022 РОЦІ

Декрістол® D₃ 1000 МО
Кранілі

Декрістол® D₃ 2000 МО
30 таблеток

Декрістол® D₃ 4000 МО
30 таблеток

Декрістол® D₃ 5600 МО
30 таблеток

Декрістол® 500 МО
50 таблеток

Декрістол® 20 000 МО
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 виявленим 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.

Декрістол® 20 000 МО. Круглі прозорі міні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіпернатріємія. Ніркова недостатність. Сиротоз. 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.

mib

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmapoint» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні суворого середнього лікарського засобу АТС S-зв'язу А1C-05 колекальциферолу та дериватів вітаміну D (дефіциту колекальциферолу та вітаміно-похідних речовин) за періодом 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mib GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

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

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*



Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



BIOEQUIV

БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ
ОРИГІНАЛЬНОМУ
МЕТФОРМІНУ



МЕТАФОРА®

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. **Протипоказання.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. **Побічні реакції.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

МЕТАФОРА®-SR

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг; **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії. **Показання.** Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози (ПТТ) та/або з порушеною глікемією натще (ПГН), та/або з підвищеним рівнем HbA1C. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль. **Протипоказання.** • Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; • будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); • діабетична прекома; • ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); • гострі стани, що протікають з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; • захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; • печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2024

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

МЕТАФОРА®-SR - РП МОЗ України №УА/18616/01/01 від 16.03.2021.

МЕТАФОРА®-РП МОЗ України №УА/18164/01/01, №УА/18164/01/02, №УА/18164/01/03 від 26.06.2020. Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

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

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Ю.Б. Бельчіна (м. Київ)
Ю.В. 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 00.00.2024 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік



*В дитинство хочу, там усе моє.
В дитинстві ми – великі Магеллани.
В дитинстві відкриваєш материк,
Котрий назветься потім –
Батьківщина.*

*А поки що, маленький папуас,
я відкриваю стежечку і квітку.
Мені цвіте люпин.
Мені співає пташечка.*

Мене гукнув далекий пароплав.

Ліна Костенко



У номері:

EndSchool

- 6 «Школа ендокринолога»: аспекти діагностики та лікування гіперпролактинемії з позиції доказової медицини

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 10 Субклінічний гіпотиреоз у пацієнтів з ожирінням і метаболічним синдромом
- 23 Надмір маси тіла в жінок середнього та похилого віку – закономірність чи проблема?

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 14 Фармакологічна модуляція судинного старіння: огляд VascAgeNet. Частина 3
- 55 Кардіометаболічний ризик у пацієнтів ендокринологічного профілю та вплив L-Бетаргіну на гомоцистеїн

ДОСЛІДЖЕННЯ

- 17 Метформін пролонгованої дії зменшує когнітивні розлади в жінок похилого віку зі старечою астеною, артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом: попередні результати дослідження LEOPARDESS
- 39 Багатогранне терапевтичне застосування фебуксостату

- 51 Роль вітаміну D у розвитку, перебігу та профілактиці цукрового діабету

АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ

- 20 Вагітні та рівень тиреотропного гормону: як діяти лікарю?

ПРАКТИЧНА ДІЄТОЛОГІЯ

- 35 Особливості харчування пацієнтів із хронічною хворобою нирок: здорові патерни харчування замість рестриктивних дієт

ВЕБІНАР

- 28 Case challenge «Крос-функціональний підхід у лікуванні пацієнта з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом»

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 44 Реферативний огляд клінічних практичних настанов 2023 р. Європейського товариства ендокринології в співпраці з Європейською мережею з вивчення пухлин надниркових залоз щодо лікування інциденталом надниркових залоз

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



«ШКОЛА ЕНДОКРИНОЛОГА»: АСПЕКТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ З ПОЗИЦІЇ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Незважаючи на воєнні дії, що тривають, фахівці різноманітних спеціальностей продовжують поглиблювати свої знання за допомогою онлайн-платформ. Одним із таких хабів є освітня платформа EndoTime, яка популяризує сучасні підходи до діагностики та лікування ендокринної патології за допомогою проекту «Школа ендокринолога». Під час останньої зустрічі в межах цього науково-освітнього проекту, що відбулася 16-20 квітня, провідні вітчизняні спеціалісти представили новітню інформацію щодо діагностики та лікування хвороб, зумовлених порушенням ендокринної регуляції. Пропонуємо нашим читачам ознайомитися з доповіддю «Діенцефальна дисфункція: у фокусі – гіперпролактинемія», презентованою на 5-й день конференції завідувачкою відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», докторкою медичних наук, професоркою Наталією Андріївною Спринчук.

ДИСФУНКЦІЯ ГІПОТАЛАМУСА: ВІД ДЕФІНІЦІЇ ДО ПАТОГЕНЕЗУ

Дисфункція гіпоталамуса (ДГ) лежить в основі різних ендокринних захворювань: усесвітньо поширений метаболічний синдром являє собою наслідок ДГ та характеризується виникненням сукупності таких коморбідних станів, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, цукровий діабет 2-го типу. Нині ДГ визначають як симптомокомплекс, який виникає при ураженні гіпоталамічної ділянки й характеризується вегетативними, ендокринними, обмінними та трофічними розладами. ДГ майже вдвічі частіше розвивається в дівчат, аніж у хлопців; ДГ у дівчат клінічно проявляється передчасним або раннім статевим розвитком, у хлопців статевий розвиток, навпаки, затримується.

Розрізняють декілька клінічних форм ДГ: вегетосудинна форма маніфестує симпатоадреналовими (підвищення артеріального тиску) та вагоінсулярними (зниження артеріального тиску) кризами,

цефалгічним синдромом, непритомністю, панічними атаками, синкопальними станами, порушеннями циклу сну та бадьорості. На нейротрофічну форму ДГ вказують типові стрії, не пов'язані зі стійким гіперкортицизмом, мармуровий рисунок на стегнах, сухість шкіри, явища фолікуліту на кінцівках і тулубі, чорний акантоз тощо. Нейроендокринна форма ДГ супроводжується ожирінням, булімією, спрагою, порушенням водно-сольового обміну, терморегуляції та менструального циклу, виникненням акне.

Особливе місце в розвитку нейро-обмінно-ендокринної ДГ посідає підвищення рівня пролактину – ПРЛ (рис. 1), який синтезується лактогенними ацидофільними клітинами передньої частки гіпофіза, а також може вироблятися поза межами мозку: в невеликих кількостях його синтезують епітелій слізних і потових залоз, лімфатичні вузли, молочні залози, шкіра, селезінка, міометрій, тимус, кістковий мозок. Усе це вказує на його додаткову нейропептидну активність; нині відомо понад 390 функцій, які виконує ПРЛ в організмі людини.



Рис. 1. Патогенез нейро-обмінно-ендокринної ДГ

На синтез і виділення ПРЛ впливають декілька факторів, найвпливовішим інгібітором його синтезу є допамін, тоді як норадреналін і серотонін визнані основними стимуляторами. Період напіввиведення ПРЛ із крові становить 30 хвилин; у фізіологічних умовах сироватковий рівень ПРЛ різко збільшується через 60-90 хвилин від моменту засинання та зберігається таким до пробудження, після чого вміст ПРЛ знижується до нормального. Добові коливання сироваткового вмісту ПРЛ зумовлені нейроендокринною регуляцією синтезу та секреції цього гормону (рис. 2).

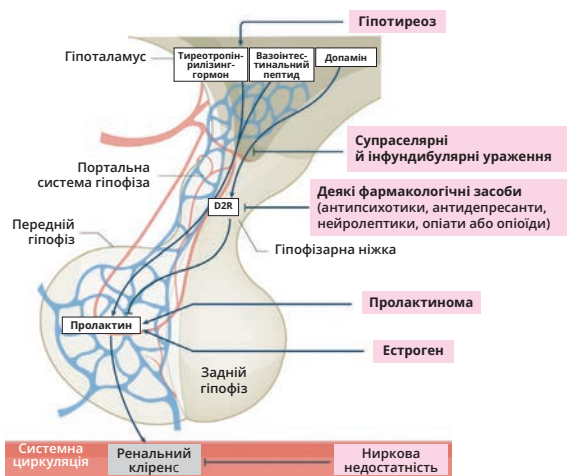


Рис. 2. Нейроендокринна регуляція секреції ПРЛ

Нейропептид допамін надходить у портальну систему гіпофіза, де він зв'язується з рецепторами допаміну-2 (D2R) та блокує секрецію ПРЛ. Антагоністичний вплив на D2R, який виникає на тлі супераселярних/інфундибулярних уражень або прийому фармакологічних препаратів, може призвести до активації секреції ПРЛ. Деякі інші гормони мають здатність підвищувати секрецію ПРЛ у гіпофізі: це тиреотропін-рилізінг-гормон, вазоактивний інтестинальний пептид, естроген. Хронічна хвороба нирок, на тлі якої порушується виведення ПРЛ з організму, також здатна спричинити зростання ПРЛ.

ЕТИОЛОГІЯ ГІПЕРПРОЛАКТИНЕМІЇ

Виникнення гіперпролактинемії (ГПРЛ) провокують як різноманітні фізіологічні (фізичне навантаження, сон, стрес, статевий акт, період новонародженості, пубертатний період, вагітність, лактація), так і патологічні чинники. ГПРЛ супроводжує перебіг таких захворювань, як гіпотиреоз, справжній передчасний статевий розвиток, ДГ, внутрішньочерепна гіпертензія, хронічна хвороба нирок, синдром полікістозних яєчників, акромегалія, цироз печінки, мікро- та макроаденоми гіпофіза, параселярні утворення головного мозку. Ятрогенну ГПРЛ спричиняють різноманітні медикаменти: антидепресанти, протисудомні, антигістамінні

8

гіпогонадізму, гінекомастії, при аденомах гіпофіза констатують випадіння полів зору. Безсимптомний перебіг ГПРЛ спостерігають у 80% випадків і пов'язують із макропролактинемією.

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Опублікована цьогоріч міжнародна настанова з діагностики та лікування аденом гіпофіза в дітей і підлітків наполегливо рекомендує визначати сироватковий уміст ПРЛ і ретельно обстежувати хворих (табл.) перед призначенням медикаментозного лікування.

Згідно з положенням зазначеної настанови слід розглянути доцільність проведення контрольної магнітно-резонансної томографії (МРТ) через 3-6 місяців після початку лікування каберголіном; терміни виконання повторної МРТ у разі мікропролактином залежать від результатів клінічного та біохімічного спостереження. Перед можливим скасуванням каберголіну також рекомендується виконати візуалізацію гіпофіза. Оптимальна частота проведення контрольних МРТ після припинення лікування невідома; сироватковий рівень ПРЛ слід оцінювати що 3-6 місяців, використовуючи його як маркер рецидиву пухлини, хоча біохімічний рецидив не завжди супроводжується радіологічними змінами на МРТ.

ЛІКУВАННЯ ГПРЛ У РАЗІ ДГ

За відсутності пролактиніми та незначної ГПРЛ, яка супроводжується характерними клінічними ознаками, слід розпочинати терапію з призначення препаратів γ-аміномасляної кислоти (від 1 г на добу протягом 6 місяців). Агоністи допамінових рецепторів приймають не менш як 6 місяців, починаючи з мінімальних доз: каберголін 0,125-0,5 мг на тиждень, бромокриптин 1,25-5,0 мг на добу. При безсимптомній формі ГПРЛ рекомендують проводити динамічне спостереження за станом хворого; при ідіопатичній ГПРЛ у 30% випадків спостерігають спонтанну нормалізацію ПРЛ.

У разі виникнення медикаментозної ГПРЛ експерти рекомендують змінити препарат, за потреби призначити агоністи допамінових рецепторів та статеві гормони (рис. 3).

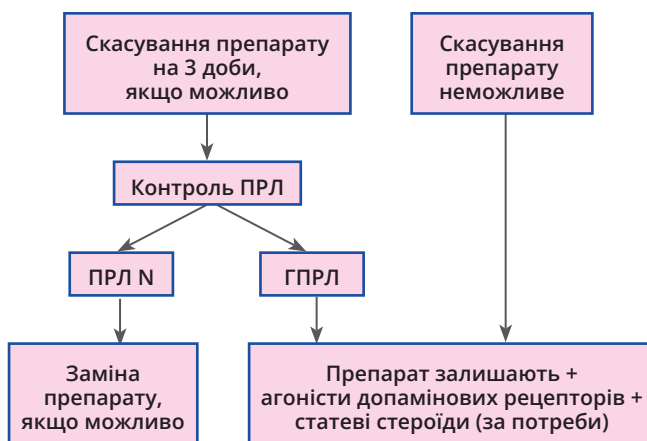


Рис. 3. Лікування ятрогенної ГПРЛ

СТРЕС-ІНДУКОВАНА ГПРЛ

Характерною лабораторною ознакою стрес-індукованої ГПРЛ є відсутність постійного підвищення рівня ПРЛ у сироватці крові; коливання його вмісту протягом доби відбувається залежно від стресових ситуацій. Основними клінічними проявами цієї форми ГПРЛ є розвиток передменструального синдрому, дисгормональних змін. Лікування спрямоване на боротьбу зі стресом, модифікацію способу життя з одночасним прийомом заспокійливих і антидепресивних засобів, вітамінів групи В та за потреби корекцією ГПРЛ.

Синдром ГПРЛ являє собою симптомокомплекс, що виникає на тлі ГПРЛ, найхарактернішим проявом якого є порушення функції репродуктивної системи. Різні фізіологічні та патологічні стани призводять до виникнення ГПРЛ. Згідно із сучасними міжнародними рекомендаціями (2024) основний спосіб діагностики ГПРЛ у дітей і підлітків полягає у визначенні сироваткового вмісту ПРЛ, основний спосіб лікування ґрунтується на призначенні агоністів допаміну, при пухлинному генезі ГПРЛ також застосовують оперативне втручання та променеву терапію. З метою запобігання патологічним змінам, зумовленим ГПРЛ, украй важливими є своєчасна діагностика й оптимальне лікування.

СУБКЛІНІЧНИЙ ГІПОТИРЕОЗ У ПАЦІЄНТІВ З ОЖИРІННЯМ І МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Субклінічний гіпотиреоз (СГТ) являє собою ранню стадію дефіциту тиреоїдних гормонів, за якої вільний тироксин перебуває на рівні нижньої межі діапазону нормальних значень, а рівень тиреотропного гормону (ТТГ) є підвищеним. СГТ спостерігається в 4-20% дорослого населення світу та є типовішим для країн, де у воді та продуктах достатньо йоду. Близько 75% пацієнтів з СГТ мають помірну його форму, яка характеризується сироватковим рівнем ТТГ у межах 4,5-6,9 мМО/л. Зазвичай сироватковий рівень ТТГ нормалізується під час періоду спостереження, тому цей стан не потребує лікування в асимптоматичних пацієнтів без серцево-судинних чинників ризику та невагітних жінок. У 20% дорослих пацієнтів із СГТ спостерігається помірно тяжка форма дефіциту тиреоїдних гормонів, якій притаманна концентрація ТТГ на рівні 7,0-9,9 мМО/л. Лише в 5% дисфункція є тяжкою, а концентрація ТТГ становить ≥ 10 мМО/л. Помірно тяжкий і тяжкий СГТ асоціюються з підвищеним ризиком прогресування до клінічно явної хвороби.



Метаболічний синдром (МС) характеризується сполученням серцево-судинних чинників ризику, включаючи абдомінальне ожиріння, артеріальну гіпертензію, високий рівень тригліцеридів, низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, інсулінорезистентність або порушену толерантність до глюкози. Часто МС асоціюється з протромботичним і прозапальним станами.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ СГТ І МС

Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) контролюють споживання їжі шляхом регуляції апетиту й термогенезу, а також впливають на метаболізм глюкози та ліпідів. Великий метааналіз (n=79 727) виявив достовірне збільшення ризику МС у осіб із СГТ (відношення ризиків [BP] 1,28; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,19-1,39; $p < 0,00001$), однак інший нещодавній метааналіз такого зв'язку не виявив. Одне когортне дослідження (Beijing Health Management Cohort, n=3615) виявило, що СГТ був пов'язаний із розвитком МС лише в молодих чоловіків (BP 1,87; 95% ДІ 1,21-2,90), а інше (Tehran Thyroid Research, n=5786) не зафіксувало кореляцій між явною чи субклінічною дисфункцією ЩЗ та МС.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ СГТ І ЗАХВОРЮВАНІСТЮ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

Регулюючи вироблення інсуліну й абсорбцію глюкози в печінці, скелетних м'язах і жировій тканині, тиреоїдні гормони модулюють функцію β -клітин. Інсулінорезистентність у пацієнтів із гіпотиреозом спричинена погіршенням транспорту глюкози та її утилізації в периферичних тканинах, паралельно спостерігається зменшення глюконеогенезу та глікогенолізу.

Дослідження свідчать, що в пацієнтів з явним гіпотиреозом спостерігається вища ймовірність розвитку цукрового діабету 2-го типу (BP 1,26; 95% ДІ 1,05-1,52), але дані щодо СГТ є суперечливими. У метааналізі даних понад 61 тис. осіб СГТ не асоціювався з розвитком діабету, причому результат не залежав від віку, статі, рівня ТТГ, наявності антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та серцево-судинних чинників ризику.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОЖИРІННЯМ І СГТ

Загальносвітова поширеність МС та ожиріння зростає. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, в травні 2022 р. понад 60% мешканців Європи мали ожиріння / надлишкову вагу.

Порівняно з 2001-2002 рр. у 2017-2018 рр. стандартизована за віком поширеність ожиріння у світі зросла з 33,09 до 41,36% для жінок і з 26,88 до 42,43% для чоловіків. Особливу проблему становить вісцеральне ожиріння, за якого спостерігаються фіброз і запалення адипоцитів, зумовлені недостатньою оксигенацією та посиленням окисним стресом.

Гіпотиреоз і ожиріння тісно пов'язані; серед осіб з ожирінням відзначається вища поширеність СГТ (14,6%; 95% ДІ 9,2-20,9), ніж серед осіб із нормальною масою тіла. Показано, що рівень ТТГ прямо корелює з масою та відсотковою часткою жиру в організмі.

Для виявлення дисфункції ЩЗ як потенційної причини ожиріння пацієнтам із підвищеною масою тіла варто визначати рівні ТТГ і тиреоїдних гормонів. Слід зауважити, що усунення гіпотиреозу забезпечує лише незначне зниження маси тіла (<10%); це свідчить про те, що тяжке ожиріння зазвичай не є наслідком гіпотиреозу.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОЖИРІННЯМ І ФУНКЦІЄЮ ЩЗ

Навіть у еутиреоїдних осіб ожиріння пов'язане зі змінами функції ЩЗ, а рівень ТТГ асоціюється з індексом маси тіла (ІМТ). Імовірно, це пов'язано з тим, що експресію тиреотропін-рилізінг-гормону в паравентрикулярному та дугоподібному ядрах гіпоталамуса контролює лептин, а при ожирінні відзначається гіперлептинемія. Оскільки зв'язування ТТГ з його рецепторами стимулює секрецію лептину адипоцитами, між умістом ТТГ і лептину існує складна система зворотного зв'язку. Ще однією властивістю лептину є його здатність стимулювати внутрішньоклітинний синтез трийодтироніну, регулюючи активність дейодинази адипоцитів, однак на локальні ефекти трийодтироніну впливає ступінь експресії його рецепторів, яка знижується при морбідному ожирінні. Наприклад, у пацієнтів з ожирінням спостерігаються вищі рівні ТТГ і вільного трийодтироніну, які нормалізуються після зниження ваги, що є ознакою центральної та периферичної резистентності тканин до тиреоїдних гормонів.

Дані досліджень свідчать, що зміни рівня тиреоїдних гормонів частіше є наслідком надваги, ніж її причиною. Зокрема, збільшення маси тіла на 0,6 кг у жінок і на 0,7 кг у чоловіків асоціюються зі зростанням рівня ТТГ на 1 мМО/л. Цю гіпотезу підтверджує той факт, що після зниження маси тіла за допомогою бariatричного хірургічного втручання або гіпокалорійної дієти тиреоїдна функція нормалізується.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ОЖИРІННЯМ І АВТОІМУННИМИ ПРОЦЕСАМИ В ЩЗ

Показано, що АТПО частіше виявляються в осіб з ожирінням, ніж у осіб із нормальною масою тіла. Підвищений уміст лептину в пацієнтів з ожирінням може впливати на імунну та запальну відповіді, спричиняючи наростання вироблення АТПО.

Масштабне популяційне дослідження показало, що поширеність гіпертиреотропінемії не залежала від ІМТ, але зростала за наявності АТПО й антитіл до тиреоглобуліну (у 2,201 разів в осіб з ожирінням і в 1,857 разів в осіб із надлишковою масою тіла).

ВПЛИВ ОЖИРІННЯ НА МОРФОЛОГІЮ ЩЗ

Навіть за відсутності дисфункції або автоімунних процесів у ЩЗ хронічне запалення, притаманне ожирінню, може впливати на морфологію цієї залози. Зокрема, в пацієнтів із морбідним ожирінням спостерігаються збільшений розмір і гіпоехогенність ЩЗ, причому після бariatричних хірургічних втручань ці відхилення регресують. Вважається, що такі анатомічні зміни є наслідком індукованої адипокінами вазодилатації та підвищеної проникності судин залози. У зв'язку з активним виробленням прозапальних медіаторів і підвищеним умістом ТТГ імовірність розвитку вузлів ЩЗ в осіб з ожирінням є вищою. Водночас у ЩЗ таких пацієнтів спостерігається вищий уміст інфільтрованих адипоцитів, опасистих клітин і лімфоцитів CD3⁺ і CD8⁺.

У пацієнтів з ожирінням і підозрою на вузлові форми зоба доцільно проводити ультразвукове дослідження, оскільки пальпація шиї в таких випадках утруднена.

ДІАГНОСТИКА СГТ В ОСІБ З ОЖИРІННЯМ

Оскільки симптоми СГТ й ожиріння подібні, а ожиріння само собою здатне впливати на морфологію та функцію ЩЗ, діагностика СГТ у пацієнтів із надвагою утруднена. Крім того, деякі препарати, що часто призначаються при ожирінні та МС (пероральні цукрознижувальні засоби й ліраглутид), можуть впливати на сироватковий рівень ТТГ. За даними великого крос-секційного дослідження, рівень ТТГ в осіб із нормальною вагою становив 0,6-5,5 мМО/л, а в пацієнтів із морбідним ожирінням – 0,7-7,5 мМО/л. Поширеність високих показників ТТГ в останніх утричі перевищувала аналогічний показник в осіб із нормальним ІМТ. Утім, доказів потреби в специфічних референсних значеннях ТТГ для осіб з ожирінням досі не існує.

Відповідно до рекомендацій Європейського товариства ендокринологів (2020) у всіх осіб з ожирінням слід оцінювати функцію ЩЗ. Рівень ТТГ (а в разі підозри на первинний гіпотиреоз або за підвищеного ТТГ і рівень вільного тироксину) потрібно визначати також у всіх пацієнтів, яким планується бariatричне хірургічне втручання. Визначення рівня антитиреоїдних антитіл є додатковим обстеженням і дає змогу виявити автоімунний гіпотиреоз і високий ризик розвитку клінічно вираженого гіпотиреозу, тому аналіз на АТПО рекомендовано пацієнтам з ожирінням і високим рівнем ТТГ. Оцінка антитіл до тиреоглобуліну в контексті ожиріння має менше значення.

Згідно з нещодавнім метааналізом у пацієнтів з ожирінням спостерігається вищий ризик розвитку раку ЩЗ: кожне підвищення ІМТ на 5 кг/м² пов'язане з підвищенням ризику раку ЩЗ на 30%. Утім, питання щодо впливу ожиріння на агресивність цього раку залишається дискусійним.

Рутинне проведення ультразвукового дослідження ЩЗ незалежно від її функції в пацієнтів з ожирінням не рекомендовано, оскільки вважається непотрібним і дорогим.

ЛІКУВАННЯ СГТ В ОСІБ З ОЖИРІННЯМ

У минулому препарати тиреоїдних гормонів активно використовувалися для лікування

ожиріння, але нині така тактика не підтримується через ризик ятрогенного тиреотоксикозу й асоційованих із ним аритмій, серцевої недостатності чи ішемічних подій. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства ендокринологів (2020) і Американської тиреоїдної асоціації (2014) пацієнти з ожирінням та ізольованим підвищенням ТТГ на тлі нормального рівня вільного тироксину не мають отримувати левотироксин із метою зниження ваги. Натомість лікування левотироксином слід розпочинати в осіб з ожирінням, особливо молодих пацієнтів і жінок фертильного віку, в яких було діагностовано СГТ, асоційований з автоімунними процесами в ЩЗ, або за наявності первинного гіпотиреозу (після лікування радіоактивним йодом, часткової тиреоїдектомії, деструктивного тиреоїдиту). Пероральна монотерапія левотироксином є ефективним способом лікування тяжкого СГТ і клінічно вираженого гіпотиреозу (рис.).

На думку деяких дослідників, доза левотироксину в осіб з ожирінням має бути вищою, ніж у пацієнтів із нормальною масою тіла, проте погляди на це питання є суперечливими, оскільки при підборі дози левотироксину варто враховувати безжирову масу тіла, а не загальну. Запропоновано орієнтуватися на стартову дозу 0,91 мг/кг/добу, а для профілактики несприятливого впливу надмірного лікування слід регулярно моніторувати рівень ТТГ, послугуючись відповідними до віку пацієнта референсними значеннями.

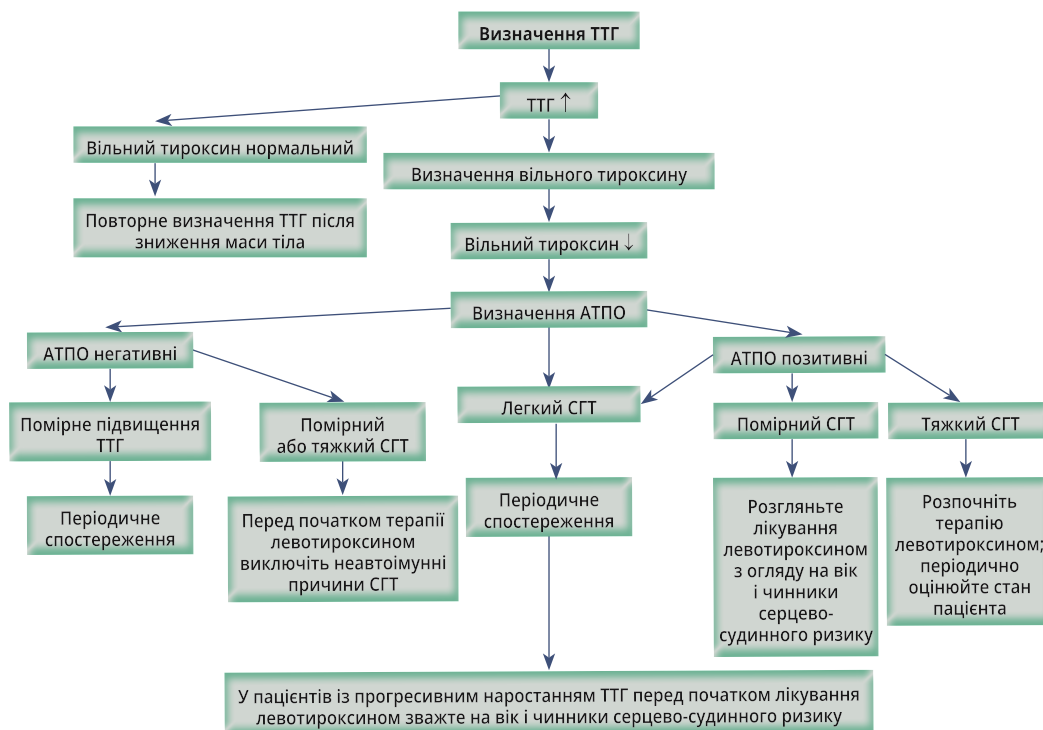


Рис. Алгоритм діагностики та лікування СГТ у пацієнтів з ожирінням і МС

Примітка. Легкий СГТ: ТТГ – 4,5-6,9 мМО/л; помірний СГТ: ТТГ – 7,0-9,9 мМО/л; тяжкий СГТ: ТТГ ≥10 мМО/л.

