

- Експертний висновок щодо скринінгу, діагностики та лікування діабетичної периферичної нейропатії: мультидисциплінарний підхід
- Кістковий метаболізм у разі цукрового діабету: посібник для лікаря-клініциста
- Рідкісний випадок функціональної метастатичної фолікулярної карциноми щитоподібної залози із супутнім тиреотоксикозом

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®

ДОСЯГНИ ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ ВІТАМІНУ D



№1
У 2024 РОЦІ



30 таблеток



50 таблеток



50 таблеток



20 капсул

NEW

NEW



ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20000 MO

Certificate of Free Sale Dekristol® D₃ – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 грудня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 грудня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® Краплі. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D₃. Показання: Профілактика аліментарного рахіту у немовлят, новонароджених та недоношених дітей. Профілактика дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей з виявленими факторами ризику. Лікування дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з ризиком недостатності вітаміну D. 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. Категорія відпуску: За рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/2017/01/01, наказ МОЗ України № 1286, 17.07.2023.

Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Краплі, зникаючі таблетки білого або жовтого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 крапля містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 125 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання: Профілактика рахіту та остеомалії 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.

Інструкція для медичного застосування Декрістол® 1000 MO. Білого кольору, довгасті таблетки з рискою з обох боків. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 25 мкг, що відповідає 1000 МО вітаміну D₃. Показання: Профілактика рахіту та остеомалії у дітей та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей 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. Категорія відпуску: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/2019/01/01, наказ МОЗ України № 1399, зміни внесені 22.12.2023 № 2182.

Декрістол® 20 000 MO. Краплі, прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мкг, що відповідає 20 000 МО вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія D. Псевдоопаратиреоїд. Непрофіліз. Ниркова недостатність. Саркоїд. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску: За рецептом.

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності^{1,2}
- у період годування груддю^{1,2}
- у дорослих та дітей^{1,2}

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

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йоду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йоду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажані ефекти, як правило, не спостерігаються. Проте при наявності великих вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу

вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, експлозивний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

*За результатами роздрібного аудиту Sale Out Системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplore», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації за 2023 рік включно серед препаратів, які відносяться до АТХ код (3) Н03С ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТО-ВИДНОЇ ЗАЛОЗИ в Україні, в натуральному вираженні (упаковці) та в грошовому вираженні (тис.грн.). Згідно з «Базою даних «Pharmxplore» ©T08 «Проксіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: <https://pharmxplore.com.ua/UA-Jod-02-2024-V1-Press>. Останній перегляд 26.01.2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02.



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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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:

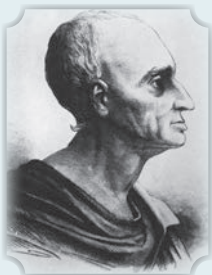
Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

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

Підписано до друку 01.04.2025 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

ПРОБУДЖЕННЯ ЦУКРОВОЇ ХІМІЇ: ВІД МАРГґРАФА ДО СУЧАСНИХ ТЕХНОЛОГІЙ



Андреас Сигізмунд Маргґграф, народжений 1709 року в Берліні (Пруссія), відомий відкриттям цукру в буряках. До того часу цукор отримували лише з цукрової тростини,

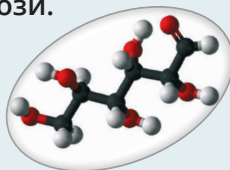
вироснуваної за океаном. Проводячи експерименти з місцевими рослинами, Маргґграф установив, що буряк і морква містять цукор у вигляді кристалів, подібно до тростини. Він продемонстрував, що цукор можна вилучити шляхом кип'ятіння висушеного кореня в спирті, після чого цукор осідає при охолодженні.

Його результати були опубліковані 1747 року, а інший німецький науковець Франц Ахард продовжив його роботу, започаткувавши промислове виробництво бурякового цукру.



Жозеф Луї Пруст, народжений 1754 року в Анже (Франція) в родині аптекаря, 1801 року отримав кристали α -D-глюкози. Завдяки

його експериментам глюкоза дістала назву «виноградний цукор».



У 1923 році **Вільям Б. Ньюкірк** зі США запатентував промисловий метод отримання глюкози, який забезпечував чисті та великі кристали завдяки ретельному контролю умов кристалізації.

У номері:

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 6 Ендокринна лихоманка
- 22 Рідкісний випадок функціональної метастатичної фолікулярної карциноми щитоподібної залози із супутнім тиреотоксикозом

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 10 Замісна терапія гормонами щитоподібної залози після тотальної тиреоїдектомії: керівні вказівки для сімейних лікарів

ПРАКТИЧНА ДІЄТОЛОГІЯ

- 13 Ожиріння, дієти та модуляція гормонального балансу: статеві особливості

ENDOREVIEW

- 18 Поточний йодний статус у Європі відповідно до звіту BOOЗ 2024 року: чи не втрачаємо ми наших досягнень?

У ФОКУСІ ЗНАЬ

- 26 Застосування сулодексиду в комплексному лікуванні альбумінурії: клінічні випадки

ВЕБІНАР

- 31 Case challenge «Два пацієнти, два сценарії: порушення ліпідного обміну при метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки»

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 40 Кістковий метаболізм у разі цукрового діабету: посібник для лікаря-клініциста. Частина 1
- 44 Вітамін D покращує біологію жирової тканини: вплив на кардіометаболічні хвороби, пов'язані з ожирінням

КОНСЕНСУС

- 52 Експертний висновок щодо скринінгу, діагностики та лікування діабетичної периферичної нейропатії: мультидисциплінарний підхід

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

КАЛЕНДАР* ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА – 2025:

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

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

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація ендокринологів

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

Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.А. 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

2025

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 ШКОЛ 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



ЕНДОКРИННА ЛИХОМАНКА

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Лихоманка невідомого походження є поширеною медичною проблемою. Зазвичай вважається, що гарячка має інфекційну або запальну етіологію. Ендокринні причини є рідкісними, але доволі добре задокументованими. Лихоманкою можуть проявлятися такі ендокринні розлади, як гіпертиреоз, підгострий тиреоїдит, карциноїдний синдром і феохромоцитома. Порушення стійкості до інфекції часто призводить до лихоманки при цукровому діабеті та синдромі Кушинга. Крім того, лихоманка може бути побічним ефектом засобів медикаментозної терапії ендокринної патології. Підвищення обізнаності щодо таких клінічних асоціацій може допомогти у швидкій діагностиці та лікуванні цих небезпечних станів.

ЕНДОКРИННІ ХВОРОБИ, ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬСЯ У ВИГЛЯДІ ЛИХОМАНКИ

Ендокринні причини небезпечної лихоманки стосуються станів або захворювань, які впливають на залози внутрішньої секреції чи гормони, котрі вони виділяють, наслідком чого є різноманітні симптоми й ускладнення, включаючи підвищення температури тіла до небезпечного рівня або її коливання, що можуть призвести до серйозних наслідків.

Гіпертермія може бути ознакою цілої низки тиреотоксичних станів. Найпоширенішими ендокринними причинами небезпечної лихоманки є так звана тиреоїдна буря, кризи феохромоцитоми та надниркових залоз тощо [1].

Тиреоїдна буря, або тиреотоксична криза, є нечастим, але критичним станом, який виникає в осіб з неконтрольованим гіпертиреозом. Як крайня форма тиреотоксикозу, вона пов'язана з високою температурою тіла та поліорганною дисфункцією, що потребує невідкладної медичної допомоги. Для встановлення діагнозу тиреоїдної бурі використовують клінічні ознаки, медичний огляд і лабораторні дослідження, як-от аналіз електролітів і тести функції щитоподібної залози (ЩЗ).

Феохромоцитомна криза – це невідкладна медична ситуація, котра виникає, коли феохромоцитома, незвичайна пухлина надниркової залози, вивільняє в кров надмірну кількість катехоламінів, як-от адреналін і норадреналін. Ці гормони спричиняють раптове та сильне підвищення артеріального тиску, частоти серцевих скорочень й інші симптоми, які можуть бути небезпечними для життя, якщо їх не лікувати. Діагноз кризи феохромоцитоми ґрунтується на типових симптомах, а також на підвищених рівнях катехоламінів у сечі або крові. Щоб визначити місцезнаходження

пухлини, можуть бути проведені візуалізаційні дослідження, як-от комп'ютерна (КТ), магнітно-резонансна чи ядерно-магнітна томографія.

Криза надниркових залоз, або наднирковозалозна недостатність, – це критична невідкладна медична ситуація, що характеризується недостатньою продукцією кортизолу й інших гормонів наднирковими залозами. Криза надниркових залоз може бути спричинена різними факторами, включаючи хворобу Аддісона (стан, коли надниркові залози пошкоджені чи зруйновані) або раптове скасування кортикостероїдних препаратів, які можуть пригнічувати функцію надниркових залоз.

Повідомлялося про тривалу лихоманку при гіперпаратиреозі – хворобі, яка виникає внаслідок підвищення секреції паратгормону паращитоподібними залозами. Паратгормон посилює виділення фосфору із сечею, що призводить до втрати кальцію, мобілізації його з кісток з гіперкальціємією та певним посиленням виділення кальцію із сечею й відкладанням у тканинах.

Припливи та гарячка характерні для карциноїдного синдрому, а також можуть виникати під час клімактеричного переходу.

Лихоманкою можуть проявлятися лімфоцитарний гіпофізит (рідкісний непухлинний запальний стан гіпофіза) та підгострий тиреоїдит, який є частою причиною гарячки невідомого походження.

ЛИХОМАНКА НЕВІДОМОГО ПОХОДЖЕННЯ ЯК ОСНОВНИЙ ПРОЯВ ПІДГОСТРОГО ТИРЕОЇДИТУ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Тоді як гарячка часто трапляється при деяких ендокринних розладах, лихоманка невідомого походження як єдиний симптом відзначається дуже рідко й залишається недіагностованою в 5-15% випадків.

◎ Презентація випадку

Пацієнт віком 63 роки звернувся до відділення невідкладної допомоги із субфебрильною лихоманкою протягом 4 тижнів, втратою ваги приблизно на 4 кг і загальною слабкістю. В анамнезі артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та доброякісна гіперплазія передміхурової залози, стаж куріння – 40 років.

Подорожував із Канади до Бангладешу (15 днів) за 5 місяців до звернення. Заперечував будь-які контакти з тваринами або хворими [2].

Після прибуття до відділення невідкладної допомоги артеріальний тиск становив 124/95 мм рт. ст., пульс – 106 уд./хв, температура – 37,7 °С, насичення O_2 – 98%, частота дихання – 18/хв. Респіраторне, серцево-судинне та неврологічне обстеження патологій не виявили. Гепатоспленомегалія відсутня, ротоглотка без патології.

Враховуючи анамнез пацієнта, клінічну картину й історію подорожей, інфекційна причина була основним діагностичним припущенням.

◎ Розслідування

Тести на туберкульоз і коронавірусну хворобу (COVID-19) негативні. Варто звернути увагу на підвищення рівня С-реактивного білка (СРБ) – 40,5 мг/л, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) – 74 мм/год і ферментів печінки: аланінамінотрансфераза – 42 Од/л, лужна фосфатаза – 132 Од/л. Відзначено нормохромну нормоцитарну анемію: гемоглобін – 110 г/л за нормального рівня феритину 258 мкг/л. Рентген грудної клітки й електрокардіограма були нічим не примітними.

Злоякісність була ще одним головним чинником у диференційній діагностиці, однак КТ грудної клітки, черевної порожнини й таза виявилася негативною на злоякісність і загалом не була примітною, за винятком випадкового виявлення аномальної ЩЗ.

Виявлено асиметричну ЩЗ з дифузним гіпозбільшенням лівої половини з помутнінням

навколо (рис. 1). Сонографія виявила асиметричний зоб із частковою гіпоехогенністю з нерівними краями в нижніх частинах обох часток; сигнал кольорового потоку Допплера був низьким.

Сироватковий тиреотропний гормон (ТТГ) під час первинного обстеження був у межах норми (0,41 мОд/л). Рівень тиреоглобуліну в сироватці крові через 2 тижні після першого звернення становив 58,4 мкг/л і знизився до 18,7 мкг/л через 3 тижні. Прицільна тонкоіглова аспіраційна біопсія (FNAB) аберації ЩЗ показала суміш доброякісних на вигляд фолікулярних клітин і змішаних запальних клітин, включаючи значну кількість багатоядерних гігантських клітин, гістіоцитів та епітеліоїдних клітин, лімфоцитів і нейтрофілів. Цитологічні ознаки відповідали гранулематозному (підгострому) тиреоїдиту (рис. 2).

◎ Лікування

Пацієнту призначили преднізон у дозі 30 мг щодня, що сприяло значному покращенню конституційних симптомів протягом 2 днів. Дозу препарату зменшували на 5 мг щодня 2 тижні. Через 3 місяці спостереження, як і очікувалося, ТТГ пацієнта підвищився до 12 мОд/л, але він залишався клінічно еутиреоїдним і не потребував замісної терапії. Ця класична «еволюція» підтвердила діагноз.

◎ Обговорення

Ендокринним розладом, який, найімовірніше, проявляється як лихоманка невідомої етіології, є підгострий тиреоїдит. У великому ретроспективному аналізі 852 пацієнтів з підгострим тиреоїдитом температура вище 38 °С була виявлена у 28% осіб [3].

Річна захворюваність становить 4,9 випадку на 100 000 на рік, пік захворюваності припадає на вік від 30 до 50 років, а співвідношення жінок і чоловіків дорівнює 3-5:1. Це самообмежувальна



Рис. 1. Результати КТ пацієнта з лихоманкою: асиметрична ЩЗ з дифузним гіпозбільшенням лівої половини (стрілка) [2]

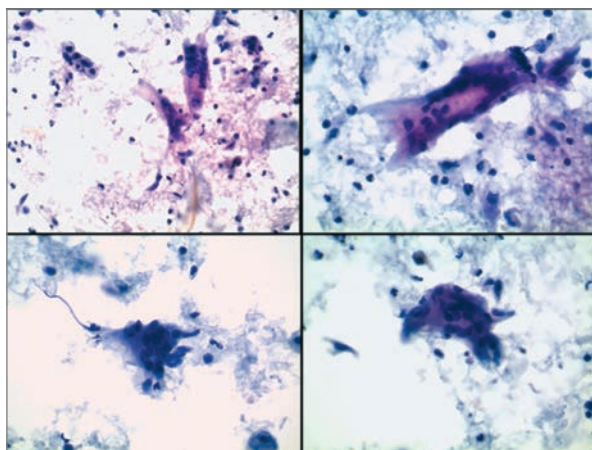


Рис. 2. Цитологічні ознаки підгострого (гранулематозного) тиреоїдиту в пацієнта з лихоманкою (фарбування за Папаніколау) [2]

запальна хвороба ЩЗ, ймовірно, вірусного походження, котра зазвичай виникає після інфекції верхніх дихальних шляхів і спонтанно регресує. Встановлено, що причиною є багато вірусів, наприклад Коксакі, епідемічного паротиту, кору та грипу. Є повідомлення про те, що атиповий підгострий тиреоїдит виникав під час COVID-19 або протягом кількох тижнів після одужання. Вірус SARS-CoV-2 націлений на рецептори ангіотензину 2-го типу, які експресуються в ЩЗ. Отже, цей зв'язок варто враховувати при лікуванні таких пацієнтів.

Основним клінічним проявом підгострого тиреоїдиту є болісний ніжний набряк ший спереду, який виявляється приблизно в 70-90% пацієнтів. Біль іррадіює у вухо, горло, щелепу або потилицю. Це відрізняється від іншого аспекту диференційної діагностики, а саме безболісного тиреоїдиту. За цього аутоімунного розладу залоза маленька й нечутлива, пацієнти зазвичай не скаржаться на біль. Пацієнти з підгострим тиреоїдитом зазвичай мають утому та легкі симптоми гіпертиреозу на додаток до втрати ваги.

Пацієнт із клінічного випадку не мав класичних ознак або симптомів підгострого тиреоїдиту. Крім того, ТТГ був у межах референсного діапазону на момент звернення (низька норма).

Запальні маркери, ШОЕ та СРБ, зазвичай високі протягом початкової фази. Інші знахідки можуть включати легку анемію, лейкоцитоз і підвищення рівня печінкових ферментів під час ранньої гіпертиреїдної фази. Незважаючи на локалізований характер тиреоїдиту на поперечному зображенні, реакенти гострої фази та підвищені печінкові ферменти спонукали до подальших досліджень.

Більшість пацієнтів з підгострим тиреоїдитом мають негативні антитіла до тиреоглобуліну й антитіла до тиреоїдної пероксидази, на відміну від безболісного тиреоїдиту, за якого 50% пацієнтів мають

позитивні антитіла. У клінічному випадку обидва антитіла були негативними, що зменшувало ймовірність тихого тиреоїдиту.

Ультразвукове дослідження ЩЗ не є необхідним для встановлення діагнозу, але при його виконанні виявляється збільшена часткова, гіпоехогенна залоза з нерівними краями та зниженою васкуляристю. Ці самі знахідки спонукали до проведення FNAB під сонографічним контролем, що підтвердило діагноз, показавши типові цитологічні особливості хвороби, включаючи чимало багатоядерних гігантських клітин.

Отже, ця незвичайна презентація поширеної медичної проблеми підкреслює важливість розгляду підгострого тиреоїдиту в диференційній діагностиці лихоманки невідомого походження. Запропонований підхід до тиреоїдиту як можливої причини лихоманки невідомого походження представлено на рисунку 3.

ІНФЕКЦІЙНІ ПРИЧИНИ ЛИХОМАНКИ ПРИ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ

Ендокринні розлади, як-от діабет і синдром Кушинга, пов'язані з порушенням уродженої й адаптивної імунної відповіді, що підвищує сприйнятливість до різних інфекцій [1, 4].

Зокрема, при цукровому діабеті можуть виникати злоякісний зовнішній отит, риноцеребральний мукормікоз, емфізематозний холецистит і пієлонефрит, що супроводжуються лихоманкою.

Синдром Кушинга зумовлює схильність до опортуністичних інфекцій, як-от криптококоз, аспергільоз, нокардіоз і пневмоцистоз, що потребує відповідної профілактики.

Ендокринні залози також схильні до ендемічних грибкових інфекцій, як-от гістоплазмоз, кокцидіомікози та параккокцидіомікози [1].

ЛИХОМАНКА ЯК НАСЛІДОК ЕНДОКРИННОЇ ТЕРАПІЇ

Лихоманка може бути побічним ефектом різних ендокринних методів лікування, як-от бісфосфонати й антитиреоїдні препарати. Бісфосфонати, особливо при внутрішньовенному введенні, викликають відповідь у гострій фазі й індукують лихоманку.

Пропілтіоурацил провокує автоімунну реакцію та гіперчутливість, що проявляється у вигляді лихоманки й поліорганної дисфункції.

Інфекція сечовивідних шляхів є визнаним побічним ефектом інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, які слід застосовувати з обережністю пацієнтам, що належать до групи ризику [1].

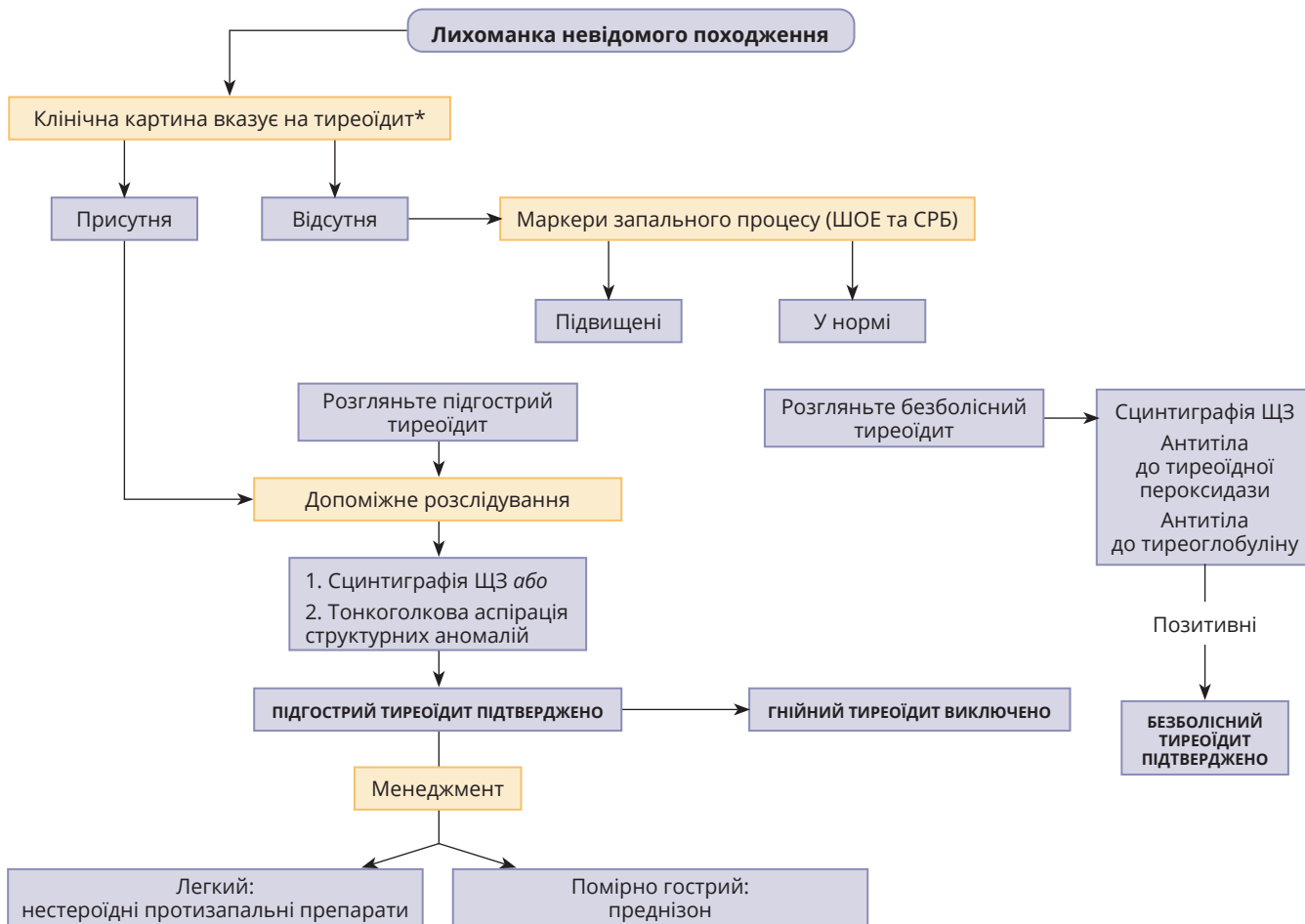


Рис. 3. Алгоритм дій у разі підозри на тиреоїдит за наявності лихоманки невідомого походження [2]

Примітка. * Включають: 1) продромальний період інфекції верхніх дихальних шляхів; 2) тиреоїдит (біль у шиї та набряк); 3) системні симптоми (конституційні та/або тиреотоксичні).

ВИСНОВКИ

У клінічній практиці доцільним є розгляд ендокринних захворювань в осіб з лихоманкою, особливо якщо вона тривала чи невідомого походження.

Незважаючи на те що ендокринопатії є менш поширеними причинами гіпертермії, ніж інфекційні хвороби, вони є важливими факторами, які варто враховувати при оцінюванні фебрильних пацієнтів у критичному стані.

Профілактика цих станів передбачає визначення пацієнтів групи ризику та ретельне лікування основних захворювань.

Література

1. Kalra S., Bhattacharya S., Dhingra A., et al. Endocrine fever. J. Pak. Med. Assoc. 2024; 74 (5): 998-999. doi: 10.47391/JPMA.24-36.
2. Housin A., Pusztaszeri M.P., Tamilia M. Fever of unknown origin as the major manifestation of subacute thyroiditis. Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep. 2021; 2021: 20-0179. doi: 10.1530/EDM-20-0179. PMID: PMC7983513.
3. Nishihara E., Ohye H., Amino N., et al. Clinical characteristics of 852 patients with subacute thyroiditis before treatment. Internal Medicine. 2008; 47: 725-772. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0740.
4. Tenner A.G., Halvorson K.M. Endocrine causes of dangerous fever. Emerg. Med. Clin. North Am. 2013; 31 (4): 969-986. doi: 10.1016/j.emc.2013.07.010.

ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ ГОРМОНАМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ ТИРЕОІДЕКТOMІЇ: КЕРІВНІ ВКАЗІВКИ ДЛЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Тотальна тиреоїдектомія проводиться при різних показаннях, зокрема при раку щитоподібної залози (ЩЗ), доброякісних її захворюваннях (наприклад, хворобі Грейвса), багатовузловому зобі. Хірургічне видалення всієї ЩЗ призводить до повної відсутності ендогенного тироксину, який відіграє ключову роль у метаболізмі, рості та багатьох функціях організму. Внаслідок цього пацієнти після тотальної тиреоїдектомії потребують довічної замісної терапії тиреоїдними гормонами (ЗТТГ). При цьому вимоги до ЗТТГ відрізняються залежно від показань до операції.

ЧОМУ ПОКАЗАННЯ ДО ТОТАЛЬНОЇ ТИРЕОІДЕКТOMІЇ МАЮТЬ ЗНАЧЕННЯ?

Левотироксин, синтетична форма тироксину, є препаратом вибору для довготривалої ЗТТГ. У пацієнтів, які перенесли тотальну тиреоїдектомію з приводу доброякісних захворювань ЩЗ, основною метою ЗТТГ є досягнення еутиреоїдного стану для запобігання симптомам гіпотиреозу. Натомість у пацієнтів із диференційованим раком ЩЗ (папілярна й фолікулярна карциноми), які відповідають критеріям для післяопераційної абляції залишкової тканини радіоактивним йодом, застосовуються супрафізіологічні дози левотироксину для зниження ризику рецидиву раку шляхом пригнічення тиреотропного гормону (ТТГ). Левотироксин зменшує рівень ТТГ через механізм негативного зворотного зв'язку, під впливом якого гіпофіз знижує секрецію цього гормону, здатного діяти як фактор росту для залишкових клітин раку ЩЗ.

ЯКОЮ Є ОПТИМАЛЬНА ДОЗА ЛЕВОТИРОКСИНУ?

У пацієнтів, які перенесли тотальну тиреоїдектомію з приводу диференційованого раку ЩЗ, спочатку проводять стратифікацію ризику відповідно до модифікованих рекомендацій Американської тиреоїдної асоціації. Після цього багатодисциплінарна команда ухвалює рішення щодо потреби післяопераційної абляції залишкової тканини радіоактивним йодом. У пацієнтів, які пройшли цю процедуру, хірург ініціює терапію левотироксином у дозах, що забезпечують пригнічення ТТГ до рівня $<0,1$ мМО/л. Початкова доза становить 2 мкг

на кілограм маси тіла. Хірургу-ендокринологу також варто проінформувати сімейного лікаря пацієнта про потребу пригнічення ТТГ та індивідуальні цільові рівні цього гормону.

Після операції титрація дози левотироксину здійснюється під наглядом ендокринолога та/або хірурга-ендокринолога, при цьому корекція проводиться не більш ніж на 25 мкг що 6 тижнів до досягнення цільового рівня ТТГ.

Через 9-12 місяців після постопераційної абляції залишкової тканини радіоактивним йодом проводиться переоцінка ризику рецидиву раку за допомогою динамічної стратифікації ризику. У багатьох пацієнтів хвороба добре піддається лікуванню, що зменшує необхідність у пригніченні ТТГ. Динамічна стратифікація ризику враховує три основні показники ефективності лікування: рівень тиреоглобуліну, результати ультразвукового дослідження (УЗД) шиї та дані комп'ютерної томографії (КТ) або радіонуклідної візуалізації (за наявності). Відповідно до цих чинників пацієнтів поділяють на три категорії: відмінна відповідь (низький ризик), невизначена відповідь (проміжний ризик) і неповна відповідь (високий ризик). Залежно від рівня ризику корегується потрібний ступінь пригнічення ТТГ, а отже, доза левотироксину. Визначення кожної групи ризику й відповідні цільові рівні ТТГ наведено в таблиці 1, а загальний огляд основних етапів ініціації терапії та корекції дози левотироксину – на рисунку.