НЕСПРИЯТЛИВІ ЯВИЩА В ПАЦІЄНТІВ ІЗ СГТ І МС

У пацієнтів із СГТ і клінічно вираженим гіпотиреозом спостерігається вищий ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). На тлі СГТ порушується релаксація судин, підвищується жорсткість артерій, зростає артеріальний тиск і виникає ендотеліальна дисфункція, а в разі одночасної наявності інсулінорезистентності виникають і метаболічні зміни. У зв'язку з цим у разі нелікованого СГТ пацієнти є схильними до несприятливих кардіометаболічних наслідків. За даними Thyroid Studies Collaboration (n=75 000), рівень ТТГ ≥ 10 мМО/л асоціюється з підвищеним ризиком серцевої недостатності, гострих форм ішемічної хвороби серця та смерті від ішемічної хвороби серця порівняно з нормальним рівнем. Наростання ризику фатальних інсультів та інфарктів міокарда спостерігається й у діапазоні ТТГ 7,0-9,9 мМО/л. Це зумовлює потребу в лікуванні помірно тяжкого й тяжкого СГТ.

Приймаючи рішення щодо лікування левотироксином, варто врахувати вік пацієнта, наявність антитиреоїдних антитіл і динаміку рівня ТТГ. Якщо пацієнт є старшим за 70 років, у разі нетяжкого СГТ (ТТГ у межах 4,5-6,9 мМО/л) можна обрати тактику спостереження.

МС також асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ССЗ (ВР 2,35; 95% ДІ 2,02-2,73); підвищеною смертністю від ССЗ (ВР 2,40; 95% ДІ 1,87-3,08) і від усіх причин (ВР 1,58; 95% ДІ 1,39-1,78); підвищеним ризиком інфаркту міокарда (ВР 1,99; 95% ДІ 1,61-2,46) та інсульту (ВР 2,27; 95% ДІ 1,80-2,85).

При гіпотиреозі спостерігається проатерогенний ліпідний профіль, який спричиняє накопичення ліпотоксинів і розвиток інсулінорезистентності, котрі, своєю чергою, призводять до розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) та стеатозу печінки. Низькі дози левотироксину здатні зменшувати вміст жиру в печінці навіть у еутиреоїдних пацієнтів із НАЖХП.

У МАЙБУТНЬОМУ

Існує потреба в подальшому вивченні механізму сумісного несприятливого впливу МС і СГТ на ризик розвитку ССЗ, НАЖХП та ниркової недостатності. Імовірно, цей вплив зумовлений дисліпідемією, ендотеліальною дисфункцією й інсулінорезистентністю. Необхідні також дослідження потенційних переваг левотироксину в осіб з ожирінням/МС і СГТ зі з'ясуванням потрібних доз, а також установлення специфічного діапазону цільових значень ТТГ для таких пацієнтів.



Література

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

ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

Частина 3

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

РЕМОДЕЛЮВАННЯ ПОЗАКЛІТИННОГО МАТРИКСУ

Позаклітинний матрикс (ПКМ) являє собою тривимірну архітектурну мережу макромолекул, яка визначає морфологічні та фізичні властивості тканин і органів, а також бере участь у керуванні клітинними процесами. Будь-яка модифікація складу та структури ПКМ, тобто його ремоделювання, має значний вплив на морфологію, механічні й функціональні властивості артеріальної стінки (Wagenseil and Mecham, 2009). Основними компонентами стінки артерій є еластин і колагени. Білі еластичні волокна, які складаються з еластину та мікрофібрил, забезпечують судинам еластичність і пружність, а колагени, передусім колаген 1-го типу, – жорсткість і міцність на розрив. У ході старіння еластин і колаген підлягають змінам і хімічній модифікації, в тому числі через їхній тривалий період напіврозпаду.

Значущою ознакою артерій, які зазнали старіння, є фрагментація еластичних волокон (Dusa et al., 2016). Одна з важливих причин цього – механічне

руйнування пластинок еластину (рис.) у зв'язку з постійними повторними розтягненнями та розслабленнями, які відбуваються в аорті протягом життя людини. Ці руйнування та навіть розриви призводять до погіршення функцій еластичних волокон і до перенесення механічних навантажень на колагени, що спричиняє розвиток жорсткості та зменшення розтяжності артерій (Greenwald, 2007; Hodis and Zamir, 2009). Фрагментацію еластину підсилюють протеїнази (еластази), причому в результаті цього процесу вивільняються біоактивні пептиди (еластокіни), які модулюють низку біологічних процесів шляхом впливу на комплекс рецепторів до еластину (Tembely et al., 2022). Зокрема, еластокіни модулюють адгезію клітин, хемотаксис, клітинну міграцію, проліферацію, активацію протеїназ, ангиогенез і апоптоз (рис.). Комплекс рецепторів до еластину являє собою гетеротримерний рецептор, який складається з еластинозв'язувального білка, захисного білка катепсину А та нейрамінідази-1 (остання виконує функцію каталітичної субодиниці) (Bennasroune et al., 2019).

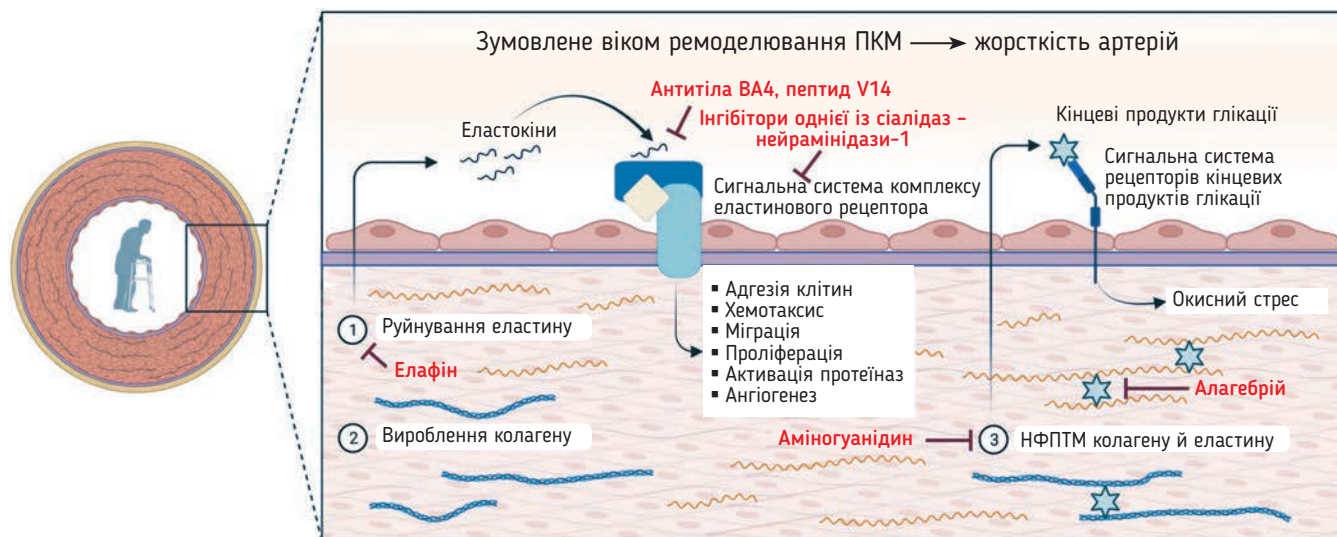


Рис. 3. Переваги рішень, які беруть до уваги природу

Примітка. НФПТМ – неферментна посттрансляційна модифікація.

Білки ПКМ також підлягають таким хімічним реакціям, як неферментна посттрансляційна модифікація (НФПТМ, рис.), у ході якої метаболіти зв'язуються з відповідними функціональними групами (Jaisson and Gillery, 2010). Ці незворотні реакції мають кумулятивний характер і особливо стосуються білків із тривалим періодом життя (Gorisse et al., 2016). Найважливішими НФПТМ є глікація та карбамілювання. У ході глікації відбувається каскад окисних реакцій, який зумовлює утворення складних речовин – кінцевих продуктів глікації (Singh et al., 2001). НФПТМ спричиняє зміни структурних і функціональних властивостей білків ПКМ і незворотне накопичення продуктів посттрансляційної модифікації, що призводить до дезорганізації тканин судин (Goldin et al., 2006). Надалі продукти посттрансляційної модифікації можуть взаємодіяти з клітинними рецепторами, підсилюючи окисний стрес (Stirban et al., 2014). Продemonстровано, що і карбамілювання, і глікація беруть участь у старінні судин і розвитку довгострокових ускладнень хронічних захворювань, включаючи цукровий діабет і хронічну хворобу нирок (Machowska et al., 2016; Wang et al., 2007). Зокрема, карбамілювання еластичних волокон є молекулярним субстратом жорсткості аорти (Doue et al., 2021). У зв'язку з цим терапевтичний вплив на протеоліз еластинів і НФПТМ білків ПКМ може бути цінною стратегією відтермінування судинних ускладнень, асоційованих зі старінням.

Вплив на деградацію еластину за допомогою інгібіторів еластази залишається складним, оскільки еластин руйнує декілька різних протеїназ. Привабливою ціллю для терапевтичного впливу протягом тривалого часу вважаються матриксні металопротеїнази (ММП); станом на сьогодні розроблено та протестовано на тваринах цілу низку інгібіторів ММП. Однак потенціал для клінічного застосування продемонструвало лише кілька таких інгібіторів, передусім через широкий спектр субстратів дії та побічні ефекти (Vandenbroucke and Libert, 2014).

Мішенню фармакотерапії можуть також виступати катепсини, зокрема катепсин S (Figueiredo et al., 2015; Lai et al., 2020). Інгібітори катепсину S продемонстрували багатообіцяльні результати щодо збереження цілісності еластичних волокон і зменшення кількості судинних ускладнень, але ці препарати потребують подальшого вивчення в клінічних умовах. Ще однією стратегією є застосування ендогенних інгібіторів нейтрофільної еластази, наприклад елафіну (Alam et al., 2015; Zaidi et al., 2000).

Окрім запобігання руйнуванню еластичних волокон, може застосовуватися відновлення вже

зруйнованих фібрил або неосинтез функціональних еластичних волокон (Kielty et al., 2002). Разючі результати було отримано для засобу, який відкриває АТФ-залежні K^+ -канали – міноксидилу. Застосування цього препарату в старих мишей протягом 3 місяців дало змогу зберегти цілісність еластичних пластинок у стінці судин і утворити нові еластичні волокна, що значно покращувало біомеханічні властивості артерій (Coquand-Gandit et al., 2017; Fhayli et al., 2019). Іншою багатообіцяльною можливістю є протидія руйнівним ефектам еластокінів за допомогою блокади їхньої взаємодії з ендоплазматичним ретикуломом. Цю функцію може виконувати або 14-мерний синтетичний пептид V14 (Blanchevoye et al., 2013), або блокувальні антитіла BA4 (Wrenn et al., 1986). Тривале призначення антитіл BA4 (протягом 2 місяців) мишам з експериментально змодельованим синдромом Марфана запобігало фрагментації еластину та макрофагальній інфільтрації аорти (Guo et al., 2013). Може застосовуватися й інгібування каталітичної активності білка NEU1 за допомогою інгібіторів сіалідази широкого спектра чи селективних інгібіторів цього білка. Серед останніх проводиться вивчення C9-BA-DANA та CG14601, які здатні достовірно відтермінувати утворення жирових включень у корені аорти (Demina et al., 2021). Оскільки NEU1 утворює димери на плазматичній мембрані (Maurice et al., 2016), блокада його димеризації за допомогою специфічних пептидів зменшує каталітичну активність цього білка (Albrecht et al., 2020).

Більшість експериментів, присвячених протидії несприятливим ефектам НФПТМ, фокусуються на обмеженні утворення продуктів цього процесу. Основною стратегією є застосування конкуруювальних засобів, як-от аміногуанідину – інгібітора глікації, котрий ефективно зменшує жорсткість артерій у щурів (за даними імпедансометрії та вазодилаторної відповіді на ацетилхолін) (Chang et al., 2006; Li et al., 1996). Однак застосування цього препарату обмежене з міркувань безпеки (Bolton et al., 2004).

Своєю чергою, на процес карбамілювання можна вплинути за допомогою використання амінокислот, які зменшують карбамілювання білків у пацієнтів з уремією (Kalim et al., 2015). Крім того, розроблено сполуки, що руйнують перехресні зв'язки в кінцевих продуктах глікації, наприклад алагебрій. Незважаючи на певні позитивні результати, отримані в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями, алагебрій не став комерційно доступним як фармакопрепарат, насамперед у зв'язку з вартістю виробництва та труднощами ліцензування (Toprak and Yigitaslan, 2019), але й і через наявність небажаних побічних ефектів (Oudegeest-Sander et al., 2013).

КАЛЬЦИФІКАЦІЯ

Кальцифікація медії великих і середніх артерій, переважно у формі утворення кристалів гідроксіапатиту, є провідною ознакою поширених багатореакторних захворювань (наприклад, хронічної хвороби нирок, серцево-судинних захворювань) і старіння. У зв'язку з цим антикальцифікувальні засоби мають потенціал новітніх лікарських препаратів. Одним із потужних ендogenous інгібіторів судинної кальцифікації є неорганічний пірофосфат плазми, який утворюється з трифосфатів нуклеотидів, переважно АТФ, у ході синхронізованого функціонування трьох ферментів. Близько 60-70% АТФ, який міститься в циркуляції, вивільняється з печінки та транспортується АТФ-зв'язувальним касетним транспортером ABCC6 (Jansen et al., 2014). Згодом АТФ гідролізується до неорганічного пірофосфату й АМН за допомогою ендонуклеотидної пірофосфатази / фосфодіестерази-1 (Rutsch et al., 2003) – єдиного ферменту, здатного продукувати позаклітинний пірофосфат. Плазматичний неорганічний пірофосфат перетворюється на прокальцифікувальний неорганічний фосфат під впливом мембранозв'язаних і циркулювальних лужних фосфатаз, передусім тканинонеспецифічної лужної фосфатази та плацентарної лужної фосфатази (лише у вагітних) (Veiga-Lopez et al., 2020). АМФ далі розкладається на аденозин і неорганічний фосфат. Аденозин інгібує експресію тканинонеспецифічної лужної фосфатази, що робить його потенційним засобом впливу на кальцифікацію судин (Goettsch et al., 2022).

Кальцифікація медії судин також тісно пов'язана з ушкодженням ДНК внаслідок окисного стресу. У таких умовах у стінці судин накопичується полі-АДФ-рибоза, яка спричиняє процес біомінералізації через концентрацію кальцію з утворенням ядер нуклеації (Müller et al., 2019).

Модель прогерії (прискороного старіння) на мишах виявила, що надмірна судинна кальцифікація асоціюється з підвищеним рівнем тканинонеспецифічних лужних фосфатаз і зниженням плазматичного вмісту АТФ і неорганічного пірофосфату приблизно на 90% (Villa-Bellosta, 2019). Це додатково доводить зв'язок між старінням і порушенням балансу між неорганічним пірофосфатом і неорганічним фосфатом. Для подальшого розуміння механізмів кальцифікації судин і створення препаратів, здатних їй протидіяти, доцільно вивчати рідкісні генетичні захворювання (еластичну псевдоксантому; генералізовану кальцифікацію артерій дитячого віку).

Багатообіцяльним підходом до зменшення кальцифікації судин і поширеності асоційованих із нею вікових захворювань є відновлення вже згаданого балансу між неорганічним пірофосфатом і неорганічним фосфатом. Із цією метою запропоновано застосовувати пероральні добавки неорганічного пірофосфату й інгібітор тканинонеспецифічної лужної фосфатази ланзопрозол (ці препарати нині досліджуються в осіб з еластичною псевдоксантомою), а також розчинний рекомбінантний фермент INZ-701 (досліджується в осіб із генералізованою кальцифікацією артерій дитячого віку). Ефект неорганічного пірофосфату відтворює також міоїтозигмафосфатаза (Sinha et al., 2022). При генералізованій кальцифікації артерій дитячого віку успішно застосовуються негідролізовані стабільні аналоги неорганічного пірофосфату – бісфосфонати, наприклад етидронат (Rutsch et al., 2008). Останній досліджується й за еластичної псевдоксантоми (Bartstra et al., 2020; Kranenburg et al., 2018).

На додаток до відновлення балансу неорганічних фосфатів та пірофосфатів потенційною терапевтичною мішенню може бути вивільнення АТФ, на яке можна впливати через АТФ-зв'язувальний касетний транспортер ABCC6. Фармакошаперон 4-фенілбутират, схвалений для усунення розладів циклу сечовини, здатен корегувати внутрішньоклітинну локалізацію неправильно розташованих мутантних білків-транспортерів (Le Saux et al., 2011). Пероральне застосування цієї речовини вже досліджено для низки рідкісних захворювань, асоційованих із дефектами АТФ-зв'язувальних транспортерів (Gonzales et al., 2015), і може стати методом лікування еластичної псевдоксантоми (Le Saux et al., 2011; Pomozi et al., 2017).

Крім наведених способів, опосередковану окисним стресом кальцифікацію можна зменшити за допомогою інгібування полі-АДФ-рибозної полімерази. Інгібітором останньої виступає, зокрема, міноциклін – напівсинтетичний тетрациклін другого покоління, котрий наразі застосовується при акне. Показано, що міноциклін ефективно протидіє ектопічній мінералізації в моделях еластичної псевдоксантоми в мишей і рибок даніо (Bouderlique et al., 2022; Huang et al., 2022; Nollet et al., 2022).

Загалом поточні дослідження фокусуються на кальцифікації судин у разі рідкісних генетичних захворювань. Для валідації таких стратегій за серцево-судинних захворювань та інших хвороб, пов'язаних із віком, потрібні подальші дослідження.

Література

Roth L., Dogan S., Tuna B.G., Aranyi T., Benitez S., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. *Ageing Res. Rev.* 2023 Dec; 92: 102122. doi: 10.1016/j.arr.2023.102122. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37956927.

МЕТФОРМІН ПРОЛОНГОВАНОЇ ДІЇ ЗМЕНШУЄ КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ В ЖІНОК ПОХИЛОГО ВІКУ ЗІ СТАРЕЧОЮ АСТЕНІЄЮ, АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: ПОПЕРЕДНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ LEOPARDESS

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Стареча астенія (frailty) являє собою багатогранний стан, притаманний особам похилого віку, який є причиною несприятливого прогнозу, зокрема когнітивного та функціонального погіршення, потреби в госпіталізаціях, смерті. Раніше було продемонстровано зв'язок старечої астенії з артеріальною гіпертензією (АГ). Аналогічно стареча астенія часто співіснує з цукровим діабетом (ЦД), який є вагомою причиною когнітивних порушень.

Метформін являє собою пероральний проти-діабетичний препарат, який є наріжним каменем терапевтичного підходу першої лінії й у молодих пацієнтів, й у осіб похилого віку. Нещодавні дослідження свідчать про важливі переваги метформіну для жінок у постменопаузальному періоді та про потенціал цього засобу в осіб похилого віку зі старечою астенією.

Відносно нещодавно винайдена форма метформіну – препарат пролонгованого вивільнення – має менше шлунково-кишкових побічних ефектів порівняно зі звичайним метформіном (негайного вивільнення), що може бути дуже важливим у пацієнтів похилого віку, які потребують багатокомпонентної фармакотерапії. Попередні дослідження виявили певні відмінності між пролонгованим і звичайним метформіном і в аспекті впливу на когнітивну функцію, але в пацієнтів похилого віку зі старечою астенією, АГ та ЦД питання не вивчалось, тому воно стало предметом цього дослідження.

У жінок імовірність розвитку старечої астенії протягом життя є вищою, причому це не залежить від віку та настання менопаузи. Враховуючи

покращену переносимість і меншу кількість побічних ефектів, можна припустити, що метформін пролонгованого вивільнення може чинити сприятливий вплив на стан жінок зі старечою астенією, АГ та ЦД, зокрема на їхню когнітивну функцію.

Дослідження LEOPARDESS (extended-release mEtformin and cOgnitive imPAirment in fRail olDer womEn with hypertenSion and diabetes – «Метформін пролонгованого вивільнення й когнітивні розлади в жінок похилого віку зі старечою астенією, АГ та ЦД») включало жінок із відповідними клінічними характеристиками, які зверталися по медичну допомогу в лікарню м. Авелліно (Італія) з червня 2021 р. по серпень 2022 р.

Критеріями включення в дослідження були діагноз ЦД; діагноз АГ без клінічних або лабораторних доказів вторинних причин підвищення артеріального тиску; вік >65 років; оцінка за Монреальською шкалою когнітивної функції (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) <26 балів; діагноз старечої астенії. Критеріями виключення виступали невідповідність критеріям включення та швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв. Усім пацієнтам визначався рівень глюкози натще, глікований

гемоглобін (HbA1c) і креатинін. Для діагностики старечої астенії пацієнтка мала відповідати щонайменше трьом критеріям із таких:

- зниження маси тіла (без докладених до цього зусиль) $\geq 4,5$ кг за останній рік;
- слабкість (сила рукостискання в найнижчому квінтілі [20%] для відповідного віку, статі й індексу маси тіла);
- виснаження (низькі витривалість і рівень енергії, за власною оцінкою пацієнтки);
- повільність (швидкість ходьби нижче найнижчого квінтіля для відповідного віку та зросту);
- низький рівень фізичної активності (найнижчий квінтіль кілокалорій, витрачених у ході фізичної активності за минулий тиждень).

Учасниць дослідження було розподілено на 3 групи: пацієнтки першої групи отримували 500 мг метформіну пролонгованого вивільнення – метформіну гідрохлорид, суспендований у полімерній матриці, яка розчиняється впродовж кількох годин, повільно вивільняючи активну речовину; учасниці другої групи – 500 мг звичайного метформіну, а учасниці третьої групи не отримували метформіну взагалі. Контрольну популяцію становили відповідні за віком чоловіки з АГ та ЦД. За всіма пацієнтами спостерігали впродовж 6 місяців.

Загалом у дослідження були включені 124 жінки (40 із яких отримували пролонгований метформін, 36 – звичайний, а 38 не отримували взагалі). Наприкінці періоду спостереження в жінок групи метформіну пролонгованого вивільнення спостерігалася достовірне ($p=0,007$) покращення когнітивних функцій за шкалою МоСА порівняно з вихідними показниками (рис.). В інших групах достовірних змін не спостерігалася.

Відмінність було виявлено між групою жінок, що отримували пролонгований метформін, і трьома іншими групами: групою жінок, які не отримували цей препарат ($p=0,041$), групою чоловіків, що отримували пролонгований метформін ($p=0,016$), і групою жінок, які отримували звичайний метформін ($p=0,048$).

Сприятливий вплив метформіну пролонгової дії на когнітивну функцію було підтверджено в ході багатоваріантного логістичного аналізу після стандартизації за низкою чинників: віком, індексом маси тіла, систолічним і діастолічним артеріальним тиском, частотою серцевих скорочень, рівнем глюкози та креатиніну. Ці чинники було обрано у зв'язку з тим, що раніше описували їхній зв'язок із когнітивними розладами.

У лікуванні старечої астенії та когнітивних розладів спостерігаються певні відмінності за статтю. Зокрема, пролонгований метформін може успішно застосовуватися для зменшення когнітивних порушень у жінок зі старечою астеною, АГ та ЦД. Цікаво, що раніше метформін було запропоновано призначати як засіб для протидії старінню.

Додатковою перевагою метформіну пролонгової дії є менша кількість побічних ефектів, оскільки шлунково-кишкові побічні явища, які виникають унаслідок прийому звичайного метформіну, є частою причиною припинення лікування.

У жінок метформін продемонстрував сприятливі плейотропні ефекти в разі синдрому полікістозних яєчників і в аспекті профілактики раку грудей, що теж стало підґрунтям для гіпотези про доцільність застосування цього препарату в жінок похилого віку зі старечою астеною. Потенційні молекулярні механізми плейотропної дії метформіну досі не встановлені, хоча відомо, що цей препарат,

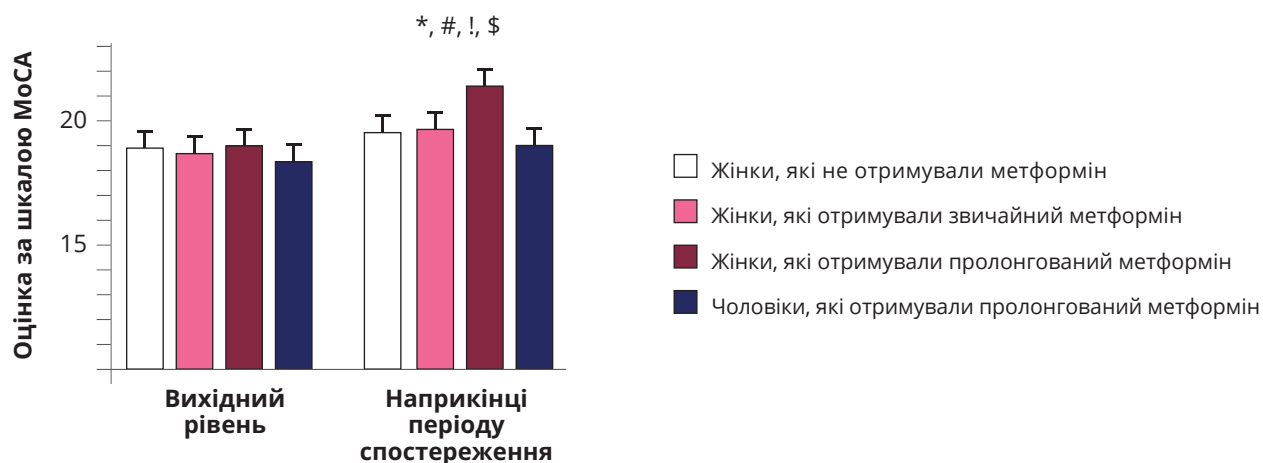


Рис. Оцінка когнітивної функції на початку дослідження та через 6 місяців лікування

Примітка. Дані представлені як середнє значення $\pm$ стандартне відхилення; * – $p<0,05$ для порівняння з вихідним рівнем; # – $p<0,05$ для порівняння з групою жінок, які не отримували метформін; ! – $p<0,05$ для порівняння з групою жінок, які отримували звичайний метформін; \$ – $p<0,05$ для порівняння з групою чоловіків, які отримували метформін пролонгової дії.

як й інші бігуаніди, реалізують свій ефект шляхом пригнічення гліоконеогенезу в печінці. Показано, що всього лише 6 тижнів застосування метформіну сприяють усуненню асоційованих із віком метаболічних порушень у осіб похилого віку з порушеннями толерантності до глюкози. Лікування метформіном мало тканиноспецифічний вплив на експресію генів і діяло не лише на метаболічні гени та сигнальні шляхи, а й на гени, що відповідають за обмін колагену та функціонування мітохондрій адипоцитів, і гени відновлення ДНК у скелетних м'язах, тобто впливало на кілька ознак старіння одночасно.

Дослідники зі Стенфордського університету вивчили профіль метилювання ДНК в осіб, які приймають метформін, і дійшли висновку, що в основі протівікового ефекту цього препарату можуть лежати епігенетичні модифікації. Продemonстровано, що метформін впливає на рецептори адипонектину, інсуліну та низки цитокінів, які беруть участь у контролі тривалості життя. На внутрішньоклітинному рівні бігуаніди пригнічують прозапальні сигнальні

шляхи й активують аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу, таким чином пригнічуючи mTOR (мішень рапаміцину ссавців) – одну з основних молекулярних мішеней процесу старіння.

Крім того, метформін регулює синтез білків, процеси захисту від стресу, функцію мітохондрій, окисний стрес і автофагію – феномени, які тісно пов'язані зі старінням/довголіттям. Отже, тривалий вплив метформіну, досягнутий за допомогою застосування форми пролонгованого вивільнення, може запускати будь-які з перелічених вище механізмів.

Обмеженнями цього дослідження є відносно невеликий розмір популяції та короткотривале спостереження. У зв'язку з цим існує потреба в подальших дослідженнях із тривалишим періодом моніторингу стану пацієнтів.

ВИСНОВОК

Метформін пролонгованого вивільнення має сприятливий вплив на когнітивну функцію жінок зі старечою астеною, ЦД й АГ.

Метафора-SR («Київський вітамінний завод», Україна) являє собою метформін пролонгованого вивільнення, представлений у дозі 1000 мг. Показаннями до застосування Метафори-SR є лікування ЦД 2-го типу в дорослих, особливо у хворих із надмірною масою тіла, коли лише дієтотерапія та фізичні навантаження не забезпечують адекватного глікемічного контролю, а також зниження ризику чи відтермінування початку ЦД 2-го типу в дорослих пацієнтів із надмірною вагою тіла й порушеннями толерантності до глюкози, та/або порушеннями глікемії натще, та/або підвищеним рівнем HbA1c, які мають високий ризик розвитку маніфестного ЦД 2-го типу чи прогресивні порушення вуглеводного обміну, незважаючи на модифікацію активного способу життя протягом 3-6 місяців. Лікування препаратом Метафора-SR має проводитися паралельно з модифікацією способу життя, за винятком тих випадків, коли пацієнт неспроможний до таких змін із медичних причин. Метафору-SR можна застосовувати як монотерапію або в комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами чи інсуліном.