ЯК КОНТРОЛЮВАТИ ПРИЙМАННЯ ЛЕВОТИРОКСИНУ?

Лікарі первинної ланки зазвичай визначають уміст ТТГ у всіх пацієнтів, які приймають

ТАБЛИЦЯ 1. Стратифікація ризику та відповідні цільові рівні ТТГ

Відповідь на лікування	Критерії за динамічною оцінкою ризику	Стратифікація ризику	Цільовий рівень ТТГ
Відмінна	Усе з переліченого: • супресований і стимульований рівень тиреоглобуліну <1 мкг/л • відсутність ознак хвороби на УЗД шиї • відсутність ознак хвороби на КТ/ПЕТ (якщо виконувалися)	Низький ризик	0,3-2,0 мМО/л
Невизначена	Будь-що з переліченого: • супресований рівень тиреоглобуліну <1 мкг/л, а стимульований – 1-10 мкг/л • неспецифічні зміни або стабільні лімфовузли <1 см на УЗД шиї • неспецифічні зміни на КТ/ПЕТ	Проміжний ризик	0,1-0,5 мМО/л
Неповна	Будь-що з переліченого: • супресований рівень тиреоглобуліну ≥1 мкг/л, а стимульований – ≥10 мкг/л • наростання вмісту тиреоглобуліну • докази персистивного/нового структурного ураження на КТ/ПЕТ	Високий ризик	<0,1 мМО/л

Примітка: ПЕТ – позитронно-емісійна томографія.

левотироксин, раз на рік, оскільки потреба в тироксині змінюється з віком. Для полегшення моніторингу можуть застосовуватися автоматизовані комп'ютеризовані нагадування.

Однак важливо враховувати, що в пацієнтів із раком ЩЗ корекція дози має здійснюватися виключно після консультації з хірургом-ендокринологом або ендокринологом, залежно від місцевих умов надання вторинної медичної допомоги. Водночас пацієнти можуть самостійно звернутися

до лікарів первинної або вторинної ланки між плановими прийомами через симптоми як надмірного, так і недостатнього пригнічення ТТГ. У таких випадках лікар має призначити аналізи для оцінювання функції ЩЗ та повідомити про результати хірурга-ендокринолога чи ендокринолога пацієнта. Крім того, лікарі мають бути обізнаними із серйозними побічними ефектами та токсичністю, пов'язаними з високими дозами левотироксину (рис.).

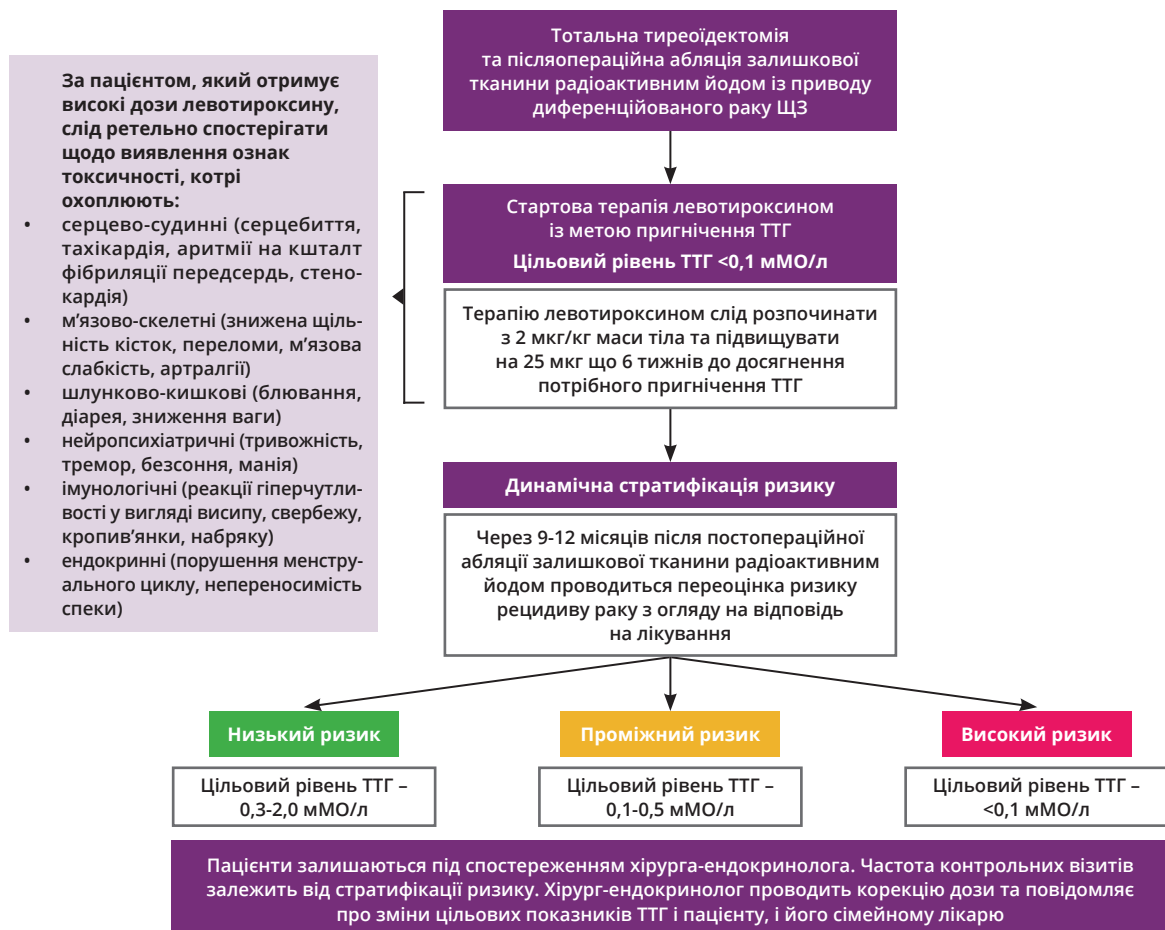


Рис. Алгоритм пригнічення ТТГ після тотальної тиреоїдектомії та післяопераційної абляції залишкової тканини радіоактивним йодом із приводу диференційованого раку ЩЗ (включно з моніторингом токсичності)

ТАБЛИЦЯ 2. Чинники, що впливають на всмоктування левотироксину та рівні ТТГ

Чинники, які погіршують усмоктування левотироксину	Інші чинники, на які варто зважати
Попередньо наявні шлунково-кишкові розлади (целякія, резекція частини кишківника в анамнезі, баріатричне хірургічне втручання)	Вагітність: потреба в тироксині під час вагітності зростає, і в першому триместрі рівень ТТГ може зменшуватися. ЗТТГ та оцінювання вмісту ТТГ потрібно проводити відповідно до триместроспецифічних референсних діапазонів
Ліки (проносні засоби, інгібітори протонної помпи)	Ожиріння: високий індекс маси тіла прямо корелює з підвищеним рівнем ТТГ
Одночасне приймання добавок, які містять іони металів (кальцій, залізо, антациди)	Препарати, що пригнічують ТТГ: сироватковий уміст ТТГ знижують такі засоби, як допамін, глюкостероїди у високих дозах, амфетаміни, октреотид, аміодарон, бромокриптин

ТАБЛИЦЯ 3. Тривожні симптоми в пацієнтів з анамнезом раку ЩЗ

Симптом	Ознаки під час обстеження
Непояснювана загурбілість голосу	Неболюче утворення в ділянці ЩЗ, що швидко збільшується в розмірі
Поява нового об'ємного утворення в ділянці шиї	Стійка цервікальна лімфаденопатія
Утруднене дихання	Стридор (зумовлює потребу в скеруванні до вузького спеціаліста в той самий день)

ЯКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ НАДАВАТИ ПАЦІЄНТАМ, ЩО ПРИЙМАЮТЬ ТИРОКСИН?

Часто випадки недостатнього пригнічення ТТГ спричинені неправильним часом приймання левотироксину, що призводить до недостатнього кишкового всмоктування. Деякі лікарські засоби (наприклад, сульфат заліза, карбонат кальцію), продукти харчування та дієтичні добавки також можуть взаємодіяти з левотироксином, впливаючи на його абсорбцію й ефективність. Пацієнтам слід рекомендувати приймати левотироксин натщесерце, зранку, за 30-60 хвилин до вживання будь-яких інших ліків, кофеїновмісних напоїв або сніданку. Лікарям також варто звертати увагу на численні фактори, які можуть впливати на потребу в ЗТТГ. Основні з них узагальнені в таблиці 2 й охоплюють вагітність, зміну маси тіла та стани, що супроводжуються мальабсорбцією.

КОЛИ ПАЦІЄНТІВ ТРЕБА СКЕРОВУВАТИ ДО ВУЗЬКОГО СПЕЦІАЛІСТА?

Хоча пацієнти з тривалим пригніченням ТТГ зазвичай перебувають під наглядом хірурга-ендокринолога до 10 років, вони можуть звертатися до лікарів первинної або вторинної ланки для перевірки функції ЩЗ. Причиною таких звернень може виступати недостатнє пригнічення ТТГ, що спричиняє явний гіпотиреоз, а також надмірне пригнічення ТТГ, що зумовлює такі ускладнення,

як фібриляція передсердь, остеопороз, дратівливість, безсоння та гіпоманія. У таких випадках треба терміново скерувати пацієнта до ендокринолога. Крім того, команда фахівців із лікування раку ЩЗ має оцінити ризики, пов'язані з надмірним пригніченням ТТГ, порівняно з ризиком рецидиву раку, зважаючи на вік пацієнта, стан серцево-судинної системи та кісткової тканини.

Якщо в пацієнта спостерігаються симптоми з боку голови та шиї, що можуть указувати на можливий рецидив раку ЩЗ, треба провести цільове клінічне обстеження та перевірити наявність тривожних симптомів (табл. 3). Їх наявність має стати підставою для термінового скерування до хірурга-ендокринолога, який проведе подальші дослідження, зокрема УЗД та визначення рівня тиреоглобуліну.

ВИСНОВКИ

ЗТТГ після тотальної тиреоїдектомії потребує глибокого розуміння індивідуальних потреб пацієнта та врахування показань до операції. Хоча ведення пацієнтів із доброякісними захворюваннями ЩЗ зазвичай не зумовлює труднощів, лікарі первинної ланки мають бути особливо уважними до пацієнтів, які приймають левотироксин для пригнічення ТТГ після тотальної тиреоїдектомії. У деяких випадках може знадобитися термінове скерування до вузького спеціаліста для корекції ускладнень, пов'язаних із недостатнім або надмірним пригніченням ТТГ, а також у разі підозри на рецидив раку.

Література
Ahmad A., Mughal Z., Jangam A., Diakos E., Minhas S., Mughal F. Managing thyroid hormone replacement after total thyroidectomy: guidance for family medicine. J. Family Med. Prim. Care. 2025; 14 (1): 4-7.

ОЖИРІННЯ, ДІЄТИ ТА МОДУЛЯЦІЯ ГОРМОНАЛЬНОГО БАЛАНСУ: СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Ендокринна система відповідає за секрецію гормонів і управління фізіологічними процесами, регулює апетит, зберігання та використання поживних речовин, які можуть як позитивно, так і негативно впливати на здоров'я. Надмірне накопичення ліпідів в адипоцитах призводить до метаболічних змін, мітохондріальної дисфункції, стресу ендоплазматичного ретикулуму, секреції адипокінів і запалення низької інтенсивності. Ускладненнями ожиріння є серцево-судинні захворювання (ССЗ), цукровий діабет 2-го типу, рак, прискорене старіння, порушення фертильності тощо.

Різниця в поширеності ожиріння між статями спонукає до вивчення механізмів патогенезу та фенотипів ожиріння в прагненні розрізнити стратегії втрати ваги з урахуванням статі.

Середня частка жиру в організмі осіб без надмірної ваги й ожиріння є майже однаковою в чоловіків (12%) і жінок (15%), однак останні мають утричі більший об'єм незамінної жирової тканини порівняно з чоловіками: 12 проти 4% від загальної маси тіла. Незамінна жирова тканина необхідна для гормональних функцій і вагітності, значне зниження її об'єму внаслідок екстремальних дієт загрожує здоров'ю. Від 5 до 9% незамінного жиру в жінок становить статевоспецифічний жир грудей і геніталій. Статеві відмінності в жінок з'являються з передпубертатної фази, посилюються з дозріванням, а після менопаузи зменшуються.

ОЖИРІННЯ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС У ЧОЛОВІКІВ

Ожиріння згубно впливає на статеву функцію головним чином через гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну (ГГГ) вісь. Чоловікам з ожирінням притаманні гіпогонадізм і андрогенний дефіцит, що погіршує фертильність, впливає на мінералізацію кісток, жировий обмін, когнітивні функції, м'язову масу та склад тіла, а також підвищує активність ароматази, яка перетворює тестостерон на естрадіол.

Виявлення рецепторів тиреоїдних гормонів і лептину в тканинах яєчок свідчить, що ці гормони причетні до чоловічої репродукції. Зв'язок лептину з тиреоїдними гормонами має потенційно несприятливий вплив на сперматогенез.

ОЖИРІННЯ ТА ГОРМОНАЛЬНИЙ ДИСБАЛАНС У ЖІНОК

Збільшення маси тіла пов'язане з аномаліями рівнів статевих стероїдів у жінок як у пременопаузі, так і в постменопаузі. Центральне ожиріння в жінок призводить до підвищення рівнів андрогенів, навіть за відсутності діагнозу синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). Фертильність жінок із СПКЯ й ожирінням може бути порушена через рідкісну овуляцію або ановуляцію, підвищений ризик викидня, зниження якості ооцитів, інсулінорезистентність (ІР), що призводить до гіперінсулінемії, а також тривалу гіперплазію інтими, яка погіршує імплантацію. СПКЯ є основною причиною гіперандрогенії й олігоановуляції, що часто супроводжується безпліддям. При ожирінні в осіб обох статей рівень глобуліну, який зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), знижується (табл.).

Основні відмінності гормональних та ендокринних змін у чоловіків і жінок, а також загальні наслідки ожиріння представлено на рисунку 1.

СТАТЕВІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ХАРЧУВАННЯ НА ГОРМОНАЛЬНИЙ БАЛАНС

Обмеження калорій і зниження ваги

Обмеження енергії може різнитися від 25% зниження споживання калорій до дуже низькокалорійної дієти (НКД) з абсолютним умістом 400-800 ккал/день. У разі НКД спочатку значно підвищується рівень кортизолу (особливо при голодуванні й менш виразно – при помірному обмеженні калорій), але цей ефект зменшується з часом.

ТАБЛИЦЯ. Статеві відмінності в розподілі жиру та порушеннях гормонального балансу

	У жінок	У чоловіків
Склад тіла й розподіл жиру	Частка жиру в організмі – 15%, незамінна жирова тканина – 12%. Сіднично-стегновий розподіл жиру, а після менопаузи – абдомінальний. Незамінний статевоспецифічний жир – 5-9%	Частка жиру в організмі – 12%, незамінна жирова тканина – 4%. Абдомінальний розподіл жиру. Вісцеральне ожиріння → ↑ постпрандіального інсуліну, вільних жирних кислот і тригліцеридів
Ожиріння	Ожиріння → порушення менструального циклу, розвитку ооцитів, ановуляція, викидні, переносування вагітності, гестаційний діабет, гірсутизм, ↑ андрогенів. ↑ загального й вільного тестостерону, ↓ андростендіону та ГЗСГ → ↑ вісцерального жиру → ІР і метаболічний синдром. Дисбаланс адипокінів → СПКЯ	Гіпертрофія та гіперплазія адипоцитів, секреція адипокіну → вплив на ГГГ-вісь. Тиреоїдні гормони, лептин і репродукція → безпліддя. Еректильна дисфункція та ↑ температури мошонки → безпліддя. Тестостерон → естрадіол → вторинний гіпогонадізм
Гіперінсулінемія, лептин та ІР	Репродуктивний вік: ↑ чутливості до інсуліну, нижчі рівні глюкози натще та HbA1c. Менопауза: ↑ артеріального тиску, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та HbA1c → порушення толерантності до глюкози. ↑ інсуліну → тека-клітини → андрогени → синтез естрадіолу. СПКЯ: ↑ інсуліну → ↑ андрогенів → ановуляція та блок синтезу ГЗСГ → ↑ тестостерону. СПКЯ: ↑ інсуліну → ↑ амплітуди пульсу лютеїнізувального гормону, ↑ чутливості до гонадотропін-релізінг-гормону → ↑ синтезу андрогенів наднирковиками → гіперандрогенія. ↑ лептину → дисбаланс статевих гормонів і порушення розвитку ооцитів. Гіперінсулінемія й ІР → порушення менструального циклу, гіперандрогенія	↑ інсуліну → ↑ ГЗСГ та вплив на фертильність. ↑ лептину → ↑ синтезу тестостерону. ↓ тестостерону → щільність кісткової тканини, розподіл жиру, м'язова маса, еритропоез, ІР та ожиріння
Кортизол	↑ кортизолу при ожирінні → накопичення вісцерального жиру, ІР і метаболічний синдром. Вісцеральне ожиріння в пременопаузі → ↑ кортизолу в сечі та нормальне інгібування секреції кортизолу дексаметазоном. Стреси → ↑ кортизолу без впливу на пролактин або гормон росту. Андрогенне ожиріння → ↑ чутливості ГГН-осі → ↑ секреції кортизолу → аномальний розподіл жиру	↑ кортизолу → накопичення вісцерального жиру, ІР і метаболічний синдром. Стрес і ↑ кортизолу при ожирінні → дисрегуляція ГГН-осі та ↓ тестостерону
Гормони щитоподібної залози	Коливання ТТГ у відповідь на лептин → дисфункція щитоподібної залози → ІР, дисліпідемія та ССЗ. Зміна тиреоїдної функції → вплив на витрати енергії, метаболізм жиру та контроль ваги	↑ ТТГ і Т3, незмінний рівень Т4 → стійкість до тиреоїдних гормонів → ↑ секреції ТТГ і вільного Т3. Зміни синтезу лептину → вплив на ТТГ через стійкість до лептину. Позитивна кореляція між індексом маси тіла й ТТГ
Окисний стрес і запалення	Дисбаланс між активними формами кисню й антиоксидантами → порушення розвитку фолікула, дозрівання ооцитів, росту ембріона та плаценти. Порушення менструального циклу, безпліддя, затримка внутрішньоматочного розвитку, прееклампсія, повторні викидні та передчасні пологи	Окисний стрес → ↑ якості статевих клітин і безпліддя. Зміна структури й функцій яєчок, енергетичного обміну та сперматогенезу. Акросомальна реакція й капацитація → гормональний дисбаланс і еректильна дисфункція. ↑ активних форм кисню в спермі. ІР і дисрегуляція лептину
Склад кишкової мікробіоти	СПКЯ → ↑ α- та β-розмаїття. Дисбактеріоз і дефіцит лактобактерій → невдачі імплантації при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій. Грамнегативні бактерії, <i>Chlamydia trachomatis</i> і <i>Gardnerella vaginalis</i> у флорі шийки матки → безпліддя	Збільшення ліпополісахаридів → сприяння ожирінню й ІР, опосередковане фактором некрозу пухлин-α, інтерлейкіном-6 і лептином. Дисбактеріоз → вплив а бар'єр «кров – яєчко» та рівень тестостерону всередині яєчка → розвиток і дозрівання клітин Сертолі

Примітки. ГГН-вісь – вісь «гіпоталамус – гіпофіз – наднирковики»; ТТГ – тиреотропний гормон.

У чоловіків з ожирінням НКД підвищує вміст тестостерону, проте не може повністю вирішити проблеми з фертильністю. НКД призводить до переходу від глюкозозалежних до ліпідозалежних метаболічних шляхів, що знижує синтез білка та погіршує сперматогенез. Підвищення рівня кортизолу змінює секрецію гонадотропінів, що зменшує синтез тестостерону та вироблення сперми. Метаболічна пам'ять яєчок зумовлює стійке зниження якості сперми попри покращений метаболічний стан.

У здорових чоловіків з нормальною масою тіла НКД знижує рівень тестостерону через підвищення

рівня кортизолу, зниження лептину та впливу таких гормонів, як грелін і адипонектин.

Західна дієта та дієта з високим вмістом жиру

Західна дієта (ЗД) характеризується великим споживанням оброблених і рафінованих харчових продуктів, цукрів, насичених і трансжирів, а також низьким споживанням фруктів, овочів, цільного зерна та горіхів. ЗД значно впливає на підвищення рівня кортизолу, особливо у відповідь на стрес, в осіб з ожирінням, як чоловіків, так і жінок, а також

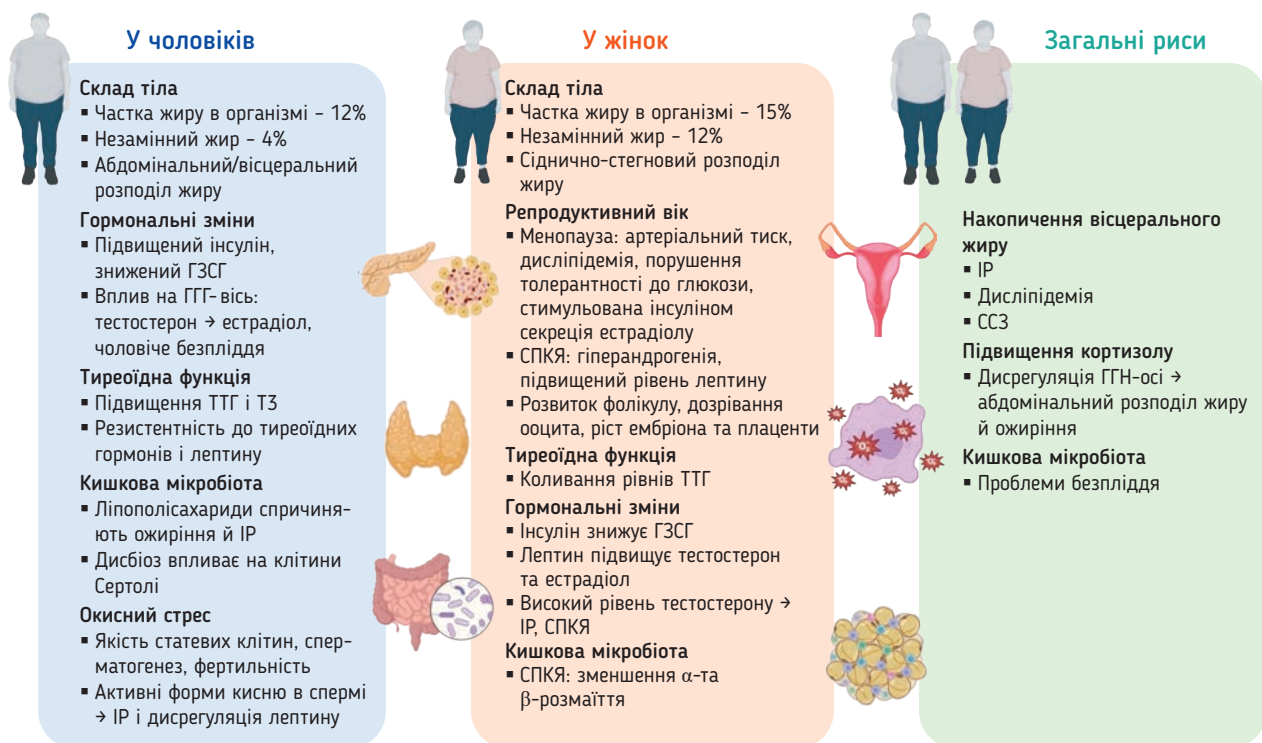


Рис. 1. Ендокринні зміни та загальні наслідки ожиріння в чоловіків і жінок

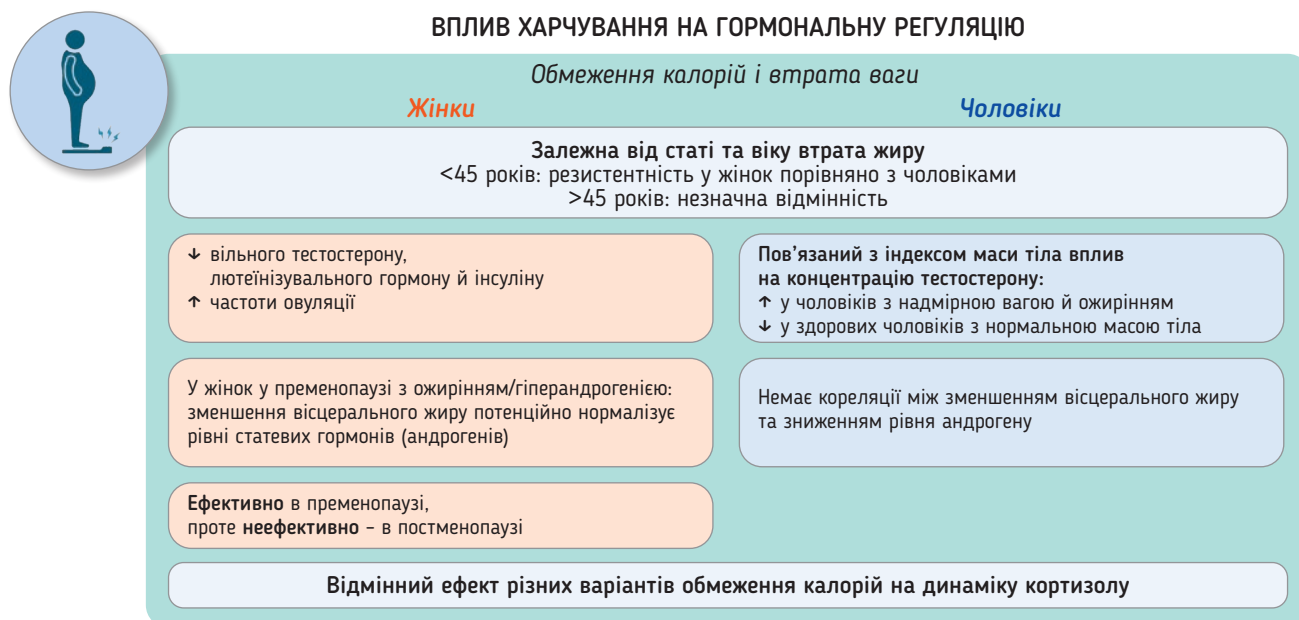


Рис. 2. Вплив обмеження калорій на гормональний баланс при ожирінні

призводить до ІР, хронічного запалення й окисного стресу. ЗД спричиняє підвищення рівня холестерину та зниження рівня тестостерону в плазмі в чоловіків. Дієти з дуже високим умістом білка (>3,4 г/кг/день) пов'язані зі зниженням загального рівня тестостерону в чоловіків, застосування гіпербілкової дієти для схуднення або збільшення м'язової маси може бути контрпродуктивним. ЗД негативно впливає на кишковий мікробіом.

Дієта з високим вмістом жирів (ДВВЖ) характеризується споживанням ліпідів, що становить понад

30% від загального споживання енергії, подекуди з підвищеним споживанням від 45 до 60%. Тривала ДВВЖ у жінок призводить до накопичення абдомінального жиру, індукує ІР і стимулює синтез тестостерону, що пригнічує секрецію гонадотропіну, а також знижує відповідь фолікулів на фолікуло-стимулювальний гормон (рис. 3). ДВВЖ зумовлює зменшення *Bifidobacterium spp.* і надмірну активацію ендоканабіноїдної системи, спричиняє ріст грамнегативних патогенів. Зміни нормального мікробного складу призводять до дезорганізації

білків щільного з'єднання, як-от зонулін і оклюдин, підвищення кишкової проникності.

Дієти з низьким вмістом вуглеводів і кетогенні дієти

Дієти з помірним вмістом вуглеводів містять від 26 до 44%, а з низьким вмістом – менш ніж 26% (або менш ніж 130 г/день) вуглеводів, тоді як у дієтах з дуже низьким вмістом вуглеводів їх менш ніж 10% загальної енергії або 20-50 г/день у кетогенних дієтах (КД). КД характеризуються високим вмістом жиру, достатньою кількістю білка та низьким вмістом вуглеводів, через що організм переходить на метаболізм жирів для вироблення енергії. Короткі (<3 тижні) дієти з низьким вмістом вуглеводів помірно підвищують рівень кортизолу в стані спокою, але тривалі (≥3 тижні) – не мають стійкого впливу на кортизол у спокої в чоловіків (рис. 4).

Рослинна дієта

Ґрунтується на споживанні продуктів рослинного походження та включає як веганські, так і лактоовоовегетаріанські дієти. Рослинна дієта покращує кишкову мікробіоту та підвищує чутливість до інсуліну в обох статей. Підвищене споживання білків тваринного походження корелює з вищим ризиком овуляційного безпліддя, тоді як рослинних – із кращою овуляторною функцією. Вплив фітоестрогенів (ізофлавонів) сої на ендокринну систему викликав занепокоєння. Проте виявилось, що споживання сої пов'язане зі зниженням ризику раку молочної залози на 13%. При ожирінні рослинні білки пов'язані з пригніченням секреції інсуліну та збільшенням секреції глюкагону, що сприяє стимуляції глюконеогенезу, ліполізу та зниженню рівня холестерину (рис. 5).

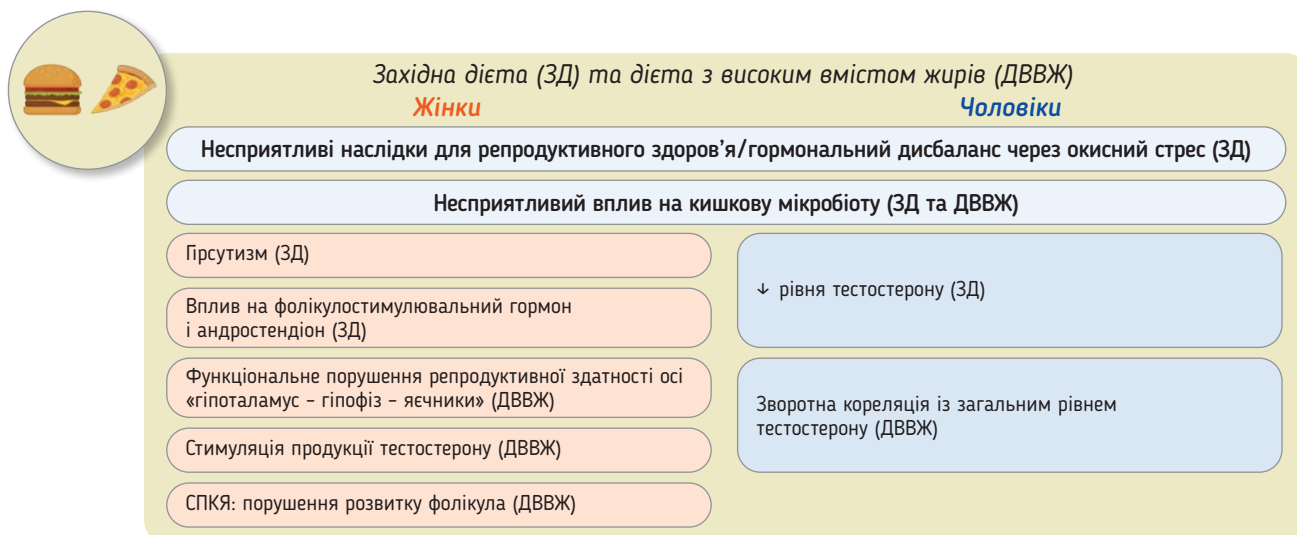


Рис. 3. Вплив західної дієти на гормональний баланс при ожирінні

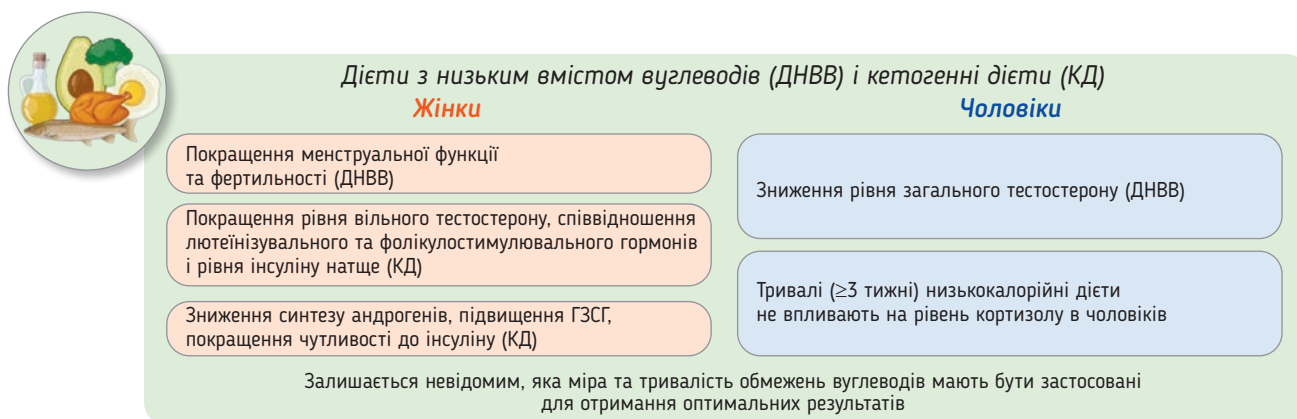


Рис. 4. Вплив дієти з низьким вмістом вуглеводів і кетогенної дієти на гормональний баланс при ожирінні

РОСЛИННА ДІЄТА



Жінки

Чоловіки

Покращення симбіозу кишкової мікробіоти

↑ чутливості до інсуліну

Зниження ризику гіпотиреозу

Зниження ризику раку молочної залози (соя)

Захисна роль стосовно овуляційного безпліддя

Відсутність негативних ефектів фітоестрогенів (ізофлавонів) сої на чоловіче гормональне здоров'я (загальний і вільний тестостерон, естрадіол, естрон і ГЗСП)

Рис. 5. Вплив рослинної дієти на гормональний баланс при ожирінні

СЕРЕДЗЕМНОМОРСЬКА ДІЄТА



Жінки

Чоловіки

Оптимізація гормонального балансу та репродуктивного здоров'я

У жінок з ожирінням: ↓ тяжкості СПКЯ

Покращення фертильності (підвищення об'єму та рухливості насінної рідини)

↑ рівня тестостерону в плазмі

Рис. 6. Вплив середземноморської дієти на гормональний баланс при ожирінні

Середземноморська дієта

Являє собою кулінарну спадщину з акцентом на споживанні оливкової олії, фруктів, овочів і зерна, риби, молочних продуктів, вирізняється високим умістом антиоксидантів і клітковини. Середземноморська дієта (СД) може підвищити фертильність шляхом посилення синтезу тестостерону, покращення якості, кількості, збільшення об'єму та рухливості насінної рідини й частоти зачаття. Тривале дотримання СД пов'язане зі значним зниженням рівня кортизолу, що свідчить про потенційні кардіометаболічні переваги незалежно від втрати ваги. Цей режим харчування модулює метаболізм

глюкози, потенційно знижуючи ІР. У жінок з ожирінням СД знижує маркери запалення та рівні тестостерону. Зниження рівня інсуліну, зумовлене СД, є як раннім, так і стійким із часом (рис. 6).

ВИСНОВКИ

Харчування має потенційну користь для гормонального балансу та метаболічного здоров'я, проте універсального підходу для всіх не існує. Дієтичні втручання мають бути адаптовані до індивідуальних особливостей з урахуванням як переваг, так і обмежень різних дієт.

Література

Mazza E., Troiano E., Ferro Y., Lisso F., Tosi M., Turco E., Pujia R., Montalcini T. Obesity, dietary patterns, and hormonal balance modulation: gender-specific impacts. *Nutrients*. 2024 May 26; 16 (11): 1629. doi: 10.3390/nu16111629.

ПОТОЧНИЙ ЙОДНИЙ СТАТУС У ЄВРОПІ ВІДПОВІДНО ДО ЗВІТУ ВООЗ 2024 РОКУ: ЧИ НЕ ВТРАЧАЄМО МИ НАШИХ ДОСЯГНЕНЬ?

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Йод є незамінним елементом для синтезу тиреоїдних гормонів, а його достатнє надходження є важливим протягом усього життя людини, особливо під час вагітності та в ранньому дитинстві. Дефіцит йоду (ДЙ) залишається значущою проблемою громадського здоров'я в усьому світі.

Завдяки програмам охорони здоров'я, зокрема йодуванню продуктів, було покращено забезпечення населення йодом і знижено поширеність йододефіцитних захворювань (ЙДЗ), що сприяло як поліпшенню здоров'я, так і економічним вигодам. На жаль, проблема ДЙ знову набула актуальності останніми роками.



МЕТАБОЛІЗМ ЙОДУ

Щоденна потреба в йоді переважно забезпечується за рахунок їжі. Понад 90% йоду аліментарного походження швидко всмоктується в кишечнику та накопичується в щитоподібній залозі (ЩЗ). Організм людини містить приблизно 15-20 мг йоду, з яких 70-80% зберігається в ЩЗ. При достатньому споживанні йоду ЩЗ щодня отримує приблизно 60 мкг цього елемента.

За недостатнього надходження йоду загальний його вміст у ЩЗ зменшується до 10 мкг, а рівень захоплення йоду цією залозою зростає з 10 до 80%. У разі підвищеної потреби в йоді ЩЗ повторно використовує йод, реабсорбуючи його з ентерогепатичної циркуляції. Водночас близько 90% надлишкового йоду виводиться із сечею протягом 24-48 годин після надходження. Отже, концентрація йоду в сечі (КІС) є надійним маркером обсягу споживання йоду протягом короткострокового періоду.



ЙОДОДЕФІЦИТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Йод відіграє ключову роль у функціонуванні органів і тканин, регулюючи загальний метаболізм через тиреоїдні гормони. Він також є критично важливим для розвитку нервової системи плода та дитини. У зв'язку з цим особливе значення має

достатнє споживання йоду під час вагітності та лактації, а також у ранньому дитинстві. Рекомендовані Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) норми добового споживання йоду для різних вікових груп наведено в таблиці 1.

ТАБЛИЦЯ 1. Рекомендації ВООЗ щодо споживання йоду в різних вікових групах

Вік	Споживання йоду (мкг/добу)
0-5 років	90
6-12 років	120
>12 років	150
Вагітність	250
Лактація	250

За останніми даними ВООЗ для європейського регіону (14 країн), в 11 країнах споживання йоду серед жінок було нижчим за 150 мкг/добу. Водночас у чоловіків цей показник був нижчим за 150 мкг/добу лише в 6 країнах.

ДЙ спричиняє широкий спектр ЙДЗ, які мають різні прояви в кожній віковій групі (табл. 2). Наприклад, у дорослих ДЙ асоціюється із зобом, вузловими утвореннями в ЩЗ та порушеннями її функції. У регіонах із тяжким дефіцитом йоду ДЙ є основною причиною гіпотиреозу. У плода

та новонароджених ДЙ спричиняє не лише зоб і гіпотиреоз, а й серйозні порушення розвитку нервової системи. ВООЗ називає ДЙ найважливішою з усіх причин ураження мозку, яким можна запобігти.

ТАБЛИЦЯ 2. ЙДЗ у різні періоди життя

Вікова група	Наслідки ДЙ
Плоди	Спонтанні аборти, мертвонародження
	Перинатальна смертність
	Вроджені вади
	Кретинізм
	Порушення нейророзвитку
Новонароджені	Зоб новонароджених
	Гіпотиреоз новонароджених
	Кретинізм
	Затримка нейророзвитку
	Підвищена чутливість ЩЗ до впливу радіації
Діти та підлітки	Зоб
	Гіпотиреоз
	Затримка розвитку
	Порушення психічних функцій
	Підвищена чутливість ЩЗ до впливу радіації
Дорослі	Зоб
	Гіпотиреоз
	Гіпертиреоз (спонтанний або йод-індукований)
	Порушення психічних функцій
	Безпліддя
	Підвищена чутливість ЩЗ до впливу радіації

ДЙ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Вагітні, жінки, які годують груддю, та новонароджені є найуразливішими до ускладнень, пов'язаних із ДЙ. Під час вагітності й лактації потреба в йоді зростає через підвищений синтез тироксину, транспортування йоду до плода та посилену ниркову екскрецію. ВООЗ рекомендує вагітним і жінкам, які годують груддю, споживати 250 мкг йоду на добу. Оскільки отримати таку кількість йоду лише з раціону складно, варто приймати додаткові добавки (150 мкг/добу) ще до вагітності або на її ранніх стадіях. Окрім того, протягом усього періоду вагітності та лактації потрібно вживати йодовану сіль.

Тиреоїдні гормони регулюють нормальний ріст і розвиток плода через специфічний вплив на експресію генів і процеси диференціації клітин. ЩЗ плода починає захоплювати йод і синтезувати тиреоїдні гормони лише після 12-го тижня гестації, тому до 12 тижнів плід повністю залежить від материнських запасів тиреоїдних гормонів. Якщо протягом усієї вагітності йоду надходить недостатньо, вироблення тиреоїдних гормонів у матері порушується. Дефіцит цих гормонів у плода може спричинити порушення міграції нейронів і процесу мієлінізації, що призводить до незворотного ушкодження мозку.

Кретинізм – це тяжка хвороба, що супроводжується глибокою розумовою відсталістю, спастичністю, глухонімотою й затримкою росту та спричиняється тяжким ДЙ у внутрішньоутробному періоді. Інші несприятливі акушерські наслідки тяжкого ДЙ охоплюють викидні, мертвонародження, передчасні пологи та неонатальну смертність.

ВПЛИВ ЙОДНИХ ДОБАВОК ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ТА В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ

Попередні дослідження чітко продемонстрували, що додаткове споживання йоду під час вагітності та в ранньому дитинстві знижує як рівень смертності, так і частоту кретинізму в регіонах із тяжким ДЙ. Зокрема, пероральне застосування йодованої олії вагітними зменшує смертність немовлят у перші 2 місяці життя на 72%. Дослідження, проведене в Папуа – Новій Гвінеї серед населення з високою поширеністю ендемічного кретинізму, продемонструвало, що йодна добавка різко, а в деяких випадках і повністю, усунула цю патологію. Експеримент у Заїрі, який характеризується тяжким ДЙ, виявив, що середній бал психомоторного розвитку дітей до 6 років, матері яких отримували йодовану олію, був значно вищим, аніж у контрольній групі (0,91 проти 0,82).

Результати інтервенційних досліджень за участю осіб із легким і помірним ДЙ залишаються неоднозначними. Хоча було зафіксовано позитивний зв'язок між рівнем йоду в матері та вербальним IQ дитини, доказів для схвалення добавок йоду вагітним жінкам у районах з легким або помірним ДЙ було недостатньо через неоднорідність досліджень. Необхідні додаткові добре контрольовані рандомізовані дослідження, які нададуть докази щодо термінів, дозування та режиму прийому добавок йоду.

ОЦІНЮВАННЯ ЙОДНОГО СТАТУСУ

Існує чотири основні методи оцінювання забезпеченості населення йодом: поширеність

зоба, концентрація тиреоглобуліну (ТГ) в сироватці крові, рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у новонароджених і КІС.

ВООЗ класифікує ступінь ДЙ за поширеністю зоба так: <0-4,9% – достатнє споживання йоду, 5,0-19,9% – легкий дефіцит, 20,0-29,9% – помірний дефіцит, >30% – тяжкий дефіцит. Із початком програм йодування солі поширеність зоба почала знижуватися. Проте нормалізація об'єму ЩЗ може тривати місяці або навіть роки після усунення ДЙ, що обмежує використання цього показника в моніторингових дослідженнях.

Інтервенційні дослідження підтвердили, що визначення ТГ є чутливим біомаркером йодного статусу. Рівень ТГ добре корелює з тяжкістю ДЙ і швидко знижується після відновлення йодного балансу. Проте існує кілька обмежень щодо використання цього показника. По-перше, цей аналіз є неспецифічним: будь-яке стимулювання або ушкодження ЩЗ може підвищити рівень ТГ у сироватці. По-друге, наявність антитіл до ТГ може призводити до заниження рівня ТГ. І по-третє, значна варіабельність і низька відтворюваність між різними лабораторними методами ускладнюють установлення чітких діагностичних критеріїв ДЙ.

Важливим показником йодного статусу є рівень ТТГ у новонароджених. Поширеність підвищення ТТГ (>5 мМО/л) є більшою (>3%) у йододефіцитних регіонах і корелює з тяжкістю ДЙ. Аналіз крові з п'ятки новонародженого на рівень ТТГ вважається надійним маркером йодного статусу. ВООЗ визначає ступінь ДЙ у популяції на основі частоти новонароджених із рівнем ТТГ >5 мМО/л у цільній крові так: <3% – достатнє забезпечення йодом, 3-19,9% – легкий дефіцит, 20-39,9% – помірний дефіцит, >40% – тяжкий дефіцит.

КІС є чутливим маркером поточного статусу йоду та може надати інформацію про нещодавні зміни в його споживанні. Отримання добових зразків у великомасштабних польових дослідженнях є непрактичним, тому КІС оцінюється за разовими зразками сечі, взятими в репрезентативної частини цільової популяції. Три основні групи для оцінювання йодного статусу – це діти шкільного віку, вагітні та новонароджені.



ПОТОЧНИЙ СТАН ЙОДНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ В ЄВРОПІ

У 1990 р. майже 30% населення світу страждало на ДЙ, у 11,2 млн людей діагностувався явний кретинізм, а ще 43 млн мали певний ступінь розумової відсталості. У зв'язку з цим ЙДЗ вважалися глобальною проблемою охорони здоров'я, а їх усунення

стало важливою метою міжнародних програм. Для боротьби з ЙДЗ у світі було впроваджено різноманітні заходи, зокрема йодування солі. Станом на тепер майже 90% населення світу споживає йодовану сіль, що є разючим зростанням порівняно з 20% у 1990 р. Завдяки цьому кількість країн з достатнім рівнем йоду збільшилася з 67 у 2003 р. до 136 у 2023 р. Однак, попри істотне зниження поширеності ДЙ, ця проблема продовжує існувати.

Йодний статус у світі відстежується Міжнародною йодною мережею (Iodine Global Network, IGN), яка об'єднує дані 194 держав – членів ВООЗ, а також Ліхтенштейну та Палестини. Згідно з оцінкою за 2023 р. 21 країна не надала даних щодо йодного статусу, а 26 країн були класифіковані як такі, що мають ДЙ. Однак надійність цих даних залишається під питанням, оскільки їх отримання мало певні методологічні недоліки.

Останній звіт ВООЗ щодо йодного статусу в Європейському регіоні показав, що кількість держав-членів із недостатнім споживанням йоду серед дітей шкільного віку зменшилася з 23 у 2003 р. до 2 у 2023 р. До звіту були внесені дослідження, проведені після 2008 р. Покращення йодного статусу переважно пов'язують із програмами йодування солі, а також із надходженням йоду з молока та молочних продуктів. Утім, навіть розвинені європейські країни (Норвегія, Фінляндія, Німеччина) все ще стикаються з проблемою ДЙ.

Швейцарія стала першою країною в Європі, яка запровадила програму універсального йодування солі для профілактики зоба в 1922 р. Завдяки цій програмі після 1930 р. не було зареєстровано жодного випадку кретинізму серед новонароджених, значно знизився рівень глухонімоти, а зоб у дітей і підлітків було ліквідовано. Попри те що минуло понад століття з моменту впровадження цієї ініціативи, проблема ДЙ у Європі досі залишається актуальною. Оскільки ґрунти на континенті природно бідні на йод, населенню складно отримати достатню кількість цього мікроелемента лише з харчових продуктів. Окрім того, кампанії зі зниження споживання солі з метою профілактики серцево-судинних захворювань, а також зміни в раціоні на користь переважно рослинного харчування можуть призводити до недостатнього надходження йоду з їжею.

Хоча в Європі існують певні нормативні акти щодо йодування солі, їхня ефективність і рівень дотримання суттєво різняться. У Європейському регіоні ВООЗ йодування солі є обов'язковим у 30 країнах, добровільним – у 13, тоді як 5 країн не мають жодних відповідних регулювань, а щодо 6 країн інформація відсутня.



ЙОДНИЙ СТАТУС ВАГІТНИХ У ЄВРОПІ

Комплексний контроль йодного статусу у Великій Британії виявив, що рівень йодного забезпечення вагітних у країні є недостатнім. Аналогічно поперечне дослідження у Швеції показало, що медіана рівня КЙС серед вагітних становила 101 мкг/л, що нижче рекомендованого порогового значення.

Нещодавнє дослідження, спрямоване на стандартизовану оцінку рівня КЙС у Європі, виявило, що в 7 з 11 досліджених країн (а саме в Хорватії, Греції, Угорщині, Латвії, Північній Македонії, Польщі, Португалії, Швеції та Північній Ірландії) рівень КЙС у вагітних був нижчим за рекомендований поріг у 150 мкг/л.



ВИСНОВКИ

За останні десятиліття завдяки громадським програмам із профілактики ЙДЗ було досягнуто значного прогресу в контролі за рівнем йоду

у світі. На жаль, цей глобальний успіх залишається недооціненим і навіть забутим. Незважаючи на впровадження програм йодування солі в багатьох країнах, легкий ДЙ і надалі залишається важливою проблемою громадського здоров'я, що особливо впливає на найуразливіші групи населення, зокрема вагітних і новонароджених.

Для ефективного контролю ДЙ слід офіційно визнати легкий ДЙ медичною проблемою. Основну увагу треба приділити його діагностиці й усуненню на рівні громад, а не окремих осіб. Йододефіцитні регіони потрібно ідентифікувати за допомогою добре спроектованих досліджень, а в зонах із достатнім рівнем йоду варто проводити регулярний моніторинг.

Уряди мають узяти на себе відповідальність за розроблення комплексних програм громадського здоров'я для профілактики та контролю ЙДЗ. Ключовими заходами є законодавче регулювання йодування солі й оцінювання ефективності цієї програми шляхом систематичного моніторингу. Без належного впровадження цих заходів досягнення, здобуті за останнє століття, можуть бути швидко втрачені.

Література

Tan Öksüz S.B., Erdoğan M.F. Current iodine status in Europe and Türkiye in the light of the World Health Organization European region 2024 report: are we losing our achievements? *Endocrinol. Res. Pract.* Published online February 6, 2025. doi: 10.5152/erp.2025.24594.

РІДКІСНИЙ ВИПАДОК ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ МЕТАСТАТИЧНОЇ ФОЛІКУЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ІЗ СУПУТНИМ ТИРЕОТОКСИКОЗОМ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

У літературі описано вкрай мало випадків коморбідності функціональної фолікулярної карциноми щитоподібної залози (ФКЩЗ) та хвороби Грейвса (дифузний токсичний зоб, або Базедова хвороба). Всупереч попереднім переконанням, наявність хвороби Грейвса негативно впливає на ФКЩЗ.

Фахівці Національного онкологічного центру Сінгапуру та відділення ендокринології Сінгапурської лікарні загального профілю підкреслюють важливість підтримання високого індексу підозри на можливість функціональних метастазів, що спричиняють тиреотоксикоз, у пацієнтів з великою метастатичною ФКЩЗ після тотальної тиреоїдектомії [1].

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

У січні 2020 року в 60-річній китайки діагностували метастатичну ФКЩЗ, коли вона звернулася з двобічною втратою слуху протягом 3 місяців. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) головного мозку та навколоносових пазух показала велику неоднорідну масу з часточковими краями, що включала двобічні клиноподібні ділянки з розширенням у порожнини носа, а також передню та середню черепні ямки. Великі вузли ЩЗ зліва, з найбільшим вузлом розміром 3,6×2,6×2,5 см, зі збільшенням лівих вузлів III рівня було виявлено на МРТ. Гістологія інтраназальної пухлини показала метастатичну ФКЩЗ з індексом проліферації Ki67 5-7%.

У пацієнтки було діагностовано ФКЩЗ із метастазами в лімфатичні вузли, порожнину носа та головний мозок.

Було виконано позитронно-емісійну томографію / комп'ютерну томографію (КТ), яка продемонструвала множинні гіперметаболічні літичні ураження в аксильному й апендикулярному скелеті з помірно

тяжким стенозом хребетного каналу та патологічним переломом шийки лівої стегнової кістки. Через 2 місяці після встановлення діагнозу було виконано фіксацію лівого проксимального відділу стегнової кістки з біопсією кістки (гістологія відповідала метастатичній ФКЩЗ).

Пацієнтці порадили пройти повну тиреоїдектомію, від якої вона спочатку відмовилася. Жінка обрала паліативну променеву терапію лівого проксимального відділу стегнової кістки, носової порожнини, грудопоперекового відділу хребта T7-L1 і лівої стегнової кістки з березня по квітень 2020 року (після фіксації лівого проксимального відділу стегнової кістки).

Нарешті пацієнтка погодилася та пройшла повну тиреоїдектомію й селективну дисекцію шиї зліва (II-IV) в липні 2020 року. Гістологія зразка ЩЗ показала фолікулярну карциному pT3aN1b, широко інвазивну: 3 із 26 лімфатичних вузлів були позитивними на злоякісність (рис. 1). Функція ЩЗ відповідала субклінічному гіпертиреозу за день до тотальної тиреоїдектомії. Головний лікар пояснив це нетиреоїдним захворюванням, оскільки пацієнтка була клінічно еутиреоїдною (гормональне тло в межах норми, симптоми відсутні). У післяопераційний період вона розпочала замісну терапію левотироксином у дозі 1,7 мкг/кг/день. Через 3 місяці після тиреоїдектомії було заплановано лікування радіоактивним йодом (RAIT) із застосуванням стероїдів за скасування тироксину.

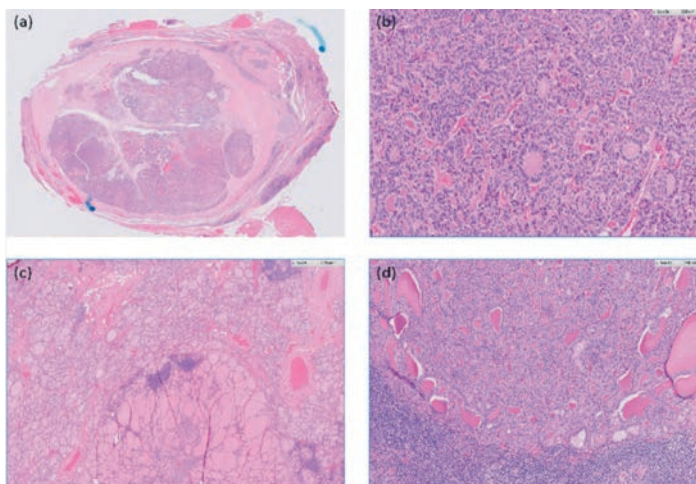


Рис. 1. Гістологія ЩЗ з використанням гематоксиліну й еозину

Примітки: (а) зріз пухлини: товста фіброзна капсула з кількома вогнищами капсулярної інвазії; (b) пухлинні клітини, розташовані переважно в мікрофолікулах; (с) фонові тканини ЩЗ: лімфоцитарний тиреоїдит з лімфоїдними фолікулами, був аденоматоїдний вузол; (d) метастази в лімфатичних вузлах, метастатична пухлина в субкапсулярному синусі лімфатичного вузла.

Пацієнтку знову госпіталізували через 3 місяці після тиреоїдектомії (до запланованої RAIT) через серцебиття та задишку. Це було пов'язано з двобічним набряком нижніх кінцівок і зниженням толерантності до фізичних навантажень. Вона також скаржилася на непереносимість спеки, втрату ваги на 10 кг і діарею протягом 3 місяців.

Під час обстеження було виявлено тахікардію (146 ударів на хвилину) та тахіпное (28 дихальних рухів на хвилину). Решта показників життєдіяльності були нічим не примітними. У пацієнтки спостерігалися двобічний легкий проптоз і ретракція повік, але не було хемозу чи диплопії (рис. 2).

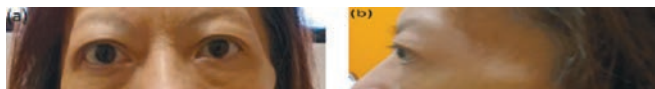


Рис. 2. Очі пацієнтки: двобічне відтягнення повік

Примітки: (а) вид спереду; (b) вид збоку, що демонструє проптоз. Пацієнтка дала згоду на публікацію фото.

Також були наявні легкий тремор і спітнілі долоні. Залишився добре загоєний шрам після тиреоїдектомії. Відзначалися ослаблення дихання та притуплення перкуторного звуку над правою основою легені, а також двобічний набряк із заглибленнями до середини гомілки.