Важливо, що Метафора-SR біоеквівалентна оригінальному метформіну пролонгованої дії, про що свідчать результати дослідження біоеквівалентності, проведеного за участю здорових добровольців до прийому їжі (натще) та після. При використанні обох методів криві порівняння з референтним препаратом збіглися. Біоеквівалентність є обов'язковою вимогою до надійного метформіну, виробленого за стандартами GMP (Good Medical Practice).

Переваги Метафори-SR як метформіну пролонгованої дії полягають у меншій кількості гастроінтестинальних побічних ефектів (відповідно, кращій прихильності до лікування) та виявленому сприятливому впливу на когнітивну функцію пацієнтів. Зручність прийому Метафори-SR – 1 раз на добу – забезпечила цьому препарату прихильність лікарів і пацієнтів, а цінова доступність – можливість застосовувати його в усіх популяціях пацієнтів, навіть соціально незахищених.

Література

Mone P., Martinelli G., Lucariello A., et al. Extended-release metformin improves cognitive impairment in frail older women with hypertension and diabetes: preliminary results from the LEOPARDESS study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22: 94. doi: 10.1186/s12933-023-01817-4.

ВАГІТНІ ТА РІВЕНЬ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНУ: ЯК ДІЯТИ ЛІКАРЮ?

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Гіпотиреоз є поширеним патологічним станом серед вагітних. Це може бути зумовлено наявністю фонові хвороби щитоподібної залози (ЩЗ) та/або підвищеною потребою в тиреоїдних гормонах. Явний гіпотиреоз асоціюється з несприятливими результатами вагітності, включаючи викидні, тому в таких випадках показано замісну терапію левотироксином. У зв'язку з цим більшість наявних клінічних рекомендацій радять контролювати вміст тиреотропного гормону (ТТГ), підтримуючи його на рівні $<2,5$ мкМО/мл, але питання оптимального діапазону норми ТТГ для вагітних досі обговорюється в наукових колах.

ФІЗІОЛОГІЧНА ПЕРЕБУДОВА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩЗ У ВАГІТНИХ

Під час вагітності фізіологія ЩЗ змінюється. Вже через 11 днів після зачаття зростає рівень хоріонічного гонадотропіну людини, який сприяє збереженню та підтримці вагітності, в тому числі забезпеченню належного постачання материнських тиреоїдних гормонів плоду, який не виробляє достатньої кількості власних приблизно до середини другого триместру (рис.).

Хоріонічний гонадотропін є структурно подібним до ТТГ, тому викликає певну активацію рецепторів останнього, сприяючи посиленню виділення трийодтироніну й тироксину та, відповідно, зниженню рівня ТТГ. Підвищені рівні естрогену

збільшують концентрацію тиреоїд-зв'язувального білка та подовжують період його напіврозпаду, що також сприяє підвищенню вмісту тиреоїдних гормонів і, за системою зворотного зв'язку, зниженню ТТГ.

Крім того, на систему тиреоїдних гормонів впливає те, що плацента виділяє дейодиназу 3-го типу, яка руйнує частину материнського трийодтироніну, збільшуючи потребу в гормонах ЩЗ (Urgatz B., Porpe K.G., 2024).

СПЕЦИФІЧНІ НОРМИ ТТГ ДЛЯ ВАГІТНИХ

Функціональна перебудова ЩЗ у вагітних зумовлює потребу в застосуванні специфічного референсного діапазону норми ТТГ та вільного

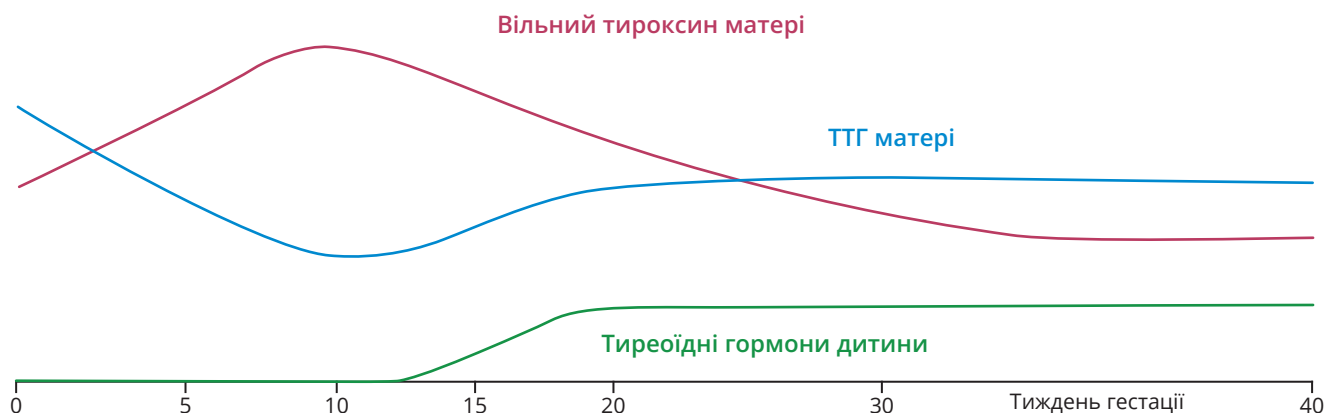


Рис. Профіль тиреоїдних гормонів матері та плода під час гестації (Korevaar T.I.M., 2017)

тироксину (Korevaar T.I.M. et al., 2017). У багатьох медичних закладах для діагностики гіпотиреозу послуговуються референсним діапазоном ТТГ з верхньою межею на рівні 2,5 мкМО/мл у першому триместрі та 3,0 мкМО/мл у другому та третьому триместрах, хоча рекомендації Американської тиреоїдної асоціації, Ендокринного товариства та Європейської тиреоїдної асоціації радять кожній лабораторії розраховувати власні локальні специфічні референсні діапазони. Нещодавні дослідження виявили, що фіксовані порогові значення 2,5 та 3,0 мкМО/мл є занадто низькими й можуть призвести до гіпердіагностики та призначення зайвого лікування. Зокрема, при застосуванні цих верхніх меж норми ТТГ у 8-28% усіх вагітних виявляють концентрацію ТТГ, яку вважають занадто високою (Medici M. et al., 2012; Li C. et al., 2014). Ця відсоткова частка є надто великою, якщо врахувати те, що в разі використання загальнопопуляційних норм перевищенням вважатиметься показник ТТГ лише в 3-4% вагітних. Фармакотерапія 8-28% усіх вагітних, найімовірніше, є невиправданою та принесе більше шкоди, ніж переваг, тому доцільним є інше порогове значення верхньої межі діапазону норми (Korevaar T.I.M., 2018).

Відповідно до рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (2017) послідовність дій щодо встановлення оптимальних референсних значень є такою:

1. Розрахуйте специфічні для вагітних і для цієї конкретної лабораторії референсні показники ТТГ і тироксину.
2. Якщо це неможливо, застосуйте референсний діапазон, узятий із наукової літератури, який отримано при проведенні аналогічного аналізу та бажано в популяції з такими самими характеристиками, як і в очікуваних пацієнток (етнічна приналежність, індекс маси тіла, статус за рівнем йоду).
3. Якщо перші два кроки неможливі, відніміть 0,5 мкМО/мл від референсних показників для невагітних (у такому разі верхня межа норми становитиме близько 4,0 мкМО/мл) (Alexander E.K. et al., 2017).

Аналогічного погляду дотримуються Королівський коледж гінекології (Велика Британія, 2023), який рекомендує протягом усієї вагітності послуговуватися верхньою межею ТТГ на рівні 4,0 мкМО/мл, а також Європейська тиреоїдна асоціація (2021), котра в рекомендаціях із питань допоміжних репродуктивних технологій теж указує саме показник 4,0 мкМО/мл, якщо локальні референсні значення його не перевищують (Chan S. et al., 2023; Poppe K. et al., 2021).

Відповідно до вищезгаданих рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації (2017) для жінок із негативним результатом визначення антитіл до тиреопероксидази (АТПО) лікування левотироксином слід розглянути при перевищенні верхньої межі ТТГ, а при виявленні цих антитіл – у разі ТТГ >2,5 мкМО/мл (Alexander E.K. et al., 2017). Ця порада ґрунтується на даних обсерваційних досліджень, які свідчать, що в жінок з АТПО та високим нормальним рівнем ТТГ (>2,5 мкМО/мл) спостерігається підвищений ризик викиднів і передчасних пологів. Однак новіші дослідження виявили переваги лікування левотироксином лише для жінок із ТТГ >4,0 мкМО/мл (Maraka S. et al., 2017; Nazarpour S. et al., 2017).

Хоча фокус уваги нині скерований на верхню межу норми ТТГ, визначення дисфункції ЩЗ також залежить від концентрації вільного тироксину. Наприклад, цей показник застосовується, щоб у гіпотетичної пацієнтки з ТТГ 5,5 мкМО/мл вирішити, чи є гіпотиреоз явним, чи субклінічним. У деяких дослідженнях виникали питання щодо можливості використання аналізу на вільний тироксин під час вагітності, проте слід зауважити, що більшість жінок звертаються до ендокринолога на ранніх стадіях вагітності, коли вплив білків, які зв'язують тиреоїдні гормони, ще не має клінічного значення (Korevaar T.I.M., 2018).

ЧИ ПОТРІБНО ПРОВОДИТИ СКРИНІНГ ДИСФУНКЦІЇ ЩЗ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ?



Підходи до цього питання значно відрізняються. Прихильники скринінгу наводять як аргументи високу поширеність патологічних станів ЩЗ, наявність недорогих аналізів (визначення ТТГ, тироксину), можливість недорогого лікування (левотироксин), можливість уникнути тяжких несприятливих наслідків хвороб ЩЗ, економічну доцільність. Інші дослідники цієї теми вважають, що обстежувати всіх вагітних недоцільно, натомість варто зосередитися на скринінгу жінок із щонайменше одним чинником



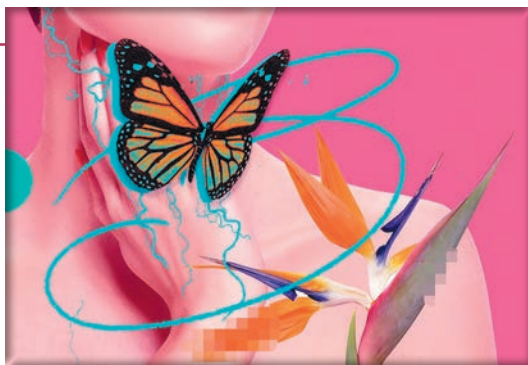
ризикі гіпотиреозу. Крім того, противники універсального скринінгу вказують на те, що більшість випадків дисфункції ЩЗ під час вагітності являють собою відносно легкі випадки з пограничними відхиленнями рівня гормонів, переваги лікування при яких є менш очевидними, ніж у разі клінічно вираженого гіпотиреозу (Urgatz B., Porpe K.G., 2024).

Поточні рекомендації переважно не підтримують скринінг для всіх вагітних. Зокрема, рекомендації Американської тиреоїдної асоціації (2021) стверджують, що доказів за чи проти скринінгу недостатньо; слід лише з'ясувати анамнез хвороб ЩЗ та прийому фармакопрепаратів (Alexander E.K. et al., 2017). Натомість скринінг треба проводити для жінок з одним і більше чинником ризику тиреоїдних патологічних станів. Аналогічного погляду дотримуються Європейська тиреоїдна асоціація (Lazarus J. et al., 2014) і Королівський коледж акушерства та гінекології (Chan S. et al., 2023). Водночас рекомендації Польського

товариства ендокринології вказують, що рівень ТТГ слід рутинно визначати в усіх жінок, які планують вагітність, а в жінок із чинниками ризику хвороб ЩЗ чи з анамнезом прийому препаратів, здатних впливати на цю залозу, потрібно детально оцінювати функцію ЩЗ іще до зачаття (Hubalewska-Dydejczyk A. et al., 2021). Європейська тиреоїдна асоціація рекомендує визначати рівні ТТГ й антитиреоїдних антитіл у жінок із субфертильних пар, які планують скористатися допоміжними репродуктивними технологіями (Porpe K. et al., 2021).

ВИСНОВКИ

Гіпотиреоз, на відміну від гіпертиреозу, є поширеною патологією вагітних. Оптимальним аналізом для виявлення гіпотиреозу є визначення рівня ТТГ. Оскільки гіпотиреоз асоціюється з несприятливими наслідками вагітності, в таких ситуаціях рекомендовано застосовувати препарати левотироксину, орієнтуючись на рівень ТТГ, однак питання оптимального діапазону норми цього гормону для вагітних досі є дискусійним. В ідеалі слід послуговуватися специфічними для вагітних і для цієї конкретної лабораторії референсними показниками. Орієнтовною верхньою межею норми ТТГ є 4,0 мкМО/мл. Для тактики дій має значення наявність АТПО: якщо ці антитіла присутні, лікування левотироксином слід розпочинати при рівні ТТГ >2,5 мкМО/мл. Якщо жінка з гіпотиреозом приймала левотироксин до вагітності, під час гестації потрібно збільшити дозу препарату на 20-30%. Скринінг щодо патологічних станів ЩЗ треба проводити для жінок із щонайменше одним чинником ризику таких хвороб.



НАДМІР МАСИ ТІЛА В ЖІНОК СЕРЕДНЬОГО ТА ПОХИЛОГО ВІКУ – ЗАКОНОМІРНІСТЬ ЧИ ПРОБЛЕМА?

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Результати проведеного у 2019 р. дослідження STEPS указують, що лише $\frac{2}{5}$ (39,6%) населення України мали нормальні показники маси тіла – МТ (індекс МТ (ІМТ) – 18,5-24,9 кг/м²). Надмір МТ (ІМТ ≥ 25 -29,9 кг/м²) виявлено в 34,3% населення, ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) – у 24,8%. Частка осіб із зайвою вагою значно збільшувалася з віком: надмір МТ – від 36,5 до 73%, ожиріння – від 10 до 38,8% у вікових групах 18-29 і 60-69 років відповідно. Ожиріння було поширенішим серед жінок (29,8%), аніж серед чоловіків (20,1%), особливо у віковій групі 60-69 років (жінки – 46,4%; чоловіки – 28,2%) [1]. У цьому огляді розглядатимуться патофізіологія та потенційні наслідки збільшення МТ у жінок.

ЩО ВПЛИВАЄ НА ПРИРІСТ МТ У ЖІНОК СЕРЕДНЬОГО-ПОХИЛОГО ВІКУ?

Впродовж п'ятої-шостої декади життя жінки в середньому набирають 0,7 кг за рік незалежно від початкової МТ, раси й етнічної приналежності [2, 3].

❑ *Старіння та нездоровий спосіб життя*

Вікові зміни, які призводять до збільшення МТ, включають збільшення жирової маси, гіперволемію із затримкою позаклітинної рідини, зменшення кісткової маси та саркопенію – зменшення маси скелетних м'язів через жирову інфільтрацію й атрофію, що супроводжується якісними змінами архітектури та складу м'язів зі зниженням їхньої сили [4, 5]. Молекулярне та клітинне пошкодження прискорюється за умови зниження харчового статусу, низького рівня енергії, обмеження фізичної активності, сповільнення ходи та послаблення сили, що спричиняють стан крихкості та підвищують ризик смерті [6]. Оскільки з віком МТ збільшується не лише в жінок, а й у чоловіків, більшість дослідників вважають, що приріст МТ у жінок середнього віку здебільшого зумовлений генетичною схильністю, старінням і змінами способу життя [3]. Жінки схильні до збільшення МТ з віком незалежно від менопаузального статусу, особливо ті, хто не дотримується здорового способу життя [7].

Зменшення нежирової МТ знижує швидкість метаболізму [2]. Крім того, з віком непомітно для людини обмежується фізична активність,

що також спричиняє зменшення нежирової МТ [8]. Дослідження за участю жінок віком 50-64 роки продемонструвало достатній рівень фізичної активності лише в половини учасниць, причому тільки чверть жінок повідомляли про активність високої інтенсивності [9]. Старіння асоціюється зі зменшенням як базальних, так і загальних витрат енергії. Невикористана енергія накопичується у вигляді жирів – найефективнішого джерела енергії (1 г жиру = 9 кал, що вдвічі більше, ніж від аналогічної кількості білків або вуглеводів) [10].

Сучасна дієта включає значну кількість насичених жирів, цукру та солі, що значно перевищує рекомендовану добову норму для жінок у 1800 кал. Отож, якщо жінка не регулює споживання калорій та/або має низьку фізичну активність, виникає стан позитивного енергетичного балансу та збільшення МТ. Популярність ультраобробленої їжі пояснює пандемію ожиріння у світі [11]. У 2019 р. проведено цікаве рандомізоване контрольоване дослідження, фінансоване Національним інститутом охорони здоров'я США. Двадцять дорослих забезпечено триразовим харчуванням і перекусами, які цілковито склалися або з ультраоброблених, або з необроблених продуктів з однаковою кількістю калорій, макроелементів, клітковини, натрію та цукру. Впродовж 2 тижнів учасникам дозволялося їсти будь-яку кількість їжі, після чого дієту в групах міняли на наступні 2 тижні. Виявилося, що учасники, які вживали ультраоброблені продукти, споживали ≈ 500 додаткових калорій щодня порівняно з тими, котрі їли необроблену їжу,

та набрали в середньому 1 кг МТ (рис. 1). За наступні 2 тижні учасники, які споживали необроблені продукти, втратили попередньо набрану МТ. Усі учасники повідомили про сприятливий смак і відчуття ситості на обох дієтах [12]. Результати цього дослідження свідчать про те, що ультраоброблена їжа забезпечує смак і задоволення, але змушує людей переїдати, тоді як необроблені продукти забезпечують смак і задоволення від споживання невеликої кількості їжі. Хоча обидві дієти не відрізнялися за енергетичною цінністю та вмістом нутрієнтів, вони містили різну кількість поживних речовин – вітамінів, мінералів, ферментів, фітохімічних речовини тощо, які містяться в натуральних продуктах [4].

Гормональні зміни

Коли жінки досягають віку 40-50 років, рівень утворення естрогенів знижується. Естрогени відіграють важливу роль у жировому обміні, підвищуючи рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та знижуючи – холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), а також покращують чутливість тканин до інсуліну. Суттєве зниження рівня естрогену після менопаузи призводить до дисліпідемії, резистентності до інсуліну та гіперглікемії [3]. Надмір глюкози перетворюється на жир, що спричиняє збільшення МТ [8]. Значних змін зазнає також гормон росту, що відповідає

за зменшення та перерозподіл жиру в організмі. Зниження його рівня асоціюється з абдомінальним ожирінням [13].

Після менопаузи виникають значні зміни розподілу жиру в тілі – тенденція до центрального розподілу жиру (андроїдний тип) порівняно з аналогічними за віком та ІМТ жінками в пременопаузі, в яких жир переважно локалізований у нижній частині тіла, на сідницях і стегнах (гіноїдний тип) [3]. Частка вісцерального жиру в жінок після менопаузи становить 15-20% від загальної маси жиру в організмі, тоді як у жінок до менопаузи – 5-8% [14], причому цей ефект зберігається навіть після корегування таких потенційних чинників ризику, як вік, загальний об'єм жиру в організмі та рівень фізичної активності [3, 15]. Центральний розподіл жиру зазвичай супроводжується накопиченням вісцерального жиру, що асоціюється з несприятливими метаболічними наслідками та підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних хвороб, які є основною причиною смерті жінок у постменопаузі [16].

Недосипання та стрес

Іншим чинником, що зумовлює збільшення МТ у жінок середнього віку, є порушення сну [2]. Існує декілька причин порушення сну в цій когорті: безпосередній вплив низького рівня естрогену,

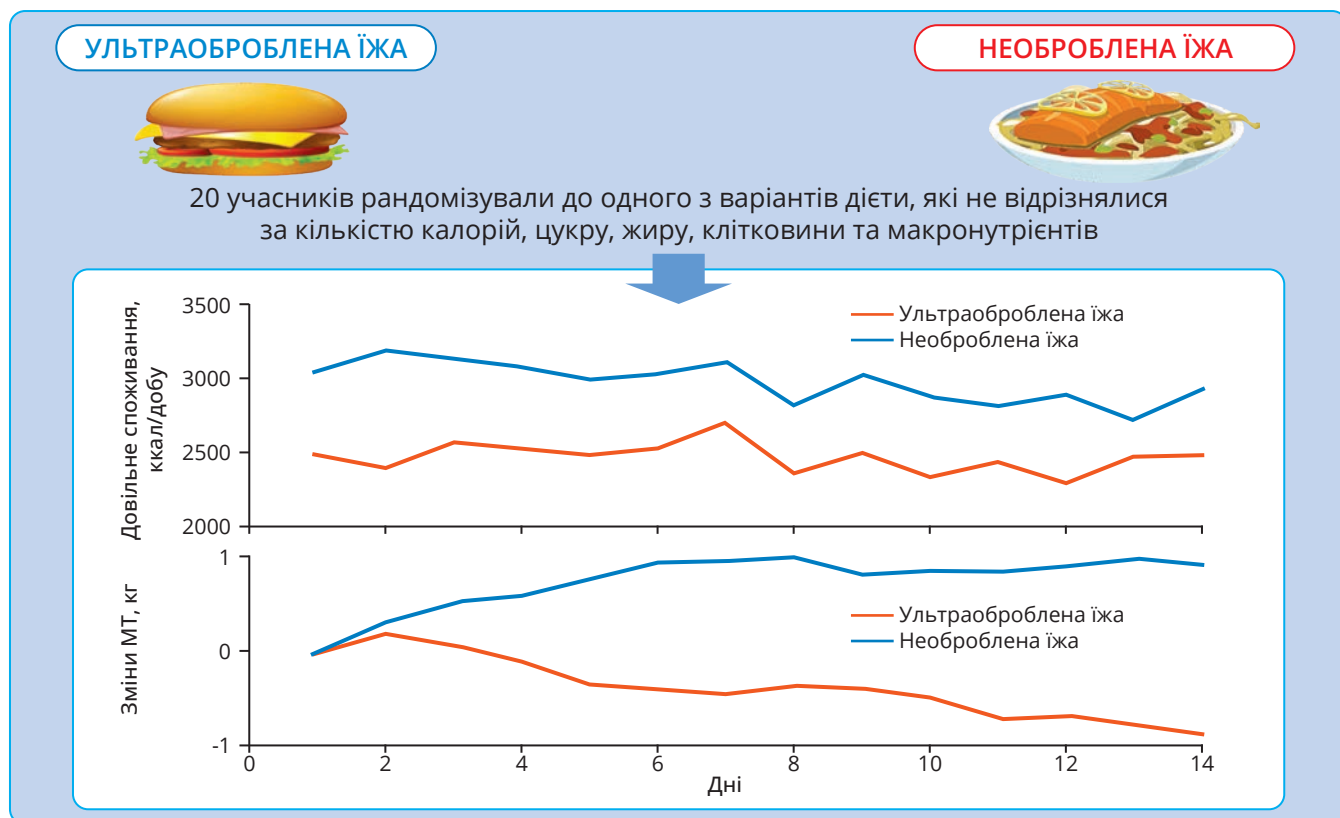


Рис. 1. Споживання калорій і зміни МТ у разі застосування дієти, яка складалася виключно з ультраоброблених або необроблених продуктів [12]

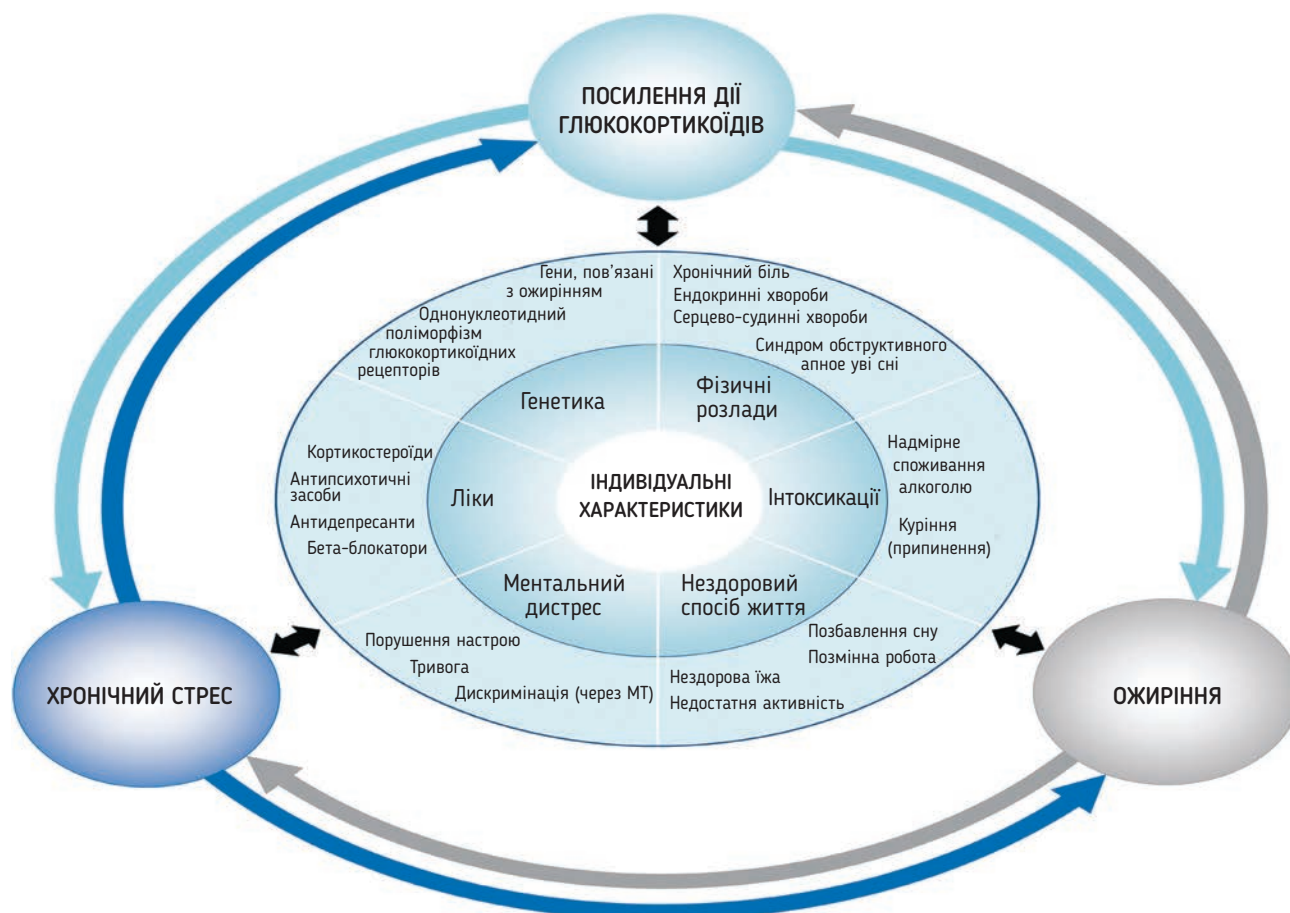


Рис. 2. Модель взаємодії між системою стресу й ожирінням [21]

проблеми з настроєм, нічні вазомоторні симптоми (нічна пітливість) та обструктивне апное уві сні [17]. Хронічне недосипання спричиняє денну втому, зниження фізичної активності, порушення настрою та депресію. Дослідження за участю понад 68 000 жінок виявило значніший приріст МТ у жінок, які спали ≤ 5 годин порівняно з тими, котрі спали > 7 годин щоночі [18]. Сон потрібний для відпочинку, відновлення та збереження енергії, а також синтезу гормону росту. Рекомендована тривалість сну має становити 7-8 годин на добу. Встановлено, що тривалість сну впливає на рівні греліну (гормону голоду) та лептину (гормону насичення) [19]. Крім того, люди, які пізно лягають, часто виявляють бажання перекусити вночі, що додатково зумовлює збільшення МТ й ускладнює схуднення.

Приблизно чверть жінок у перименопаузі мають значні зміни настрою, що спричиняють збільшення МТ і перешкоджають прийняттю здорових звичок [20]. Вагомим чинником, який зумовлює ожиріння, є стрес, що асоціюється з надмірним рівнем кортизолу. Вважається, що різні індивідуальні характеристики можуть ініціювати хибне коло, яке пов'язує ожиріння з гіперактивацією системи стресу (рис. 2) [21].