Біохімічні дослідження виявили первинний гіпертиреоз: сироватковий тиреотропний гормон (ТТГ) $<0,010$ мОд/л і сироватковий вільний тироксин (вТ4) – 68,5 пмоль/л (нормальний діапазон – 8,8-14,4 пмоль/л). Печінкова панель показала холестаза без гіпербілірубінемії, що могло бути

пов'язано з тиреотоксикозом або підвищеним метаболізмом кісткової тканини.

Було виявлено незалежну від паратгормону гіперкальціємію, яка могла бути наслідком злоякісної пухлини, метастазів у кістках або тиреотоксикозу. Також було виявлено нормохромну нормоцитарну анемію, яка початково становила 8-10 г/дл: імовірно, вторинна анемія хронічного захворювання від тиреотоксикозу, злоякісного новоутворення та пригнічення кісткового мозку внаслідок метастазування кісток.

Інші дослідження показали ознаки набряку легенів; підвищення натрійуретичного пептиду в сироватці крові та посилення перигілярного помутніння на рентгенографії грудної клітки, а також тріпотіння передсердь на електрокардіографії. Ехокардіографія показала помірно збільшене ліве передсердя зі збереженою фракцією викиду 79% без тромбів. Повторна КТ всього тіла свідчила про постійний і стабільний тягар захворювання.

Пацієнтку скерували в ендокринологічне відділення. Рівень антитіл до рецептора ТТГ (TRAb), визначений через наявність ознак тиреоїдної офтальмопатії, був високим і становив 26,10 МО/л (референтне значення $<1,76$ МО/л), що підтвердило супутню хворобу Грейвса. Варто зауважити, що TRAb не вимірювали перед проведенням тиреоїдектомії.

У пацієнтки було діагностовано функціональну метастатичну КЩЗ на тлі хвороби Грейвса, ускладнену тріпотінням передсердь і застійною серцевою недостатністю. Тиреотоксикоз міг бути спричинений рецидивом хвороби Грейвса після операції, або функціональною метастатичною КЩЗ, або їх комбінацією.

На підставі клінічної оцінки під час звернення в пацієнтки не було визнано захворювання ЩЗ. Левотироксин було негайно припинено, натомість призначено високі дози перорального пропілтіоурацилу, холестираміну та пропранололу.

Хоча стероїди можуть іще більше знизити рівні гормонів ЩЗ, зокрема трийодтироніну, лікарі не призначали їх, оскільки пацієнтка була слабка й наражалася на ризик інфекції. Вони мали намір розпочати RAIT після оптимізації її клінічного стану. Для лікування тріпотіння передсердь було виконано кардіоверсію з подальшим призначенням варфарину, а також фуросеміду на тлі обмеження приймання рідини через застійну серцеву недостатність.

Пацієнтка отримала 125 мілікюри (мКи) перорального розчину ^{131}I йодиду натрію (NaI) через 1 місяць після надходження до стаціонару в межах стероїдної профілактики з метою запобігання прогресуванню тиреоїдної офтальмопатії та набряку основи черепа при метастазах (рис. 3). Згодом дози пропілтіоурацилу та пропранололу було зменшено.

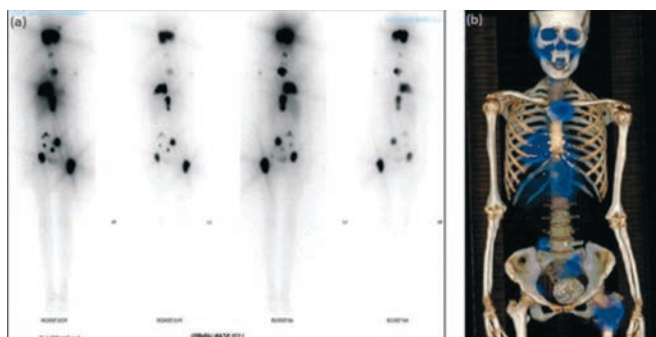


Рис. 3. Сканування тіла пацієнтки після RAIT

Примітки: (а) численні інтенсивні авідні осередки ^{131}I , розсіяні по черепі, грудній клітці, животі, тазі та проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок; (б) 3D-реконструкція зображення ОФЕКТ/КТ.

Після RAIT сканування всього тіла (WBS) показало численні інтенсивні фокуси ^{131}I , розсіяні по черепі, грудній клітці, животі, тазі та проксимальних відділах верхніх і нижніх кінцівок (рис. 3а), що відповідає місцям метастатичного захворювання на однофотонній емісійній КТ (ОФЕКТ)/КТ (рис. 3б).

Антитиреоїдні препарати були поступово знижені та скасовані через 4 місяці після першого RAIT. Пацієнтка пройшла друге та третє амбулаторне RAIT через 6 і 11 місяців після першого. Сканування всього тіла (WBS), яке було проведено через 3 дні після третього RAIT, продемонструвало менш інтенсивне поглинання трасера в передній частині

ший та відсутність нових уражень, що містять ^{131}I , хоча все ще були множинні метастази в осьовому й апендикулярному скелеті.

Левотироксин було знов розпочато після другого RAIT з метою підтримання сироваткового ТТГ $<0,1$ мОд/л. Рівень тиреоглобуліну знизився з >5000 мкг/л до приблизно 1200 мкг/л після третього RAIT. Рівень TRAb також прогресивно покращувався: вони не були виявлені через 6 місяців після першого RAIT.

Пацієнтка все ще перебуває під регулярним спостереженням міждисциплінарної команди ендокринологів, лікарів ядерної медицини та медичного онколога.

ОБГОВОРЕННЯ

ФКЩЗ становить 46,5% первинної гіперфункціональної КЩЗ та 71,4% метастатичного гіперфункціонального раку ЩЗ. Часто досить важко відрізнити гіперфункціональну КЩЗ від доброякісних автономних функціональних вузлів цього органа, оскільки вони мають схожі ознаки.

Підозра на первинну гіперфункціональну КЩЗ ґрунтується на кількох характеристиках: відсутність поліпшення тиреотоксикозу після RAIT та ознаки злоякісності вузла ЩЗ, як-от розвиток гіпоехогенних солідних вузлів з мікрокальцифікаціями при ультразвуковому дослідженні, збільшення розміру пухлини протягом короткого періоду часу, фіксація пухлини до суміжних структур, ознаки/симптоми інвазії пухлини та чинники ризику злоякісних новоутворень ЩЗ в анамнезі (опромінення голови й шиї). З іншого боку, метастатична гіперфункціональна КЩЗ підозрюється в тиреотоксичних пацієнтів з великою кількістю метастатичних уражень за даними панорамної візуалізації або тотальної тиреоїдектомії в анамнезі.

У представленому клінічному випадку пацієнтка мала метастатичну гіперфункціональну КЩЗ. У більшості пацієнтів з такими карциномами (60%) діагностовано супутній тиреотоксикоз, тимчасом як у решти тиреотоксикоз виникає в період від 1 місяця до 15 років після діагностики КЩЗ.

У пацієнтки розвинувся тиреотоксикоз із підвищенням рівня TRAb після тиреоїдектомії. Також були легкі ознаки тиреоїдної офтальмопатії, а гістологія показала лімфоцитарний тиреоїдит.

Пацієнтка могла мати еутиреоїдну хворобу Ґрейвса до тиреоїдектомії, яка, своєю чергою, могла стати причиною позитивного тесту на TRAb.

Окрім того, що він є діагностичним маркером хвороби Ґрейвса, підвищений рівень TRAb асоціюється з клінічно агресивнішою КЩЗ, вищими показниками мультифокальності та локальної

інвазії, а також підвищеними показниками метастазування.

Основною метою лікування ФКЩЗ є контроль тиреотоксикозу та ліквідація самої карциноми. Отже, тотальна тиреоїдектомія є лікуванням першої лінії при метастатичній КЩЗ, оскільки вона усуває первинну КЩЗ та зменшує кількість метастатичних уражень, які потребують проведення RAIT. Також можна розглянути операцію з видалення об'єму великих і функціональних метастатичних уражень, особливо якщо ураження резистентні до RAIT та є операбельними.

RAIT з антитиреоїдними препаратами може лікувати тиреотоксикоз і зменшити розмір метастатичних уражень із частотою ремісії близько 33%. Високі дози антитиреоїдних препаратів часто потрібні для контролю гіпертиреозу перед RAIT, щоб запобігти тиреоїдній бурі, яка може бути небезпечною для життя. Водночас може виявитися неможливим досягнення ТТГ >30 мОд/л, необхідного за звичайних обставин при радіоїодній абляції раку ЩЗ, з огляду на функціональні метастази при супутній хворобі Грейвса.

Пацієнти, які добре відповідають на RAIT, мають кращі результати. Антитиреоїдні препарати не тільки знижують рівні гормонів ЩЗ через інгібування ефектів тиреоїдної пероксидази, але й чинять імуносупресивну дію. Антитиреоїдні препарати та RAIT також покращують рівень TRAb шляхом руйнування

пухлинних клітин, що містять рецептори ТТГ, які є антигеном для TRAb.

Близько 40% смертей відбуваються протягом місяця від початку тиреотоксикозу та незабаром після операції або RAIT за функціональної метастатичної КЩЗ. Це частково пов'язано з масивним вивільненням гормонів ЩЗ. Отже, короткий курс стероїдів, розпочатий протягом цього періоду, може допомогти пом'якшити різке підвищення вмісту гормонів після RAIT. Загальні показники виживання при метастатичному захворюванні з тиреотоксикозом аналогічні показникам пацієнтів з метастатичним захворюванням, які були еутиреїдними.

ВИСНОВОК

Описано незвичайний випадок пацієнтки, яка звернулася з тяжким тиреотоксикозом після тотальної тиреоїдектомії з приводу метастатичної КЩЗ з наявністю автоантитіл до рецептора ТТГ.

Незважаючи на дуже високий тягар захворювання з метастатичною КЩЗ, пацієнтка змогла підтримувати свій функціональний статус протягом 4,5 років після початкового діагнозу.

Високий індекс підозри та швидке виявлення тиреотоксикозу мають вирішальне значення для забезпечення цілеспрямованого лікування як тиреотоксикозу, так і метастазів.

Література

Chin Y.A., et al. A rare case of functional metastatic follicular thyroid carcinoma with concomitant thyrotoxicosis. *Case Rep. Endocrinol.* 2024. 12; 2024: 1398125. doi: 10.1155/crie/1398125.

ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ АЛЬБУМІНУРІЇ: КЛІНІЧНІ ВИПАДКИ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Альбумінурія є одним із клінічних проявів порушення функції нирок.

Причини її виникнення доволі різноманітні (порушення імунної системи, гіпертензія, діабет тощо) та призводять до пошкодження ниркового фільтраційного бар'єра.

Наявність альбумінурії вказує на дисфункцію нирок, а отже, ефективне лікування цього стану має велике значення для уповільнення прогресування хвороби та захисту функції нирок.

Хоча наявні методи терапії можуть певною мірою полегшити захворювання, все ще існують проблеми й обмеження. Саме тому стратегії лікування ХХН є центром досліджень у сучасній нефрології.

СУЛОДЕКСИД: ПЕРСПЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ІЗ АНТИПРОТЕЇНУРИЧНИМИ ТА НИРКОЗАХИСНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ

Сулодексид – високоочищена суміш глікозаміногліканів, яка містить 80% гепарину швидкої дії та 20% дерматансульфату, що може запобігти деградації гепарансульфату й певною мірою відновити іонселективну проникність базальної мембрани клубочків. Такий склад має значний потенціал у комплексному лікуванні альбумінурії [4, 5].

Попередні дослідження показали, що сулодексид впливає на зниження альбумінурії в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД). Довготривале застосування низьких доз сулодексида демонструє антипротеїнуричну та ниркозахисну дію в пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН) [7].

Як антитромботичний засіб, сулодексид виконує захисну дію [8]. В експериментальних дослідженнях із використанням сулодексида в щурів було зафіксовано значне зниження рівнів азоту сечовини сироватки, креатиніну та факторів запалення [9]. Крім того, сулодексид може уповільнювати розвиток гістологічних змін. Маленька у нирках і пригнічувати інтрапаренхімальний апоптоз. У мишей із гломерулонефритом, індукованим ліпополісахаридами, сулодексид виявив потенційний захисний ефект [10, 11].

Загалом в експериментальних дослідженнях сулодексид продемонстрував здатність запобігати

морфологічним і функціональним змінам нирок у разі ЦД, пригнічувати продукцію ниркових запальних цитокінів і факторів росту судин, а також покращувати ендотеліальну функцію і зменшувати альбумінурію.

У клінічному дослідженні DiNAS (223 пацієнти з ЦД 1-го та 2-го типів з мікроальбумінурією або макроальбумінурією в 13 центрах) після 4 місяців лікування група сулодексида мала значний ефект щодо уповільнення альбумінурії в пацієнтів із ЦД порівняно з групою плацебо [6].

Свою чергою, в дослідженні DAVET (216 пацієнтів із ЦД 1-го та 2-го типів у 31 центрі) було встановлено, що тривале (3-6 місяців) застосування низьких доз сулодексида в пацієнтів із ЦД може ефективно уповільнювати альбумінурію [12].

Метааналіз 10 досліджень продемонстрував, що швидкість екскреції альбуміну у хворих на ДН значно знижувалася після застосування сулодексида [14]. У дослідженні типу «випадок – контроль» сулодексид у дозі 200 мг на день протягом 12 місяців був ефективним щодо контролю альбумінурії в пацієнтів із ЦД 2-го типу, але не забезпечив додаткової користі щодо прогресування хвороби нирок [15].

Інший метааналіз, який охоплював 34 дослідження, пов'язані з діабетичною хворобою нирок (ДХН), а також окремі дослідження, в яких сулодексид порівнювали з плацебо, виявили, що сулодексид істотно знижував уповільнення альбумінурії в пацієнтів з ДХН [16].

Отже, численні експериментальні та клінічні дослідження підтвердили важливу роль сулодексида в захисті нирок, а також його здатність певною мірою уповільнювати прогресування хвороби нирок. Саме тому сулодексид було обрано як одну з можливих стратегій лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями, в яких протягом тривалого часу спостерігався поганий контроль альбумінурії.

© Клінічний випадок 1

Пацієнт 45 років з індексом маси тіла 29,07 кг/м² звернувся до відділення нефрології в лютому 2020 року з приводу вираженої альбумінурії та періодичного набряку обох ніг протягом 3 місяців.

В анамнезі: ЦД 2-го типу протягом 20 років, попередній поганий контроль глікемії, артеріальна гіпертензія (АГ) протягом 5 років, альбумінурія протягом 17 років, білок у сечі – 13,6 г (станом на грудень 2019 року), біопсія нирки відсутня. Рішення відмовитися від біопсії ґрунтувалося на клінічній картині пацієнта, історії хвороби та наявних лабораторних тестах, які надали достатньо інформації для плану лікування.

У пацієнта діагностовано ЦД 2-го типу, АГ, гіперліпідемію, хронічну ниркову недостатність, ниркову анемію, альбумінурію, гіперкаліємію й облітерувальний атеросклероз.

У лікарні хворий отримав комплексне лікування, котре включало гіпотензивну, гіпоглікемічну, гіполіпідемічну й антипротеїнуричну терапії за такою схемою:

- для контролю АГ – олмесартану медоксоміл 20 мг 1 раз на день, олмесартану медоксомілу гідрохлорідазид 20 мг 1 раз на день, ніфедипін з контрольованим вивільненням 30 мг 1 раз на день, аротинололу гідрохлорид 10 мг 2 рази на день;
- для регулярного контролю глікемії – акарбоза 100 мг 3 рази на день, лінагліптин 5 мг 1 раз на день, репаглінід 1 мг 3 рази на день, ліраглутид у вигляді ін'єкцій для регулярного контролю глікемії;
- для контролю ліпідів крові – аторвастатин кальцію 20 мг 1 раз на день;

- для комплексного контролю альбумінурії – берапрост натрію 3 рази на день.

Окрім того, були записи про приймання капсул роксадустату 50 мг 3 рази на тиждень, ½ пакетика циклосилікату натрію цирконію 1 раз на день, фебуксостату 80 мг 1 раз на день, мекобаламіну, силібіну меглюміну, м'яких капсул кальцитріолу та капсул бамії.

Під час комплексного лікування рівень глюкози в крові був стабільним, анемія та калій у крові добре контролювалися, креатинін був стабільним і поступово знижувався, загальний білок крові був у межах норми й лише альбумінурія погано контролювалася.

Тому було скореговано режим контролю альбумінурії пацієнта: додано 2-4 капсули сулодексиду (50-100 мг, що дорівнює 500-1000 ЛПО) 2 рази на добу (із 17 грудня 2021 року), берапрост натрію 3 рази на добу та фінеренон 10 мг 1 раз на добу (із 7 грудня 2022 року). Після приймання сулодексиду рівень альбумінурії знизився та стабільно контролювався.

Із 24 вересня 2021 року по 31 липня 2023 року проводилося диспансерне спостереження за змінами гемоглобіну, добового білка в сечі, електролітів, функції нирок, глюкози крові й інших показників.

Загальний білок крові коливався від 64 до 72,8 г/л (нормальний діапазон: 60-80 г/л) протягом 2 років спостереження. Після початку приймання сулодексиду рівень білка в сечі був під контролем, а 24-годинний білок у сечі знизився з 3,45 до 0,04 г/л протягом періоду спостереження, як показано на рисунку 1 (нормальний діапазон: ≤0,15 г / 24 год).

Решта показників: глюкоза натщесерце підтримувалася на рівні 4,35-5,39 ммоль/л; рівень

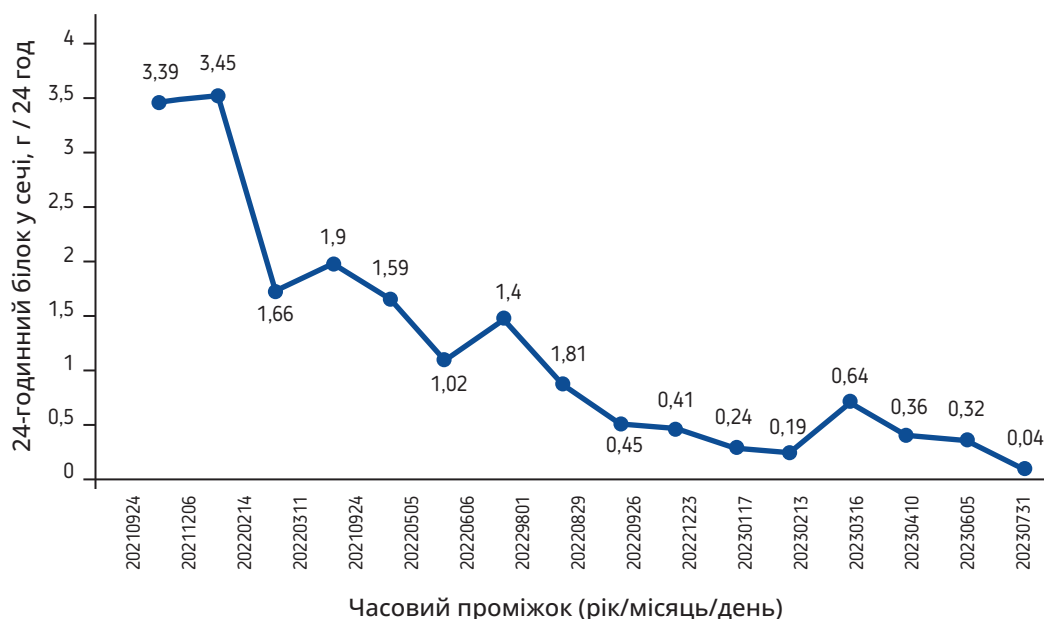


Рис. 1. Тенденція 24-годинного білка в сечі на тлі застосування сулодексиду

ТАБЛИЦЯ. Зміни рівнів глюкози в крові, креатиніну, білка й електролітів на тлі застосування сулодексиду

Дата	Рівень глюкози в крові натще (ммоль/л)	Кількісне визначення загального білка (г/л)	Креатинін (ферментативний метод) (мкмоль/л)	Розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (мл/хв)	24-годинний білок у сечі (г / 24 год)	K ⁺ (ммоль/л)	Na ⁺ (ммоль/л)
2022.12	5,39	69,4	204	33,06	0,41	4,9	139,8
2023.01	4,35	64,2	200,2	33,82	0,24	4,8	142,8
2023.02	5,78	66,9	197,3	34,42	0,19	5,6	140,4
2023.06	5,48	66,5	221,5	26,96	0,32	4,8	140,8
2023.07	4,64	70,2	220,6	32,01	0,04	4,5	141,4

креатиніну коливався в межах 197,3-221,5 мкмоль/л (нормальний діапазон: 53-106 мкмоль/л). Уміст калію та натрію в крові коливався в межах норми (табл.).

Отже, після додавання сулодексиду до комплексного лікування в грудні 2021 року добовий білок у сечі пацієнта продовжував знижуватися й до липня 2023 року знизився до 0,04 г/л. Рівні креатиніну та глюкози в крові були стабільними, калій у крові піддавався контролю, загальні клінічні симптоми були стабільно контрольованими.

Відповідно, після гіпотензивної, гіпоглікемічної, гіполіпідемічної терапії, а також комплексного контролю альбумінурії (сулодексид + берапрост натрію + фінеренон) білок у сечі був під контролем. Окрім того, перед початком лікування пацієнт пройшов офтальмологічне обстеження, за результатами якого було діагностовано ретинопатію. Після введення сулодексиду та подальшого моніторингу ретинопатія пацієнта зникла.

Клінічний випадок 2

Хвора 52 років. Виявлено альбумінурію 2-3(+) протягом 2 років із серйознішими набряками обох ніг протягом 1 місяця, котрі лікували блокаторами рецепторів ангіотензину + циклоспорин.

Пацієнтка пройшла лікування в стаціонарі в липні 2019 року, біопсії нирки не проводили.

В анамнезі: гіпертонічна хвороба (4 роки), ревматоїдний артрит (5 років).

Фізикальне обстеження: артеріальний тиск – 132/75 мм рт. ст., наявні набряки обох ніг.

Аналіз сечі: білок сечі – 3 г/л, 24-годинний білок у сечі – 1,66 г / 24 год.

Біохімія крові: білок загальний – 62,4 г/л, альбумін – 35,3 г/л, загальний холестерин – 6,77 ммоль/л, холестерин ліпопротеїнів низької щільності – 4 ммоль/л, сечова кислота – 261 мкмоль/л, С-реактивний білок – 39,3 мкмоль/л.

Діагноз: хронічний нефрит, ревматоїдний артрит, АГ, гіперліпідемія, облітерувальний атеросклероз, порушення функції печінки.

Медикаментозна терапія: комплексне лікування, що охоплює антигіпертензивну, ліпідознижувальну, імуносупресивну й антипротеїнуричну терапію ревматоїдного артриту.

Схему контролю альбумінурії було скореговано 17 січня 2020 року: додано сулодексид 2 капсули по 50 мг 2 рази на день. Після липня 2021 року 24-годинний рівень білка в сечі пацієнтки повернувся до нормального рівня 0,14 г / 24 год, а білок у сечі став негативним (рис. 2, 3).

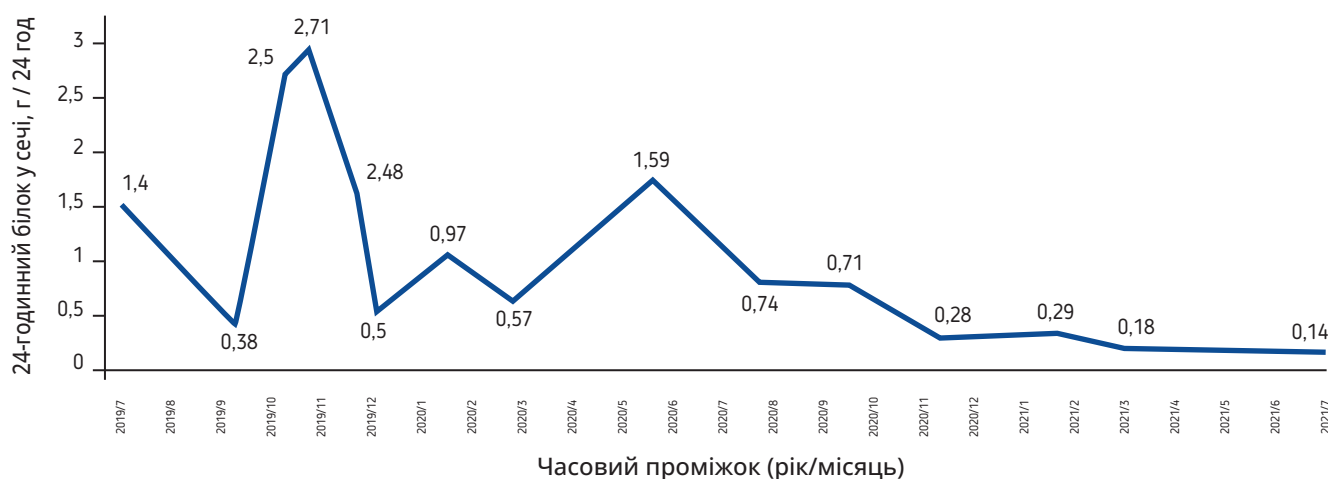
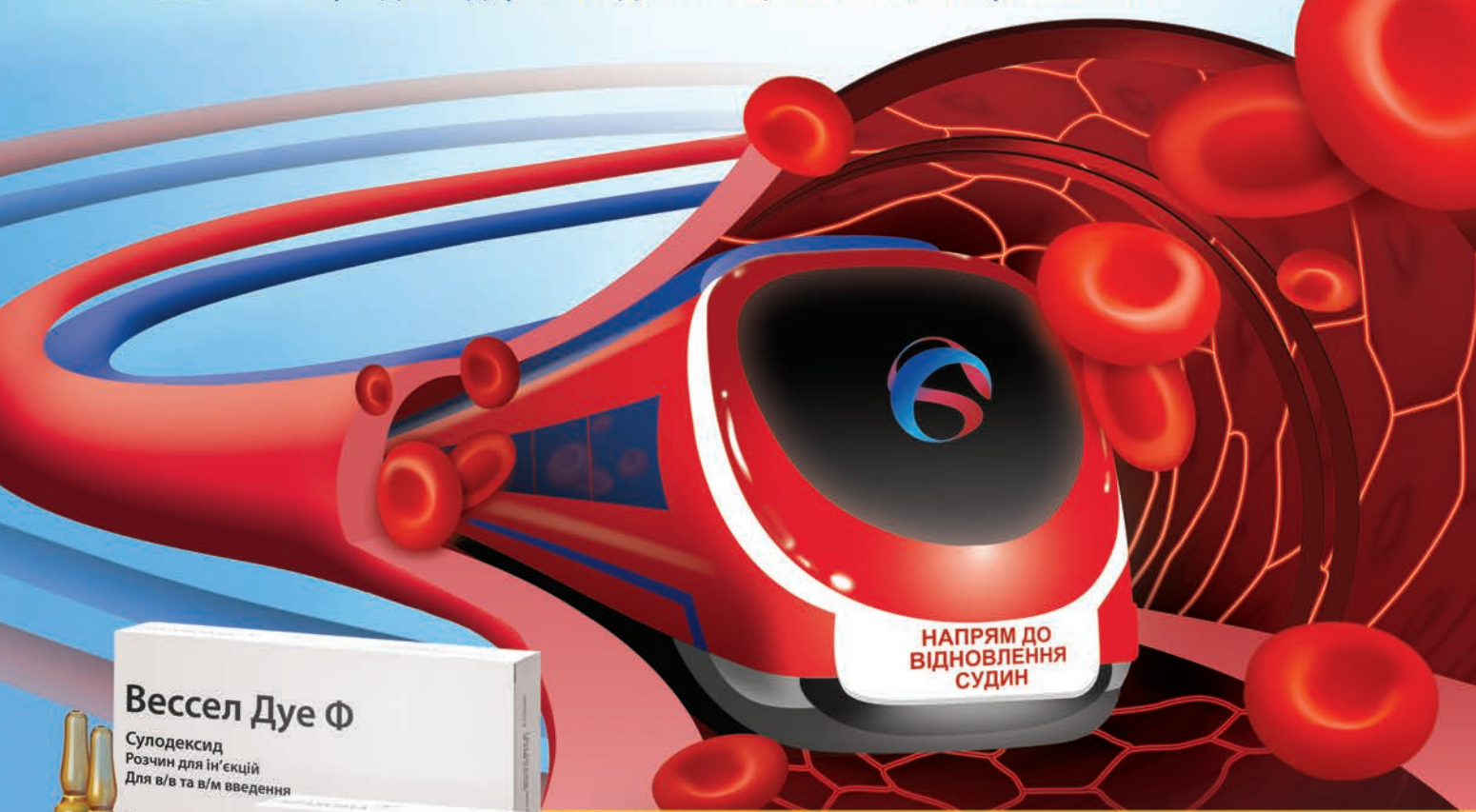


Рис. 2. Зміни 24-годинного білка в сечі (липень 2019 року – липень 2021 року)



ВЕССЕЛ® ДУЕ Ф

Сулодексид, розчин для ін'єкцій 600 ЛО, капсули 250 ЛО



- Ендотеліопротектор з протизапальною та антитромботичною дією¹
- Патогенетичне лікування судинних ускладнень цукрового діабету²

ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ³

Показання

- Ангіопатії з підвищеним ризиком тромбозу, у т.ч. тромбоз після перенесеного гострого інфаркту міокарда;
- Оклюзивні захворювання периферичних артерій як атеросклеротичного, так і діабетичного генезу;
- Флебопатії та тромбоз глибоких вен;
- Мікроангіопатії (нефропатія, ретинопатія, нейропатія) та макроангіопатії (синдром діабетичної стопи, енцефалопатія, кардіопатія), зумовлені ЦД;
- Тромбофілія, антифосфоліпідний синдром;
- Гепариніндукована тромбоцитопенія;
- Цереброваскулярні захворювання: інсульт (гострий ішемічний інсульт і період ранньої реабілітації після перенесеного інсульту);
- Дисциркуляторна енцефалопатія, спричинена атеросклерозом, цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, та судинна деменція;

Побічні реакції. Поширені: запаморочення, біль у верхній частині черевної порожнини, діарея, нудота, шкірне висипання. Непоширені: головний біль, відчуття дискомфорту у черевній порожнині, диспепсія, метеоризм, блювання, екзема, еритема, кропив'янка. Рідкісні: втрата свідомості, шлункова кровотеча, периферичний набряк, що супроводжується зниженням згортання крові.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини, гепарину та гепариноподібних речовин, або до будь-яких інших компонентів препарату. Геморагічний діатез та захворювання, що супроводжуються зниженням згортання крові.