НАСЛІДКИ ЗБІЛЬШЕННЯ МТ

□ Психоемоційний стан та якість життя

Збільшення МТ у середньому віці негативно впливає на емоційне здоров'я, самооцінку та стосунки жінки з інтимним партнером. Будь-який із цих чинників може призвести до сексуальної дисфункції. Жінки з ожирінням частіше повідомляють про симптоми сексуальної дисфункції [22].

Жінки з ІМТ > 25 кг/м² схильні до сильніших і частіших припливів під час переходу до менопаузи, ніж жінки з ІМТ < 25 кг/м² [23].

Ожиріння негативно впливає на якість життя, зокрема й через обмеження фізичних функцій [24]. Дослідження, котре вивчало взаємозв'язок між ІМТ та якістю життя серед осіб віком ≥ 60 років, виявило, що жінки з надмірною МТ частіше мали нижчі бали за візуальною аналоговою шкалою порівняно з жінками з нормальним ІМТ [25].

Результати досліджень виявили нижчі результати нейропсихологічних тестів у людей із надмірною МТ й ожирінням порівняно з людьми з нормальним ІМТ [26-28]. Ожиріння в середньому віці збільшує ризик зниження когнітивних функцій надалі [29]. Належний догляд і консультування щодо харчування

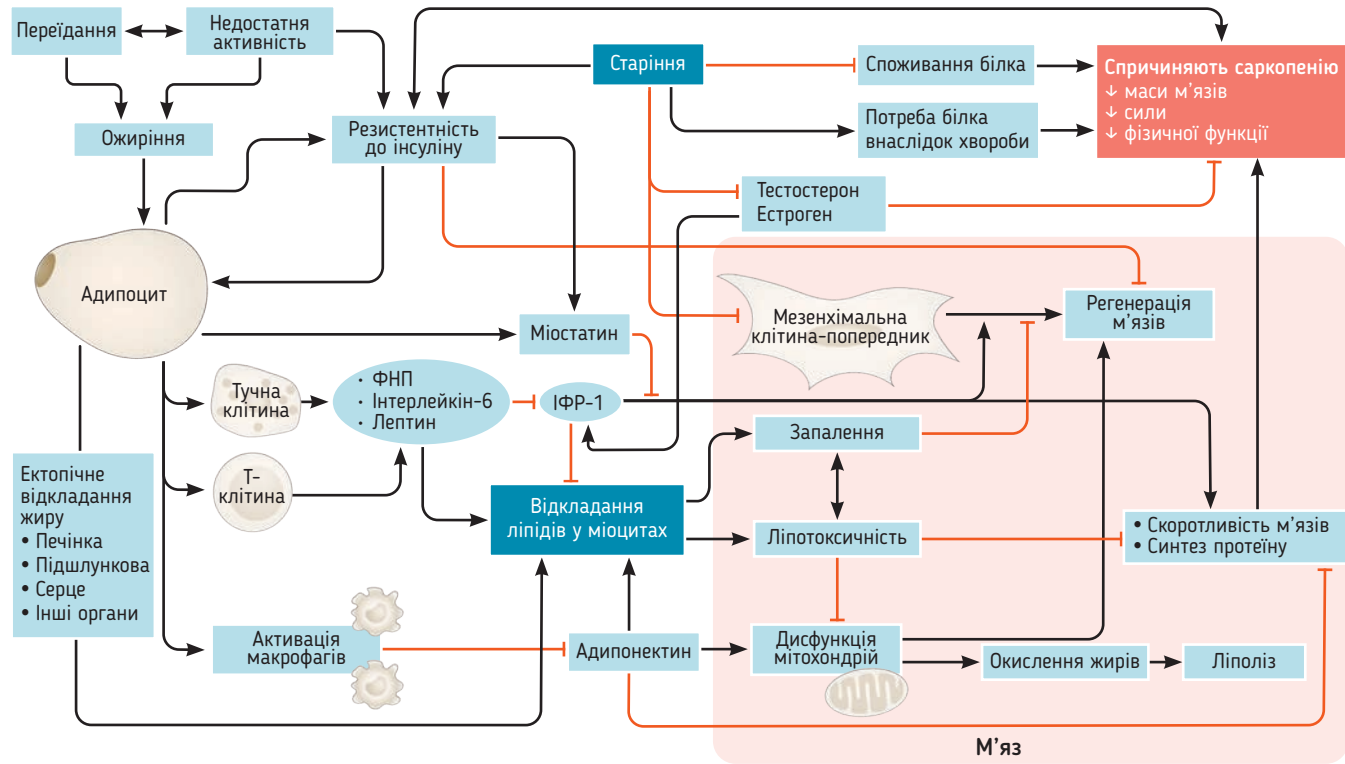


Рис. 3. Механізми, що призводять до саркопенічного ожиріння [43]

Примітки. Чорні лінії – стимуляція; червоні лінії з пласкими кінцями – гальмування. ІФР-1 – інсуліноподібний фактор росту-1; ФНП – фактор некрозу пухлин.

осіб з ожирінням віком >65 років забезпечувало значне схуднення та покращення когнітивних функцій і пам'яті [28].

Коморбідність і смертність

Ожиріння, особливо вісцеральне, підвищує ризик таких метаболічних розладів, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, предіабет і явний цукровий діабет 2-го типу [30]. У жінок після менопаузи з ІМТ >29 кг/м² учетверо вища смертність від серцево-судинних хвороб [2].

Ожиріння також підвищує ризик розвитку деяких видів раку, зокрема молочної залози та матки [31, 32]. У великому проспективному дослідженні, проведеному в США, ризик смерті від усіх видів раку в жінок з ІМТ ≥ 40 кг/м² був приблизно на 62% вищим, ніж у жінок із нормальною МТ [32].

Іншими потенційними наслідками ожиріння є артрит, легенева недостатність, нетримання сечі та катаракта [33].

Падіння та переломи

Ожиріння негативно впливає на рівновагу та збільшує постуральну нестійкість, призводячи до падінь і негативно впливаючи на повсякденну діяльність [34]. Люди середнього та похилого віку з ожирінням частіше спотикаються й падають під час пересування [35]. Цікаво, що найвищий

ризик падінь мають жінки середнього віку, особливо під час поїздок [36]. В осіб похилого віку з ожирінням втрата м'язової маси (саркопенічне ожиріння) пов'язана з підвищеним ризиком падінь [37]. Після падіння в людей з ожирінням відзначаються більша поширеність болю та триваліше порушення активності, ніж у людей із нормальною МТ [35].

Зв'язок між ожирінням і переломами менш зрозумілий, суперечливий [38]. Проспективне популяційне дослідження за участю чоловіків з ожирінням і саркопенією виявило високий ризик переломів [39]. Навмисна втрата МТ асоціювалася з вищим ризиком переломів стегна через зниження щільності кісткової тканини. Патофізіологія переломів і те, чи впливає ожиріння на якість кісток, потребують подальшого вивчення [38]. Результати 25-річного спостереження в когорті жінок указують на вищий ризик ранніх переломів стегна в підгрупах з ожирінням і нормальною МТ порівняно з жінками з надмірною МТ: коефіцієнти ризику 2,3 (95% довірчий інтервал 1,4-3,7) та 2,0 (95% довірчий інтервал 1,3-3,1) відповідно. Натомість різниці щодо ризику пізніх переломів стегна в указаних групах не виявлено. У жінок з ожирінням спостерігалися швидша втрата кісткової маси порівняно з жінками інших груп ($p < 0,001$) і вищий ризик смерті порівняно з жінками з нормальною МТ [40].

❑ *Порушення функціонування та втрата працездатності*

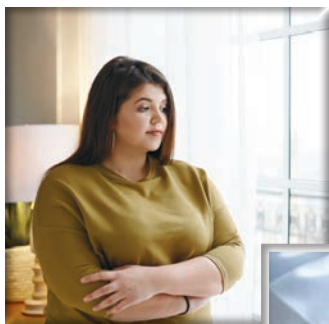
Втрата працездатності й порушення функціонування – найбільш руйнівні наслідки ожиріння, що асоціюються з надмірними витратами, потребою догляду та вищою смертністю, особливо в старших вікових групах [41, 42]. Указані процеси зумовлені низкою механічних і запальних чинників, які призводять до саркопенічного ожиріння (рис. 3).

Перерозподіл жиру в організмі спричиняє жирову інфільтрацію м'язів, що призводить до замкнутого кола гіперпродукції прозапальних цитокінів і зниження функції м'язів [43]. Запальна ліпотоксичність знижує потенціал м'язової регенерації, зумовлює фіброз, резистентність до інсуліну та негативно впливає на силу м'язів [43]. Пошкодження м'язів є передумовою виникнення саркопенічного ожиріння, що негативно впливає на фізичну функцію. Зокрема, вираженіша жирова інфільтрація м'язів асоціюється з вищим ризиком обмеження рухливості [44]. Результати метааналізу

вказують, що в літніх людей з $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ функціональне погіршення пов'язане з низькою силою м'язів, а не з низькою масою м'язів [44]. Особи із саркопенічним ожирінням мають труднощі під час підйому та спускання сходами [45]. Комбінація низької сили розгинання колінного суглоба й високого IMT спричиняє зниження швидкості ходи, фізичну дисфункцію та гіршу самооцінку стану здоров'я [46].

ВИСНОВКИ

Збільшення МТ, перерозподіл жиру й вісцеральне ожиріння є поширеними проблемами жінок середнього та похилого віку. Саркопенія й ожиріння тісно пов'язані зі зниженням фізичних функцій. Указані зміни негативно впливають на фізичне, емоційне та психосоціальне здоров'я жінки. Лікарям-практикам варто активно виявляти проблему зайвої МТ у жінок і пропонувати відповідне навчання, підтримку та лікування.



CASE CHALLENGE

«КРОС-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ ПІДХІД У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТА З МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНИМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ»

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Навчальна платформа «Школа інноваційної медицини» продовжує активно працювати та проводити нові зустрічі з провідними спеціалістами в різних галузях.

30 травня відбувся черговий семінар, на якому зустрілися три експертки:

гастроентеролог Олена Бака, завідувачка гастроентерологічного відділення ДНУ

«Центр інноваційних медичних технологій» НАН України;

ендокринолог Любов Соколова, завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

та кардіолог Лариса Міщенко, завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска» НАМН України».

Приводом для randevu такої мультидисциплінарної команди став розбір клінічного випадку пацієнта з метаболічно-асоційованим стеатогепатитом (МАСГ).



Відкрила цей семінар із серії Case challenge гастроентеролог **Олена Бака**, зробивши короткий історичний огляд виникнення та поступової модифікації термінів «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП) та «неалкогольний стеатогепатит» (НАСГ).

Зміна ставлення до виникнення й особливостей прогресування захворювання зумовила появу поняття «метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки» (МАЗХП), яке згодом трансформувалося в «стеатотичну хворобу печінки» (СХП). Саме остання дефініція та відповідні зміни класифікації були підтримані одразу трьома провідними світовими гепатологічними організаціями: Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Американською асоціацією з вивчення захворювань печінки (AASLD), Латиноамериканською асоціацією з вивчення печінки (ALEH). Відповідно до сучасної класифікації виділяють СХП, пов'язану з метаболічною дисфункцією (СХПМД); алкоголь-асоційовану хворобу печінки, пов'язану з метаболічною дисфункцією (МетАХП); алкоголь-асоційовану хворобу печінки (АХП); СХП зі специфічною етіологією та криптогенну СХП.

Продовжила розмову ендокринолог **Любов Соколова**, яка наголосила, що згідно з оновленою номенклатурою діагностування СХП можливе за наявності щонайменше одного з таких п'яти кардіометаболічних критеріїв:



- індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м² (для осіб азіатського походження – ≥ 23 кг/м²), або окружність талії ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок, або етнічна приналежність;
- рівень глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) або через 2 години після навантаження глюкозою $\geq 7,8$ ммоль/л (≥ 140 мг/дл), або рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) $\geq 5,7\%$ (≥ 39 ммоль/л), або наявність цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в анамнезі, або лікування ЦД 2-го типу;
- артеріальний тиск (АТ) $\geq 130/85$ мм рт. ст. або специфічне лікування артеріальної гіпертензії;
- вміст тригліцеридів (ТГ) крові $\geq 1,70$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або специфічне лікування, спрямоване на зниження вмісту ліпідів;
- рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) $\leq 1,0$ ммоль/л (≤ 40 мг/дл)

у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л (≤ 50 мг/дл) у жінок або специфічне лікування, спрямоване на зниження концентрації ліпідів.

Олена Бака представила головного героя Case challenge: пацієнта Р., 1957 р. н., у якого у 2013 р. виявили високу активність цитолітичного синдрому (АЛТ – 239 Од/л, АСТ – 98 Од/л) на тлі відсутності інфікування вірусними гепатитами В та С, негативних маркерів аутоімунної патології печінки. Проведене ретельне обстеження дало змогу встановити діагноз НАСГ із вираженою активністю, ожиріння 2-го ступеня (ІМТ – 37,9 кг/м²), ЦД 2-го типу, середнього ступеня тяжкості, стадія субкомпенсації, гіпертонічна хвороба II ст.

Згідно з рекомендаціями, які діяли на той час, пацієнту призначили нефармакологічну та фармакологічну терапію. Корекція дієти, збільшення фізичної активності сприяли позитивним змінам ІМТ: протягом 2013-2018 рр. показник знизився з 37,9 до 32,4 кг/м², але після оголошення пандемії COVID-19 і запровадження карантинних обмежень, які призвели до значного скорочення рухового режиму, спостерігали поступове зростання ІМТ, який у 2023 р. досяг вихідних значень – 37,9 кг/м².

Призначена фармакотерапія сприяла значному зниженню активності цитолітичного

та холестатичного синдромів (рис. 1), але на тлі порушення дієти, періодичного вживання невеликих/середніх доз алкоголю відзначали неодноразові прояви активності захворювання протягом багаторічного періоду спостереження.

Останнє ультразвукове дослідження, виконане у 2023 р., виявило дифузні зміни печінки за типом жирового гепатозу, ознаки хронічного безкам'яного холециститу, хронічного панкреатиту. Під час проведення стеатометрії діагностували фіброз печінки F3 за шкалою METAVIR, ці дані підтверджені шляхом магнітно-резонансної стеатометрії: при загальному об'ємі печінки 2747 см³ насичення жиром становило 20,1-24,9% (дані змінювалися залежно від використаної розрахункової формули), що значно перевищувало нормативні показники (рис. 2).

Аналізуючи вищенаведені дані, доповідка підкреслила, що пацієнт має всі фактори ризику прогресування захворювання: високий ІМТ, похилий вік, високий індекс АСТ/АЛТ, підвищений рівень АЛТ, глікемії натще, HbA1c, ТГ, а також супутні ЦД, артеріальну гіпертензію. Відповідно до сучасних доказових даних фіброз печінки визнано вірогідним фактором ризику смертності при НАЖХП, причиною якої може бути як захворювання печінки, так і різноманітні серцево-судинні

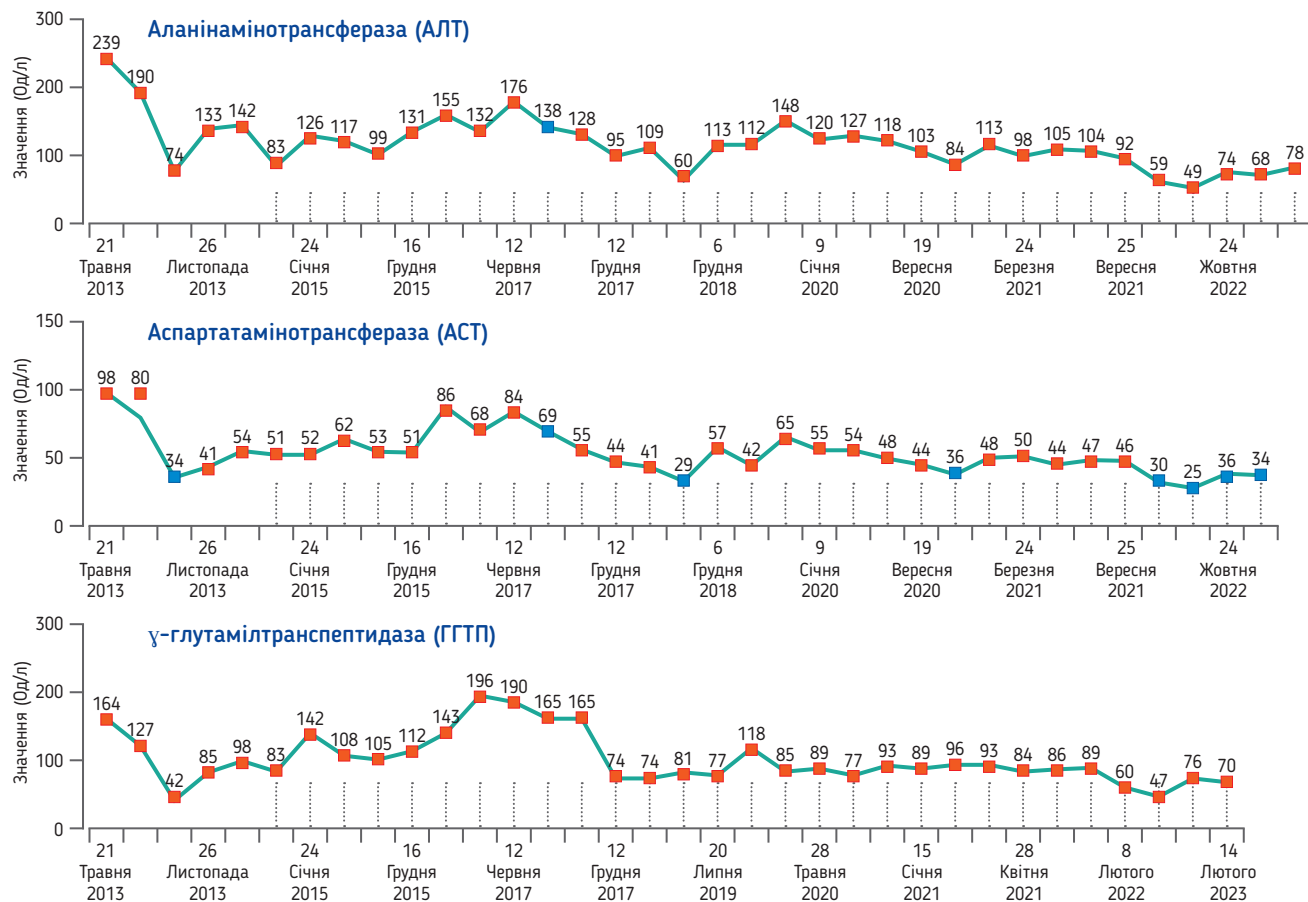


Рис. 1. Динаміка основних показників цитолітичного та холестатичного синдромів

ГЕПТРАЛ® – результат, який можна побачити та відчутися ВЖЕ НА 7-й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ!^{1,2}

Доведено швидко та надовго* знижує рівень печінкових проб та усуває відчуття гепатогенної втоми**



Відновлює структуру та функцію печінки³⁻⁶



Нормалізує обмін – ТГ та загального холестерину⁷

Ефект може зберігатися до 3-х місяців після прийому⁵



Сприяє поліпшенню ліпидограма⁸⁻¹⁰

Коротка інформація про препарат Гептрал®

Ресстраційні посвідчення МОЗ України. Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дійсне необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дійсне необхідно від 24.02.2021.

Склад. 1 таблетка або 1 флакон з ліофілізованим порошком містить 949 мг адеметіоніну 1,4-бутандисульфату, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Лікарська форма.** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання.** Внутрішньопечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньопечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм адеметіоніну (наприклад, недостатність цистадініну-бета-синтази, дефект метаболізму вітаміну B12). **Особливості застосування.** Слід контролювати рівні змісту у пацієнтів з прециртурною або циртурною стадією півмемонії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Оскільки недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фолатів) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, 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 адеметіоніну. Адеметіонін не рекомендується для застосування пацієнтам із біоплярними психозами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії або манії при лікуванні адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі підвищеного ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних вчинків, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування адеметіоніном з метою контролю ефективності лікування симптомів депресії. Вплив на імунологічний аналіз гемоцитостену. Адеметіонін впливає на імунологічний аналіз гемоцитостену, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоцитостену у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати імунологічні методи визначення рівня гемоцитостену у плазмі крові. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток або одразу із застосуванням таблеток. Добову дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. **Початкова терапія.** Перорально (внутрішню): рекомендована доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньовенно або внутрішньом'язово: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг (для парентерального введення застосовувати препарат Гептрал® у формі порошку ліофілізованого для розчину для ін'єкцій у комплекті з розчинником). Підтримуюча терапія. Застосовувати внутрішню 800-1600 мг/добу. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Для кращого всмоктування активної речовини та для повного терапевтичного ефекту таблетки слід застосовувати між прийомом їжі. Таблетку препарату Гептрал® слід виймати з блистера безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім від білого до жовтуватого (через порушення цілісності алюмінієвої обгортки), рекомендовано утриматися від їх застосування. Для внутрішньом'язового або внутрішньовенного застосування ліофілізований порошок розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньовенного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно ділити розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Невикирстану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність тріщин у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утриматися від його застосування. **Пацієнти літнього віку.** Лікування таких пацієнтів рекомендується розпочинати з найменшої рекомендованої дози. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про біль у животі, діарею та нудоту, астено, головний біль, тривожність, безсоння та свербіж шкіри. Інші побічні реакції: див. у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** У ході клінічних досліджень у жінок, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалось будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності. У період годування груддю адеметіонін застосовують тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Діти.** Безпека та ефективність застосування адеметіоніну дітям не встановлено. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Повна інформація** наведена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®. **Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг, наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ГЕПТРАЛ®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг, наказ МОЗ України №1082 від 22.06.2022.** Гептрал 500 мг таблетки: №UA/6993/01/02 дійсне необхідно від 26.01.2021; Гептрал 500 мг ін'єкції: №UA/6993/02/02 дійсне необхідно від 24.02.2021.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

*Під «швидко та надовго» мається на увазі із 7-го дня терапії зниження біохімічних печінкових показників і гепатогенної втоми у пацієнтів з ВГХІ / ХЗП, та збереження пост-ефекту на 2-3 міс згідно даних клінічних досліджень. **Гепатогенна втома як один із симптомів ВГХІ у пацієнтів з ХЗП.

ВГХІ – внутрішньопечінковий холестаз, ХЗП – хронічне запалення печінки, ТГ – тригліцериди.

Література: 1. Frezza M., Surrenti C., Manzillo G., et al. Oral S-Adenosylmethionine in symptomatic treatment of cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol.* 1990;99(1):211-5. DOI: 10.1016/0016-5085(90)91250-a. 2. Александрова Т. М., Бабак О. Я. ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТИОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ // Український журнал медицини, біології та спорту – 2020 – Том 5, № 6 (28). 3. Nouredin, Mazen, Surtje Sander-Struckmeier, and José M. Mato. "Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review." *World Journal of Hepatology* 12.2 (2020): 46. 4. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J Gastroenterol* 1990;99:211-215. 5. Подимова С.Д. Адеметіонін: фармакологічні ефекти та клінічне застосування препарату. РМ3. №13 від 15.06.2010. 6. «Роквац цепочка» и адеметіонін / Н. Б. Губеріц, П. Г. Фоменко, О. А. Голубова, Г. М. Лукашвіч, Н. В. Беллєва, А. Н. Агібалов // Современная гастроэнтерология. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 7. Vergani, Baldini, Khalil M, Voci, Putignano, Miraglia. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAME) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules.* 2020 Sep 15;25(18):4237. doi: 10.3390/molecules25184237. PMID: 32942773; PMCID: PMC7570632. 8. Барановський А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Застосування S-адеметионіну (Гептрал®) у терапії хворих на неалкогольний стеатогепатит. Клінічні перспективи гастроентерології, гепатології. 2010 1-6. 9. Liao Boming. Observation of efficacy of adefovir for treating non-alcoholic fatty liver disease. 2011, Chinese Hepatol., 16(4), Chinese. 10. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, у пацієнтів із ВГХІ, у яких гепатогенна втома, депресія та інші є симптомами ВГХІ.

Для публікації у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних та фармацевтичних працівників, медичних установ.

UKR2269122

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

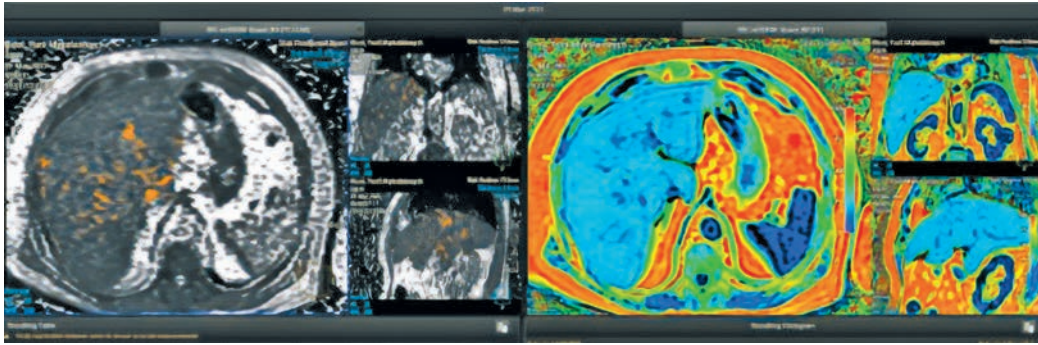


Рис. 2. Магнітно-резонансна стеатометрія пацієнта Р., 1957 р. н. (2023)

захворювання (ССЗ). Ризик смерті прогресивно збільшується зі зростанням стадії фіброзу печінки від F0 до F4. Отже, пацієнт Р. має підвищений ризик смерті, мінімізування якого можна досягти за умови гальмування прогресування фіброзу печінки.



Погляд гастроентеролога підтримала кардіолог **Лариса Міщенко**, яка наголосила, що СХПМД має велику кількість кардіальних ускладнень: за даними сучасних метааналізів, вищі ступені СХПМД асоційовані з високим серцево-судинним (СС)

ризиком, високою ймовірністю виникнення атеросклеротичних ССЗ, атеросклерозу коронарних судин і високим ризиком СС-подій, у тому числі інфаркту міокарда. Доведено, що перебіг СХПМД супроводжується високою ймовірністю розвитку діастолічної дисфункції лівого шлуночка та формування серцевої недостатності, появою різноманітних аритмій, у тому числі фібриляції передсердь. Установленим фактом є зростання ризику атеросклеротичних ССЗ одночасно зі збільшенням тяжкості СХПМД. Такий феномен взаємного обтяження пояснюють поєднанням провідних патогенетичних механізмів, які відбуваються на тлі як СХПМД, так і ССЗ: системне й судинне запалення, ендотеліальна дисфункція, атерогенна дисліпідемія, порушення вуглеводного метаболізму та кишкового мікробіому.

Естафету розгляду клінічного випадку підхопила **Любов Соколова**, яка вказала на високі рівні HbA1c у пацієнта Р. у 2017 та 2024 рр. (9,07 та 9,15 ммоль/л відповідно), що віддзеркалює періоди зростання активності хронічного запального процесу на тлі ожиріння. Нормативні значення С-пептиду (3,07 нг/мл за норми 0,9-7,1 нг/мл) свідчать про збережену функціональну здатність ендокринної частини підшлункової залози, але гіперінсулінемія, котра виникла на тлі метаболічного синдрому, одночасно з високим рівнем глікемії натще зумовила зростання

вмісту HbA1c. Наведене клінічне спостереження повністю відповідає світовим даним, які свідчать, що 91% і 37% хворих на ожиріння одночасно страждають на НАЖХП та НАСГ відповідно. Водночас НАСГ діагностують у 82% хворих на ожиріння, 44% пацієнтів із ЦД 2-го типу, 72% осіб із дисліпідемією, 68% хворих на артеріальну гіпертензію та 71% пацієнтів із метаболічним синдромом. Саме тому сучасний підхід до лікування СХПМД передбачає одночасну корекцію декількох патологічних процесів: метаболічного стресу, інсулінорезистентності, системного запалення, що дає змогу захистити органи-мішені (артерії, серце, печінку, підшлункову залозу, нирки).