Склад. Діюча речовина: сулодексид; 1 капсула містить 250 ЛО (ліпопротеїніліпазних одиниць) сулодексиду; 1 ампула (2 мл розчину) містить 600 ЛО сулодексиду.

Фармакотерапевтична група. Антитромботичні засоби. Сулодексид. Код АТХ B01A B11.

Фармакологічні властивості. Сулодексиду притаманна антиромботична, антикоагуляційна, профібрінолітична та ангіопротекторна дія. Антикоагуляційна дія сулодексиду зумовлена його спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антиромботична дія сулодексиду опосередкована пригніченням Ха-активності, сприянням синтезу та секретії простацикліну (PGI₂) та зменшенням рівня фібриногену у плазмі крові. Профібрінолітична дія зумовлена підвищенням активності тканинного активатора плазміногену та зниженням активності його інгібітору. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структурної та функціональної цілісності клітин ендотелію та з нормалізацією шільності негативного заряду базальних мембран судин. **Відпускається за рецептом.** Виробник: Альфасіма С.н.А./Alfasigma S.p.A., Katalent Italia C.n.A./Catalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Біа Енріко Фермі 1, 65020 Аланно (Пескара), Італія/Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy.

Регістраційне посвідчення: UA/8123/01-02/01 від 2.01.2019

1. Carroll B. J., Piazza G., Goldhaber S. Z. Sulodexide in venous disease. J Thromb Haemost. 2019 Jan; 17(1):31-38. DOI: (10.1111/jth.14324).

2. V. MASOLA et al., Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int. Angiology 2014 Jun; 33(3):243-54.

3. Інформація подана в скороченому вигляді. З повною інформацією можна ознайомитись в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Офіційний дистриб'ютор в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ»



м. Київ, вул. М. Грінченка, 2/1



+38(044) 359-01-09



office@sona-pharmexim.com



www.sona-pharmexim.com.ua



Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначено виключно для фахівців охорони здоров'я.

Інформацію з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (виникнення побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у Відділ фармаконагляду ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел. +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com. Скарги на якість медичного виробу просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09, або за адресою електронної пошти: office@sona-pharmexim.com

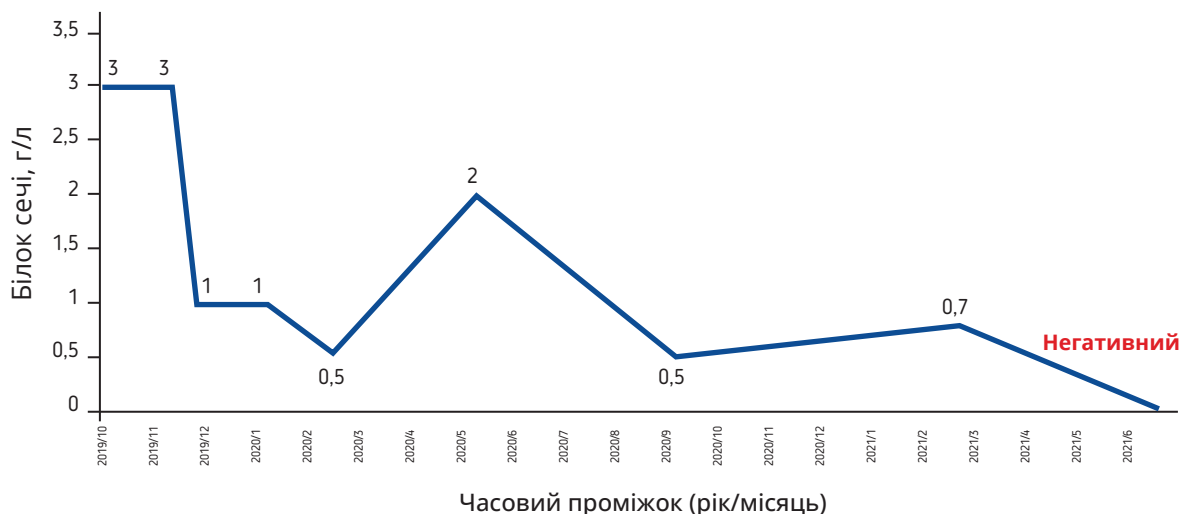


Рис. 3. Зміна білка в сечі з жовтня 2019 року по червень 2021 року

ОБГОВОРЕННЯ

У клінічних випадках, які наведено вище, було розглянуто пацієнтів із хронічними хворобами, що мали поганий контроль білка в сечі під час попереднього симптоматичного лікування та страждали від альбумінурії протягом тривалого періоду.

Поступове зниження рівня білка в сечі вказувало на покращення функції нирок, тоді як стабільність креатиніну – на відсутність значного погіршення функції нирок із часом. Ці дані свідчать про ефективний контроль хвороби в обох клінічних випадках.

Загалом стійка альбумінурія не тільки негативно впливає на якість життя пацієнтів, але й може погіршити ниркову недостатність. Додавання сулодексиду в орієнтовній дозі 100 мг на добу до комплексної схеми лікування зазначених пацієнтів сприяло значним змінам, що супроводжувалися зниженням рівня альбумінурії та стабільним контролем решти ознак захворювання. Дози сулодексиду, що використовувалися для лікування альбумінурії, відповідали середньому діапазону доз попередніх досліджень (50-200 мг на добу, що дорівнює 500-1000 ЛПО) [7, 12, 13, 15].

Як різновид гепаринів, сулодексид має певну антикоагулянтну дію, його ефективність у запобіганні тромбозу глибоких вен була повністю продемонстрована в попередніх дослідженнях.

Варто зазначити: попри те що такі препарати часто мають потенційний ризик індукції кровотечі, ризик кровотечі при застосуванні сулодексиду відносно низький. Дослідження Andreozzi та співавт. [17] підтвердили, що тривале застосування сулодексиду має порівнянний із плацебо ризик кровотечі в популяції, яка пережила неспровоковану венозну тромбоемболію.

До того ж пацієнти з наведених вище клінічних випадків приймали сулодексид понад 1 рік. Під час лікування не спостерігалось крововиливів та інших побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням сулодексиду, що також підтверджує безпеку препарату при клінічному застосуванні в популяції хворих на ХХН.

Незважаючи на те що клінічна користь сулодексиду при лікуванні альбумінурії все ще потребує подальшої клінічної перевірки його універсальності та довготривалих ефектів, наведені дані, безсумнівно, сприятимуть комплексному лікуванню альбумінурії.

У підсумку сулодексид, як ендотеліальний захисний препарат, має значний вплив на тривалий контроль альбумінурії при застосуванні в комбінації з іншими засобами. Це відкриття є підґрунтям для нової стратегії лікування пацієнтів із хронічними захворюваннями (ХХН, ДХН тощо), яка може покращити контроль альбумінурії та зменшити порушення функції нирок.

Література

Zhou L., Li W. Comprehensive management application of sulodexide on proteinuria: 2 case reports. *Front. Med. (Lausanne)*. 2025; 12: 1519604. doi: 10.3389/fmed.2025.1519604.

CASE CHALLENGE «ДВА ПАЦІЄНТИ, ДВА СЦЕНАРІЇ: ПОРУШЕННЯ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ ПРИ МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНІЙ СТЕАТОТИЧНІЙ ХВОРОБІ ПЕЧІНКИ»

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Вже доброю традицією стало проведення клінічних розглядів на навчальній платформі «Школа інноваційної медицини» за участю тріо провідних спеціалістів із трьох різних галузей медицини.

13 березня 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 ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», представили власні клінічні випадки двох пацієнтів з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП). Презентуючи на перший погляд однакові медичні кейси, в основі яких одна й та сама патологія – МАСХП, лекторки намагалися підкреслити цілком різні підходи до ведення хворих.

Відкрила семінар Олена Бака, яка навела сучасні дефініції стеатотичної хвороби печінки (СХП) та метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ) згідно з практичною настановою, підготовленою Європейською асоціацією з вивчення печінки (EASL), Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) та Європейською асоціацією з вивчення ожиріння (EASO) [6]. Пильна увага до СХП пов'язана зі здатністю цієї патології прогресувати, починаючи від стеатозу до МАСГ, фіброзу та цирозу печінки (ЦП) та навіть МАСГ-асоційованої гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК) [6]. Відповідно до положень спеціалізованої практичної настанови EASL/EASD/EASO з діагностики та лікування МАСГ одним з основних кроків на шляху діагностики цієї патології є виявлення будь-якого кардіометаболічного фактора ризику (рис. 1).

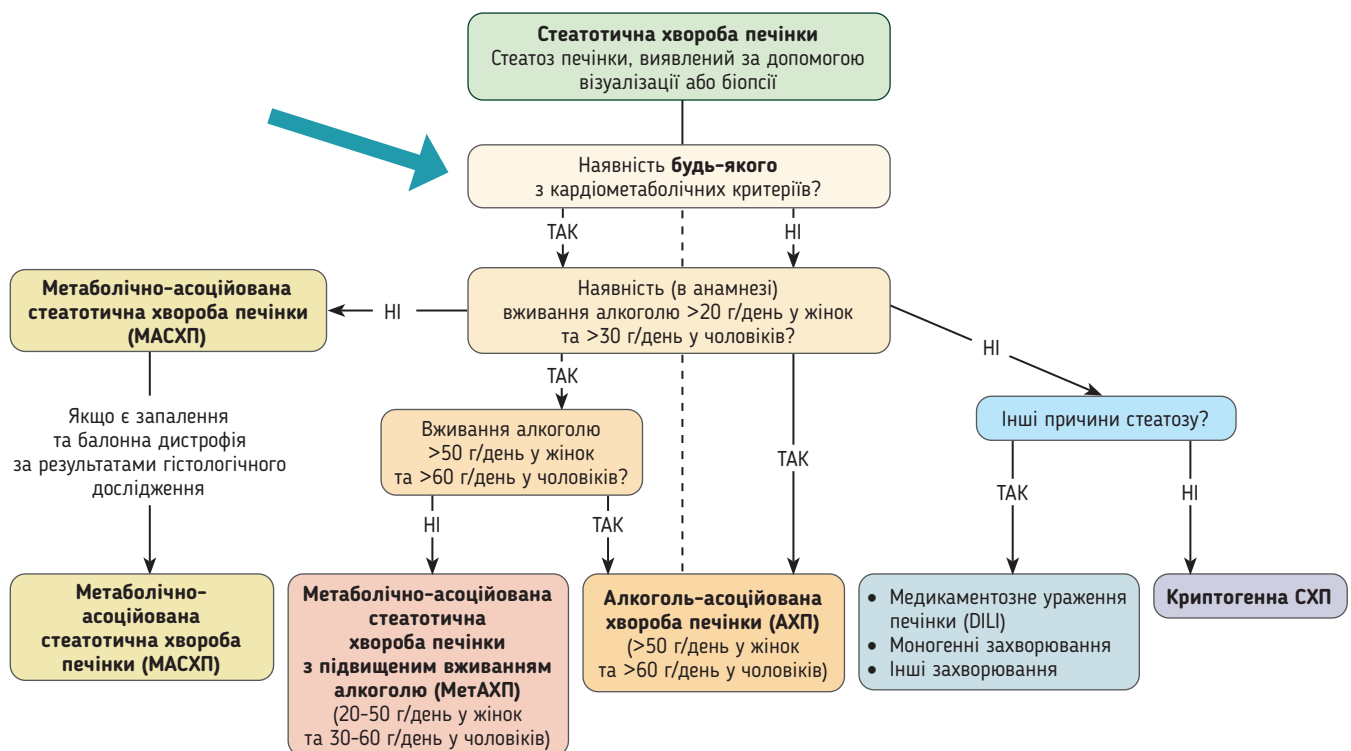


Рис. 1. Діагностичний алгоритм МАСГ, запропонований EASL/EASD/EASO [6]

ТАБЛИЦЯ. Кардіометаболічні фактори ризику розвитку МАСХП у дорослих [6]

Метаболічний фактор ризику	Критерії
Надмірна вага чи ожиріння	<i>ІМТ</i> : ≥ 25 кг/м ² (≥ 23 кг/м ² в осіб азійської етнічної приналежності) <i>Окружність талії</i> : • ≥ 94 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок (європейці) • ≥ 90 см у чоловіків і ≥ 80 см у жінок (вихідці з Південної Азії та Китаю)
Дисглікемія при ЦД 2-го типу	<i>Переддіабет</i> : рівень HbA1c – 39-47 ммоль/моль (5,7-6,4%), або глюкоза плазми натще – 5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл), або глюкоза плазми через 2 години після проведення ПТТГ – 7,8-11 ммоль/л (140-199 мг/дл) АБО <i>ЦД 2-го типу</i> : рівень HbA1c ≥ 48 ммоль/моль ($\geq 6,5\%$), або глюкоза плазми натще $\geq 7,0$ ммоль/л (≥ 126 мг/дл), або глюкоза плазми через 2 години після проведення ПТТГ $\geq 11,1$ ммоль/л (≥ 200 мг/дл) АБО <i>Лікування ЦД 2-го типу</i>
ТГ плазми крові	$\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл) або гіполіпідемічна терапія
Вміст ХС ЛПВЩ	$\leq 1,0$ ммоль/л (≤ 39 мг/дл) у чоловіків та $\leq 1,3$ ммоль/л (≤ 50 мг/дл) у жінок або гіполіпідемічна терапія
Артеріальний тиск	$\geq 130/85$ мм рт. ст. або лікування артеріальної гіпертензії

Примітки. HbA1c – глікозильований гемоглобін; ІМТ – індекс маси тіла; ПТТГ – пероральний тест толерантності до глюкози.

Перелік кардіометаболічних змін, які спричиняють розвиток МАСХП і МАСГ, залишився майже незмінним: надмірна вага чи ожиріння, явища дисглікемії на тлі цукрового діабету (ЦД), зростання рівня тригліцеридів (ТГ), зниження вмісту холестерину (ХС) ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), підвищення артеріального тиску (табл.).

Сучасні дослідження переконливо доводять, що МАСХП має тісний зв'язок з інсулінорезистентністю, дисліпідемічними змінами, виникненням і швидким прогресуванням ожиріння, ЦД 2-го типу та серцево-судинних захворювань [6, 10]. Експерти EASL/EASD/EASO підкреслюють, що така

метаболічна патологія, як ЦД 2-го типу, й ожиріння (особливо абдомінальне) чинять найпотужніший вплив на природний перебіг МАСХП, індукуючи швидке прогресування МАСХП/МАСГ-асоційованого фіброзу та ЦП, а також ГЦК (*рівень доказів 2, сильний консенсус*) [6].

Окрім визначення факторів ризику, настанова EASL/EASD/EASO пропонує алгоритм неінвазивного оцінювання ризику прогресивного фіброзу печінки в пацієнтів з метаболічними факторами ризику або ознаками СХП (рис. 2), який заснований на розрахунку індексу фіброзу (FIB-4). Ризик розвитку ЦП вважають малоюмовірним, якщо значення

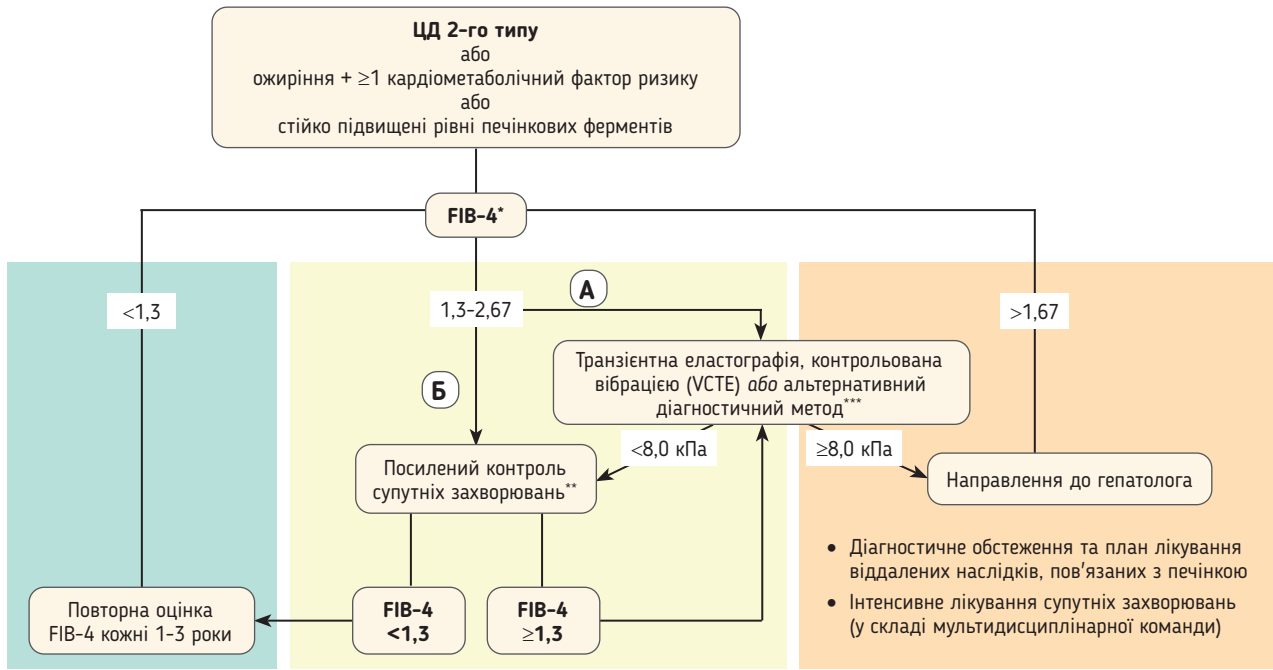


Рис. 2. Алгоритм неінвазивного оцінювання ризику прогресивного фіброзу печінки у хворих на МАСХП [6]

Примітки. * Порогові значення FIB-4 дійсні для віку ≤ 65 років (для віку > 65 років: нижня межа FIB-4 становить 2,0).
** Наприклад, утрчання в спосіб життя, лікування супутніх захворювань (як-от GLP1RA), бариатричні процедури.
*** Наприклад, магнітно-резонансна еластографія, еластографія зсувної хвилі, тест для оцінювання генералізованого фіброзу печінки.
А та Б – варіанти залежно від медичного анамнезу, клінічного контексту й місцевих ресурсів.

FIB-4 нижче 1,45; цей ризик стає високою ймовірністю за умови перевищення значення 3,25. У проміжних випадках, коли показники FIB-4 коливаються в межах 1,45-3,25, ризик наявності ЦП вважають сумнівним.

Значення FIB-4 >3,25 також розглядають як фактор, асоційований з високою ймовірністю розвитку ГЦК в осіб з МАСХП. Перелік факторів, що зумовлюють високий ризик розвитку ГЦК у пацієнтів з МАСХП, доповнюють наявність і тривалий перебіг ЦД 2-го типу, коморбідне ожиріння або одночасна наявність обидвох захворювань, похилий вік, одночасне вживання алкоголю та/або куріння, висока жорсткість печінки (>10 кПа) та зростання цього показника з плином часу [6].

Олена Бака акцентувала, що СХП слід запідозрити не тільки в осіб з надмірною вагою й ожирінням, а також в осіб з недостатнім ІМТ, адже представники Американської гастроентерологічної асоціації (AGA) підкреслюють високу ймовірність розвитку МАСХП у худих людей. Представники AGA сформулювали 15 практичних рекомендацій щодо діагностики, стратифікації ризику та лікування МАСХП у худих людей [7]. У цій настанові експерти AGA наголошують, що 7-20% осіб з МАСХП мають худорлявий габітус, і перелічують фактори ризику, які спричиняють виникнення первинного або вторинного стеатозу печінки:

- харчові звички з високим умістом фруктози або жиру в раціоні;
- зміни розподілу жирової тканини в тілі з виникненням вісцерального ожиріння;
- зміни складу тіла на тлі, наприклад, ліподистрофії у ВІЛ-інфікованих і не ВІЛ-інфікованих осіб;
- прийом певних ліків (метотрексат, аміодарон, тамоксифен, кортикостероїди);
- **рідкісні вроджені аномалії** (дефіцит лізосомальної кислотної ліпази, сімейна гіпо- й абеталіпопротеїнемія);
- вірусна інфекція (вірус гепатиту С, 3-й генотип);
- фактори, асоційовані з харчуванням і станом шлунково-кишкового тракту (повне парентеральне харчування) або наявної ендокринної патології (гіпотиреоз);
- вплив токсинів (вінілхлорид) [7].

ПЕРШИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Олена Бака представила першу історію хвороби заходу Case challenge: пацієнт Х., 1967 р. н., у якого у 2019 р. у ході комплексного обстеження з ультразвуковим дослідженням (УЗД), еластометрією та стеатометрією печінки виявлено гепатомегалію й жировий гепатоз (F1-F2 за шкалою METAVIR), незважаючи на абсолютно незмінені

показники ІМТ (24,8 кг/м²). Згідно з рекомендаціями, які діяли на той час, проведено необхідне обстеження та встановлено діагноз неалкогольного стеатогепатиту з помірною активністю (АЛТ >2,5 норм) і мінімальним холестатичним синдромом (γ-глутамілтранспептидаза – ГГТП >1,3 норм). На тлі рекомендованої нефармакологічної (корекція дієти, збільшення фізичної активності) та фармакологічної терапії (Гептрал® 1000 мг на добу внутрішньовенно крапельно протягом 14 днів з подальшим пероральним прийомом 500 мг 2 рази на добу протягом 2 місяців) відзначили нівелювання цитолітичного та холестатичного синдромів. Протягом наступних 2 років пацієнт почувався задовільно, але під час звернення в клініку з приводу іншої патології у 2024 р. знову відзначили активацію цитолізу (АЛТ >1,6 норм) і холестазу (ГГТП >1,15 норм) з одночасним зростанням рівня глікемії натще (7,72 ммоль/л), незмінним значенням HbA1c та вираженими дисліпідемічними змінами: зростання ТГ до 2,0 ммоль/л за норми 0,7-1,7 ммоль/л, зменшення ХС ЛПВЩ до 0,61 ммоль/л за норми 0,78-1,55 ммоль/л на тлі дещо зменшеного рівня загального ХС (2,0 ммоль/л за норми до 5,2 ммоль/л) і нормативних значень коефіцієнту атерогенності (2,28).

Розбір клінічного випадку продовжила **Любов Соколова**, яка навела результати консультації ендокринолога (вересень 2024 р.) із приводу виявленої гіперглікемії. Вона підкреслила, що проведені додаткові обстеження дали змогу встановити проміжну гіперглікемію, переддіабет з порушенням толерантності до вуглеводів, синдром інсулінорезистентності (індекс НОМА – 15,43 за норми до 2,6) та наявність автоімунного тиреоїдиту з еутиреозом (тиреотропний гормон – норма, антитіла до тиреопероксидази збільшені у 2,7 рази, антитіла до тиреоглобуліну збільшені у 117,5 рази). Виявлене збільшення вмісту автоантитіл стало підґрунтям для пошуку прихованої автоімунної патології: проведено ANA Screen, але він дав негативні результати, антинуклеарні антитіла не виявлено, як і антитіла класу G до сахароміцетів (ASCA-G), антимітохондріальні (AMA-M2) антитіла й антитіла до печінки, нирок (LKM-1).

Спікерка підкреслила, що в цьому випадку провідним фактором ризику дисглікемії є саме МАСХП, тоді як зміни вуглеводного обміну є вторинними, що дають змогу прогнозувати виникнення ЦД 2-го типу за умови погіршення функціонального





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



ПРЕПАРАТ РОКУ
в конкурсі "Панацея"****



відновлює структуру та функції печінки*^{2,5}



забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист*^{4,7}



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



Рекстраційні посвідчення МОЗ України: № UA/6993/01/02 дієчної безстроково; № UA/6993/02/02 дієчної безстроково.

Склад: 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізовані містять 500 мг адеметионіну 1,4-бутансульфонату, що відповідає 500 мг катіону адеметионіну. **Фармакологічна група:** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та їх похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма:** Таблетки кишковорозчинні. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції. **Показання:** Внутрішньочечінковий холестаз у дорослих, у тому числі у хворих на хронічний гепатит різної етіології та цироз печінки; внутрішньочечінковий холестаз у вагітних. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Гепатичні дисфункції, що впливають на метаболічний цикл та/або спричиняють гемоцистинурию та/або перерозподіленню (наприклад недостатність цистин-бета-синтети, дефіцит метаболізму вітаміну B12). Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлення про розвиток серцеотривого синдрому у пацієнтів, який застосовував адеметионін на тлі прийому клопидогрелу. Слід з обережністю застосовувати адеметионін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI), трицичлікими антидепресантами (такими як клопидогрел), препаратами та рослинними засобами, що містять триптофан. **Особливості застосування:** Слід контролювати рівні аміаку у пацієнтів з печінковою або циротичною стадією гепатомієліти, які застосовують таблетки адеметионіну. Особливою недостатністю вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліатів) може спричинити зменшення концентрації адеметионіну, пацієнт з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вартість або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші хвороби або спосіб харчування, такі як вживання антидепресантів з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є судинна патологія або думки, або які проявляють значний ступінь судинної хвороби, мають підвищений ризик катаракти або спорою судини, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметионін впливає на імунологічний аналіз гемоцистину, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемоцистину у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметионін. У зв'язі з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати неімунологічні методи визначення рівня гемоцистину у плазмі крові. Ниркова недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметионіну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметионін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у здорових дорослих та пацієнтів з хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не вивчено відповідності у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у мишей, яких лікували адеметионіном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметионін слід застосовувати лише у разі нагальної потреби у перших двох триместрах вагітності, а у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату з подальшим застосуванням препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Дозу дозу таблеток можна розподіляти на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Періодично (екскреція): 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. Внутрішньочечінковий або внутрішньочечінковий холестаз: рекомендована доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу впродовж двох тижнів. Значна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Поступова терапія. Застосовувати перорально (екскреція): 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримувальна доза повинна визначитися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявності в об'єкті дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покриті спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в шлунку, завдяки чому адеметионін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід вживати білястра безпосередньо перед прийомом. Якщо таблетки мають інший колір, крім як від білого до жовтого (через порушення цілісності аномальної оболонки), рекомендовано утримуватися від їх застосування. Для внутрішньочечінкового або внутрішньочечінкового застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається, безпосередньо перед застосуванням. Для внутрішньочечінкового введення необхідна доза адеметионіну потрібно доїти розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити інфузію повільно впродовж 1-2 годин. Не використовувати частину розчину потрібно викинути. Адеметионін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іони кальцію. Якщо ліофілізований порошок має інший колір, крім як від білого до жовтого (через наявність тріщин і флоків) або через вплив підвищеної температури, необхідно утримуватися від його застосування. Діти. Безпека та ефективність застосування адеметионіну дітям не встановлені. Побічні реакції. Найчастіше під час лікування адеметионіном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у животі, астенія, тривожність, безсоння, сарбін. Інші побічні реакції дані у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. Категорія відроду. За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишковорозчинні по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкції по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджується на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** **Література** Зональний вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.