Олена Бака зауважила, що СХПМД передують та призводять до розвитку ЦД 2-го типу, який, своєю чергою, створює умови для виникнення НАСГ і збільшує ризик розвитку цирозу печінки, гепатоцелюлярної карциноми. Доведено, що на тлі ЦД ризик розвитку СХПМД зростає у 2,2 рази; з іншого боку, СХПМД зумовлює зростання інсулінорезистентності, ускладнює перебіг ЦД й утруднює досягнення його компенсації, збільшує ризик атерогенної дисліпідемії та виникнення ССЗ. Окрім системного впливу, СХПМД погіршує прогноз саме для печінки, спричиняючи зростання ризику фіброзу печінки у 2-6 разів.

Коротко розглянувши основні патогенетичні шляхи поліпшення стану хворих на СХП, ендокринолог **Любов Соколова** підкреслила необхідність нормалізування маси тіла, зменшення кількості вісцеральної жирової тканини як засобу покращення гістологічного стану печінки у хворих на НАСГ. Із цією метою сучасні міжнародні настанови рекомендують збільшувати рухову активність і фізичні навантаження, раціоналізувати харчовий раціон, мінімізувати або повністю відмовитися від споживання алкогольних напоїв (особливо при прогресивному цирозі печінки F3-F4). За недостатньої ефективності зазначених заходів передбачено призначення спеціалізованої фармакотерапії

(фентермін, фентермін/топірамаат ER, налтрексон/бупропіон, орлістат, ліраглутид, семаглутид) і баріатричної хірургії. Згідно з рекомендаціями AASLD й Американської діабетичної асоціації (ADA) слід намагатися знизити масу тіла на >10% від вихідного рівня за рахунок фізичних вправ, призначення агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), проведення баріатричних втручань, тоді як експерти EASL й Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) рекомендують знижувати масу тіла в межах 7-10% завдяки переважно фізичним вправам.

Спікерка розглянула основні положення лікування ЦД при СХПМД. Мета фармакотерапії ЦД полягає в оптимізації контролю глюкози за допомогою засобів, здатних забезпечити регрес стеатогепатиту. Із цією метою призначають агоністи ГПП-1 та інгібітори натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) за наявності супутніх ССЗ; за умов ураження нирок і наявності хронічного захворювання нирок – ІНЗКТГ-2. Хворим на НАЖХП з низьким і середнім ризиком виникнення фіброзу можна рекомендувати метформін, інгібітори дипептидилпептидази-4, акарбозу й інсулін, але їхня користь вважається обмеженою через мінімальну здатність впливати на гістологічний стан печінки.

Кардіолог **Лариса Міщенко** зазначила, що обов'язковим у таких хворих також є корекція АТ і ліпідного обміну. Способи ефективного контролю факторів СС-ризiku у хворих на СХПМД вона пояснила, представивши аналіз рекомендацій Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE), в яких передбачено покроковий підхід до корекції артеріальної гіпертензії залежно від стадії фіброзу печінки (рис. 3).

Іншим дуже важливим компонентом ведення хворих на СХПМД є корекція ліпідного обміну з досягненням цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) залежно від категорії ризику ССЗ за допомогою статинотерапії. При цьому згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2019) слід орієнтуватися на такі цільові значення ХС ЛПНЩ: в осіб із помірним СС-ризиком треба намагатися досягти рівня цього показника 2,6 ммоль/л, у хворих із високим або дуже високим СС-ризиком – 1,8 та 1,4 ммоль/л відповідно або зменшити вміст ХС ЛПНЩ на 50% від вихідного рівня.

Доповідачка підкреслила, що більшість лікарів-практиків вагається та сумнівається в доцільності призначення статинів хворим із супутніми хронічними захворюваннями печінки. Ці побоювання нівелюють дані доказової медицини: результати масштабного популяційного дослідження свідчать, що високодозова статинотерапія (20-40 мг розувастатину, 40-80 мг аторвастатину) знижує ризик смерті від усіх причин в осіб із хронічною патологією печінки та ССЗ порівняно з помірними/низькими дозами статинів. Потенційні позитивні ефекти статинів у разі СХП досить багатогранні: вони дають змогу знизити ступінь стеатозу печінки, зменшити активність запального процесу та загальмувати фіброзоутворення, тобто статини сприяють розрішенню НАСГ і регресії фіброзу печінки. Крім цього, статини зменшують тиск у портальній системі, знижують явища портальної гіпертензії та покращують гемодинаміку, а також демонструють здатність протидіяти гепатокарциногенезу, запобігаючи розвитку гепатоцелюлярної карциноми.

Основним побоюванням клініцистів у разі призначення статинів хворим на СХПМД є можливе

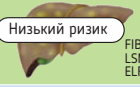
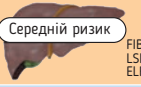
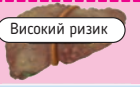
СТРАТИФІКАЦІЯ РИЗИКУ ФІБРОЗУ			
	Низький ризик  FIB-4: <1.3 LSM <8 kPa ELF <7.7	Середній ризик  FIB-4: 1.3-2.67 LSM 8-12 kPa ELF 7.7-9.8	Високий ризик  FIB-4: >2.67 LSM >12 kPa ELF >9.8
ЗАГАЛЬНА МЕТА	Оптимізувати контроль АТ і поліпшити кардіоваскулярне здоров'я, використовуючи кращі засоби, коли можливо. Оцінка що 3 місяці та посилення терапії, доки не досягнуто мети		
ІНДИВІДУАЛЬНА МЕТА	Систолічний АТ <130 мм рт. ст., діастолічний АТ <80 мм рт. ст.	Систолічний АТ <130 мм рт. ст., діастолічний АТ <80 мм рт. ст.	Систолічний АТ <130 мм рт. ст., діастолічний АТ <80 мм рт. ст. Індивідуалізувати при декомпенованому цирозі
ДІЄТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	На додаток до загальних дієтичних рекомендацій зменшити вживання натрію та збільшити вживання калію (наприклад, дієта DASH)		
ФАРМАКОТЕРАПІЯ ПРИ ГІПЕРТЕНЗІЇ	Терапія першої лінії: ІАПФ і БРА	Терапія першої лінії: ІАПФ і БРА	Те саме, але уникати ІАПФ або БРА при декомпенованому цирозі
ПОСИЛЕННЯ ТЕРАПІЇ	Друга лінія: блокатори кальцевих каналів, β-блокатори або тіазидні діуретики (як додаткові засоби за потреби)		
ДОДАТКОВІ ОПЦІЇ	Додаткові антигіпертензивні препарати вибору: α-блокатори, центральні агенти, вазодилататори, антагоністи альдостерону		
			Те саме, але використовувати індивідуальний підхід у разі декомпенованого цирозу. Використовувати діуретики з обережністю (ризик надмірного діурезу)

Рис. 3. Рекомендації ААСЕ щодо лікування артеріальної гіпертензії у хворих на НАЖХП

Примітки. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, БРА – блокатори рецепторів ангіотензину.

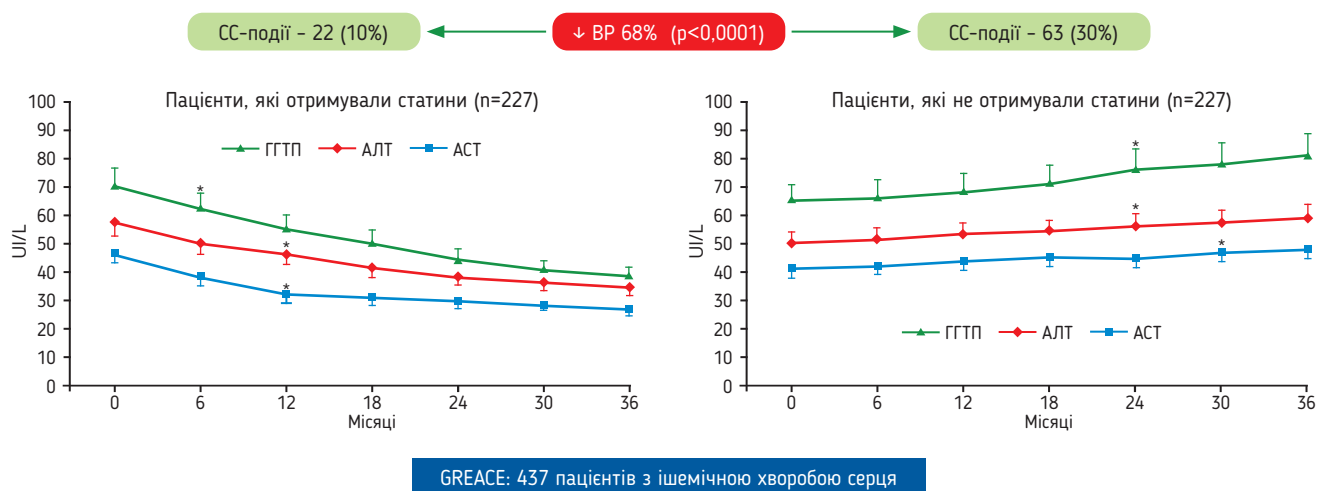


Рис. 4. Результати дослідження GREACE: вплив статинотерапії на рівні АЛТ, АСТ, ГГТП у хворих на НАХЖП

підвищення активності цитолітичного синдрому. Результати дослідження GREACE, в якому взяли участь 437 пацієнтів з ішемічною хворобою серця, свідчать про протилежний ефект статинів (рис. 4). На початку дослідження GREACE всі хворі мали помірно підвищений рівень АЛТ й АСТ, але, незважаючи на це, їх розподілили для прийому статинів (n=227; переважно застосовували аторвастатин у середній дозі 24 мг/добу) або відсутності супутньої статинотерапії (n=210). У групі хворих, які отримували статини, зафіксували всього 22 СС-випадки (10%), тоді як у групі «без статинів» – 63 випадки (30%). Причому в групі статинотерапії протягом усього періоду спостереження констатували вірогідне зниження рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП; вміст зазначених показників у хворих, які не приймали статини, навпаки, не тільки не залишався на вихідному рівні, але й продовжував зростати (рис. 4).

Отже, призначення статинів хворим на СХПМД асоційовано з вірогідним зменшенням СС-ризiku (відносний ризик [ВР] 68%; p<0,0001) та сприяє нормалізації рівнів АЛТ, АСТ, ГГТП.

Із метою нормалізації вмісту ХС у хворих на СХПМД міжнародні настанови рекомендують застосовувати статини (вони визнані засобами першої лінії ліпідознижувальної терапії). Якщо на тлі статинотерапії зберігається високий рівень ТГ (>2,7 ммоль/л), потрібно додати препарат із групи фібрів, а саме фенофібрат. Фенофібрат має доказову базу щодо здатності знижувати рівень ТГ, збільшувати концентрацію ХС ЛПВЩ, покращувати прогноз щодо ССЗ, особливо у хворих із супутніми ЦД та метаболічним синдромом (рис. 5), а також зменшувати активність НАЖХП. Тому нашому пацієнту треба спочатку призначити статин, а за умови збереження високого рівня ТГ додати єдиний зареєстрований в Україні препарат із групи фібрів – фенофібрат (Трайкор®). Доповідачка зауважила, що пацієнтам із супутнім ЦД краще віддавати перевагу призначенню не омега-3-жирних кислот, а саме фенофібрату.

Доцільність призначення фенофібрату хворим на ЦД підтримала також **Любов Соколова**, яка пояснила цю позицію здатністю фенофібрату зменшувати

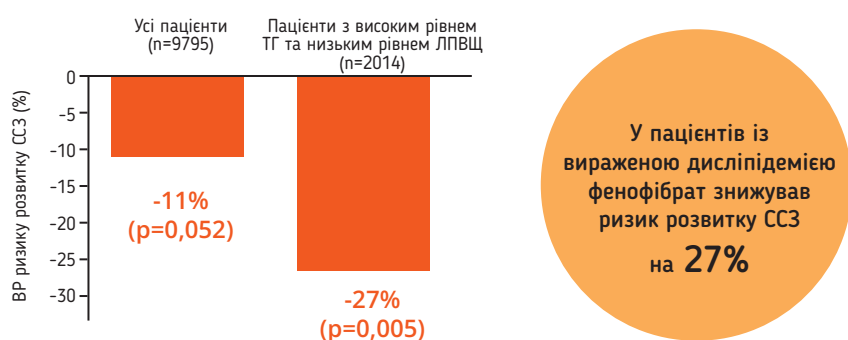


Рис. 5. Результати дослідження FIELD: вплив фенофібрату на ризик розвитку ССЗ у хворих із супутнім метаболічним синдромом

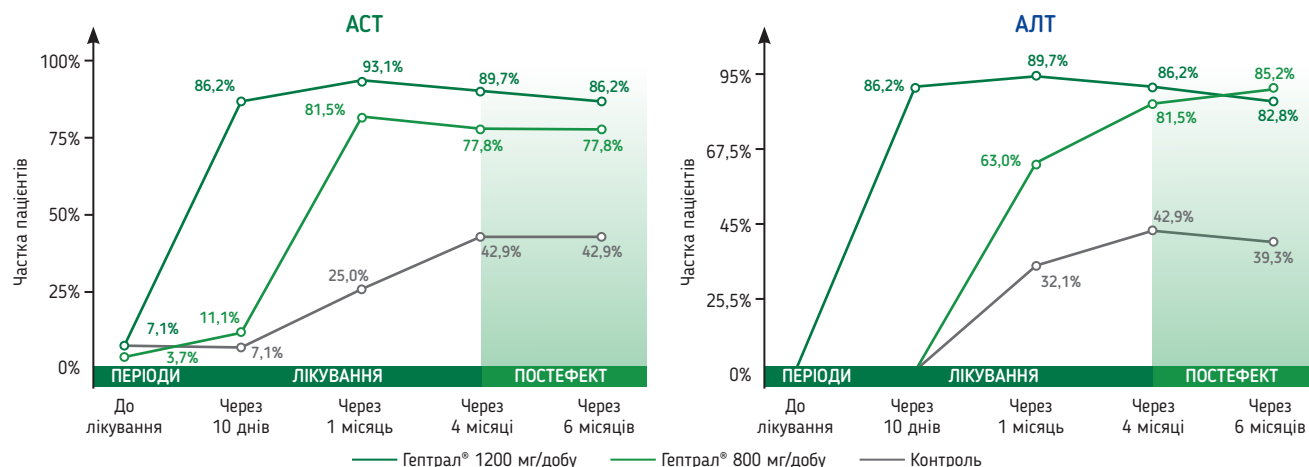


Рис. 6. Динаміка нівелювання цитолітичного синдрому на тлі лікування НАСГ за допомогою Гептрал®

явища діабетичної проліферативної ретинопатії, особливо на стадії препроліферації. Саме завдяки фенофібрату можна зменшити мікроциркуляторні зміни, які відбуваються на тлі ЦД в усіх органах-мішенях: сітківці, коронарних судинах, печінці та підшлунковій залозі, нирках.

Продовжуючи дискусію щодо лікування пацієнта, гастроентеролог **Олена Бака** підкреслила, що поліпшення функціональної активності печінки та нормалізування значень АЛТ, АСТ, ГГТП надасть змогу ендокринологам, кардіологам спокійніше призначати гіполіпідемічну терапію та підібрати необхідні гіпоглікемічні засоби. Тому хворі на СХПМД потребують безпечного та за можливості швидкого покращення функціональної здатності гепатоцитів. Із цією метою застосовують S-аденозил-L-метіонін (SAMe), відомий під торговою назвою Гептрал® (Abbott, США).

Провідні фахівці світу наголошують на необхідності визначення ризику розвитку фіброзу печінки на підставі розрахунку індексу F4 / проведення еластометрії. Одним із засобів, який потенційно може впливати на перебіг СХПМД, є SAMe через здатність покращувати гістологічну структуру печінки, зменшуючи ступінь її стеатозу за даними ультразвукового дослідження.

Результати численних експериментальних і клінічних досліджень свідчать, що SAMe активує синтез ендогенного антиоксиданту глутатіону, забезпечуючи захист від вільних радикалів і сприяючи розвитку антиоксидантного ефекту. Посилення синтезу фосфатидилхоліну на тлі застосування SAMe забезпечує відновлення структури та функцій гепатоцитів, а також супроводжується поліпшенням показників вуглеводного й ліпідного обмінів, посиленням елімінації ТГ і ХС ЛПНЩ з печінки, покращенням регуляції глюконеогенезу в печінці. Терапія SAMe асоційована зі зменшенням активності запалення, рівня прозапальних цитокінів, гальмуванням синтезу колагену та швидкості фіброзування.

Декілька клінічних досліджень довели, що прийом препарату Гептрал® хворими на НАСГ асоціюється з покращенням функціональної активності гепатоцитів і зменшенням гепатогенної втоми як одного із симптомів внутрішньопечінкового холестазу; зазвичай вірогідну нормалізацію рівнів АЛТ, АСТ спостерігають уже на 7-10-ту добу терапії (рис. 6). SAMe притаманний дозозалежний ефект: швидша нормалізація показників АЛТ, АСТ відбувалася на тлі прийому 1200 мг порівняно з 800 мг SAMe, плацебо.

Тривала терапія SAMe супроводжується додатковими перевагами: його застосування протягом 1 місяця асоціюється з покращенням показників ліпідограми, прийом препарату протягом 2 місяців дає змогу покращити ультразвукову картину печінки, 3-місячне лікування – зберегти досягнуті результати до 2-3 місяців (постефект). Здатність препарату Гептрал® одночасно нормалізувати рівень цитолітичних ферментів і показники ліпідограми дуже важлива для хворих на СХП, адже, з одного боку, SAMe підсилюватиме гіполіпідемічну дію статинів, з іншого – підтримуватиме функціональну активність гепатоцитів.

Ведення пацієнтів із СХП/НАСГ ставить багато викликів перед гастроентерологами, гепатологами, ендокринологами, кардіологами. Основні дії багатодисциплінарної команди лікарів мають бути спрямовані на приборкання та стримування метаболічних змін як за допомогою корекції харчових і поведінкових звичок, так і шляхом призначення відповідної фармакотерапії, спрямованої на відновлення функціональної активності гепатоцитів (SAMe, Гептрал®), нормалізацію показників ліпідного (статин, фенофібрат) і вуглеводного (агоніст ГПП-1, іНЗКТГ-2) обмінів.



ОСОБЛИВОСТІ ХАРЧУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК: ЗДОРОВІ ПАТЕРНИ ХАРЧУВАННЯ ЗАМІСТЬ РЕСТРИКТИВНИХ ДІЄТ



Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Прихильність до вестернізованого типу харчування асоціюється з підвищеним ризиком розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН). Цей зв'язок пояснюється, зокрема, розвитком інсулінорезистентності, метаболічного синдрому, цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії (АГ). Підраховано, що >90% випадків ЦД 2-го типу та >65% випадків АГ – двох основних причин ХХН – можна було б уникнути, якби всі люди дотримувалися засад правильного харчування та здорового способу життя.

У міру прогресування ХХН потреба в різних нутрієнтах та їхній метаболізм значно змінюються. Ці зміни супроводжуються численними метаболічними розладами, що входять до континууму ниркових хвороб. Для забезпечення оптимальної медичної допомоги пацієнтам із ХХН лікарю потрібно бути обізнаним із методами оцінки нутритивного

статусу, вміти встановити індивідуальні харчові потреби кожного пацієнта та знати, як усунути дефіцити окремих нутрієнтів чи запобігти їм.

Пацієнти з ХХН зазвичай мають цілий спектр різнопланових розладів, а також коморбідні захворювання, передусім ожиріння та серцево-судинні хвороби, що треба враховувати при підборі раціону (рис.).



Рис. Спектр ХХН із нутриціологічними розладами та пропоновані втручання

ТАБЛИЦЯ. Харчування при ХХН за недоступності індивідуальної консультації дієтолога

Завдання	Приклади порад
Підтримка належного стану здоров'я та мінімізація ризику коморбідних станів (ЦД, серцево-судинних захворювань, ожиріння)	• Якщо це можливо, готуйте зі свіжих продуктів • Споживайте овочі та цільні злаки щодня • Споживайте бобові або рослинні замінники м'яса, зменшуйте порції м'яса й обмежуйте оброблені м'ясні продукти • Персоналізуйте харчування відповідно до енергетичних потреб
Уникнення гіперкаліємії	• Виявіть нехарчові причини гіперкаліємії (гіперглікемія, ацидоз, закріп, дія ліків, застосування калієзберігальних діуретиків) • За потреби зменште споживання продуктів із низькою харчовою цінністю, багатих на калій (картопляних чипсів, фруктових соків, шоколаду) • Споживайте овочі в чищеному, порізаному та вареному вигляді; зверніть увагу на фрукти й овочі з низьким умістом калію; дотримуйтеся рекомендованої кількості порцій на день
Уникнення гіперфосфатемії	• Обмежте оброблені м'ясопродукти, сир і сирні продукти • Обирайте свіже м'ясо, птицю та рибу без доданих фосфатів (уважно читайте етикетки) • Споживайте бобові, горіхи, цільні злаки та соєві продукти, оскільки вони мають нижчу біодоступність фосфатів у зв'язку з високим умістом фітатів • Пристосуйте вживання фосфатозв'язувальних ліків до часу прийому їжі та рівня споживання білків/фосфору

Найпоширенішими мальнутритивними порушеннями при ХХН є білково-енергетична мальнутриція (БЕМ) і дефіцити мікронутрієнтів. БЕМ передбачає неадекватне споживання білків і джерел енергії, що призводить до зниження м'язової та жирової маси, а надалі – до значної ослабленості, схильності до хвороб і передчасної смерті. У пацієнтів із ХХН може спостерігатися й інший бік спектра мальнутриції – ожиріння, поширеність якого прогресивно зростає.

ОЦІНКА НУТРИЦІОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ПАЦІЄНТА З ХХН

Метаболічні зміни, які виникають при погіршенні функції нирок, часто призводять до змін апетиту та характеристик споживання їжі. Уремія й асоційоване з нею запалення, перебудова гормонального балансу, метаболічний ацидоз і зміни моторики кишківника спричиняють втрату жирової та м'язової маси, яка на тлі набряків і перевантаження об'ємом може залишатися непомітною. У зв'язку з цим у разі ХХН недостатньо моніторувати лише масу тіла, потрібно також звертати увагу на стан м'язів (у ділянці плечового поясу, між великим і вказівним пальцем, на передній поверхні стегна й задній поверхні гомілки) та жирової тканини (під очима, в ділянці трицепса й біцепса), наявність набряків, силу рукостискання (за допомогою динамометра), а за можливості визначати склад тіла за допомогою подвійно-енергетичної рентгєнівської абсорбціометрії.

НУТРИЦІОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ ХХН

Нутриціологічна складова лікування ХХН покликана забезпечити пацієнта всіма групами продуктів

і макронутрієнтів та клітковиною, водночас знижуючи ризик розвитку гіперкаліємії та гіперфосфатемії. Досягнути балансу між адекватним споживанням різноманітних нутрієнтів і безпекою пацієнта цілком можливо, якщо дієтолог підходить до пацієнта індивідуалізовано й цілісно, без акценту на рестриктивних дієтах із виключенням цілих груп продуктів.

На ранніх стадіях ХХН слід зосередитися на високому вмісті в раціоні фруктів та овочів, оскільки вони мають сприятливий вплив на артеріальний тиск (АТ), ліпідний профіль і кислотно-лужний баланс, а також дають змогу сповільнити зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) без підвищення сироваткового вмісту калію. Кількість м'яса, птиці та молочних продуктів має бути помірною. Зокрема, середземноморська дієта, багата на фрукти, овочі, бобові, цільнозернові злаки, горіхи й оливкову олію, з помірною кількістю птиці та морепродуктів і малою кількістю червоного м'яса, солодощів і оброблених продуктів може запобігти прогресуванню ХХН до ниркової недостатності. Свіжі фрукти й цільні злаки містять мало солі та всмоктуваних фосфатів, тому мають сприятливий вплив на сироватковий рівень фосфору й АТ.

Якщо лікарю недоступна співпраця з дієтологом, який складає індивідуалізовані плани раціону, варто надати пацієнту загальні поради щодо здорового харчування при ХХН (табл.).

♦ Калорійність раціону

Калорійність раціону пацієнта з ХХН має становити 25-35 ккал/кг маси тіла на добу залежно від віку, статі, рівня фізичної активності, складу тіла, стадії ХХН і коморбідних станів. Співвідношення білків, жирів і вуглеводів як джерел енергії підбирається індивідуально; зазвичай на частку вуглеводів припадає до 50% сумарної калорійності.

♦ Білки

Найвідоміша модифікація харчування при ХХН – це зменшення споживання білків, оскільки зниження білкового навантаження зменшує вазодилатацію аферентних артеріол нирок, гломерулярну гіпертензію, гіперфільтрацію та вироблення уремічних токсинів.

Рекомендації щодо білкової їжі при III-V стадіях ХХН для осіб без ЦД радять споживати 0,55-0,6 г/кг маси тіла на день із метою зниження ризику ниркової недостатності або смерті, хоча чітких даних про сповільнення зниження ШКФ на тлі такого вживання білка немає. Для осіб із ХХН і ЦД рекомендовано вживати 0,6-0,8 г білка на кг маси тіла на добу. Слід зауважити, що тваринний білок не має нутриціологічних переваг над рослинним; ба більше, підвищене споживання червоного м'яса й оброблених м'ясних продуктів асоціюється з підвищенням АТ, метаболічним ацидозом, мітохондріальним окисним стресом, ушкодженням ДНК та накопиченням кінцевих продуктів катаболізму білків. У зв'язку з цим перевагу слід віддавати рослинним джерелам білка.

Обмеження вживання білка до 0,55-0,6 г/кг на добу не рекомендоване під час стаціонарного лікування, інфекційних захворювань, терапії імуносупресантами або при зниженні маси тіла. Окрім протейнорестриктивних дієт, запропоновано застосовувати дієти з низьким або дуже низьким умістом білка та добавками кето- чи амінокислот. Показано, що дієти з дуже низьким умістом білка (0,28-0,43 г/кг на добу) й кетокислотними добавками відтермінують потребу в діалізі та зменшують вироблення сечовини, водночас зменшуючи інсулінорезистентність і окисний стрес. Такі дієти варто впроваджувати в мотивованих і прихильних до лікування пацієнтів під контролем дієтолога.

♦ Вуглеводи

У разі низькобілкових дієт для забезпечення енергетичних потреб організму треба споживати достатню кількість вуглеводів. Останні поділяють на прості та складні, причому перевагу слід віддавати саме малообробленим складним вуглеводам: цільнозерновим злакам, коричневому рису, цільнозерновому хлібу та пасті, спельтовому борошну. Такі джерела вуглеводів характеризуються високим умістом вітамінів групи В та харчових волокон. У разі ХХН цільнозернові продукти мають окрему перевагу: в їхньому складі фосфор міститься у формі фітатів, які не перетравлюються, а відповідно, не провокують гіперфосфатемії.

У раціон пацієнтів із ХХН можуть входити картопля й інші крохмалисті овочі. Для зниження рівня калію

ці овочі доцільно розрізати на невеликі шматочки, вимочувати та відварювати (за бажанням після цього можна запікати або смажити). Така обробка руйнує клітинну структуру, знижуючи вміст калію у страві.

Природні цукри, які містяться у фруктах, овочах, молоці та несолодкому йогурті, не асоціюються з ризиками, притаманними вільним цукрам солодких напоїв і солодоців, тому можуть входити в харчування осіб із ХХН.

♦ Ліпіди

Дієтологічне лікування дисліпідемії при хворобах нирок вивчено недостатньо. Загалом пацієнтам із ХХН рекомендовано дотримуватися кардіопрофілактичних порад для здорового населення: на частку насичених жирів має припадати <7% загального забезпечення енергією, натомість перевагу слід віддавати ненасиченим жирам (наприклад, оливковій олії).

♦ Мікронутрієнти

Суворі дієтичні обмеження, коморбідні стани та проведення діалізу можуть стати причиною розвитку в пацієнтів із ХХН дефіцитів певних вітамінів і слідових елементів. Водночас слід уникати й перевантаження вітамінами (наприклад, С та D) і мікроелементами (натрієм, калієм, фосфором), підтримуючи баланс залежно від індивідуальних характеристик пацієнта.

В осіб із ХХН спостерігається підвищений ризик дефіциту вітамінів В₁, В₂, В₃, С, К та D, однак окремих норм щодо рівня споживання цих сполук у разі ХХН дотепер не встановлено. Що стосується електролітів, то споживання натрію потрібно обмежити до <2,3 г на добу. У цьому може допомогти заміна хліба, оброблених м'ясних продуктів і сиру на свіже м'ясо та рибу, коричневий рис, бобові, цільнозернові продукти.

Основними джерелами калію виступають фрукти, овочі, бобові та горіхи, багаті на клітковину й інші корисні нутрієнти, тому обмежувати споживання калію слід лише при гіперкаліємії, насамперед виключивши її нехарчові причини.

Фрукти й овочі містять природні луги, завдяки чому протидіють розвитку системного ацидозу та його несприятливим наслідкам, тому слід заохочувати їх уживання.

Рівень фосфору в харчуванні має бути адаптований до підтримки сироваткових показників цього мікроелемента в межах норми; зазвичай для цього треба споживати 800-1000 мг фосфору на добу. Фосфор слід отримувати з рослинної їжі, а не з оброблених продуктів, що містять фосфатні добавки.

Пацієнтам із ХХН III-IV стадій слід уживати 800-1000 мг кальцію на добу для підтримки нейтрального кальцієвого балансу. На пізніших стадіях хвороби доцільно застосовувати препарати вітаміну D та кальциміметики.

♦ **Окремі дієти**

Останнім часом зростає популярність дієт, які містять лише або переважно продукти рослинного походження: наприклад, веганська дієта, середземноморська, DASH-дієта. Усі ці дієтичні патерни багаті на фрукти й овочі, бобові, цільні злаки та клітковину; з продуктів тваринного походження (крім веганської дієти) в них віддається перевага птиці та рибі, невеликій кількості низькожирових молочних продуктів, натомість червоне м'ясо, сіль і рафінований цукор рекомендується вживати лише в окремих особливих випадках. Таке харчування є ефективним для профілактики ЦД 2-го типу, АГ, метаболічного синдрому, а також ХХН і альбумінурії.



ВИСНОВКИ

Крім фармакотерапії, пацієнтам із ХХН доцільно рекомендувати дотримання певних патернів харчування. Відповідно до сучасних поглядів на нутриціологію доцільно не виключати певні конкретні продукти, а заохочувати пацієнта до комплексного здорового харчування (за потреби з деякими обмеженнями). Правильне харчування покращує якість життя, знижує показники захворюваності та смертності, дає змогу відтер-

мінувати гемодіаліз. Загальними характеристиками здорового раціону при ХХН є високий уміст фруктів та овочів і низький – білків тваринного походження. Слід, однак, зауважити, що сприятливий вплив харчування на прогноз надзвичайно тісно пов'язаний з іншими елементами здорового способу життя: високим рівнем фізичної активності, відмовою від споживання тютюну, помірним уживанням алкоголю.

Література

1. Apetrii M., Timofte D., Voroneanu L., Covic A. Nutrition in chronic kidney disease – the role of proteins and specific diets. *Nutrients*. 2021; 13 (3): 956. doi: 10.3390/nu13030956.
2. Kim S.M., Jung J.Y. Nutritional management in patients with chronic kidney disease. *Korean J. Intern. Med.* 2020; (6): 1279-1290. doi: 10.3904/kjim.2020.408.
3. Kramer H. Diet and chronic kidney disease. *Advances in Nutrition*. 2019; 10 (4): S367-S379. doi: 10.1093/advances/nmz011.
4. MacLaughlin H.L., Friedman A.N., Ikizler T.A. Nutrition in kidney disease: core curriculum 2022. *Am. J. Kidney Dis.* 2022; 79 (3): 437-449. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.05.024.

БАГАТОГРАННЕ ТЕРАПЕВТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ФЕБУКСОСТАТУ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Фебуксостат являє собою потужний селективний інгібітор ключового ферменту синтезу сечової кислоти – ксантиноксидази. Цей препарат було створено для лікування гіперурикемії в пацієнтів із подагрою, але згодом з'ясувалося, що йому притаманний цілий спектр інших сприятливих ефектів.

Ефективність фебуксостату при подагрі добре вивчена. Цей засіб достовірно знижує рівень сечової кислоти, усуває симптоми подагри й успішно застосовується в довготривалому лікуванні цієї інвалідизувальної хвороби. Фебуксостат є особливо потрібним за наявності протипоказань до алопуринолу та коморбідних уражень печінки (у зв'язку з мінімальним потенціалом гепатотоксичності). Крім того, цей препарат має ренозахисні властивості: зберігає функцію нирок і протидіє камнеутворенню. Фебуксостат також має потенціал для застосування при остеоартриті, оскільки чинить протизапальну дію.

Згідно з даними X. Lin і співавт. (2020) здатність фебуксостату зменшувати вираженість подагричних артритів може бути опосередкована не лише модуляцією прозапальних цитокінів, а й впливом на мікробіоту кишківника. Остання, своєю чергою, відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді та запалення.

ВЛАСТИВОСТІ ТА МЕХАНІЗМИ ДІЇ ФЕБУКСОСТАТУ

Фебуксостат (рис. 1) селективно інгібує ксантиноксидазу, протидіючи перетворенню ксантину та гіпоксантину на сечову кислоту. У результаті цього зменшується рівень сечової кислоти в сироватці крові, знижується ймовірність розвитку

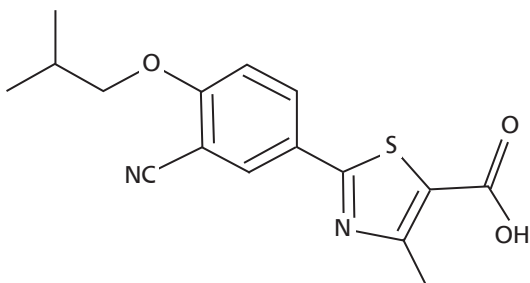


Рис. 1. Хімічна структура фебуксостату

гострих подагричних артритів і формування кристалів уратів у тканинах.

Препарат добре всмоктується після перорального прийому, досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові впродовж 1-1,5 години після вживання. Близько 49% ужитої дози виділяється з організму в незмінній формі, а решта метаболізується в печінці до неактивних метаболітів.

Серцево-судинні ефекти

Дослідження, в яких порівнювали фебуксостат і алопуринол, виявили, що серцево-судинний ризик на тлі застосування фебуксостату зіставний із таким для алопуринолу. Кількість побічних ефектів фебуксостату в дослідженнях зазвичай була низькою, препарат добре переносився, в тому числі пацієнтами з артеріальною гіпертензією чи цукровим діабетом.

Численні дослідження дали змогу сформулювати гіпотезу щодо сприятливого потенціалу застосування фебуксостату при низці серцево-судинних хвороб. Оскільки запалення відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні атеросклерозу й асоційованих із ним хвороб, протизапальні властивості фебуксостату можуть забезпечити пацієнтам додаткові терапевтичні переваги. Експериментальні дослідження свідчать: цей препарат пригнічує асоційоване з атеросклерозом запалення, що може сприяти стабілізації атеросклеротичних бляшок і, відповідно, профілактиці інсультів та інфарктів міокарда.

За даними численних масштабних популяційних досліджень, уміст сечової кислоти є незалежним предиктором смертності та прогностичним чинником за гострої та хронічної серцевої недостатності (CH). Високий сироватковий рівень сечової кислоти також асоціюється зі збільшеною поширеністю CH. Імовірно, сечова кислота бере участь у патогенезі CH (рис. 2) і тому може виступати важливою терапевтичною мішенню.

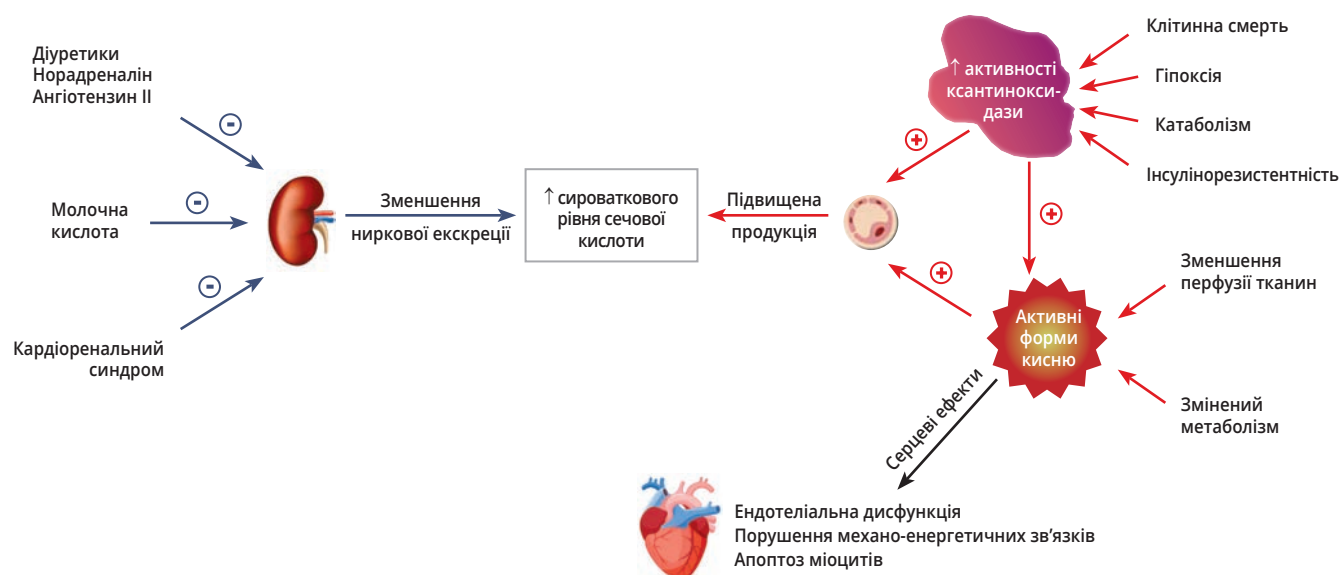


Рис. 2. Молекулярні механізми СН у разі гіперурикемії та несприятливий вплив активності ксантиноксидази на серце

Примітка. Блакитні лінії представляють механізми, які призводять до зменшення екскреції сечової кислоти, а червоні – механізми, які зумовлюють підвищення продукції сечової кислоти.

Фебуксостат також продемонстрував потенціал зменшення фіброзу аорти – стану, асоційованого із запаленням і станом серцево-судинної системи. Дослідження М. Kondo та співавт. (2019) виявило, що фебуксостат здатен пригнічувати аортальний фіброз завдяки протизапальному впливу.

Ушкодження нирок

Фебуксостат має ренозахисний потенціал, передусім у пацієнтів із подагрою, оскільки він здатен запобігти асоційованому з гіперурикемією ушкодженню нирок. Вагомою перевагою фебуксостату є безпека й ефективність його застосування в пацієнтів із подагрою й ураженням нирок. Окрім того, гіперурикемія є відомим чинником ризику уролітіазу, а застосування фебуксостату може зменшувати цей ризик.

Нещодавні дослідження В.А. Abdel-Wahab і співавт. (2023) з'ясувало, що фебуксостату притаманний захисний ефект щодо ушкодження нирок, опосередкований впливом на низку сигнальних шляхів і медіаторів (NLRP3/TLR4, сиртуїн-1 / ядерний фактор κB, трансформувальний фактор росту-β). Саме ці шляхи відіграють ключову роль у розвитку ушкодження нирок: NLRP3/TLR4 асоціюється із запаленням та імунною відповіддю, шлях сиртуїну-1 / ядерного фактора κB – з окисним стресом і запаленням, трансформувальний фактор росту-β – з фіброзом тканин. Впливаючи на ці шляхи, фебуксостат забезпечує захист від перелічених патологічних процесів. Завдяки такому багатогранному впливу фебуксостат із різних боків діє на стан нирок, сприяючи збереженню їхньої функції.

За даними post hoc-аналізу дослідження FREED (Febuxostat for Cerebral and Cardiovascular Events Prevention Study), яке включало 1070 асимптоматичних пацієнтів похилого віку з гіперурикемією та серцево-судинними чинниками ризику, в групі фебуксостату спостерігався на 56% нижчий відносний ризик розвитку або посилення макроальбумінурії порівняно з групою лікування без фебуксостату.

Ренозахисний потенціал фебуксостату має велике клінічне значення. Пацієнти з ризиком ушкодження нирок унаслідок впливу різних чинників, у тому числі нефротоксичних речовин, можуть отримати переваги від застосування цього препарату.

Печінкові ефекти

У клінічній практиці фебуксостат демонструє мінімальну гепатотоксичність, що робить його препаратом першого вибору для осіб із подагрою та фоновими хворобами печінки. Ця характеристика вигідно відрізняє фебуксостат від інших протиподагричних препаратів, застосування котрих може супроводжуватися ризиками для стану печінки.

Потенційний вплив на запалення та цитокиновий профіль

Нещодавні дослідження виявили, що фебуксостат може мати додаткові переваги, асоційовані зі впливом на запалення та цитокинову регуляцію. Зокрема, цей препарат пригнічує вивільнення таких прозапальних цитокинів, як інтерлейкін-1 та -6 і фактор некрозу пухлин-α, що дає фебуксостату змогу пригнічувати надмірне запалення. Ці результати є багатообіцяльними щодо лікування запальних

Персоніфіковане тривале лікування ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ПОДАГРИ



- **Подафєб є біоеквівалентним оригінальному препарату**
- **Подафєб — єдиний фебуксостат на ринку, для якого і виробник, і заявник є українською компанією^{1,2}**

¹ <http://www.drfg.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shz1?opendocument&style=8548653E587E5244C225882D0069D3A7>
² <http://www.drfg.com.ua/bp/ddsite.nsf/all/shz1?opendocument&style=58129090E9E4878CC225882D006C249E>

Ресстраційне посвідчення № UA/19325/01/01 та UA/19325/01/02. Наказ МОЗ України від 22.04.2022 р. № 673.

Інформація надана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація про лікарський засіб призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

хвороб, хоча натеper існує потреба в подальших дослідженнях.

Виразковий коліт

Згідно з даними експериментального дослідження K. Amirshahrokhi (2019) фебуксостат здатен зменшувати вираженість виразкового коліту в мишей. Такий протизапальний ефект може бути пов'язаний зі здатністю фебуксостату інгібувати сигнальний шлях ядерного фактора κB – одного з ключових регуляторів запалення.

Потенційний вплив на запалення легень

A.N. Fahmi та співавт. (2016) виявили захисний вплив фебуксостату при індукованому ліпополісахаридами запаленні легень. Протизапальна дія цього препарату, яка реалізується й у легеневій тканині, розширює потенціал його терапевтичного застосування далеко за межі подагри. Зокрема, фебуксостат може виявитися ефективним у разі хронічного обструктивного захворювання легень і гострого респіраторного дистрес-синдрому.

Механізм дії фебуксостату при легеневих патологіях потребує з'ясування та подальшого вивчення в клінічних дослідженнях.

Модулювання мікрочастинок тромбоцитарного походження й адипонектину

Підвищений уміст мікрочастинок тромбоцитарного походження асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком, а адипонектин, навпаки, має вазозахисну та протизапальну дію, сприяючи підтримці здоров'я серця й судин. Наразі тривають доклінічні дослідження, покликані з'ясувати вплив фебуксостату на мікрочастинки тромбоцитарного походження та рівень адипонектину. Якщо буде виявлено сприятливий ефект, це може стати підґрунтям для нових терапевтичних стратегій у кардіології.

Синовіїт і ревматоїдний артрит

Синовіїт є однією з ключових ознак багатьох запальних артритів, включаючи подагричний. На тлі вживання фебуксостату пацієнти відзначають зменшення болю та набряку в суглобах, що свідчить про зменшення запального тягаря, котрий припадає на синовіальну мембрану. Зниження інтенсивності синовіїту є особливо важливим на ранніх стадіях подагричного артриту, оскільки за відсутності лікування або за неадекватного лікування синовіїт може прогресувати до тяжкого ушкодження суглоба та хронічного запалення.

Дослідження свідчать, що застосування фебуксостату здатне доповнити наявні схеми лікування

ревматоїдного артриту завдяки вираженій протизапальній дії.

Неврологічні захворювання

Протизапальна й антиоксидантна дії фебуксостату вселяють у науково-медичну спільноту оптимізм щодо його нейрозахисних властивостей. Доклінічні дослідження продемонстрували багатообіцяльні результати застосування цього препарату, зокрема при хворобах Паркінсона й Альцгеймера. У разі хвороби Паркінсона фебуксостат може запобігти дегенерації допамінергічних нейронів, а при хворобі Альцгеймера – знизити інтенсивність нейрозапалення.

Метаболічний синдром

Фебуксостат здатен також протидіяти певним компонентам метаболічного синдрому. Наприклад, у дослідженні E.N. Nadwa та співавт. (2021) споживання фебуксостату лабораторними щурами сприяло зниженню маси тіла, артеріального тиску, рівня глюкози й інсуліну крові, а також покращенню ліпідного профілю, функції нирок і цілісності ендотелію. Фебуксостат виявився ефективнішим за алопуринол у нормалізації глікемії натще та рівня сечової кислоти й у відновленні активності антиоксидантних ферментів.

Онкологія

Протизапальна дія в поєднанні з антиоксидантним ефектом забезпечує фебуксостату потенціал у лікуванні ракових новоутворень. Наявні наразі дослідження свідчать про здатність цього препарату підсилювати ефективність відомих хіміотерапевтичних препаратів, водночас ослаблюючи асоційоване з хіміотерапією запалення. Синергія між фебуксостатом і стандартними хіміопрепаратами відкриває нові можливості для онкологів завдяки підвищенню загальної ефективності лікування, зменшенню кількості асоційованих із лікуванням ускладнень і покращенню якості життя.



ВИСНОВКИ

Сприятливі ефекти фебуксостату виходять далеко за межі подагричного артриту та подагри загалом. Серед полів для потенційного застосування фебуксостату – і СН, і ревматоїдний артрит, і виразковий коліт, і ураження нирок, і онкологічні захворювання тощо. Переважно позитивний вплив препарату при цих хворобах зумовлений його потужною протизапальною дією, здатністю регулювати продукцію цитокінів і антиоксидантним ефектом.

Порівняльні дослідження продемонстрували, що серцево-судинна безпека фебуксостату

відповідає показникам алопуринолу, усунувши занепокоєння щодо підвищеного серцево-судинного ризику. Сприятливий профіль безпеки цього препарату доводить можливість його застосування в різних популяціях пацієнтів, у тому числі в осіб із коморбідними станами.

Загалом із моменту виходу на фармацевтичний ринок і донині фебуксостат пройшов шлях від препарату для лікування подагри до багатофункціонального терапевтичного засобу з цілим спектром сприятливих властивостей – від модуляції запалення до нейрозахисту. Після докладного вивчення механізмів дії та клінічних особливостей фебуксостат може стати наріжним каменем лікування багатьох патологічних станів.



Вітчизняний виробник «Київський вітамінний завод» презентує одразу два препарати, які можуть бути використані для корекції гіперурикемії та лікування подагри: фебуксостат під торговою назвою Подафеб і алопуринол, відомий як Алопуринол-КВ. Подафеб (фебуксостат) і Алопуринол-КВ (алопуринол) випускаються в таблетованій формі, мають невеликий розмір, зручні для ковтання. Ці препарати комфортно й легко використовувати завдяки наявності різного дозування: таблетки Подафеб, укріті плівковою оболонкою, представлені в дозах 80 і 120 мг, Алопуринол-КВ – 100 та 300 мг. Подафеб і Алопуринол-КВ мають зручний режим застосування, що передбачає одноразовий прийом протягом доби, але за потреби використання високих доз алопуринолу (понад 300 мг) добова доза препарату Алопуринол-КВ може бути розділена на два прийоми. Препарат Подафеб пройшов дослідження біоеквівалентності, відповідає оригінальній молекулі та є єдиним фебуксостатом українського виробника повного циклу виробництва. Якість Алопуринолу-КВ підтверджена роками, його активно використовують як препарат першої та другої лінії терапії гіперурикемії завдяки переконливо доведеним ефективності й безпеці.



Література

Kraev K.I., Geneva-Popova M.G., Hristov B.K., Uchikov P.A., Popova-Belova S.D., Kraeva M.I., Basheva-Kraeva Y.M., Stoyanova N.S., Mitkova-Hristova V.T. Celebrating versatility: febuxostat's multifaceted therapeutic application. *Life (Basel)*. 2023; 13 (11): 2199. doi: 10.3390/life13112199.

РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД КЛІНІЧНИХ ПРАКТИЧНИХ НАСТАНОВ 2023 Р. ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ В СПІВПРАЦІ З ЄВРОПЕЙСЬКОЮ МЕРЕЖЕЮ З ВИВЧЕННЯ ПУХЛИН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЩОДО ЛІКУВАННЯ ІНЦИДЕНТАЛОМ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Продовження. Початок у попередньому номері.

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

ФОРМУЛЮВАННЯ Й ОБҐРУНТУВАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

1. Загальні зауваження

- **Рекомендація 1.1.** Обговорення на зборах МДК за участю радіолога, ендокринолога та хірурга зі значним досвідом лікування пухлин наднирників рекомендується для пацієнтів з інциденталом наднирників за наявності принаймні одного з таких критеріїв:
 - результати візуалізації не відповідають доброякісній пухлині;
 - є докази надлишку гормонів: MACS у пацієнтів із клінічно значущими супутніми хворобами, пов'язаними з кортизолом;
 - розглядається операція на надниркових залозах;
 - докази значного росту пухлини під час контрольної візуалізації.

Обґрунтування: робоча група вважає, що ведення пацієнтів з інциденталом має здійснювати МДК за участю ендокринолога, онколога й анестезіолога з досвідом лікування пухлин наднирників, хоча в багатьох закладах охорони здоров'я це нереалістичний сценарій. Визначено підгрупи

пацієнтів, які, найімовірніше, матимуть користь від МДК. Для забезпечення якісної стандартизованої допомоги спеціалізований центр має встановити стандарти діагностики та лікування. Робоча група пропонує алгоритм менеджменту пацієнтів з інциденталом наднирників (рис. 1).

2. Оцінка ризику злоякісної пухлини

- **Рекомендація 2.1.** Рекомендується якомога точніше встановлення доброякісності або злоякісності пухлини наднирників під час початкового виявлення.
- **Рекомендація 2.2.** Рекомендується, щоб усі інциденталом наднирників пройшли процедуру візуалізації для визначення ознак доброякісності – гомогенне утворення, багате на ліпіди (⊕⊕⊕○). Із цієї метою рекомендується виконати КТ без контрасту як перший метод візуалізації, якщо КТ ще не виконувалася (⊕⊕⊕○).
- **Рекомендація 2.3.** Рекомендується не проводити додаткових методів візуалізації, якщо КТ без контрасту відповідає ознакам доброякісної пухлини наднирників: гомогенне утворення ≤10 HU (⊕⊕⊕○).



Рис. 1. Алгоритм менеджменту пацієнтів з інциденталомами наднирників

Примітки. ¹ Ведення пацієнтів з анамнезом злоякісної пухлини іншої локалізації описано в пункті 6.3. ² Для невеликої підгрупи пацієнтів (наприклад, пухлина >4 см із візуалізаційними ознаками злоякісної, вік <40 років, вагітність, пацієнти з вираженим надлишком гормонів наднирників) необхідне термінове обстеження. ³ Тільки для пацієнтів із пухлинами наднирників >10 HU на КТ без контрасту. ⁴ Тільки для пацієнтів із супутньою гіпертензією та/або гіпокаліємією. ⁵ Тільки для пацієнтів із клінічними, біохімічними або візуалізаційними ознаками, що вказують на карциному кори надниркових залоз.

- **Рекомендація 2.4.** Якщо КТ демонструє однорідну пухлину наднирників, 11-20 HU та розміром <4 см, а результати гормонального дослідження не вказують на значущий надлишок гормонів, пропонується негайна додаткова візуалізація, щоб уникнути будь-якої подальшої візуалізації (⊕○○○). Альтернативно можна провести візуалізацію методом КТ (або МРТ) без контрасту через 12 місяців.
- **Рекомендація 2.5.** Якщо пухлина наднирників ≥4 см, неоднорідна чи >20 HU, існує певний ризик злоякісності. Тому такі випадки треба обговорювати на зборах МДК. Здебільшого лікуванням вибору буде негайна операція, але для деяких пацієнтів варіантом може бути додаткова візуалізація (⊕○○○). Перед операцією пропонується визначити стадію, виконавши принаймні КТ грудної клітки та/або ФДГ-ПЕТ/КТ (⊕○○○). Якщо хірургічне втручання не проводилося, рекомендується повторна візуалізація через 6-12 місяців (⊕○○○).
- **Рекомендація 2.6.** Якщо пухлина наднирників не відповідає жодній із вищевказаних категорій (наприклад, пухлина 11-20 HU ≥4 см; або <4 см і >20 HU; або неоднорідна <4 см), пропонується індивідуальний підхід з обговоренням на зборах МДК (⊕○○○). Імовірність

злоякісності все ще низька. Тому зазвичай кращим варіантом є негайна додаткова візуалізація відповідно до досвіду та можливостей центру. Якщо пухлина все ще невизначена й операція не проводиться, рекомендується повторна візуалізація через 6-12 місяців методом КТ/МРТ без контрасту (⊕○○○).

- **Рекомендація 2.7.** Під час діагностичного обстеження пацієнтів із новоутвореннями наднирників рекомендується не проводити біопсію наднирників за відсутності злоякісної пухлини поза наднирниками в анамнезі (див. рекомендацію 6.3.5).
- **Рекомендація 2.8.** Для пацієнтів із підозрою на карциному кори наднирників за клінічними ознаками або після візуалізації пропонується визначення статевих стероїдів і попередників стероїдогенезу, в ідеалі проведення мультистероїдного профілювання за допомогою тандемної мас-спектрометрії (⊕⊕○○).

Обґрунтування: визначення злоякісності виявленої пухлини наднирників украй важливе для оцінки методу та невідкладності лікування. Усі зображення пацієнтів з інциденталомами наднирників має переглядати досвідчений радіолог, звертаючи увагу на стан іншої залози, яка часто також змінена

ТАБЛИЦЯ 3. Критерії розпізнавання доброякісних утворень наднирників на візуалізації¹

Метод	Критерії на користь доброякісної пухлини	Сила доказів ²
КТ без контрасту	≤10 HU ³	⊕⊕⊕○
ФДГ-ПЕТ/КТ	Відсутність поглинання ФДГ або менше поглинання, ніж у печінки ⁴	⊕○○○
МРТ – хімічний зсув	Втрата інтенсивності сигналу на зображенні з дисфазою, що відповідає аденомі, багатій на ліпіди	⊕○○○
КТ з уповільненим вимиванням контрасту ⁵	Відносне вимивання >58% ⁶	⊕○○○

Примітки. ¹ Ці критерії застосовуються лише до однорідних новоутворень або пухлин, які мають інші чіткі характеристики доброякісного захворювання, наприклад мієлоліпома. Гомогенну масу визначають як ураження з рівномірною щільністю або інтенсивністю сигналу по всій площі. Вимірювання/ділянка інтересу (ROI) має включати ≥75% ураження без контамінації тканинами за межами ураження надниркових залоз. У разі неоднорідних уражень не варто проводити МРТ або КТ для подальшої характеристики. ² Сила доказів означена вище та ґрунтується на систематичному огляді, проведеному робочою групою, та персональному досвіді експертів. ³ Більшість утворень надниркових залоз щільністю 11-20 HU також є доброякісними, особливо за відсутності позанаднирникових злоякісних пухлин в анамнезі. ⁴ Певні метастази (наприклад, рак нирки або лімфома низького ступеня злоякісності) можуть бути ФДГ-негативними. ⁵ Немає чітких доказів найкращого інтервалу часу, проте досвідчені радіологи надниркових залоз вважають за краще 15 хвилин, а не 10. ⁶ Це обмеження ґрунтується на одному дослідженні, яке включало 253 пухлини наднирників; його результати слід оцінювати з обережністю; декілька попередніх досліджень дають показник 40%.



Рис. 2. Алгоритм візуалізаційного обстеження при інциденталоммах наднирників

Примітки. ¹ Додаткова візуалізація може відрізнятися залежно від досвіду центру та доступності методів візуалізації, включаючи ФДГ-ПЕТ/КТ, МРТ надниркових залоз, КТ з контрастом. ² У разі двобічних уражень із подібними ознаками візуалізації можна розглянути можливість біопсії (див. рекомендацію 6.3.5). ³ Після визначення стадії пухлини, включаючи КТ грудної клітки, черевної порожнини й таза.

(гіперплазія, вузли). У разі будь-яких сумнівів краще поводити обговорення на зустрічі МДК. Робоча група підсумовує критерії доброякісної пухлини наднирників, які можна отримати при різних методах візуалізації (табл. 3), і пропонує алгоритм візуалізаційного обстеження (рис. 2).