*мається на увазі зникнення рівня біомаркерів показників печінки та гепатогенної втоми, як одного з симптомів ВПХ, з 7-го дня терапії. **гепатогенна втома як один з симптомів ВПХ та ХЗП. ***переможцю конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея-2024». Решиш доступу: <https://panacea.lia/panacea-2024> (дата звернення: 28.03.2025). ****мається на увазі, що Гептрал® отримав нагороду "Препарат року серед рецептурних препаратів" конкурсу "Панацея" 2024 <https://panacea.lia/news/panacea-2024-post-release> (доступ 12.12.2024).

АЛП — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; БІХ — внутрішньочечінковий холестаз; ХЗП — хронічне захворювання печінки

Gastroenterol 1990; 99:211-215. 3. Noureddin, Mazen & Sander-Struckmeier, Sunjie & Mato, José. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. World Journal of Hepatology. 12, 46-63. 10.4254/wjh.v12.i2.46. 4. "Роківна целюшка" і адеметионін / Н. Б. Губерський, П. Г. Фоміно, О. А. Голубова, Г. М. Лукашук, Н. В. Бєлєва, А. Н. Амбіаєва // Сучасна гастроентерологія. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Mantello, G., Piccinino, F., Surrenti, C. et al. Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intravenous and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. Drug Invest 4 (Suppl 4), 90-100 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF03258369>. 6. Swain M., Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // Wiley Online Library. - 2018. <https://doi.org/10.1111/wlv.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (HEPTRAL®).

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

UKR2329265-3

стану печінки та прогресування МАСХП. Пацієнту було призначено метформін.

У продовження цього клінічного кейсу гастроентеролог **Олена Бака** зазначила, що контрольні аналізи, проведені в листопаді 2024 р., знову зафіксували підвищення АЛТ (106,7 Од/л за норми до 41,0 Од/л), АСТ (56,60 мкмоль/л за норми до 37,0 Од/л), ГГТП (65,2 Од/л за норми до 10,0-61,0 Од/л) і порушення вуглеводного обміну (глюкоза – 6,29 ммоль/л, HbA1c – 6,09% за норми 4,8-5,8%). Виявлені цитолітичний і легкий холестатичний синдроми не були пов'язані з інфікуванням вірусними гепатитами В та С (маркери вірусних гепатитів негативні). Значення FIB-4, розраховане для пацієнта, становило 6,91, що значно перевищувало порогову межу, відзначену в рекомендаціях EASL/EASD/EASO (2,67), та стало підґрунтям для скерування хворого до гепатолога з метою проведення діагностичного обстеження й визначення плану лікування. Під час проведення УЗД органів черевної порожнини виявлено ультразвукові ознаки стеатозу та дифузних змін печінки, гепатомегалії, хронічного холециститу, гіпотонії жовчного міхура, хронічного панкреатиту, ліпоматозу підшлункової залози. Додатково виконано стеатометрію й еластографію печінки, отримано висновок на користь тяжкого стеатозу (S3) та легкого фіброзу печінки (F1 за шкалою METAVIR).

Любов Соколова, ґрунтуючись на даних консультації ендокринолога, підтвердила діагноз переддіабету й аутоімунного тиреоїдиту у фазі еутиреозу; але через 2,6-разове підвищення АЛТ прийом метформіну було скасовано та призначено дапагліфлозин (10 мг).

Провідна експертка в ендокринології підтвердила можливість призначення дапагліфлозину в цьому випадку, але зауважила, що препарат наразі відсутній у рекомендаціях EASL/EASD/EASO з лікування МАСГ і як представник групи інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ-2) здатний провокувати розвиток баланопоститу, інфекцій сечовивідних шляхів.

Відповідно до сучасних поглядів на патофізіологічні механізми розвитку МАСГ підходи до корекції цієї патології передбачають не тільки корекцію стеатозу печінки, але й захист серцево-судинної системи (рис. 3).

Оновлені погляди на лікування хворих на ЦД 2-го типу, представлені експертами Американської діабетологічної асоціації (ADA) цього року, наполягають на проведенні безперервного моніторингу глікемії в осіб із ЦД 2-го типу, включно з пацієнтами, які не отримують інсулін. Дослідження демонструють, що використання безперервного моніторингу глікемії здатне допомогти знизити ризик розвитку серйозних ускладнень, включно з діабетичним кетоацидозом, епізодами гіпоглікемії, а також госпіталізацією з приводу гіпоглікемії та гіперглікемії [2].

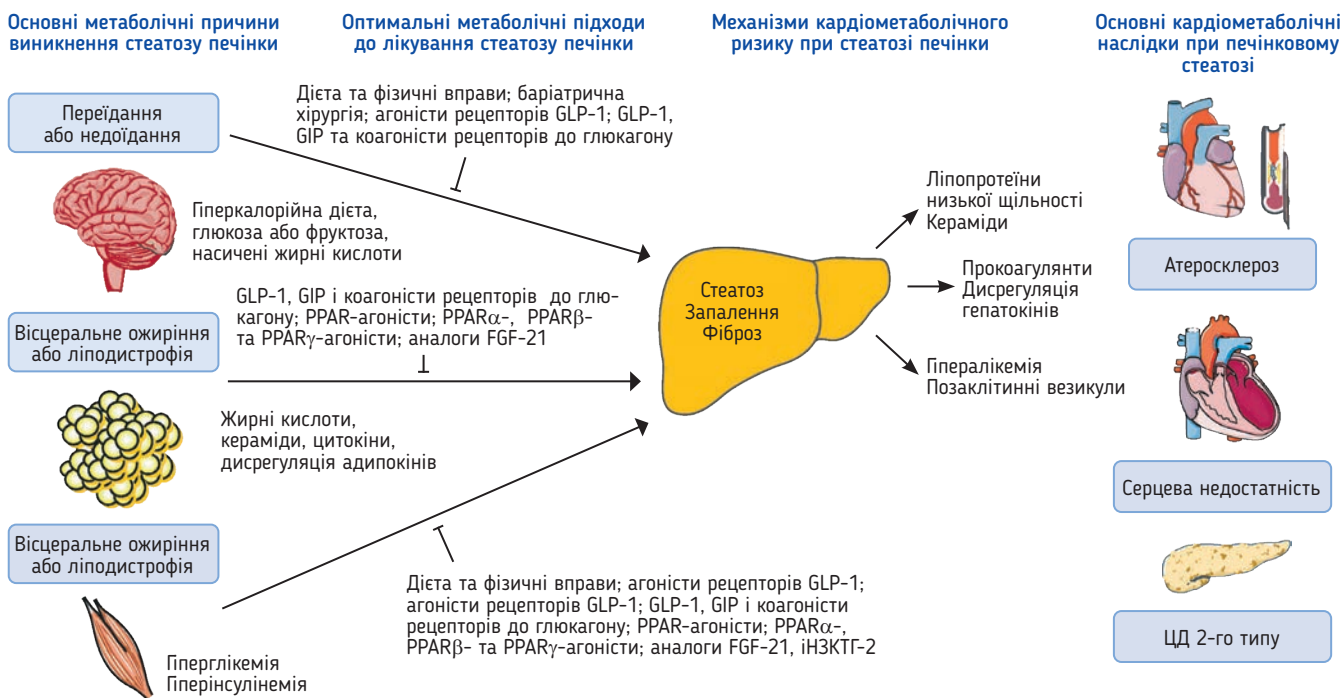


Рис. 3. Основні метаболічні причини, наслідки та підходи до лікування МАСХП [7]

Примітки. FGF-21 – фактор росту фібробластів-21; GIP – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид; GLP – глюкагоноподібний пептид; PPAR – рецептор, що активується проліфератором пероксисом.

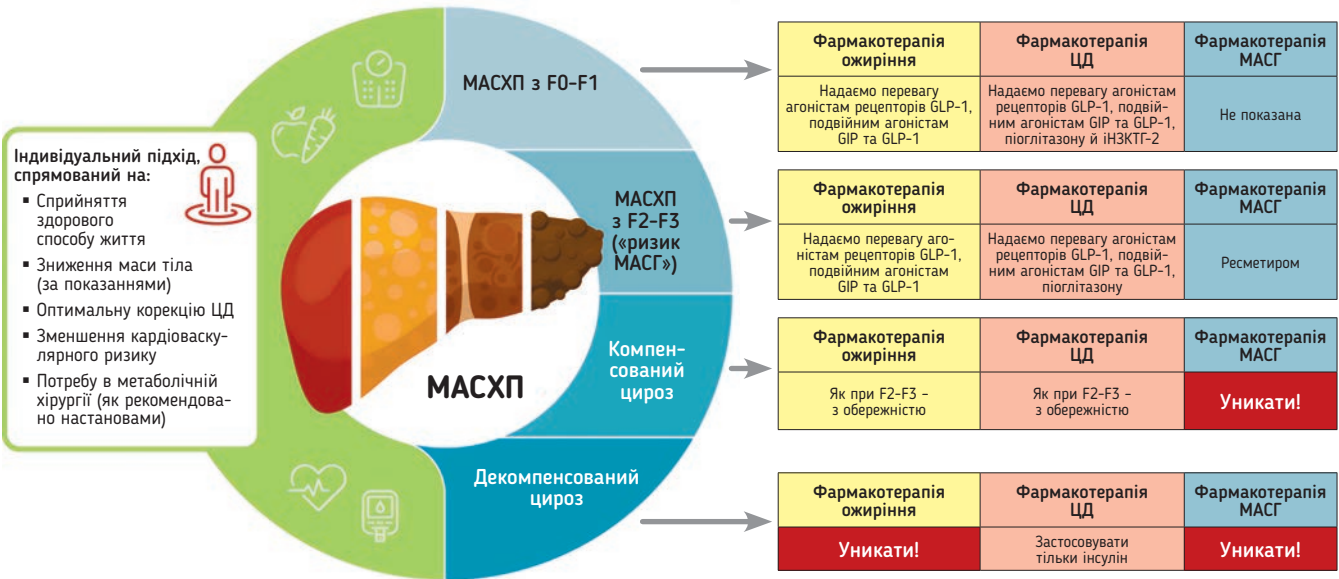


Рис. 4. Алгоритм лікування МАСХП згідно з рекомендаціями ADA (2025) [2]

В оновленій настанові наводяться такі підходи до лікування МАСХП (рис. 4).

В оновлених рекомендаціях ADA з лікування ЦД у хворих на МАСХП (2025) з'явилося нове положення: «Якщо потрібне додаткове зниження серцево-судинного та ниркового ризиків, лікування інших метаболічно-асоційованих супутніх захворювань та/або зниження глікемії, слід додати препарати з потенційними перевагами щодо зниження ризику МАСХП або МАСГ» [2]. До таких препаратів експерти ADA відносять агоністи рецепторів GLP-1, подвійні агоністи GIP і GLP-1, піоглітазон, комбінацію агоніста рецепторів GLP-1 з піоглітазоном [2]. Зазначена рекомендація була зроблена з огляду на сприятливий метаболічний вплив перелічених ліків на стан печінки у хворих на МАСХП/МАСГ. Представники ADA підкреслюють, що лікування треба проводити з урахуванням маси тіла пацієнта: за потреби зниження маси тіла призначати ліраглутид і семаглутид, за потреби збільшення ІМТ рекомендувати піоглітазон і ланіфібранор, у пацієнтів зі збереженою вагою застосовувати ресметиром [2].

Зважаючи на перелічені рекомендації, пацієнт Х. отримав більше користі від призначення піоглітазону через його здатність запобігати прогресуванню інсулінорезистентності внаслідок зменшення ліпотоксичності, хронічного неспецифічного запалення, зниження ризику розвитку атерогенної дисліпідемії. На підставі наведених даних пацієнту Х. було скасовано дапагліфлозин і призначено піоглітазон (30 мг на добу перорально), рекомендовано корекцію функціонального стану печінки.

На жаль, іноді пацієнти мають низький рівень прихильності до призначеної терапії. Як зазначила **Олена Бака**, пацієнт відмовлявся від прийому гастроентерологічних препаратів, але регулярно навідувався в лабораторію для контролю рівнів печінкових проб. Зокрема, протягом січня-лютого 2025 р. було зафіксовано такі патологічні зміни: зберігалася активність цитолітичного синдрому (січень: АЛТ – 104,40 Од/л, АСТ – 49,5 Од/л; лютий: АЛТ – 96,30 Од/л, АСТ – 50,8 Од/л) на тлі нормалізації рівня ГГТП, покращення значень HbA1c (5,91%) і збереження високої сироваткової концентрації інсуліну (56,5 мкМО/мл за норми 2,2-25,0 мкМО/мл), підвищення індексу НОМА (18,13 за норми 1,0-2,6).

Естафету розгляду клінічного випадку підхопила кардіолог **Лариса Міщенко**, яка звернула увагу на зміни в клінічному аналізі крові (еритроцитоз – $5,65 \times 10^{12}/л$ за норми $4,0-5,5 \times 10^{12}/л$), гіпергемоглобінемія – 176 г/л за норми 130-160 г/л), а також підкреслила деякі особливості в ліпідогамі. Зберігалася зростання ТГ до 2,26 ммоль/л (за норми 0,7-1,7 ммоль/л), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) до 1,08 ммоль/л (за норми 0,26-1,04 ммоль/л), зменшення ХС ЛПВЩ до 0,61 ммоль/л (за норми 0,78-1,55 ммоль/л) на тлі досить невеликого вмісту загального ХС – 2,2 ммоль/л. Додаткове обстеження, проведене з цього приводу, виявило зниження рівня Апо-В до 0,50 г/л (за норми 0,55-1,30 г/л) і ліпопротеїну-а <2 мг/дл (за норми 5,6-33,8 мг/дл) на тлі незміненої концентрації Апо-А1 (1,0 г/л). На підставі отриманих даних у пацієнта запідозрено сімейну гіпобеталіпопротеїнемію або абеталіпо-

протеїнемію, оскільки наведені результати відповідають критеріям діагностики зазначених патологій [12]. Відповідно до сучасних уявлень гетерозиготи та гомозиготи з низьким, але визначальним рівнем ХС ЛПНЩ не потребують спеціального лікування, тоді як гомозиготам за відсутності ЛПНЩ (як при абеталіпопротеїнемії) призначають вітамін Е, високожирову дієту та жиророзчинні вітаміни [12]. Прогноз для пацієнтів із сімейною гіпобеталіпопротеїнемією й абеталіпопротеїнемією є змінним, але рання діагностика та суворе дотримання лікування здатні затримати прогресування хвороби [12].

Спікерка процитувала декілька положень з рекомендацій АГА щодо лікування МАСХП у худих осіб, де допускається призначення високих доз вітаміну Е (100-300 мг/кг/добу) худорлявим пацієнтам з НАСГ, підтвердженим за допомогою біопсії, але без супутнього ЦД 2-го типу чи ЦП. У зазначених рекомендаціях також схвалюється застосування піоглітазону (30 мг на добу перорально) з метою покращення функціонального стану печінки та нормалізації рівня глікемії [7]. Лариса Міщенко підкреслила необхідність нормалізації роботи гепатоцитів для покращення ліпідного та вуглеводного обмінів.

Погане самопочуття та прояв гепатогенної втоми, що є одним із симптомів внутрішньопечінкового холестазу, нарешті привели пацієнта на консультацію до гастроентеролога. Як зазначила **Олена Бака**, з метою відновлення функціональної здатності гепатоцитів хворому було призначено оригінальний препарат адеметіоніну (S-adenosyl-L-methionine – SAME), відомий під торговою назвою Гептрал® (Abbott, США). Доведено, що Гептрал® притаманний

антиоксидантний ефект завдяки його здатності брати участь у синтезі глутатіону [1, 3, 8, 9, 13, 14]. Препарат відновлює структуру та функцію гепатоцитів завдяки посиленню синтезу фосфатидилхоліну [1, 3, 8, 9, 13, 14]; покращує ліпідний обмін унаслідок посилення елімінації ТГ та ХС ЛПДНЩ, знижуючи кількість жиру в печінці, та поліпшує регуляцію печінкового глюконеогенезу через опосередкований вплив на фарнезоїдний рецептор X (FRX) [1, 8, 9, 13]. На тлі тривалого прийому Гептрал® зменшується фіброзування [3] завдяки інгібуванню синтезу колагену. Адеметіонін має протизапальний та імуномодулювальний ефекти завдяки балансу про- та протизапальних цитокінів [1, 3, 9, 13].

Клінічна ефективність препарату Гептрал® оцінювалася в різноманітних дослідженнях. В одному з них хворих на МАСХП (n=62) рандомізували для 8-тижневого перорального прийому Гептрал® (адеметіонін; n=31) або вітаміну Е (n=31) [4] (в оригінальному тексті згаданого дослідження використовується термін «неалкогольна жирова хвороба печінки» (НАЖХП). – Прим. ред.). Пацієнтам основної групи призначали адеметіонін у дозі 500 мг 2 рази на добу, хворі контрольної групи отримували вітамін Е 200 мг 3 рази на добу. Терапія препаратом Гептрал® (SAME) сприяла вірогідному зниженню трансаміназ (рис. 5), нормалізації ліпідного профілю порівняно з групою контролю.

Згідно з інструкцією при призначенні Гептрал® (SAME) слід дотримуватися послідовної покрокової схеми, яка передбачає 2-тижневу інтенсивну терапію із застосуванням парентеральної форми препарату (1-2 флакони вводять щоденно внутрішньом'язово або внутрішньовенно крапельно) з наступним переходом на пероральний прийом

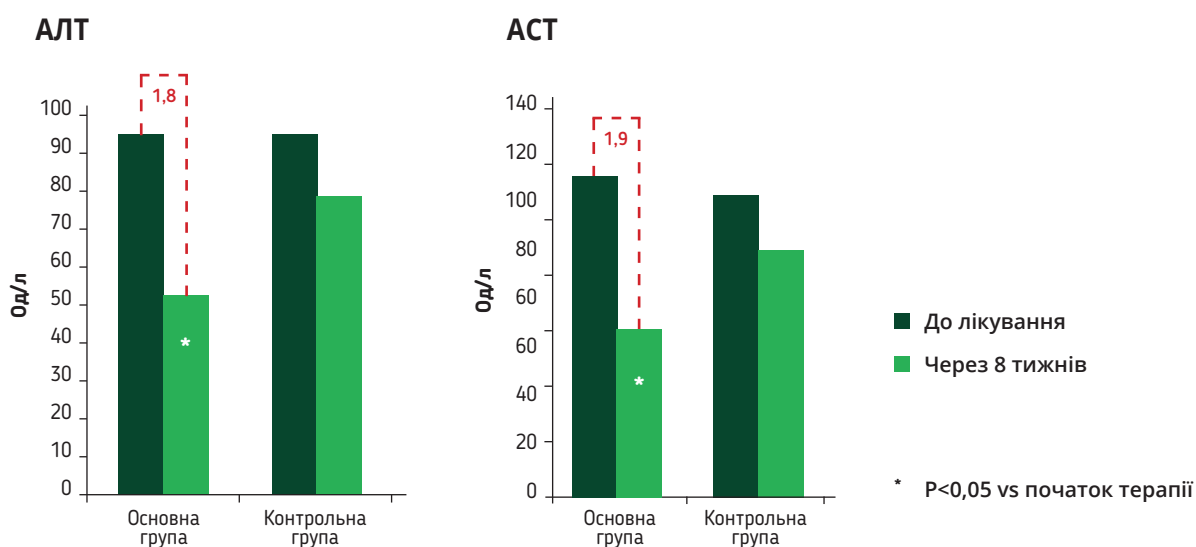


Рис. 5. Нівелювання цитолізу на тлі лікування препаратом Гептрал® [4]

протягом 2 місяців (2-3 таблетки по 500 мг на добу) [14]. Передбачається також використання безін'єкційної схеми, коли прийом Гептрал® (SAME) розпочинають із 3 таблеток на добу з метою швидкого зменшення дефіциту ендogenous SAME, для чого потрібно щонайменше 2 тижні, а далі застосовують підтримувальну дозу 1000 мг на добу (2 таблетки) протягом наступних 2 місяців [14]. На тлі застосування Гептрал® (SAME) вже на 7-му добу лікування зменшується активність маркерів цитолітичного та внутрішньопечінкового холестатичного синдромів і нівелюється гепатогенна втома [5]. Тривале застосування Гептрал® (SAME) дає змогу покращити ліпідний профіль пацієнта й УЗД-картину, зберегти досягнутий терапевтичний ефект до 3 місяців після скасування препарату [15-17].

Також рекомендовано дообстеження з визначенням рівнів вітамінів Е, А та К, коагулограму та проведення молекулярно-генетичного тестування на наявність гена АРОВ.

ДРУГИЙ КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



Іншого пацієнта представила кардіолог **Лариса Міщенко**; головним героєм її розповіді став пацієнт К., 1983 р. н., який, на відміну від першого випадку, мав морбідне ожиріння: ІМТ становив 36,5 кг/м².

З анамнезу хвороби відомо, що перші зміни рівня ГГТП (145,10 Од/л) з гіперглікемією (10 ммоль/л) зафіксовано в липні 2023 р. Під час розширеного лабораторного обстеження виявлено надзвичайно високий рівень загального ХС (14,33 ммоль/л), гіперглікемію (12,44 ммоль/л) і збільшення вмісту загального білка (121,7 г/л за норми 65-85 г/л) на тлі незміненої концентрації сечовини, креатиніну, АЛТ, АСТ й альбуміну; дослідити значення інших біохімічних показників не вдалося через значний хільоз сироватки.

Спікерка зауважила, що в цього пацієнта слід одразу запідозрити дисліпідемію, зумовлену генетичними мутаціями (сімейна гіперхолестеринемія, абеталіпопротеїнемія та гіпобеталіпопротеїнемія, хвороба утримання хіломікронів, гіпертригліцеридемія). Найімовірнішою патологією в цьому випадку є гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія, котру діагностують на підставі високого базового рівня ХС ЛПНЩ (>10 ммоль/л) і наявності таких додаткових критеріїв, як ксантоми шкіри чи сухожилів до 10-річного віку та/або базове підвищення ХС ЛПНЩ [5]. Рекомендується також проводити генетичне тестування для підтвердження носійства біалельних патогенних / імовірно патогенних варіантів генів LDLR, APOB, PCSK9 або LDLRAP1 [5].

Високий рівень ХС ЛПНЩ (>10 ммоль/л) також є підґрунтям для виключення вторинного генезу його зростання та проведення диференційної діагностики з нефротичним синдромом, первинним біліарним ЦП, нелікованим гіпотиреозом, анорексією, прийомом певних медикаментів.

При повторному обстеженні спостерігали підвищення ГГТП (112,5 Од/л), гіперглікемію (16,67 ммоль/л) і зростання С-реактивного білка (87,7 мг/л за норми 50 мг/л), індексу НОМА (16,97) та HbA1c (9,46%) зі збереженням значного хільозу сироватки. Під час УЗД печінки також виявлено ознаки стеатозу, встановлено діагноз НАЖХП (який нині відповідає МАСХП), але він мав вторинний характер і розвинувся внаслідок первинного порушення ліпідного обміну. На тлі призначеного лікування (урсодезоксихолева кислота, Гептрал®, ацетилсаліцилова кислота, пантопразол, розувастатин 40 мг, езетиміб 10 мг, холестирамін) відзначили зниження рівнів ГГТП (99,3 Од/л), загального ХС (9,44 ммоль/л), С-реактивного білка (12,4 мг/л), але рівень ТГ залишався надзвичайно високим (14,5 ммоль/л), як і коефіцієнт атерогенності (9,49). Враховуючи зазначену динаміку, зробили висновок щодо можливої наявності в пацієнта сімейної комбінованої гіперліпідемії – спадкового метаболічного порушення, що характеризується підвищеними рівнями загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та зниженим рівнем ХС ЛПВЩ. Недостатня відповідь пацієнта на призначення гіполіпідемічних препаратів стала приводом для корекції терапії, яку провели згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2021) [11]. Зазначена настанова припускає призначення статинів пацієнтам з гіпертригліцеридемією, а за умови їх недостатньої ефективності – додавання фенофібрату й ω₃-поліненасичених жирних кислот [11].

Після консультації ендокринолога пацієнту було діагностовано інсулінозалежний ЦД 2-го типу середньої тяжкості в стані декомпенсації, з метою корекції якого було призначено інсулін, дапагліфлозін, α-ліпоеву кислоту, вітамін D. На думку гастроентеролога, основою ефективної корекції МАСХП у цьому випадку є нормалізація ліпідного обміну, а гематолог рекомендував гемоексфузії з метою компенсації явищ симптоматичного еритроцитозу. Отже, першим кроком на шляху розрішення явищ стеатозу печінки в пацієнта К. є нормалізація ліпідного й вуглеводного обмінів, чого можна досягти за допомогою комбінованої гіполіпідемічної та гіпоглікемічної терапії. Поки що призначення гепатопротекторів цьому пацієнту є недоцільним, оскільки покращення ліпідного й вуглеводного обмінів сприятиме зменшенню навантаження на печінку та забезпечить покращення функціонування

гепатоцитів, що має сприяти зменшенню явищ МАСХП. У наступному семінарі із серії Case challenge планується продовжити обговорення цього клінічного спостереження після отримання результатів контрольних біохімічних досліджень у ході динамічного спостереження.

Наведені клінічні випадки демонструють значущість корекції порушень ліпідного обміну

при МАСХП і важливість розуміння патогенезу їх виникнення, що зумовить застосування різних підходів до терапії.

Переглянути запис вебінару
Ви можете за посиланням,
перейшовши за QR-кодом.



Література

1. Altamirano-Barrera A., Barranco-Fragoso B., Méndez-Sánchez N. Management strategies for liver fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2017; 16 (1): 48-56.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 4. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes – 2025. *Diabetes Care*. 2025; 48 (1): S59-S85. doi: 10.2337/dc25-S004.
3. Anstee Q., et al. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J. Hepatology*. 2012; 57: 1097-1109.
4. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Динник О.Б. Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування. *Здоров'я України*. 2018; 15-16 (436-437): 60-62.
5. Boming L. Observation of efficacy of ademetionine for treating non-alcoholic fatty liver disease. *Chinese Hepatol*. 2011; 16 (4): 350-351.
6. Cuchel M., Raal F.J., Hegele R.A., et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur. Heart J*. 2023 Jul 1; 44 (25): 2277-2291. doi: 10.1093/eurheartj/ehad197.
7. European Association for the Study of the Liver; European Association for the Study of Diabetes; European Association for the Study of Obesity. EASL-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): executive summary. *Diabetologia*. 2024; 67 (11): 2375-2392. doi: 10.1007/s00125-024-06196-3.
8. Long M.T., Noureddin M., Lim J.K. AGA clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology*. 2022; 163 (3): 764-774.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2022.06.023.
9. Mao H., et al. Hepatoprotective effect of S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through farnesoid X receptor mechanism in rats. *J. Biomol. Res. Ther*. 2019; 8: 176. doi: 10.35248/2167-7956.19.8.176.
10. Mato J.M., Martinez-Chantar M.L., Shelly C.Lu. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann. Hepatol*. 2013; 12 (2): 183-189.
11. Stefan N., Yki-Järvinen H., Neuschwander-Tetri B.A. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: heterogeneous pathomechanisms and effectiveness of metabolism-based treatment. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025; 13 (2): 134-148. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00318-8.
12. Visseren F.L.J., Mach F., Smulders Y.M., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur. Heart J*. 2021; 42 (34): 3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
13. Welty F.K. Hypobetalipoproteinemia and abetalipoproteinemia: liver disease and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Lipidol*. 2020; 31: 49-55.
14. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®.
15. Барановський А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозилметионина (Гептрал®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010; 1: 3-10.
16. Подымова С.Д. Адеметионин: фармакологические эффекты и клиническое применение препарата. *РМЖ*. 2010; 13.
17. Харченко Н.В. Адеметионин в лечении внутрипеченочного холестаза в рутинной клинической практике в Украине: проспективное постмаркетинговое обсервационное исследование. *Современная гастроэнтерология*. 2013; 5: 60-69.