З'являється дедалі більше доказів, що в пацієнтів без анамнезу злоякісної пухлини іншої локалізації >90% гомогенних утворень наднирників щільністю 11-20 HU є доброякісними. Зрідка такі радіологічні

характеристики можуть мати певні метастази й адренкортикальні карциноми. Тому, якщо візуалізація виявляє пухлину 11-20 HU розміром <4 см без гормональної активності, насамперед потрібно виконати додаткову візуалізацію (табл. 3). Якщо результати вказуватимуть на доброякісне ураження, подальша візуалізація не потрібна. Потенційно злоякісними вважаються пухлини ≥4 см, >20 HU або неоднорідні. У разі пухлин, які відповідають обом категоріям, імовірність злоякісного ураження

в когорті інциденталом сягає 50%. Тому такі випадки потребують обговорення МДК та хірургічного втручання. Перед операцією потрібно визначити стадію пухлини, оскільки це впливає на вибір тактики лікування. Для цього обов'язково проводять КТ грудної клітки, оскільки карцинома кори наднирників відносно часто метастазує в легені.

Іноді пухлина не відповідає жодній із категорій, указаних на рисунку 2. Ґрунтуючись на власному досвіді та доступній літературі, робоча група вважає, що ризик зл�акісності в цій підгрупі невисокий, але вищий, аніж у разі пухлин 10-20 НУ розміром <4 см. Тому додаткове обстеження видається до речнішим, аніж негайне хірургічне втручання. Більшість експертів вважають, що діагностичне значення ФДГ-ПЕТ/КТ у таких випадках вище, ніж МРТ або КТ. Перевагою ФДГ-ПЕТ/КТ є низький ризик хибнонегативних результатів. Проте ця процедура є значно дорожчою та не завжди доступною; крім того, деякі доброякісні пухлини (наприклад, функціональні аденоми наднирників) можуть бути ФДГ-позитивними. Якщо додаткове зображення свідчить про зл�акісну пухлину, рекомендується хірургічне втручання. Якщо новоутворення все ще невизначене, але хірургічне втручання не проводиться, рекомендується повторне обстеження через 6-12 місяців.

Багатообіцяльною альтернативою з високою специфічністю для карциноми кори наднирників є оцінка метаболоміки стероїдів у сечі за допомогою тандемної мас-спектрометрії. У проспективному дослідженні за участю 2017 пацієнтів з інциденталомою наднирників позитивна прогностична цінність цього методу становила 76,4%; негативна прогностична цінність – 99,7%.

Що стосується повторної оцінки пухлин, то деякі учасники робочої групи віддають перевагу проведенню двох візуалізацій – через 6 і 12 місяців. Чітких критеріїв щодо змін розміру чи об'єму, які вказували б на зл�акісну пухлину, немає. Тому робоча група погодилася з використанням критеріїв RECIST 1.1: підозрілим варто вважати збільшення найбільшого діаметра пухлини >20% разом зі збільшенням цього діаметра принаймні на 5 мм. За відсутності змін у розмірі додаткові зображення не потрібні.

Біопсія має обмежену роль в оцінці пухлин наднирників. Здебільшого це діагностика позанаднирникових зл�акісних пухлин, лімфоми, саркоми, інфільтративного або інфекційного процесу. Навіть у таких ситуаціях біопсію наднирників мають виконувати досвідчені фахівці після виключення феохромоцитом та в разі, коли результати біопсії впливатимуть на рішення щодо лікування. Робоча група особливо наголошує, що біопсію не варто проводити за підозри на карциному кори наднирників

через ризик дисемінації пухлини та погіршення виживання пацієнтів із I-II стадією хвороби.

Більш ніж 50% випадків карциноми кори наднирників призводить до підвищення рівнів статевих гормонів та/або попередників стероїдів. Робоча група не рекомендує рутинне визначення цих гормонів у пацієнтів з інциденталомою наднирників, але в разі невизначених пухлин або за наявності клінічних ознак надлишку андрогенів або естрогену (наприклад, швидка вірилізація в жінок або швидка поява гінекомастії в чоловіків) значне збільшення статевих гормонів або їхніх попередників може чітко вказувати на карциному кори наднирників. Отже, визначення сироваткових рівнів дегідро-епіандростерон-сульфату (DHEA-S), андростендіону, 17-гідроксипрогестерону, 11-дезоксикортизолу, а також тестостерону в жінок та естрадіолу в чоловіків і жінок у постменопаузі чітко вказувати на адренокортикальну природу новоутворення наднирників.

3. Оцінка надлишку гормонів

- **Рекомендація 3.1.** Кожному пацієнту з інциденталомою наднирників рекомендується ретельне обстеження, включно з клінічним обстеженням на наявність симптомів та ознак надлишку гормонів надниркових залоз.
- **Рекомендація 3.2.** Для пацієнтів з інциденталомою надниркових залоз рекомендується провести СТД у дозі 1 мг на ніч, щоб виключити автономну секрецію кортизолу (⊕⊕⊕⊕). Для німецьких пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя цей тест може бути невиправданим.
- **Рекомендація 3.3.** Результати СТД у дозі 1 мг на ніч рекомендується інтерпретувати як кількісний, а не якісний (так/ні) показник (⊕⊕⊕⊕). Як діагностичний критерій для виключення автономної секреції кортизолу рекомендується значення кортизолу в сироватці крові після введення дексаметазону ≤ 50 нмоль/л [$\leq 1,8$ мкг/дл] (⊕⊕⊕⊕).
- **Рекомендація 3.4.** У пацієнтів без ознак і симптомів явного синдрому Кушинга концентрацію кортизолу в сироватці крові > 50 нмоль/л ($> 1,8$ мкг/дл) після проведення СТД у дозі 1 мг на ніч рекомендується розглядати як MACS без будь-якої подальшої стратифікації за ступенем непригнічення кортизолу (⊕⊕⊕⊕). У таких пацієнтів рекомендується підтвердити незалежність від АКТГ. Для інтерпретації результатів тесту потрібно враховувати умови, які змінюють результати СТД. Рекомендується повторити СТД для підтвердження автономності секреції кортизолу. Корисними можуть бути додаткові біохімічні

тести для оцінки ступеня секреції кортизолу. Проте основними чинниками для прийняття клінічного рішення щодо лікування є наявність супутніх захворювань, потенційно пов'язаних із надлишком кортизолу, вік і загальний стан пацієнта.

- **Рекомендація 3.5.** Рекомендується не розглядати пацієнтів із MACS (без специфічних клінічних ознак синдрому Кушинга) як групу високого ризику виникнення явного синдрому Кушинга (⊕⊕⊕○).
- **Рекомендація 3.6.** Для пацієнтів з інциденталомою наднирників і MACS рекомендується проводити скринінг артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу (⊕⊕○○) та пропонувати відповідне лікування вказаних станів.
- **Рекомендація 3.7.** Пацієнтам з інциденталомою наднирників і MACS пропонується скринінг для виявлення переломів хребців (⊕○○○) із розглядом відповідного лікування (⊕○○○).
- **Рекомендація 3.8.** Рекомендується обговорити можливість хірургічного втручання для пацієнтів із MACS, відповідною коморбідністю й однобічною пухлиною наднирників (⊕○○○). Варто брати до уваги вік, стать, загальний стан здоров'я, ступінь і стійкість відсутності пригнічення кортизолу після СТД, тяжкість супутніх захворювань і побажання пацієнта (⊕○○○). В усіх випадках пропозиція щодо проведення хірургічного втручання має бути сформульована мультидисциплінарною командою.
- **Рекомендація 3.9.** Усім пацієнтам із пухлинами наднирників та ознаками, нетиповими для доброякісної аденоми, рекомендується виключити феохромоцитому шляхом вимірювання вільних метанефринів у плазмі крові або фракціонованих метанефринів у сечі.
- **Рекомендація 3.10.** Пацієнтам із супутньою артеріальною гіпертензією або нез'ясованою гіпокаліємією рекомендується оцінити співвідношення альдостерон/ренін для діагностики первинного альдостеронізму.

Обґрунтування: для виявлення явного надлишку гормонів усі пацієнти повинні бути ретельно обстежені (докладний анамнез, об'єктивне обстеження). Клінічна оцінка та подальші діагностичні процедури при синдромі Кушинга, первинному альдостеронізмі та феохромоцитомі докладно описані в інших настановах. Швидкий початок і прогресування гірсутизму або вірилізації вказують на пухлину, що продукує андрогени; таким пацієнтам потрібно визначити рівні тестостерону та попередників андрогенів DHEA-S, андростендіон. Нещодавня поява гінекомастії потребує оцінки сироваткового рівня 17-β-естрадіолу.

Робоча група пропонує діагностичний алгоритм для оцінки та лікування MACS у пацієнтів з інциденталомою наднирників (рис. 3).

Значення кортизолу 50 нмоль/л (1,8 мкг/дл) після СТД пропонують як точку відсіку, що дає змогу відрізнити автономну секрецію кортизолу від фізіологічної секреції. У деяких дослідженнях пацієнти з відсутністю пригнічення кортизолу після СТД були додатково розподілені на дві категорії: в межах 50-138 нмоль/л (1,9-4,9 мкг/дл) і ≥ 138 нмоль/л ($\geq 5,0$ мкг/дл). Будь-яке граничне значення кортизолу після СТД має доволі низьку точність для прогнозування поширених супутніх захворювань; однак існує зв'язок між прогресивним підвищенням рівня кортизолу після СТД та більшим ризиком коморбідності. Велике когортне дослідження вказує на значне збільшення смертності лише при значеннях кортизолу після СТД ≥ 83 нмоль/л (3 мкг/дл). Робоча група постановила: існують переконливі докази того, що рівень кортизолу > 50 нмоль/л ($> 1,8$ мкг/дл) диференціює пацієнтів із підвищеним ризиком супутніх захворювань, зумовлених надлишком кортизолу (табл. 4), та смерті.

ТАБЛИЦЯ 4. Метаболічні хвороби, потенційно зумовлені впливом кортизолу¹

	Поширеність (%) у пацієнтів з		Відносний ризик ²
	автономною секрецією кортизолу ²	нефункціональними інциденталомою ²	
Цукровий діабет 2-го типу	13-54	14-39	0,94-3,14
Гіпертензія	46-88	30-68	0,69-1,69
Дисліпідемія	26-67	25-49	0,71-1,92

Примітки. ¹ Встановлення MACS за рівня кортизолу в сироватці крові після введення 1 мг дексаметазону > 50 нмоль/л ($> 1,8$ мкг/дл).

² Діапазони, про які повідомляється.

Робоча група вважає, що попередня стратифікація на «можливу автономну секрецію кортизолу» (рівень кортизолу сироватки крові після СТД у межах 51-138 нмоль/л) й «автономну секрецію кортизолу» (рівень кортизолу > 138 нмоль/л) недоцільна, та пропонує термін «MACS». Пацієнти, в яких після СТД рівень кортизолу знижується < 50 нмоль/л, не потребують подальшого обстеження або спостереження ендокринолога. Пацієнти з MACS можуть потребувати повторного клінічного обстеження для виявлення ознак явного синдрому Кушинга, які могли бути пропущені під час першого обстеження, та підтвердження незалежності АКТГ шляхом демонстрації пригніченого або принаймні низького нормального ранкового АКТГ у плазмі крові (рис. 3).

Деякі експерти вважають, що визначення рівня DHEA-S у сироватці крові з поправкою на вік і стать корисне для ідентифікації MACS, особливо коли є ризик хибнопозитивного результату СТД, оскільки



Рис. 3. Алгоритм оцінки та лікування легкої автономної секреції кортизолу в пацієнтів з інциденталомами наднирників

Примітки. ¹ Варто враховувати чинники, що призводять до хибнопозитивних результатів. Деякі експерти вимірюють АКТГ у плазмі вже на цьому етапі, щоб довести незалежність АКТГ. ² Термін «супутні захворювання, пов'язані з кортизолом» має широке визначення та включає цукровий діабет, гіпертензію, дисліпідемію або остеопороз. ³ Визначається низьким/пригніченим ранковим АКТГ у плазмі (та/або низьким DHEAS з огляду на вік). ⁴ Ініціювати скринінг АКТГ-залежного синдрому Кушинга за наявності будь-яких стигмат надлишку кортизолу та/або клінічно значущих супутніх захворювань. ⁵ Хірургічне втручання зазвичай показане, якщо супутні захворювання мають ≥1 з таких ознак: прогресивне; важко піддається лікуванню; пов'язане з невідповідним віку ураженням кінцевих органів; незвичне для віку або невідповідне сімейному анамнезу; численні супутні захворювання. Крім того, варто враховувати вік, стать, загальний стан здоров'я, ступінь і стійкість відсутності супресії кортизолу після дексаметазону, а також бажання пацієнта. ⁶ Рекомендується щорічна клінічна повторна оцінка супутніх захворювань, потенційно пов'язаних із кортизолом. Якщо є адекватний нагляд за супутніми захворюваннями на рівні первинної ланки, це не потребує спеціального ендокринного спостереження. Якщо ці супутні захворювання виникають або погіршуються, рекомендується звернутися до ендокринолога для переоцінки ендокринного статусу та перегляду потенційної користі від втручання.

хронічне пригнічення осі гіпоталамус – гіпофіз – наднирники призводить до зниження DHEA-S. Нещодавно запропоновано новий підхід до діагностики незалежності АКТГ шляхом вимірювання АКТГ після СТД, який потребує перевірки.

Оцінка супутніх захворювань, потенційно пов'язаних із кортизолом (табл. 4), надзвичайно важлива для орієнтації лікування. Проте їх імовірність також зростає у віці після 65 років, як і рівень кортизолу після СТД. Є докази щодо зниження клінічної значущості MACS у пацієнтів після 65 років. Тому в пацієнтів похилого віку рішення треба приймати індивідуально. Зокрема, в слабких пацієнтів документування MACS, найімовірніше, не матиме особливого значення, тому за відсутності явного синдрому Кушинга СТД у цій групі проводити не доцільно. Пацієнтам без пов'язаної з кортизолом коморбідності не показане хірургічне втручання; вони потребують подальшого спостереження

щодо появи цих станів. Натомість у пацієнтів із коморбідністю потрібно розглянути можливість втручання (рис. 3).

Деякі експерти вказують на важливість проведення додаткових біохімічних тестів для підтвердження секреторної автономності кортизолу й оцінки ступеня секреції кортизолу, зокрема вимірювання 24-годинного вільного кортизолу в сечі та/або кортизолу в слині пізно вночі. Інші експерти використовують вищі дози дексаметазону в СТД (3, 2×2 або 8 мг), дотримуючись концепції незалежності секреції кортизолу від АКТГ у пацієнтів із MACS. Утім, дані літератури доволі суперечливі й обмежені, щоби зробити певні висновки. Однак через те що результат СТД може бути хибнопозитивним, тест слід повторити всім пацієнтам із MACS, у яких розглядається хірургічне втручання. Додаткове визначення рівня дексаметазону в сироватці крові після СТД може допомогти виключити

хибнопозитивні результати STD через погане всмоктування або підвищений метаболізм дексаметазону.

За даними досліджень, явний синдром Кушинга виникає в <1% пацієнтів з інциденталомами та MACS, але ризик гіпертензії, діабету й дисліпідемії високий. Усі ці стани, спричинені надлишком кортизолу, є незалежними серцево-судинними чинниками ризику. Тому робоча група рекомендує скринінг (артеріальний тиск (в ідеалі амбулаторне вимірювання), HbA1c, холестерин ліпопротеїнів низької та високої щільності, тригліцериди й маса тіла) та відповідне лікування цих стадій за сучасними рекомендаціями. Деякі дослідження виявили вищу частоту безсимптомних переломів хребців у пацієнтів із MACS. Точна оцінка (мікро-) переломів на рентгенівських знімках не завжди можлива в клінічній практиці, тому під час діагностики потрібно виявити принаймні явні переломи, розпитавши пацієнтів про нетравматичні переломи в анамнезі й оцінивши результати КТ або рентгенографії хребта. Оцінка мінеральної щільності кісткової тканини за допомогою рентгенівської абсорбціометрії з подвійною енергією є неоптимальним інструментом для діагностики остеопорозу, спричиненого глюкокортикоїдами, оскільки надлишок глюкокортикоїдів більше впливає на мікроархітектуру кістки, ніж на ареальну мінеральну щільність кісткової тканини. Декілька досліджень із застосуванням неінвазивної радіологічної оцінки мікроархітектури кістки (сканування трабекулярної кістки) виявили якісне погіршення стану кістки при MACS. У зв'язку з тим що цей метод малодоступний, робоча група рекомендує визначення мінеральної щільності кісток у пацієнтів із MACS із клінічною підозрою на остеопороз або за наявності супутніх чинників ризику остеопорозу.

Через відсутність високоякісних доказів робоча група не змогла визначити точні показання до хірургічного втручання в пацієнтів із MACS. Два невеликі рандомізовані дослідження вказують на покращення гіпертензії та гіперглікемії після хірургічного втручання, але оцінка й лікування супутніх захворювань в оперованих і неоперованих пацієнтів після рандомізації не були стандартизовані, що перешкоджає точній оцінці переваг операції. Відсутні дані про вплив хірургічного втручання на смертність або серйозні серцево-судинні події.

Отже, рішення про хірургічне втручання має прийматися індивідуально з урахуванням чинників, які пов'язані з результатом: вік пацієнта, ступінь і стійкість автономності кортизолу принаймні у двох окремих оцінках, тривалість і розвиток супутніх захворювань, ступінь їх контролю, наявність і ступінь ураження кінцевих органів. Було погоджено, що операція може бути показана пацієнту з однобічною пухлиною наднирників, рівнем кортизолу після STD >50 нмоль/л (>1,8 мкг/дл) і наявністю коморбідності, потенційно пов'язаної з кортизолом, яка має ≥ 1 з таких ознак: 1) прогресивна; 2) важко піддається лікуванню; 3) пов'язана з пошкодженням кінцевих органів, що не відповідає віку; 4) нетипова за віком або невідповідна сімейному анамнезу; 5) множинна. На думку експертів, наявність таких ознак може свідчити про те, що нормалізація автономії кортизолу, ймовірно, принесе користь прооперованим пацієнтам. Два нещодавні великі дослідження вказують, що смертність пацієнтів із MACS вища в когорті віком до 65 років; в одному з досліджень особливо постраждали жінки <65 років. Відповідно, ці групи пацієнтів потенційно можуть отримати максимальну користь від хірургічного втручання.

Робоча група дійшла згоди: якщо хірургічне втручання розглядається через MACS, потрібно довести незалежність від АКТГ пригніченим або низьким базальним ранковим АКТГ у плазмі. Якщо ні, слід розглянути інші причини надлишку кортизолу. Відсутність пригнічення кортизолу має бути підтверджено шляхом повторення STD у дозі 1 мг до операції.

Нещодавні дослідження показали, що ймовірність феохромоцитом в пухлин наднирників ≤ 10 HU на КТ без контрасту близька до нуля. Тому визначати рівень метанефринів у пацієнтів із чіткими КТ-ознаками аденоми недоцільно. У пацієнтів із невизначеними ознаками візуалізації феохромоцитому слід виключити навіть за відсутності підозрілих симптомів, особливо якщо планується біопсія або видалення пухлини. Якщо КТ без контрасту не виконується, доцільно вимірювати вільні метанефрини в плазмі крові або фракціоновані метанефрини в сечі.

Далі буде.

Література

Fassnacht M., Tsagarakis S., Terzolo M., Tabarin A., Sahdev A., Newell-Price J., Pelsma I., Marina L., Lorenz K., Bancos I., Arlt W., Dekkers O.M. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2023 July; 189 (1): G1-G42. doi: 10.1093/ajendo/lvad066.

РОЛЬ ВІТАМІНУ У РОЗВИТКУ, ПЕРЕБІГУ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

*Підготувала канд. біол. наук
Олександра Демецька*

Протягом останніх років зростає кількість доказів на користь зв'язку між вітаміном D та цукровим діабетом (ЦД). Кілька механізмів, що зв'язують вітамін D з регуляцією імунної відповіді, підтверджують його роль у патогенезі автоімунного діабету. Епідеміологічні дані й обсерваційні дослідження, котрі свідчать про те, що адекватний статус вітаміну D пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ЦД 1-го типу, ще більше підтверджують цю концепцію. Нещодавні дані про зв'язок вітаміну D із секрецією та чутливістю до інсуліну сприяли появі гіпотези про те, що ця сполука може відігравати ключову роль у регуляції гомеостазу глюкози як у разі предіабету, так і за наявного ЦД 2-го типу [1]. Останнім часом значна увага приділяється добавкам вітаміну D як частині зусиль, спрямованих на відкриття нових способів профілактики та лікування діабету.

ВІТАМІН D ТА ЙОГО ФУНКЦІЇ

Вітамін D – це жиророзчинний вітамін, який є стероїдним гормоном. Він міститься в риbachому жирі, жирній рибі, грибах, молоці, крупах, яєчних жовтках, печінці тощо. Він також може синтезуватися в організмі під впливом сонячного світла. Вітамін D представлений у двох різних формах: як вітамін D₃ (холекальциферол) тваринного походження та як вітамін D₂ (ергокальциферол) рослинного походження.

Вітамін D відіграє важливу роль у регуляції кальцію та фосфору. Він сприяє метаболізму кальцію й фосфору, а також засвоєнню кальцію в кишківнику, забезпечуючи відповідні рівні цих мінералів для фізіологічної діяльності та мінералізації кісток. Він також сприяє здоров'ю кісток, підтримуючи належний рівень паратиреоїдного гормону

у фізіологічному діапазоні, знижуючи ризик падінь і переломів [2]. Окрім того, це позитивно впливає на належну роботу опорно-рухового апарату, імунної, нервової та серцево-судинної систем.

Нещодавні дослідження показали, що рецептори вітаміну D (VDR) присутні майже в усіх тканинах організму, а також довели, що вітамін D має численні плейотропні ефекти, які поширюються далеко за межі регуляції кісткового метаболізму.

Повідомлялося, що низькі рівні вітаміну D порушують диференціацію та проліферацію кератиноцитів і дермальних фібробластів і, зрештою, затримують загоєння діабетичних виразок стопи. Крім того, було показано, що низькі рівні вітаміну D впливають на хемотаксис і фагоцитарну активність моноцитів і макрофагів, знижують антибактеріальну активність нейтрофілів, що призводить до підвищення сприйнятливості до інфекційних агентів.

З іншого боку, належні рівні вітаміну D у сироватці крові покращують контроль глікемії в пацієнтів із ЦД та забезпечують нормальне функціонування рецепторів інсуліну.

Крім того, вітамін D регулює реакції Т-клітин і може захищати β-клітини підшлункової залози від імунної атаки. Нещодавно було запропоновано, щоб вітамін D використовували в профілактиці та лікуванні аутоімунних захворювань, як-от ЦД, розсіяний склероз, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит [2].



АСОЦІАЦІЯ МІЖ НИЗЬКИМИ РІВНЯМИ ВІТАМІНУ D ТА ЦД

Було продемонстровано зв'язок поліморфізму гена VDR із ЦД 1-го типу. Низький рівень вітаміну D пов'язаний із резистентністю до інсуліну та загибеллю β-клітин, що спричиняє розвиток ЦД 1-го типу. Також відомо, що гіповітаміноз D є поширеним у дітей із ЦД 1-го типу. Це суттєвий чинник навколишнього середовища, який може відігравати роль у патогенезі хвороби та визначати ризик її розвитку в перші роки життя, особливо в дітей із високим генетичним ризиком.

Також було переглянуто й ідентифіковано дані, які підтверджують VDR як потенційний ген сприйнятливості до ЦД 2-го типу. При цьому принаймні чотири різні генетичні фактори або модифікації VDR можуть відігравати роль у розвитку ЦД 2-го типу: зміна метаболізму кальцію, модифікація активності адипоцитів, секреції інсуліну та продукції цитокінів [2].

Низький рівень вітаміну D асоційований із ЦД 2-го типу, що пояснюють двома основними причинами. По-перше, вітамін D стимулює секрецію інсуліну β-клітинами підшлункової залози; отже, дефіцит вітаміну D пов'язаний з інсулінорезистентністю. По-друге, дефіцит вітаміну D спричиняє запалення, підвищує рівні його маркерів й асоційований із розвитком метаболічного синдрому. Крім того, генетичний поліморфізм вітаміну D може призвести до порушення глікемічного контролю.

У дослідженні «випадок – контроль» за участю 2659 китайців було встановлено, що зв'язок між низькими рівнями вітаміну D у сироватці крові та ЦД 2-го типу полягає в зміні концентрації загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької та високої щільності й може призвести до порушення рівня глюкози натще й розвитку ЦД 2-го типу.

Отже, низький рівень вітаміну D може зумовлювати резистентність до інсуліну. Загалом чимало досліджень вивчали роль вітаміну D у патогенезі діабету та продемонстрували зв'язок між його

низькими рівнями й підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу та його ускладнень [3].



ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ДІАБЕТИЧНИМИ ВИРАЗКАМИ СТОПИ

Дефіцит або недостатність вітаміну D є поширеним явищем у осіб літнього віку з ЦД, небезпека якого суттєво зростає в пацієнтів із діабетичними виразками стопи. За результатами нещодавнього дослідження фахівців Хебейського північного університету (Китай), низький рівень вітаміну D асоційований із більшою ймовірністю виразок на стопі в літніх людей із діабетом. Загалом у дослідженні взяли участь 339 осіб віком від 60 до 90 років, які перебували в лікарні з ЦД 2-го типу та серед яких 204 особи мали діабетичні виразки стопи, а 135 – ні. Більшість пацієнтів мали дефіцит вітаміну D (зазвичай визначається як менш ніж 50 нмоль/л, або менш ніж 20 нг/мл). Але дефіцит вітаміну D був поширенішим серед людей із діабетичною виразкою стопи порівняно з тими, хто її не мав. При цьому було виявлено, що рівні вітаміну D стабільно знижувалися в міру погіршення тяжкості виразки. Пацієнти з найбільш прогностично сприятливою стадією виразки стопи (найменш тяжкою за оціночною шкалою) мали рівні вітаміну D більш ніж удвічі вищі, ніж у людей із найтяжчою стадією [3].



РОЛЬ ДОБАВОК ВІТАМІНУ D ПРИ ЦД 1-ГО ТИПУ

Добавки вітаміну D покращують глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 1-го типу [2]. У дітей і підлітків молодше 17 років із ЦД 1-го типу рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) достовірно покращувався при прийомі добавок вітаміну D₃ (холекальциферолу) в усіх групах контролю глікемії, включаючи HbA1c нижче 7,8%, у діапазоні 7,8-9,9% та понад 9,9% [2].

Натомість високі дози вітаміну D₂ (ергокальциферолу) можуть продовжити період ремісії ЦД 1-го типу шляхом збереження функції β-клітин, що виробляють інсулін, у вперше діагнованих пацієнтів [4]. Відомо, що β-клітини можуть зберігати приблизно 30-50% функції на момент діагностики ЦД 1-го типу та продовжувати виробляти інсулін протягом місяців або навіть років. Отже, збереження функції β-клітин на ранній стадії хвороби може продовжити цей період ремісії та покращити довгостроковий контроль глікемії.

Пролонгована фаза часткової ремісії ЦД 1-го типу сприяє покращенню глікемічного контролю

та зниженню віддалених ускладнень. Раніше повідомлялося, що ергокальциферол значно знижував циркулювальний фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) та часові тенденції для HbA1c порівняно з плацебо [5].

Дослідники медичного центру Массачусетського університету (США) провели вторинний ретроспективний аналіз плацебо-контрольованого рандомізованого клінічного випробування з паралельними групами ергокальциферолу проти плацебо, присвяченого дослідженню залишкової β -функції та прийому вітаміну D у 36 молодих людей (вік – 10-21 рік; середній вік – 13,5 років; 33,3% жінок) із нещодавно діагнованим ЦД 1-го типу. Учасники були випадковим чином розподілені на прийом вітаміну D (50 000 міжнародних одиниць – МО) або плацебо щотижня протягом 2 місяців, а потім що 2 тижні протягом 10 місяців.

Співвідношення проінсуліну до С-пептиду натщесерце (ПН:С) і відсоткова зміна площі під кривою С-пептиду від вихідного рівня (% Δ AUC)

були розраховані для перевірки впливу вітаміну D на функцію β -клітин.

Додавання вітаміну D покращувало здатність β -клітин до секреції інсуліну, що спостерігалось за зниженням середнього співвідношення ПН:С порівняно з плацебо (рис. 1).

Зниження відсоткової зміни площі під кривою С-пептиду від вихідного рівня було помітно повільнішим із вітаміном D, ніж у групі плацебо, що вказує на тривалішу затримку втрати С-пептиду (рис. 2).