КІСТКОВИЙ МЕТАБОЛІЗМ У РАЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: ПОСІБНИК ДЛЯ ЛІКАРЯ-КЛІНІЦИСТА ЧАСТИНА 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Крихкість кісток дедалі частіше розглядають як ускладнення цукрового діабету (ЦД) 1-го та 2-го типів, але проведення клінічних досліджень із цього питання є складним через гетерогенність діабетичної остеопатії та відсутність докладних даних щодо стану кісток у цих пацієнтів. Водночас ризик переломів і асоційована з ними смертність у осіб із ЦД є підвищеними.

Оцінка стану скелета за наявності ЦД має певні обмеження: зокрема, визначення мінеральної щільності кісткової тканини та калькулятори ризику переломів недооцінюють асоційований з кістковою тканиною ризик у цих пацієнтів. Метаболічні чинники, що впливають на стан кісток, охоплюють гіперглікемію, гіперінсулінемію й ожиріння. Цим чинникам властиві численні, подекуди суперечливі впливи на стан клітин кісткової тканини, її структуру та судини. Крім того, певні чинники, пов'язані з діабетом, зокрема його тривалість, рівень глікемічного контролю, судинні ускладнення та приймання медикаментів, можуть безпосередньо впливати на втрату кісткової маси й ризик переломів. У зв'язку з цим при оцінюванні стану кісток у осіб із ЦД слід застосовувати підхід, орієнтований на діабет (рис. 1).

РИЗИК ПЕРЕЛОМІВ У РАЗІ ДІАБЕТУ

Метааналізи виявили підвищений ризик будь-яких переломів за наявності будь-якого типу ЦД порівняно з відсутністю діабету, причому найвищий ризик спостерігався при ЦД 1-го типу. У разі ЦД 1-го типу особливо високим є ризик переломів стегна (відносний ризик (ВР) 6,3-6,7), хоча також зростає ризик переломів хребта (ВР 1,5-2,9) та інших позахребетних переломів (ВР 3,3).

Дані щодо ЦД 2-го типу є суперечливими. Метааналізи вказують на підвищений ризик будь-яких переломів порівняно з відсутністю діабету (ВР 1,2), особливо переломів стегна (ВР 1,3-2,1). Проте результати окремих досліджень менш узгоджені: в деяких з них переломи стегна на тлі ЦД трапляються

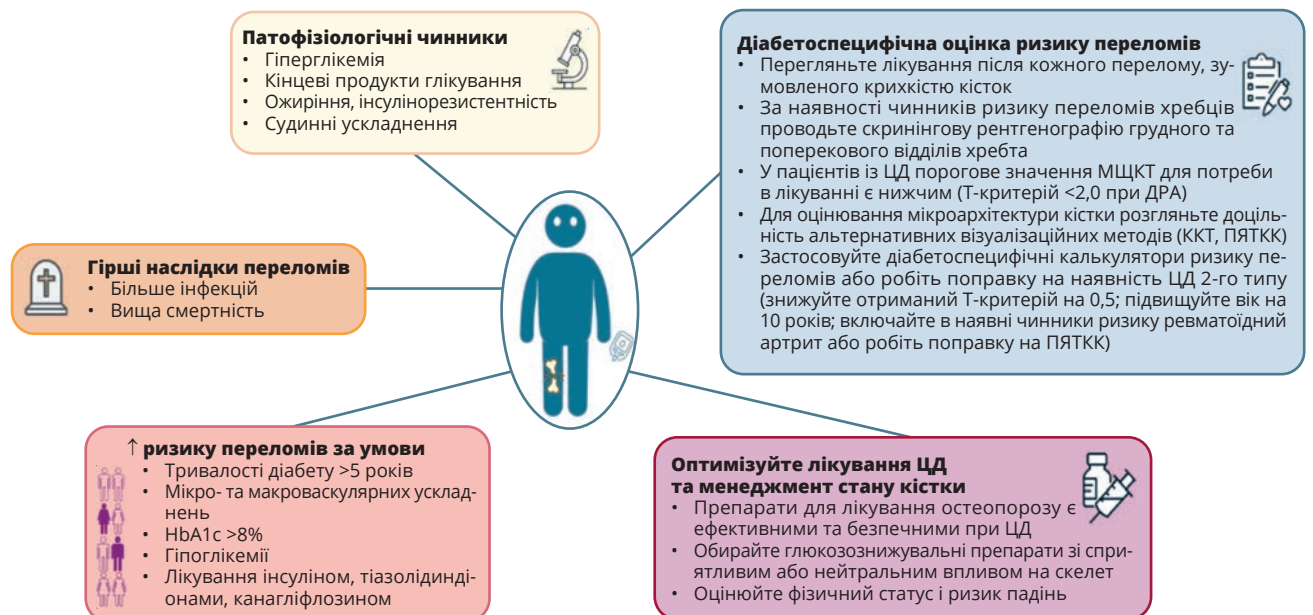


Рис. 1. Кістковий метаболізм у пацієнтів із ЦД: посібник лікаря-клініциста для розуміння взаємозв'язку між діабетом і станом кістки

Примітки. МЩКТ – мінеральна щільність кісткової тканини; ДРА – двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія; ККТ – кількісна комп'ютерна томографія; ПЯТКК – показник якості трабекулярної кісткової тканини.

частіше, а в інших – ні. Підвищений ризик може спостерігатися лише в певних груп пацієнтів із ЦД 2-го типу, зокрема тих, хто отримує інсулін, має коротку або значну (за різними даними) тривалість хвороби, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) <7% чи, навпаки, >9%.

Досліджень, які оцінюють переломи в інших локалізаціях, іще менше. Показано, що переломи ребер, плечової кістки та дистальних відділів ноги/гомілки частіше трапляються при ЦД 2-го типу, ніж за його відсутності. Водночас ризик перелому зап'ястя на тлі ЦД 2-го типу може не підвищуватися, всупереч результатам метааналізу, на які могло вплинути одне дослідження «випадок – контроль». Ризик переломів хребців на тлі ЦД 2-го типу також видається підвищеним, хоча деякі дослідження не виявили відмінностей порівняно з особами без діабету, особливо серед чоловіків.

У найновішому метааналізі F. Kogonani та співавт. (2019) ЦД 2-го типу асоціювався з підвищеним ризиком переломів хребців (відношення шансів (ВШ) 1,55; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,04-2,31). Своєю чергою, наявність перелому хребців асоціювалася з підвищеним ризиком позахребетних переломів і смертністю. Попри загальну значущу асоціацію між ЦД 2-го типу та підвищеним ризиком переломів хребців у цьому метааналізі, в 5 з 11 проаналізованих досліджень такої відмінності не спостерігалось. Ця невідповідність може бути зумовлена особливостями діагностики переломів хребців: відсутність системного рентгенологічного скринінгу могла призвести до недооцінювання ризику таких переломів у осіб без діабету та переоцінювання – в пацієнтів із ЦД. Крім того, з 5 проаналізованих популяційних когортних досліджень вибула значна кількість учасників, що могло призвести до недооцінювання частоти нових переломів хребців. Зважаючи на високу частоту недіагностованих переломів хребта та їхній несприятливий вплив на загальний стан здоров'я, в пацієнтів із ЦД 2-го типу доцільними є проведення рутинної рентгенографії хребта й активний контроль стану кісткової тканини.

Отже, ризик переломів за наявності ЦД, особливо 2-го типу, є неоднорідним і варіює залежно від локалізації ураження. Оскільки спеціальних проспективних досліджень, що оцінюють ризик переломів у осіб із ЦД, не проводилося, клінічна характеристика учасників є обмеженою, а методи виявлення переломів та їхня анатомічна локалізація визначаються основною метою дослідження. Наприклад, переломи стегна вивчалися найчастіше, оскільки їх відносно легко виявити за допомогою різних реєстрів і баз даних. Однак більшість переломів трапляється в периферичних ділянках

скелета й асоціюється з окремими чинниками ризику (наприклад, ожирінням і молодшим віком), що може бути значущим і для осіб із ЦД. Відповідно, для повного розуміння впливу діабету на ризик переломів потрібно забезпечити належний облік переломів у всіх анатомічних зонах у пацієнтів як із ЦД, так і без нього.

Крім того, клінічні характеристики, пов'язані з діабетом, впливають на ризик переломів, тому ключовим для розуміння впливу діабету на кісткову тканину є правильний вибір когорти дослідження. У дослідженні Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES) ЦД 2-го типу (медіана тривалості хвороби – 6,3 року, 17% пацієнтів отримували інсулінотерапію) не був пов'язаний з підвищеним ризиком переломів у будь-якій локалізації протягом медіани спостереження 13 років. Аналогічно у шведському когортному дослідженні, де 580 127 учасників із ЦД 2-го типу були зіставлені в співвідношенні 1:1 з контрольною популяцією, ЦД 2-го типу був пов'язаний лише з незначним підвищенням ризику будь-яких переломів (скореговане відношення ризиків (СВР) 1,07; 95% ДІ 1,05-1,08) і переломів стегна (СВР 1,11; 95% ДІ 1,09-1,14). Частка ризику, зумовлена наявністю ЦД 2-го типу, становила <0,1%. Істотне (>20%) підвищення ризику спостерігалось в пацієнтів із ЦД 2-го типу з низьким індексом маси тіла (<25 кг/м²), тривалістю діабету ≥15 років, інсулінотерапією та відсутністю фізичної активності. Загалом у цій когорті з відносно легкою формою діабету спостерігалось мінімальне загальне підвищення ризику переломів, що узгоджується з результатами DOES.

Ці результати підкреслюють неоднорідність даних щодо стану скелета та ризику переломів у разі ЦД 2-го типу, а також важливість докладної характеристики популяцій досліджень для коректної інтерпретації й узагальнення отриманих результатів.

СМЕРТНІСТЬ ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМІВ ЗА НАЯВНОСТІ ЦД

Важливим є те, що наслідки переломів у пацієнтів із ЦД є тяжчими, ніж у осіб без цієї хвороби. Дані щодо наслідків переломів виключно при ЦД 1-го типу обмежені, що зумовлено невеликою кількістю учасників із цим типом діабету та неможливістю виокремлення груп із ЦД різних типів, оскільки більшість досліджень аналізують усіх пацієнтів з діабетом сукупно.

У ретроспективному когортному дослідженні, що вивчало наслідки переломів протягом 30 днів після події, ЦД (3,1% – 1-го типу, 30,3% – 2-го типу) був пов'язаний з підвищеним ризиком смерті, септицемії, тяжких ранових інфекцій та інфекцій

сечовивідних шляхів. Серед пацієнтів із ЦД підвищені показники смертності асоціювалися з підвищеним рівнем глюкози (ВШ 1,61) та наявністю ЦД 1-го типу (ВШ 1,93).

У загальній популяції смертність після перелому стегна й так є високою, але за наявності ЦД 2-го типу цей показник іще більше зростає, що підтверджується більшістю досліджень. Дані щодо смертності після переломів у відмінних від стегна ділянках є обмеженими. Два дослідження виявили підвищення смертності в пацієнтів із ЦД 2-го типу після переломів у будь-якій зоні скелета.

У дослідженні DOES ризик смерті після будь-якого перелому на тлі ЦД 2-го типу був підвищеним (BP 2,62) протягом 13 років. Поєднання перелому та ЦД 2-го типу підвищувало смертність більше, ніж сума цих чинників ризику, взятих окремо, причому основним чинником підвищеного ризику була саме смертність, пов'язана з переломами, а не з діабетом. Серед осіб із ЦД 2-го типу смертність була підвищеною навіть після переломів, які не стосувалися стегна чи хребта (BP 2,42), що має велике клінічне значення, оскільки >50% усіх переломів трапляється не в стегні та хребті. Більша тривалість ЦД 2-го типу (>5 років) була пов'язана з підвищеним ризиком смерті (BP 2,55-2,96 залежно від локалізації перелому), а використання інсуліну асоціювалося зі статистично недостовірним підвищенням ризику смерті, що, ймовірно, пояснюється невеликою кількістю учасників у цій групі.

МЕХАНІЗМИ ПІДВИЩЕННЯ СМЕРТНОСТІ ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМІВ У РАЗІ ЦД

Механізми, що зумовлюють підвищення смертності після переломів у осіб із ЦД, залишаються нез'ясованими. У загальній популяції зумовлені крихкістю кісток переломи в будь-якій локалізації також асоціюються зі значним ризиком смерті, причому цей ризик залежить від місця перелому та наявності супутніх захворювань.

Оскільки ЦД 2-го типу являє собою хронічне запальне захворювання, котре супроводжується численними ускладненнями з боку органів-мішеней і зниженням функціонального статусу, погіршення стану пацієнта після перелому, особливо за умови поганого попереднього стану (наприклад, наявності судинних ускладнень або високого рівня глюкози), може спричиняти передчасну смерть.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ПОВ'ЯЗАНІ З КРИХКІСТЮ КІСТОК У РАЗІ ДІАБЕТУ

Епідеміологічні дослідження дали змогу виявити клінічні характеристики діабету, що асоціюються з підвищеним ризиком переломів (рис. 2). Однак дотепер не було проведено жодних проспективних досліджень, головною метою яких було би визначення предикторів переломів, пов'язаних

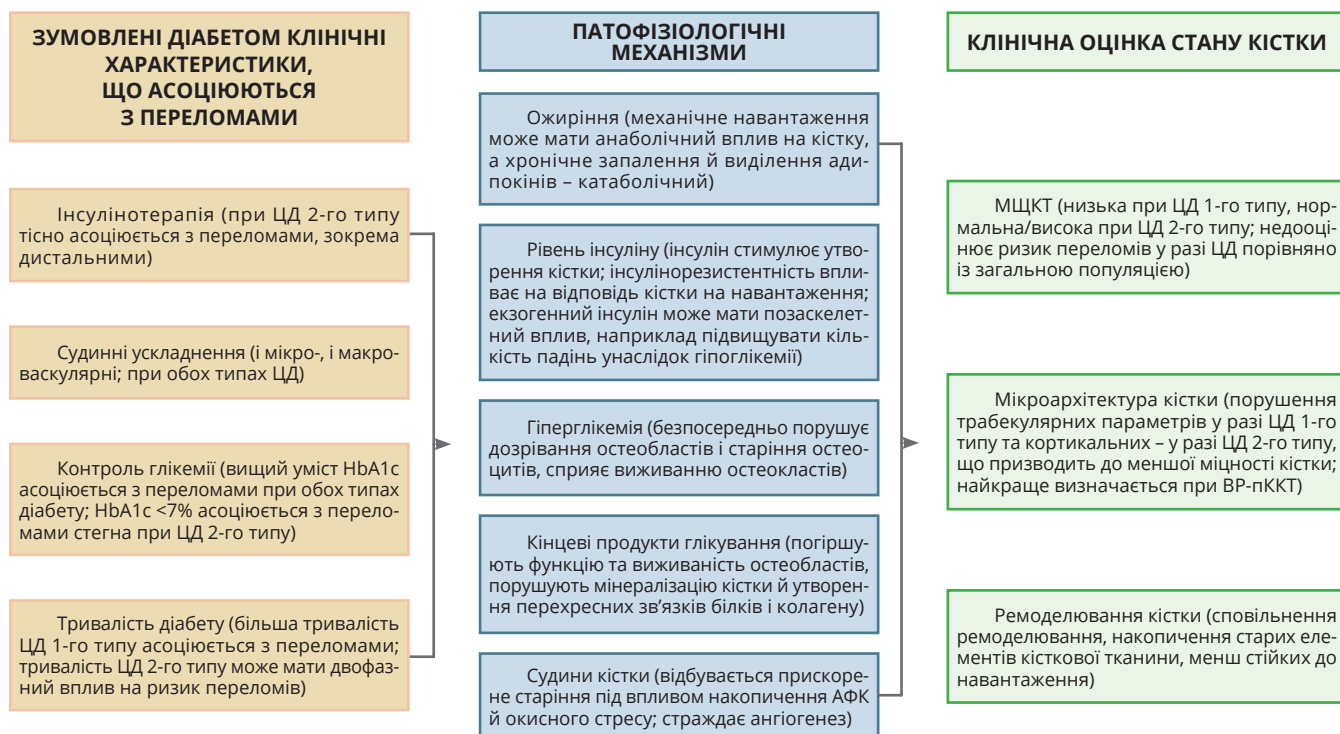


Рис. 2. Узагальнення клінічних особливостей і патофізіології крихкості кісток у разі ЦД

Примітки. АФК – активні форми кисню; ВР-пККТ – високороздільна периферична кількісна комп'ютерна томографія.

із ЦД. Через це незалежний внесок багатьох взаємопов'язаних чинників залишається складним для оцінювання.

При ЦД 1-го типу підвищений ризик переломів асоціюється з мікросудинними ускладненнями, підвищеним рівнем HbA1c та значною тривалістю хвороби. Крім того, з підвищеним ризиком переломів також пов'язана наявність серцево-судинних захворювань, особливо в літніх людей із тривалим перебігом ЦД 1-го типу.

При ЦД 2-го типу на ризик переломів також впливають тривалість хвороби, підвищений рівень HbA1c та мікросудинні ускладнення, однак результати досліджень щодо рівня глюкози є суперечливими. Виявлено, що підвищений ризик переломів стегнової кістки спостерігається також у людей з низьким рівнем глюкози (HbA1c <6,5-7%). Можливим поясненням цього J-подібного зв'язку між рівнем глюкози та ризиком переломів є те, що симптоматична гіпоглікемія зумовлює падіння. Зокрема, стабільна асоціація інсулінотерапії з підвищеним ризиком переломів може бути пов'язана з гіпоглікемією.

Значним обмеженням у розумінні пов'язаних із ЦД чинників, які підвищують ризик переломів, є часта наявність кількох таких чинників у однієї людини, що складно врахувати в неперспективних клінічних дослідженнях. Наприклад, у пацієнтів із ЦД 2-го типу та вищими рівнями глюкози частіше відзначаються судинні ускладнення й потреба в інсулінотерапії, а судинні ускладнення (нейропатія, ретинопатія) можуть бути пов'язані з падіннями. Дослідження, в яких кінцевою точкою виступають переломи, зазвичай не передбачають ґрунтовної метаболічної характеристики учасників, що обмежує можливість вивчення впливу окремих метаболічних чинників на ризик перелому.

Додатковий аналіз результатів дослідження FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) виявив незалежні асоціації між будь-яким переломом і наявністю макросудинного захворювання та рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності в чоловіків, між будь-яким переломом і наявністю нейропатії в жінок і між будь-яким переломом та інсулінотерапією в обох групах

за статтю. Хоча при проведенні однофакторного аналізу тривалість діабету та рівень HbA1c були пов'язані з переломами, цей зв'язок утратив значущість у ході багатофакторного аналізу. Це свідчить про те, що тривалість діабету та рівень HbA1c можуть бути лише свідченням складнішого перебігу ЦД 2-го типу. Поділ на проксимальні (переломи стегна/хребців і ділянок ліктьового й колінного суглобів) і дистальні переломи виявив, що дистальні переломи асоціювалися з мікросудинними захворюваннями й інсулінотерапією, а проксимальні переважно були пов'язані з віком. Загалом результати цього дослідження підкреслили кілька важливих аспектів. По-перше, зв'язок переломів із судинними захворюваннями (незалежний від тривалості діабету чи рівня глюкози) свідчить про те, що крихкість кісток спричиняють прискорене старіння та накопичення кінцевих продуктів глікування (аналогічно до їхнього впливу на судини), а не сама кумулятивна гіперглікемія. По-друге, стабільна асоціація інсулінотерапії з переломами, навіть після корегування за низкою чинників, указує на те, що головну роль у цьому зв'язку відіграє сам інсулін, а не складний перебіг ЦД 2-го типу. Оскільки інсулін є остеонаболічним, а його дефіцит у разі ЦД 1-го типу впливає на пікову кісткову масу, несприятливий вплив інсулінотерапії може бути пов'язаний з гіпоглікемією та падіннями. По-третє, відмінності в чинниках ризику для проксимальних і дистальних переломів свідчать про те, що діабет вираженіше впливає на дистальні переломи, ймовірно, внаслідок підвищеного ризику падінь, тоді як проксимальні переломи більшою мірою залежать від традиційних чинників ризику переломів, пов'язаних з остеопорозом.

Погіршення функціонального стану, включно зі старечою астеною, падіннями та зниженням/відсутністю фізичної активності, асоціюється з підвищеним ризиком переломів у осіб із ЦД 2-го типу. Це підкреслює важливість урахування не тільки кісткових, але й позакісткових чинників ризику переломів. Існує потреба в подальших дослідженнях, які враховуватимуть вплив гіпоглікемії, падінь і загального фізичного стану на ризик переломів у конкретних ділянках скелета.

Література

Sheu A., White C.P., Center J.R. Bone metabolism in diabetes: a clinician's guide to understanding the bone-glucose interplay. *Diabetologia*. 2024; 67: 1493-1506. doi: 10.1007/s00125-024-06172-x.

ВІТАМІН D ПОКРАЩУЄ БІОЛОГІЮ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ: ВПЛИВ НА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНІ ХВОРОБИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ОЖИРІННЯМ

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Через невисокий уміст вітаміну D в обмеженій кількості харчових продуктів і вплив безлічі чинників на його синтез у шкірі недостатність вітаміну D поширена навіть у розвинених країнах. Активна форма вітаміну D – секостероїдний гормон $1\alpha,25\text{-дигідроксिवітамін D}$ ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$) – утворюється шляхом двохетапного гідроксильовання в печінці й нирках і зв'язується з рецептором вітаміну D (VDR), регулюючи безліч біологічних процесів, насамперед гомеостаз кальцію та здоров'я опорно-рухового апарату. Локальна активація вітаміну D можлива в інших органах, зокрема в жировій тканині.

Численні обсерваційні дослідження виявили низький рівень вітаміну D в осіб з ожирінням і асоційованими хворобами. Проте, чи спричиняє недостатність вітаміну D появу ожиріння та кардіометаболічних захворювань (КМЗ) і чи знижує насиченість вітаміном D ризик указаних станів, чітко не доведено. Цей огляд висвітлює сучасні погляди на метаболізм вітаміну D і його роль у регуляції біології жирової тканини на молекулярному та клітинному рівнях, щоб пояснити зворотний зв'язок між статусом вітаміну D, ожирінням і КМЗ, а також результати рандомізованих досліджень, які оцінювали вплив вітаміну D на КМЗ.



СТАТУС ОЖИРІННЯ

За останні 40 років захворюваність на ожиріння в більшості країн світу подвоїлася; очікується, що до 2035 року понад 50% населення планети матиме надлишкову масу тіла чи ожиріння. Ожиріння підвищує ризик таких кардіометаболічних розладів, як резистентність до інсуліну, дисфункція β -клітин, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, асоційована з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки й атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (ССЗ), які збільшують смертність від усіх причин. Окрім того, ожиріння істотно збільшує витрати на охорону здоров'я. Отже, розроблення ефективних терапевтичних підходів до ожиріння й асоційованих захворювань є дуже важливим.



НЕОДНОРІДНІСТЬ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ

Ожиріння – це стан надлишку жирової маси. В організмі людини жирова тканина розташована в багатьох місцях; неоднорідність її походження,

розвитку, функцій і впливу на КМЗ добре задокументована. Розрізняють бурі та білі жирові депо. Бурий жир підтримує терморегуляцію. Білий жир охоплює внутрішньочеревні та підшкірні депо; підшкірний жир, своєю чергою, класифікують на жир у верхній і нижній частинах тіла. Вісцеральне ожиріння підвищує ризик КМЗ, натомість підшкірний жир у нижній частині тіла відіграє захисну роль. У жирових депо присутні різні типи адипоцитів із пластичним фенотипом: білі адипоцити можуть перетворюватися на бурі, й навпаки. Порівняно з білими бурі та буроподібні адипоцити мають вищу щільність мітохондрій; їм притаманна експресія роз'єднувального білка-1 (UCP1), здатного розсіювати енергію у вигляді тепла. У людей з ожирінням і КМЗ кількість й активність бурих і буроподібних адипоцитів знижуються.



ДИСФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ ПРИ ОЖИРІННІ

Жирова тканина – це метаболічний, ендокринний та імунний орган, який відіграє вирішальну роль у підтриманні системного метаболічного здоров'я. Адипоцити є основним місцем зберігання надлишку енергії у вигляді триацилгліцерину (ТАГ), що депонується в ліпідних краплях. Збільшення потреби в енергії призводить до гідролізу ТАГ з утворенням жирних кислот (ЖК) та гліцерину, котрі вивільняються з адипоцитів. Окрім того, жирова тканина функціонує як ендокринний та імунний орган, виділяючи багато гормонів і цитокінів, як-от лептин, адипонектин, оментин, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α). Ожиріння призводить до дисфункції жирової тканини. Високі рівні ЖК, гліцерину та прозапальних цитокінів

на тлі зниженого вивільнення адипонектину й оментину вважаються основними чинниками ризику КМЗ в осіб з ожирінням. Як наслідок, порушуються сигнальні шляхи інсуліну, посилюються системне запалення й ектопічне відкладання жиру, відбуваються системні порушення метаболічного здоров'я.

Дисфункцію жирової тканини при ожирінні зумовлюють декілька чинників: окислювальний та ендоплазматичний стрес, запалення, фіброз. Хронічний позитивний енергетичний баланс спричиняє гіпертрофію й загибель адипоцитів, призводячи до активації імунних клітин і посилення запалення в жировій тканині. Дослідження на тваринах показали, що при спричиненому дієтою ожирінні загибель адипоцитів збігається з порушеннями системного метаболізму, що чітко вказує на важливість підтримання функціональної жирової тканини для системного здоров'я. Не цілком зрозуміло, що саме зумовлює загибель адипоцитів; за однією з гіпотез, важливе значення має розмір адипоцитів, який визначається оборотом ТАГ. Чинники, що сприяють катаболізму ліпідів, можуть зменшити механічне навантаження на адипоцити та спричинити їх загибель. Натомість заміна гіпертрофічних дисфункціональних адипоцитів шляхом рекрутингу

та диференціювання стовбурових клітин жирової тканини зменшує стрес на адипоцити, сприяючи підтриманню загального здоров'я.

D МЕТАБОЛІЗМ ВІТАМІНУ D

Вітаміни D₃ (холекальциферол) і D₂ (ергокальциферол) містяться в продуктах тваринного та рослинного походження відповідно. Найкращими природними джерелами вітаміну D є жирна риба та риб'ячий жир; вітамін також міститься в субпродуктах, яєчному жовтку, твердих сирах, грибах. Біодоступність вітаміну D у різних харчових продуктах вивчена недостатньо, але є вищою в D₃.

Після надходження до травного тракту вітамін D включається в міцели, а потім поглинається ентероцитами, де упаковується в хіломікрони та секретується в лімфу. Стани мальабсорбції жиру або бariatрична хірургія порушують засвоєння вітаміну D, спричиняючи його дефіцит. Після доставлення жиророзчинних поживних речовин до непечінкових тканин залишки хіломікронів поглинаються печінкою (рис. 1).