Хоча це рандомізоване клінічне дослідження було обмежене його одноцентровим налаштуванням, результати свідчать про захисну дію ергокальциферолу на β -клітини та можливі механізми дії продовження фази ремісії. Величина ефекту ергокальциферолу для захисту β -клітин (15%) порівнянна з ефектом імітинібу, верапамілу й інших агентів (15-19,4%). Отже, вітамін D можна поєднувати з іншими методами лікування (наприклад, теплізумабом і барицитинібом) для продовження фази ремісії [4].

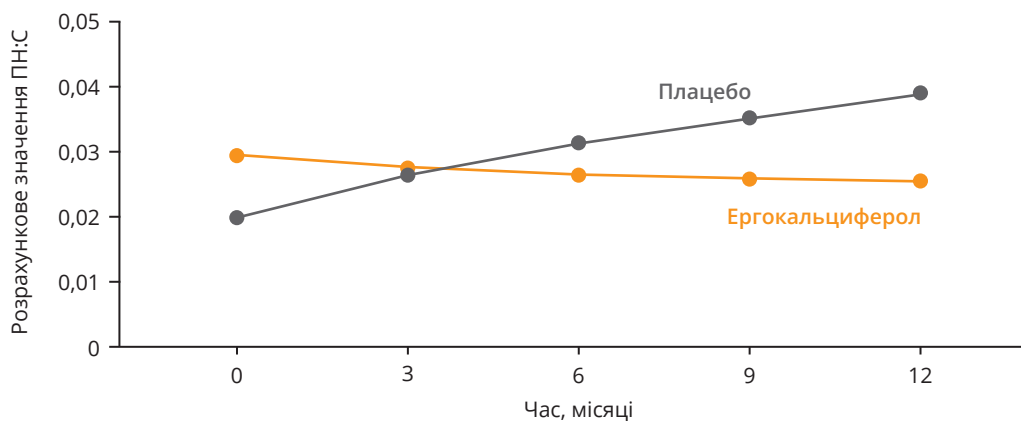


Рис. 1. Співвідношення проінсуліну до С-пептиду натщесерце в групах ергокальциферолу та плацебо

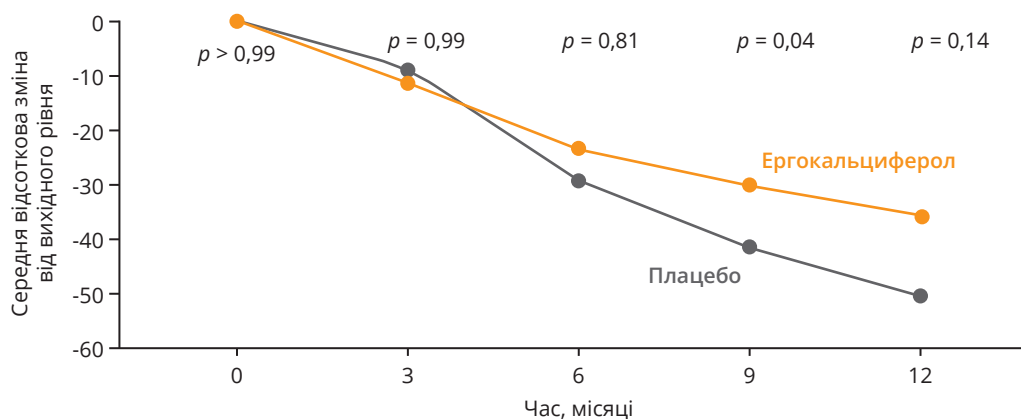


Рис. 2. Зниження відсоткової зміни площі під кривою С-пептиду від вихідного рівня в групах ергокальциферолу та плацебо



ВПЛИВ ДОБАВОК ВІТАМІНУ D НА ГЛІКЕМІЧНИЙ КОНТРОЛЬ У ЛЮДЕЙ ІЗ ЦД 2-ГО ТИПУ

Існують суперечливі дані про вплив вітаміну D на контроль глікемії. У метааналізі 46 рандомізованих контрольованих досліджень, які включали 2164 особи групи втручання та 2149 осіб контрольних груп плацебо, було оцінено вплив добавок вітаміну D на контроль глікемії в пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Показано, що добавки вітаміну D можуть бути корисними для зниження рівня глюкози в плазмі крові натще, HbA1c й індексу інсулінорезистентності (НОМА-IR) у пацієнтів із ЦД 2-го типу та дефіцитом вітаміну D. Цей ефект був особливо помітним, коли вітамін D отримували у великих дозах і протягом короткого періоду часу, хоча й зі значною неоднорідністю між дослідженнями та ймовірністю упередженості публікацій [6].

Своєю чергою, систематичний огляд і метааналіз даних окремих учасників трьох рандомізованих клінічних досліджень, які були спеціально розроблені та проведені для перевірки впливу перорального прийому вітаміну D порівняно з плацебо на новий діабет у дорослих із предіабетом, продемонстрували, що в дорослих із предіабетом вітамін D був ефективним у зниженні ризику розвитку ЦД [7]. У зазначених дослідженнях перевіряли холекальциферол у дозах 20 000 МО (500 мкг) щотижня та 4000 МО (100 мкг) щодня, а також ельдекальцитол (синтетичний аналог кальцитріолу – активного метаболіту холекальциферолу) 0,75 мкг щодня порівняно з відповідними плацебо.

Вітамін D знизив ризик розвитку діабету на 15% у скорегованих аналізах із 3-річним абсолютним зниженням ризику на 3,3%. Ефект вітаміну D

не відрізнявся у визначених підгрупах. Серед учасників, віднесених до групи вітаміну D, які підтримували під час дослідження середній рівень 25-гідроксिवітаміну D у сироватці крові щонайменше 125 нмоль/л (≥ 50 нг/мл) порівняно з 50-74 нмоль/л (20-29 нг/мл) під час подальшого спостереження, холекальциферол знизив ризик розвитку діабету на 76% із 3-річним абсолютним зниженням ризику на 18,1%. Вітамін D підвищував імовірність регресії до нормальної регуляції глюкози на 30% [7].



ВИСНОВКИ

- Існують переконливі дані щодо наявності зв'язку між дефіцитом вітаміну D та розвитком ЦД як 1-го, так і 2-го типу. При цьому статус вітаміну D відіграє певну роль у виникненні, лікуванні та профілактиці ЦД обох типів.
- Більшість досліджень, проведених для вивчення впливу вітаміну D на метаболізм глюкози, підтвердили гіпотезу про те, що відповідні добавки вітаміну D можуть покращити метаболічну регуляцію рівня глюкози при ЦД.
- Високі дози ергокальциферолу (вітаміну D₂) можуть продовжити період ремісії ЦД 1-го типу шляхом збереження функції β -клітин, що виробляють інсулін, у вперше діагностованих пацієнтів.
- Холекальциферол (вітамін D₃) може сприяти зниженню ризику розвитку ЦД 2-го типу в осіб із предіабетом.
- Пацієнти з діабетом і люди з високим ризиком його розвитку потребують підтримання належних рівнів вітаміну D, тому для лікування та профілактики рекомендуються регулярне тестування на визначення вітаміну D та корекція його дефіциту.

Література

1. Maddaloni E., et al. Vitamin D and diabetes mellitus. *Front. Horm. Res.* 2018; 50: 161-176. doi: 10.1159/000486083.
2. Abugoukh T.M., et al. Does vitamin D have a role in diabetes? *Cureus.* 2022; 14 (10): e30432. doi: 10.7759/cureus.30432.
3. Wang F., et al. A retrospective analysis of the relationship between 25-OH-vitamin D and diabetic foot ulcer. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2022; 15: 1347-1355. doi: 10.2147/DMSO.S358170.
4. Nwosu B.U. Effect of ergocalciferol on β -cell function in new-onset type 1 diabetes: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (3): e241155. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1155.
5. Nwosu B.U., et al. Ergocalciferol in new-onset type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *J. Endocr. Soc.* 2021; 6 (1): 179. doi: 10.1210/jeendo/bvab179.
6. Farahmand M.A., et al. What is the impact of vitamin D supplementation on glycemic control in people with type-2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2023; 15. doi: 10.1186/s12902-022-01209-x.
7. Pittas A.G., et al. Vitamin D and risk for type 2 diabetes in people with prediabetes: a systematic review and meta-analysis of individual participant data from 3 randomized clinical trials. *Ann. Intern. Med.* 2023; 176 (3): 355-363. doi: 10.7326/M22-3018.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК У ПАЦІЄНТІВ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ТА ВПЛИВ L-БЕТАРГІНУ НА ГОМОЦИСТЕЇН

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Кардіометаболічний ризик належить до чинників, які підвищують імовірність виникнення серцево-судинних подій, цукрового діабету (ЦД) тощо. У концепції кардіометаболічного ризику провідне місце посідають такі чинники, як артеріальна гіпертензія (АГ), дисліпідемія й абдомінальне ожиріння, котрі, за прогнозами, негативно відбиватимуться на роках життя, втрачених у 2040 році [1]. Самі ці чинники є складовими метаболічного синдрому (МС) – глобальної проблеми охорони здоров'я, що споживає величезну кількість медичних ресурсів.

МС І ЙОГО ЗВ'ЯЗОК З ЕНДОКРИННОЮ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

За глобальними оцінками, приблизно $\frac{1}{3}$ населення світу, переважно в країнах, що розвиваються, має МС. МС, також відомий як «синдром Х», визначається Всесвітньою організацією охорони здоров'я як патологічний стан, що характеризується абдомінальним ожирінням, резистентністю до інсуліну, АГ і гіперліпідемією та призводить до підвищеного ризику метаболічних і серцево-судинних захворювань (ССЗ) [1, 2].

Поширеність МС серед пацієнтів із ЦД 2-го типу коливається від 30 до 70% залежно від регіону. При цьому, за даними Американської діабетичної асоціації, ССЗ є причиною номер один смерті людей, які живуть із діабетом, що призводить до $\frac{2}{3}$ смертей у пацієнтів із ЦД 2-го типу [2].

Відомо, що ожиріння тісно пов'язане з різними кардіометаболічними порушеннями, включаючи високий артеріальний тиск (АТ), підвищений рівень глюкози в крові, резистентність до інсуліну, високий рівень холестерину, ішемічну хворобу серця (ІХС), інсульт тощо [3].

До того ж ожиріння може бути асоційоване з декількома ендокринними змінами, що виникають унаслідок змін у гіпоталамо-гіпофізарній системі. До них належать гіпотиреоз, хвороба Кушинга, гіпогонадізм і дефіцит гормону росту. Крім

того, було встановлено, що жирову тканину можна розглядати як потужну ендокринну тканину, оскільки адипоцити можуть виробляти багато біологічно активних речовин для регулювання гомеостазу організму. Запальні цитокіни, що виробляються адипоцитами, посилюють окислювальний стрес в ендотелії та порушують кровообіг [4].

Дедалі більше доказів свідчить про те, що МС пов'язаний також з іншими ендокринними розладами, включаючи дисфункцію щитоподібної залози, акромегалію тощо [5, 6]. Зокрема, порушення функції щитоподібної залози, особливо субклінічний гіпотиреоз, є поширеним серед пацієнтів із МС і пов'язане з деякими його складовими (індексом маси тіла та холестерином ліпопротеїнів високої щільності – ЛПВЩ) [5].

Отже, МС тісно асоційований із серцево-судинною й ендокринною патологією та збільшує ризик виникнення відповідних захворювань.

ГОМОЦИСТЕЇН ЯК МАРКЕР КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОГО РИЗИКУ

Гомоцистеїн (амінокислота, що є гомологом цистеїну та синтезується в організмі з метіоніну, який надходить із продуктів харчування) є відомим біомаркером ССЗ і може відігравати важливу роль у зв'язку між МС і кардіоваскулярною патологією [7, 8].

Ця амінокислота індукує окислювальний стрес ендоплазматичного ретикулу, що передбачає вироблення активних форм кисню та загибель клітин. У результаті окислення гомоцистеїну утворюється велика кількість вільних радикалів, що ушкоджують клітини ендотелію. Порушуються численні ендотеліальні функції, активуються процеси тромбоутворення.

Підвищений рівень інсуліну може порушити метаболізм гомоцистеїну та спричинити підвищення його рівня [8]. Інсулінорезистентність у разі МС відзначається високим рівнем інсуліну, а отже, гомоцистеїн може відігравати важливу роль у зв'язку між МС і розвитком ССЗ. Підвищений рівень гомоцистеїну асоційований із МС і серцево-судинними подіями в пацієнтів з АГ.

Високий рівень гомоцистеїну – найважливіший чинник у розвитку атеросклерозу та тромбозу; характеризує ризик розвитку хвороби Альцгеймера, старечого недоумства; супроводжує судинні ускладнення ЦД. Гіпергомоцистеїнемію розглядають як можливу причину патології вагітності (спонтанні аборти, прееклампсія, еклампсія, венозна тромбоемболія). Підвищені концентрації гомоцистеїну в позаклітинному просторі є цитотоксичними.

Гіпергомоцистеїнемія є одним із незалежних і значущих чинників ризику ССЗ у хворих на ЦД. Підвищені концентрації гомоцистеїну в плазмі можуть значно збільшити ризик ІХС та інсульту.

Окислювальний стрес, що індукований гомоцистеїном, відіграє важливу роль у прогресуванні судинних ускладнень в осіб із діабетом, особливо в пацієнтів із ЦД 2-го типу [8].

За результатами досліджень, високі рівні гомоцистеїну в плазмі в осіб середнього та літнього віку були незалежно пов'язані з МС [9]. Зокрема, встановлено пряму кореляцію між підвищеними рівнями гомоцистеїну з АТ й окружністю талії та зворотну – між підвищеним умістом гомоцистеїну й ЛПВЩ, котрі, як відомо, мають антиатерогенні властивості (рис. 1, 2).

Вочевидь, зниження рівня загального гомоцистеїну в плазмі може сприяти зниженню кардіо-метаболічного ризику та покращувати прогноз пацієнтів, зокрема ендокринологічного профілю.

РОЛЬ ДІЄТИЧНИХ АМІНОКИСЛОТ У ПОКРАЩЕННІ СКЛАДОВИХ МС

Сучасні дослідження демонструють, що певні дієтичні амінокислоти можуть мати потенційне терапевтичне значення в покращенні параметрів МС. Зокрема, епідеміологічні дослідження вивчають взаємозв'язок між амінокислотами й такими хронічними захворюваннями, як АГ, ЦД 2-го типу, а також метаболічними біомаркерами.

Було встановлено, що деякі амінокислоти, як-от аргінін, що сприяє покращенню ліпідного

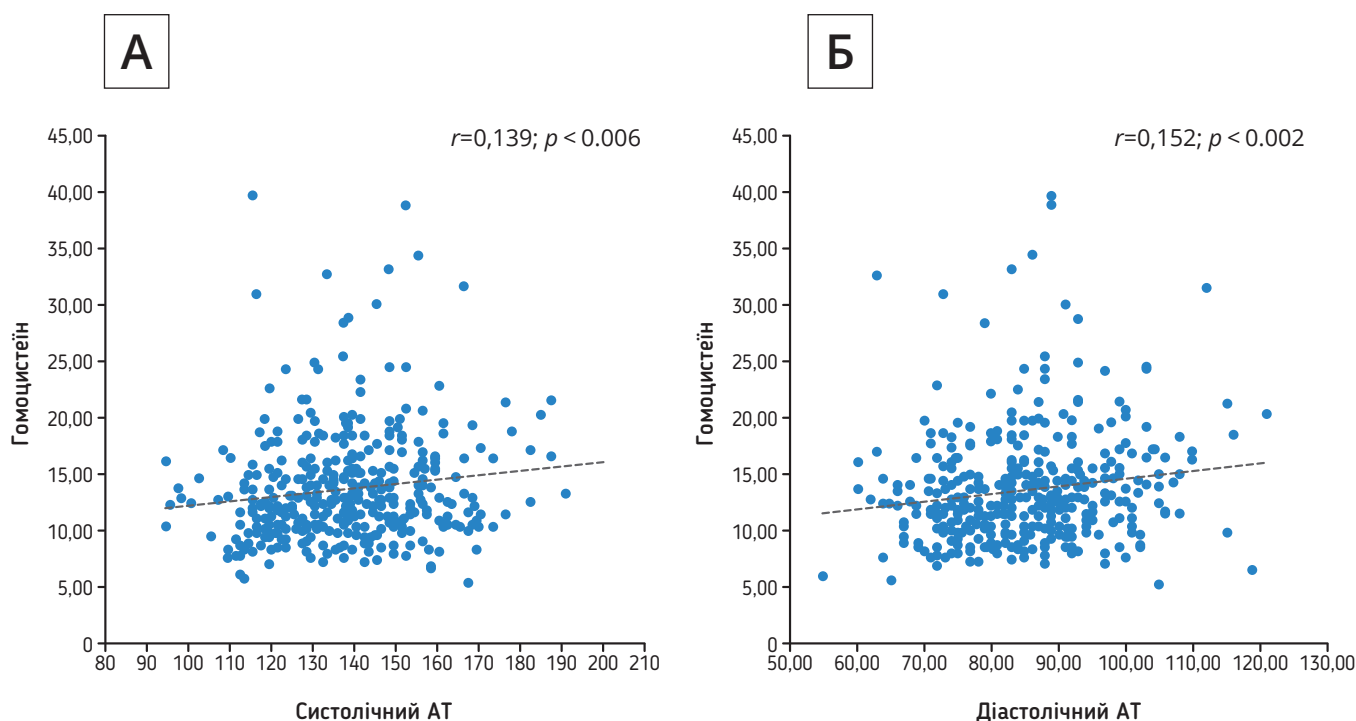


Рис. 1. Пряма кореляція між рівнями гомоцистеїну й АТ (А – систолічним, Б – діастолічним) у осіб середнього та похилого віку з МС

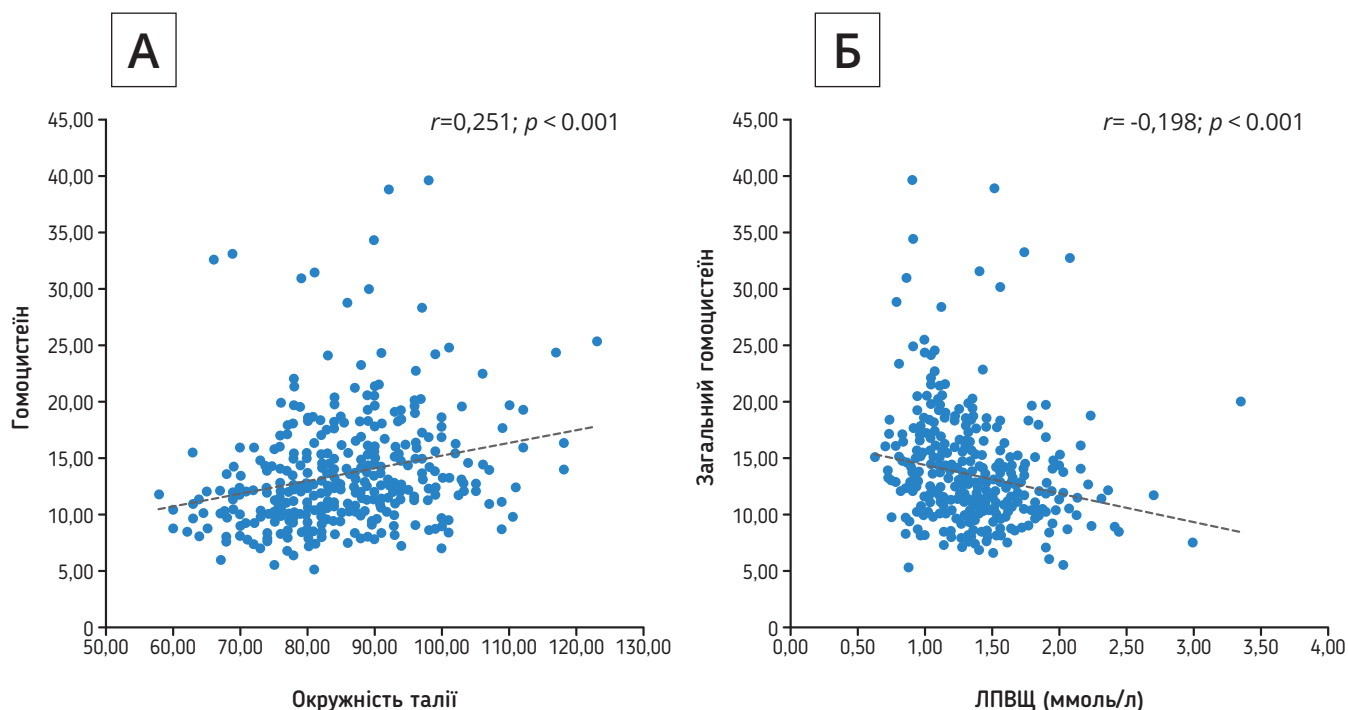


Рис. 2. Пряма кореляція між рівнем гомоцистеїну й окружністю талії (А) та зворотна – між гомоцистеїном і ЛПВЩ (Б) в осіб середнього й похилого віку з МС

профілю, мають кардіозахисний ефект в управлінні кардіометаболічними чинниками ризику в осіб з ожирінням [10].

Аргінін не лише регулює вуглеводний і ліпідний обміни, він є донатором оксиду азоту (NO), сприяє вазодилатації й покращенню мікроциркуляції та реологічних властивостей крові, розширює коронарні артерії й тим самим зменшує налипання тромбоцитів на стінки судин і може впливати на регуляцію АТ. Аргінін стимулює природні методи детоксикації та сприяє виведенню з організму аміаку. Також він забезпечує синтез енергії та підвищує витривалість до фізичних навантажень.

Окрім того, було продемонстровано функціональне значення L-аргініну при ЦД 2-го типу для покращення чутливості до інсуліну, утилізації глюкози та зменшення непереносимості глюкози. Аргінін забезпечує субстрат для покращення ендотеліальної функції та зменшення сприйнятливості ліпопротеїнів низької щільності до окислення в пацієнтів зі стабільною ІХС, впливаючи на численні механізми, включаючи пряму, NO-залежну та NO-незалежну антиоксидантну здатність.

Прийом добавок аргініну *in vivo* продемонстрував зниження окислювального стресу шляхом відновлення активності супероксиддисмутази та каталази, а також збільшення концентрації глутатіону, який є відомим антиоксидантом. Аргінін покращує ліпідний і глікемічний профілі, знижує параметри оксидантів, підвищує антиоксидантну активність тканин [10].

Отож аргінін позитивно впливає на метаболічне здоров'я серцево-судинної системи.

ВПЛИВ L-БЕТАРГІНУ НА ГОМОЦИСТЕЇН

Аргінін є однією з активних речовин продукту L-Бетаргін, застосування котрого сприяє нормалізації обміну речовин, функціонального стану гепатобілярної та серцево-судинної систем. Це дієтична добавка до раціону харчування, що є додатковим джерелом аргініну, бетаїну та L-карнітину.

За результатами застосування L-Бетаргіну в осіб зі спадковою гіпергомоцистеїнемією, в групі пацієнтів із комбінованим прийомом продукту протягом 2 тижнів порівняно з групою стандартної терапії спостерігалось достовірне зниження рівня гомоцистеїну в плазмі крові нижче 12 мкмоль/л (81,03 та 50% відповідно) [11].

Бетаїн – ліпотропна речовина, яка бере участь у біосинтезі фосфоліпідів, транспорті тригліцеридів, окисненні й утилізації жирів і має протифібротичну та протизапальну дії, сприяє зменшенню рівня гомоцистеїну, знижує ризик тромбоутворення та прогресування атеросклерозу [12]. Низькі концентрації бетаїну в плазмі пов'язані з несприятливим профілем серцево-судинного ризику (розвиток хронічної серцевої недостатності та гострого інфаркту міокарда), у зв'язку з чим рекомендовано визначати бетаїновий статус. Бетаїн є донатором метильних груп, які він віддає та знижує

рівень гомоцистеїну шляхом перетворення його на метіонін-бетаїн-залежну реакцію. Низький рівень фолієвої кислоти посилює зниження бетаїну та послаблює зв'язок між бетаїном і гомоцистеїном, тому саме під час таких станів потрібним є додаткове вживання бетаїну.

Встановлено, що комплексна терапія з використанням продукту, до складу якого входять аргінін і бетаїн, є ефективним методом для корекції клінічних і лабораторних порушень: показників ліпідного, вуглеводного обмінів, вітамінного забезпечення та рівня гомоцистеїну в сироватці крові у хворих на ЦД 2-го типу [13].

Дефіцит вітаміноподібної речовини карнітину може виникати при кардіопатіях, ендокринних захворюваннях, зокрема діабеті, а також супроводжувати такі стани, як старіння, сепсис, цироз печінки [14]. І навпаки, належні рівні карнітину сприяють усуненню мітохондріальної дисфункції

й енергодефіциту тканин, чинять протизапальну дію та покращують утилізацію глюкози серцем.

L-карнітин, що входить до складу L-Бетаргіну, виявив здатність нормалізувати рівні гомоцистеїну, а також запобігати гомоцистеїн-індукованому окислювальному стресу та/або покращувати дію антиоксидантної системи. Рандомізоване подвійне сліпе клінічне дослідження впливу L-карнітину на окислювальний і метаболічний статуси в пацієнтів із ЦД 2-го типу показало, що прийом добавок L-карнітину протягом 12 тижнів запобігає гомоцистеїн-індукованому окислювальному стресу, сприятливо впливає на загальний антиоксидантний статус осіб із ЦД 2-го типу, а також може бути корисним у разі гіперліпідемії [15].

Відповідно, застосування продукту L-Бетаргін може сприяти зниженню кардіометаболічного ризику та покращенню прогнозу пацієнтів.

Література

1. Norbert S., et al. Metabolic health and cardiometabolic risk clusters: implications for prediction, prevention, and treatment. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2023; 11 (6): 426-440. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00086-4.
2. Demissie B.M., et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated factors among patient with type 2 diabetes mellitus in Ethiopia, 2023: a systematic review and meta analysis. *BMC Public Health*. 2024; 24: 1128. doi: 10.1186/s12889-024-18580-0.
3. Saklayen M.G. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr. Hypertens. Rep.* 2018; 20 (2): 12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
4. Kokkoris P., Pi-Sunyer F.X. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2003; 32 (4): 895-914. doi: 10.1016/s0889-8529(03)00078-1.
5. Puglisi S., et al. Cardiometabolic risk in acromegaly: a review with a focus on pasireotide. *Front. Endocrinol.* 2020; 11. doi: 10.3389/fendo.2020.00028.
6. Medina M., et al. Thyroid dysfunction and its relationship with cardiometabolic risk in a South American cohort, cross-sectional study. *Age and Ageing*. 2024; 1 (53): 1943. doi: 10.1093/ageing/afad246.117.
7. Baloghova J., et al. Homocysteine is a marker of increased cardio-cerebrovascular disease risk in psoriatic patients, but it does not reflect the effect of biological therapy in the longitudinal observation. *Int. J. Clin. Pract.* 2022; 1: 3820094. doi: 10.1155/2022/3820094.
8. Shih Y.L., et al. The relationship between elevated homocysteine and metabolic syndrome in a community-dwelling middle-aged and elderly population in Taiwan. *Biomedicines*. 2023; 11 (2): 378. doi: 10.3390/biomedicines11020378.
9. Cristiana C., et al. Elevated homocysteine levels are associated with the metabolic syndrome and cardiovascular events in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 2015; 7 (28): 943-950. doi: 10.1093/ajh/hpu248.
10. Abdi F., et al. Dietary amino acid patterns and cardiometabolic risk factors among subjects with obesity; a cross-sectional study. *BMC Endocr. Disord.* 2024; 24: 21. doi: 10.1186/s12902-024-01549-w.
11. Rossokha Z., et al. Positive effect of betaine-arginine supplement on improved hyperhomocysteineimie treatment in married couples with reproductive disorders. *Georgian Med. News*. 2020; 309: 22-28. PMID: 33526724.
12. Alfthan G., et al. The effect of low doses of betaine on plasma homocysteine in healthy volunteers. *Br. J. Nutr.* 2004; 92 (4): 665-669. doi: 10.1079/bjn20041253.
13. Сірчак Є.С. та ін. Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної й експериментальної медицини*. 2021; 119-124. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002.
14. Alhasaniah A.H. L-carnitine: nutrition, pathology, and health benefits. *Saudi J. Biol. Sci.* 2023; 30 (2): 103555. doi: 10.1016/j.sjbs.2022.103555.
15. Talenezhad N., et al. Effects of L-carnitine supplementation on oxidative and metabolic status in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2020; 40: 101243. doi: 10.1016/j.eujim.2020.101243.

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.

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