Синтез вітаміну D₃ у шкірі відбувається внаслідок фотолізу 7-дегідрохолестерину, опосередкованого

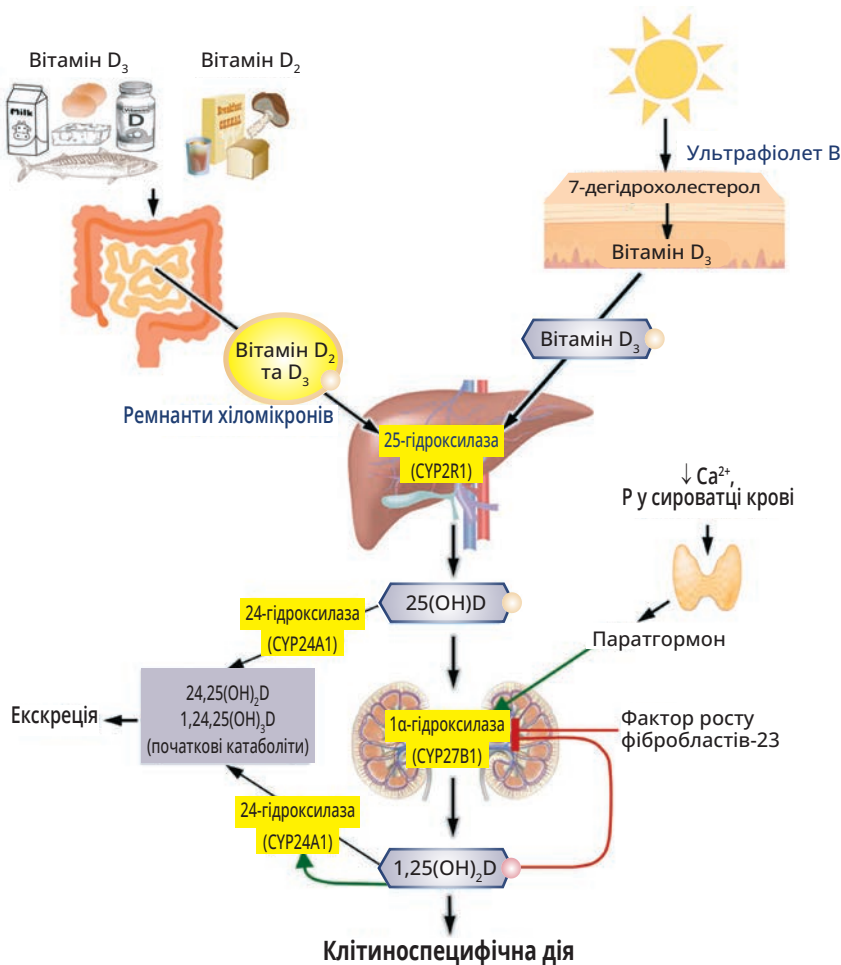


Рис. 1. Метаболізм вітаміну D в організмі людини

ультрафіолетовими променями В; утворений пре-вітамін активується шляхом ізомеризації (рис. 1). Вважається, що доросла людина може отримати достатню кількість вітаміну D, перебуваючи на сонці до 30 хвилин щодня або принаймні двічі на тиждень з відкритими обличчям, руками та ногами. Проте на синтез вітаміну D впливає багато чинників, як-от пігментація шкіри, використання сонцезахисних кремів, одяг, пора року та вік, що ускладнює визначення оптимальної тривалості перебування на сонці. Крім того, вплив сонця спричиняє фотостаріння та підвищує ризик виникнення раку шкіри. Утворений у шкірі вітамін D_3 зв'язується з відповідним зв'язувальним білком або з альбуміном і транспортується кров'ю (рис. 1).

Утворення $1\alpha,25(OH)_2D$ відбувається шляхом двохетапного гідроксилювання: 25-гідроксилаза (CYP2R1, CYP27A1, CYP3A4, CYP2J2) переважно експресується в печінці; 1α -гідроксилаза (CYP27B1) – у нирках. Однак експресія обох гідролаз можлива і в інших органах, включно із жировою тканиною, де локально активований $1\alpha,25(OH)_2D$ регулює певні функції. 24-гідроксилаза (CYP24A1) перетворює $25(OH)D$ та $1\alpha,25(OH)_2D$ на $24,25(OH)_2D$ та $1\alpha,24,25(OH)_3D$ відповідно, які далі метаболізуються й виводяться у складі жовчі. Паратиреоїдний гормон підвищує експресію 1α -гідроксилази, а фактор росту фібробластів-23 знижує її експресію. $1\alpha,25(OH)_2D$ підвищує 24-гідроксилазу, одночасно пригнічуючи 1α -гідроксилазу (рис. 1). Указані механізми жорстко регулюють рівні $1\alpha,25(OH)_2D$.



НЕДОСТАТНІСТЬ ВІТАМІНУ D

Статус вітаміну D найточніше відображає рівень $25(OH)D$ у крові. Хоча немає єдиного консенсусу щодо референтних значень, більшість настанов вважають оптимальними сироваткові рівні $25(OH)D$ у межах 100-200 нмоль/л (40-80 нг/мл), значення <50 нмоль/л (<20 нг/мл) – недостатніми, а показники <30 нмоль/л (<12 нг/мл) – дефіцитом вітаміну D. Рівні >125 нмоль/л (>50 нг/мл) можуть асоціюватися з побічними явищами, пов'язаними з гіперкальціємією, а безпечна верхня межа споживання встановлена на рівні 4000 МО/добу. Надмірне перебування на сонці зазвичай не спричиняє токсичності вітаміну D через обмежену термічну активацію, але часте відвідування солярію може підвищити рівень $25(OH)D$ до 150-200 нг/мл.

Підтримувати достатній рівень вітаміну D включно завдяки дієті доволі складно. Для здорових дорослих людей встановлено рекомендовану добову норму вітаміну D 15 мкг (600 МО) з урахуванням того, що люди мінімально перебувають на сонці.

Настанови Ендокринного товариства (2024) пропонують додавати вітамін D вище вказаних добових норм для таких груп: діти від 1 до 18 років, особи віком >75 років, люди з високим ризиком переддіабету. Крім того, робоча група пропонує щоденні добавки вітаміну D замість періодичного використання великих доз (Demay M.B. et al., 2024).

Недостатність вітаміну D вважається показником загального стану здоров'я. Систематичний огляд, проведений J. Hilger і співавт. (2014), показав, що в 37,3% населення планети середні сироваткові рівні $25(OH)D$ становлять <50 нмоль/л. Пізніші дослідження вказують на недостатність вітаміну D у 47,9% учасників (Cui A. et al., 2023).

Ризик недостатності вітаміну D вищий у певних групах. Грудне молоко забезпечує 25-78 МО/л $25(OH)D$, тому Американська академія педіатрії рекомендує добавку 10 мкг (400 МО) на добу немовлятам на грудному вигодовуванні до моменту відлучення від грудей. У людей похилого віку знижується синтез вітаміну D у шкірі, вони рідше перебувають на свіжому повітрі. До груп високого ризику відносять також людей з темним кольором шкіри або обмеженим перебуванням на сонці, порушенням засвоєння жиру та пацієнтів із хворобами нирок.

Численні обсерваційні дослідження повідомляють про низький рівень вітаміну D при ожирінні та КМЗ. Вивільнення вітаміну D із жирової тканини відбувається повільно, але збільшується під час схуднення внаслідок розщеплення ліпідів. Уміст $25(OH)D$ у підшкірному жирі позитивно корелює з рівнями $25(OH)D$ у сироватці крові. Це свідчить про те, що більша кількість жирової тканини при ожирінні секвеструє або буферизує вітамін D, спричиняючи його недостатність або дефіцит. В осіб з ожирінням синтез вітаміну D у шкірі не порушується, але його біодоступність знижується. Крім того, до нестачі вітаміну D у людей з ожирінням призводять нерегульований метаболізм вітаміну D, низьке споживання й обмежене перебування на сонці.



ПОСЕРЕДНИЦТВО VDR У ВПЛИВАХ ВІТАМІНУ D

Вітамін D реалізує свою дію через VDR, присутні в клітинах скелетних м'язів, а також клітинах, не задіяних у регуляції кальцію, – імунних клітинах, стовбурових, адипоцитах. Локально активований або системно доставлений $1\alpha,25(OH)_2D$ дифундує через плазматичну мембрану, зв'язується з лігандозв'язувальним доменом VDR та утворює гетеродимерний комплекс із ретиноїдним X-рецептором. Гетеродимер переміщується в ядро, де асоціюється з елементами відповіді

Відеїн

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Скорочена інструкція ВІДЕІН (VIDEYIN)

Склад: холекальциферол. 1 капсула містить холекальциферолу 25 мкг (вітаміну D3 – 1000 МО), або 100 мкг (вітаміну D3 – 4000 МО), або 500 мкг (вітаміну D3 – 20000 МО).
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання.** Для профілактики рахіту, у тому числі у недоношених новонароджених дітей; для профілактики дефіциту вітаміну D3 у пацієнтів груп високого ризику, які не мають розладів всмоктування; для профілактики дефіциту вітаміну D3 при мальабсорбції; для лікування рахіту та остеомаляції; для підтримувального лікування остеопорозу. Для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, пперкальціємія та/або пперкальціурія, ідіопатична пперкальціємія новонароджених, ппервітавінізм D, саркоїдоз, ниркова недостатність, сечокам'яна хвороба, нефролітіаз, туберкульоз. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати перорально. Дорослим та дітям старшого віку приймати препарат всередину перед або під час прийому їжі: капсулу ковтати цілою, запиваючи достатньою кількістю води. **Термін придатності.** 2 роки, 3 роки (20 000 МО).

Категорія відпуску: без рецепта, за рецептом (20 000 МО).
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД»

Інформація про лікарський засіб "ВІДЕІН" (реєстраційні посвідчення UA/18050/01/04, UA/18050/01/03, UA/18050/01/02). Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. Виробник - АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження: Україна, м. Київ, вул. Кошилівська, 38.
Відеїн-KB - ТУ У 10.8-35251822-017-2020.

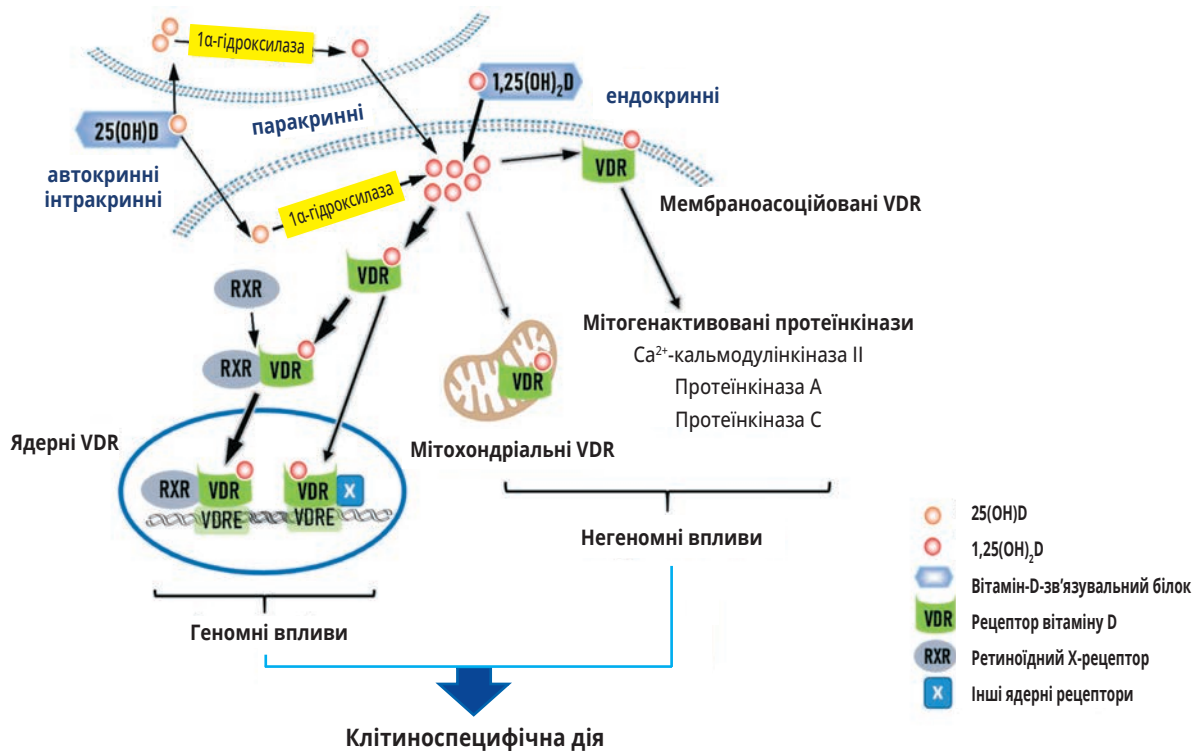


Рис. 2. Клітинспецифічні біологічні функції вітаміну D через рецептори вітаміну D

на вітамін D (VDRE) на цільових генах, регулюючи їх транскрипцію. Крім того, VDR регулює експресію генів через взаємодію з іншими ядерними рецепторами, зокрема ядерним фактором кВ. На сьогодні відомо понад 200 генів з VDRE. Завдяки геномній дії вітамін D регулює багато біологічних функцій: гомеостаз кальцію, ріст, диференціацію та смерть клітин, метаболізм, запалення. Частина VDR присутня в плазматичній мембрані, збагаченій кавеолами; після зв'язування з лігандами вони активують численні сигнальні каскади, зокрема шляхи мітогенактивованих протеїнкіназ, Ca^{2+} -кальмодулінкінази II, протеїнкіназ A та C. Через мітохондріальні VDR $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ регулює дихальну функцію мітохондрій у тромбоцитах і кератиноцитах (рис. 2).

МЕТАБОЛІЗМ ВІТАМІНУ D У ЖИРОВІЙ ТКАНИНІ

У жировій тканині можлива експресія 25-гідроксилази, 1α -гідроксилази та VDR. Жирова тканина здатна перетворити $25(\text{OH})\text{D}$ на $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$, але не здатна перетворити активний вітамін D на $25(\text{OH})\text{D}$. В осіб з ожирінням рівні експресії мРНК 25-гідроксилази (*CYP2J2*) та 1α -гідроксилази (*CYP27B1*) у жировій тканині знижені; натомість рівні мРНК VDR у жировій тканині, навпаки, підвищені й позитивно корелюють з маркерами запалення. Отже, в осіб з ожирінням порушуються метаболізм вітаміну D та його дія в жировій тканині, що, принаймні

частково, пояснює зниження біодоступності й суперечливі ефекти від приймання добавок вітаміну D у людей з ожирінням.

РОЛЬ ВІТАМІНУ D У ПРОЛІФЕРАЦІЇ ТА ДИФЕРЕНЦІАЦІЇ СТОVBУРОВИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ

У кількох клітинних моделях встановлено, що $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ пригнічує проліферацію преадипоцитів. Проте дані щодо впливу вітаміну D на адипогенез суперечливі. Два дослідження показали, що $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ пригнічує диференціювання клітин 3T3-L1; однак інше дослідження виявило індукцію диференціювання, коли вітамін додавали за відсутності адипогенного індукційного коктейлю. У мишачих і людських стовбурових клітинах жирової тканини, а також мезенхімальних стовбурових клітинах мишей і свиней $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ посилював адипогенез. Відомо також, що VDR бере участь як у про-, так і в антиадипогенній дії вітаміну D. Суперечливість результатів частково можна пояснити відмінностями в адипогенних програмах різних типів клітин або різним дизайном експериментів. Щоб узгодити суперечливість, потрібні подальші дослідження.

РОЛЬ ВІТАМІНУ D У МЕТАБОЛІЗМІ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ

Результати двох досліджень продемонстрували здатність $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ посилювати сигнальний

шлях інсуліну та стимульоване інсуліном поглинання глюкози адипоцитами 3T3-L1. Окрім того, вітамін D індукував експресію глюкозного транспортера GLUT4 та стимульоване інсуліном поглинання глюкози через VDR-залежні механізми в жировій тканині мишей. Отже, вітамін D може зменшити непереносимість глюкози й інсулінорезистентність шляхом посилення інсулінозалежного поглинання глюкози в адипоцитах.

Інформація щодо регуляції вітаміном D синтезу та розпаду ліпідів в адипоцитах обмежена. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зменшував ліпогенез *de novo* й розміри ліпідних крапель з одночасним посиленням базального та стимульованого ліполізу в адипоцитах 3T3-L1; посилював експресію генів, залучених до окислення ЖК (PPAR α , PGC1 α та CPT1 α), збільшував швидкість окислення ЖК, підвищував UCP1 в адипоцитах 3T3-L1 й індукував «бурі» фенотипи в підшкірних попередниках жирових клітин людини. Центральна крапля ліпідів містить нейтральні ліпіди та займає більшу частину об'єму білих адипоцитів; вітамін D може зменшити розміри адипоцитів шляхом посилення катаболізму ліпідів і зниження синтезу ліпідів, що знижує стрес у гіпертрофованих адипоцитах при ожирінні, зменшуючи їх дисфункцію та загибель.

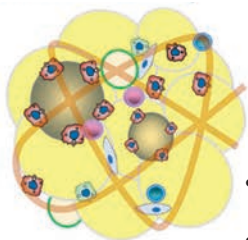
Унаслідок видалення VDR або 1α -гідроксилази (CYP27B1) миші демонстрували худорлявий фенотип з індукцією експресії UCP1 та окислення ЖК у білій і бурій жировій тканині. Отже, непрямі катаболічні впливи вітаміну D та VDR на системний енергетичний метаболізм можуть сприяти фенотипу худорлявості. Зокрема, миші з нокаутом 1α -гідроксилази та VDR демонструють посилене

потемніння білого жиру, на що вказують індукція експресії UCP1 і поява багатолокулярних клітинних кластерів. І навпаки, трансгенні миші з надмірною експресією VDR в адипоцитах демонстрували нижчі рівні окислення ЖК, нижчі рівні UCP1 та енергетичного метаболізму, що спричиняло гіпертрофію адипоцитів і збільшення маси тіла. Проте в самок мишей з нокаутом VDR в адипоцитах також спостерігалось збільшення маси епідидимального жиру та накопичення жиру в печінці. Причини таких суперечливих результатів не цілком зрозумілі; частково їх можна пояснити залежними від статі відмінностями у фенотипах мишей з нокаутом VDR у жировій тканині й особливостями дієти. Зважаючи на дослідження, котрі повідомляли про зниження диференціації $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ й експресії UCP1 у бурих адипоцитах, потрібні подальші випробування для розуміння впливу вітаміну D та VDR на системний енергетичний метаболізм.

ВПЛИВ ВІТАМІНУ D НА ЗАПАЛЕННЯ Й ЕНДОКРИННІ ФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ

У моделях преадипоцитів і адипоцитів $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ через VDR знижував експресію прозапальних адипокінів/цитокінів (лептину, IL-6, IL-1 β , IL-8, білка-1 хемоатракції макрофагів), водночас індукуючи протизапальний адипокін і сенситаїзер інсуліну адипонектин. Тваринні моделі продемонстрували, що система вітамін D – VDR зменшує міграцію макрофагів у жирову тканину. Отже, впливаючи на різні типи клітин, вітамін D знижує запалення жирової тканини, що може полегшити її дисфункцію при ожирінні.

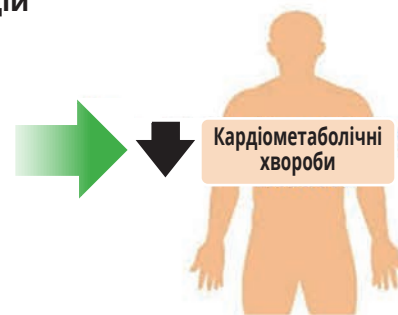
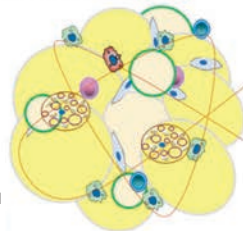
Дисфункція жирової тканини при ожирінні



Дія вітаміну D у жировій тканині

- Посилення рекрутингу / диференціації стовбурових клітин для заміщення мертвих адипоцитів
- Зниження синтезу TAG / посилення ліполізу
- Посилення потемніння жирової тканини
- Посилення окислення ЖК
- Посилена продукція адипонектину
- Зниження продукції лептину, IL-6
- Менша інфільтрація імунними клітинами

Покращення функцій жирової тканини



- мертві адипоцити, оточені макрофагами
- буроподібні адипоцити
- адипоцити
- новодиференційовані адипоцити

Рис. 3. Опосередковане вітаміном D ремоделювання жирової тканини та його вплив на кардіометаболічні хвороби

Крім того, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ пригнічує прозапальні сигнальні шляхи в адипоцитах 3T3-L1 та імунних клітинах, зменшує запалення жирової тканини, впливаючи на імунні клітини, які експресують VDR. Вітамін D оновлює жирову тканину, прискорюючи утворення адипоцитів шляхом рекрутингу та диференціації стовбурових клітин, що сприяє заміні мертвих адипоцитів і посиленню здатності адипоцитів накопичувати ліпіди. Комплекс вітамін D – VDR покращує функції жирової тканини: посилює окислювальний метаболізм; зумовлює потемніння; зменшує запалення; посилює ендокринні властивості жирової тканини. Завдяки здоровому ремоделюванню жирової тканини вітамін D може знизити ризик КМЗ (рис. 3).

ВПЛИВ ДОБАВОК ВІТАМІНУ D НА ОЖИРІННЯ

Незважаючи на значну поширеність недостатності вітаміну D у людей з ожирінням, у багатьох дослідженнях добавки вітаміну D суттєво не впливали на такі маркери ожиріння, як індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ) та масу жиру. У дослідженні The Women's Health Initiative Calcium / Vitamin D Supplemental Trial добавки вітаміну D та кальцію продемонстрували невелике, але значуще зниження маси тіла за відсутності впливу на ІМТ або масу жиру. Проте нещодавній огляд 14 метааналізів виявив невеликий значущий вплив на ІМТ й ОТ, але не на масу жиру (Musazadeh V. et al., 2022). Встановлено також, що в жінок і в утручаннях ≥ 6 місяців добавки вітаміну D значно зменшували ІМТ й ОТ (Duan L. et al., 2020).

ВПЛИВ ДОБАВОК ВІТАМІНУ D НА АДІПОКІНИ ТА ЦИТОКІНИ

Вплив добавок вітаміну D на рівні адипокінів/цитокінів у людей залишається суперечливим. Два метааналізи не показали істотного впливу вітаміну D на сироваткові рівні адипонектину й лептину; інше дослідження виявило підвищення сироваткових рівнів лептину в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Систематичний огляд і метааналіз показали, що вітамін D не впливав на рівні адипонектину в об'єднаних даних, але значно підвищував рівні адипонектину в підгрупі пацієнтів з діабетом (Nikooyeh B., Neyestani T.R., 2021). Окрім того, вітамін D сприятливо впливав на адипонектин за щоденного прийому або одночасного приймання добавок з кальцієм, але ефект послаблювався в разі збільшення ІМТ.

Низка досліджень указує на відсутність істотного впливу добавок вітаміну D на сироваткові рівні С-реактивного білка (СРБ), ІЛ-6 і ФНП-а.

Проте метааналіз, проведений Е.К. Calton і спів-авт. (2017), показав, що в дозах ≥ 1000 МО/день вітамін D сприятливо впливав на СРБ залежно від віку та статі. Встановлено, що добавки вітаміну D значно знижували рівні СРБ та ФНП-а в дослідженнях за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу. Для точніших висновків треба провести подальші дослідження з урахуванням впливу доз вітаміну D, тривалості дослідження та досліджуваних популяцій (вік, стать, ступінь ожиріння, супутні хвороби).

ВПЛИВ ДОБАВОК ВІТАМІНУ D НА ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО ГЛЮКОЗИ ТА ЦД 2-ГО ТИПУ

Більш ранні систематичні огляди та метааналізи не виявили суттєвого впливу добавок вітаміну D на рівні глікемії й інсуліну натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c) та індекс інсулінорезистентності, оцінений за моделлю гомеостазу (HOMA-IR). Проте в осіб з переддіабетом і ЦД 2-го типу додавання вітаміну D значно знижувало всі вказані показники. Аналіз підгруп показав кращі ефекти в пацієнтів без ожиріння порівняно з пацієнтами з ожирінням; в осіб, які отримували дози >2000 МО/день; осіб з дефіцитом вітаміну D; пацієнтів із тривалістю діабету <10 років або віком <60 років. Окрім того, вітамін D знижував ризик розвитку ЦД 2-го типу та підвищував імовірність нормалізації толерантності до глюкози в осіб з переддіабетом. Добавки вітаміну D та кальцію сприятливо впливали на рівні глікемії натще й HbA1c в осіб із ЦД 2-го типу. Загалом результати вказують на сприятливий вплив добавок вітаміну D на метаболізм глюкози й інсуліну в цій когорті.

Підтримання сироваткових рівнів $25(\text{OH})\text{D} \geq 125$ нмоль/л знижувало ризик розвитку ЦД 2-го типу порівняно з показниками 50-74 нмоль/л за відсутності відмінностей у частоті таких побічних явищ, як нефролітиаз, гіперкальціємія та гіперкальціурія. За даними аналізу підгруп, вплив добавок вітаміну D на контроль діабету в осіб із ЦД 2-го типу залежав від збільшення маси тіла, ІМТ та тривалості діабету. Помітніший ефект спостерігався за умови призначення великих доз вітаміну D протягом короткого періоду часу, а також у пацієнтів, які мали оптимальний глікемічний контроль, не мали ожиріння або дефіциту вітаміну D.

Хоча недостатність вітаміну D асоціювалася з високим ризиком смертності від усіх причин і від ССЗ у пацієнтів з переддіабетом або ЦД 2-го типу, низка рандомізованих досліджень виявила мінімальний вплив добавок вітаміну D на ризики та наслідки ССЗ. Систематичний огляд когортних і рандомізованих досліджень, проведений М.А. Rasouli

та співавт. (2023), показав, що в когортних дослідженнях вищі рівні 25(OH)D підвищували частоту ССЗ на 31%, смертність – на 37%. Огляд, проведений S.U. Khan і співавт. (2019), виявив, що вітамін D з кальцієм підвищують ризик інсульту, здебільшого через добавки кальцію.

Утім, інші дослідження виявили покращення профілю ліпідів крові з вираженішим ефектом в осіб з дефіцитом вітаміну D або в дослідженнях тривалістю >8 тижнів, або за умови застосування високодозових добавок щотижня. Нещодавні метааналізи також показали сприятливий вплив вітаміну D на рівень холестерину в крові та ТАГ у пацієнтів з переддіабетом і діабетом з дефіцитом вітаміну D або нижчими показниками IMT (Afraie M. et al., 2024; Qorban M. et al., 2022; Yang Y. et al., 2023; Lu Q. et al., 2024). Крім того, вітамін D у дозуванні >800 МО/день упродовж <6 місяців знижував артеріальний тиск в осіб віком ≥50 років, у здорових суб'єктів і пацієнтів з гіпертензією, без жодного впливу на осіб з надмірною масою тіла й ожирінням. Отже, корекція дефіциту вітаміну D у певних групах, зокрема за недостатності вітаміну D, переддіабету чи ЦД 2-го типу, може сприятливо вплинути на ССЗ.



ВИСНОВКИ

Система вітамін D – VDR регулює численні аспекти біології жирової тканини: рекрутинг стовбурових клітин та їх диференціацію в адипоцити, функції жирової тканини. У дослідженнях *in vitro*

отримано суперечливі результати щодо здатності вітаміну D стимулювати та пригнічувати адипогенез, залежно від типів клітин і умов експерименту. Результати трансгенних моделей підтверджують, що вітамін D – VDR сприяє адипогенезу *in vivo*; проте фенотипи в цих моделях можна пояснити змінами енергетичним метаболізмом. Окрім того, вітамін D може зменшити ожиріння шляхом ремоделювання жирової тканини, що передбачає посилення метаболічної активності бурої й білої жирової тканини та зменшення запалення. Завдяки здоровому ремоделюванню жирової тканини вітамін D може сприятливо впливати на пов'язані з ожирінням КМЗ.

Незважаючи на низькі рівні вітаміну D у багатьох пацієнтів з ожирінням і КМЗ, результати попередніх рандомізованих досліджень показали суперечливі ефекти. Останній метааналіз виявив, що вітамін D сприятливо впливає на рівні адипокінів, цитокінів, маркерів інсулінорезистентності та ліпідного профілю в пацієнтів з переддіабетом і ЦД 2-го типу. Аналіз підгруп демонструє, що добавки вітаміну D мають сприятливіший вплив на певні групи населення, зокрема на людей без ожиріння й осіб з дефіцитом вітаміну D. Знижена локальна активація та впливи вітаміну D, а також його секвестрація у великій масі жирової тканини зменшують ефективність добавок вітаміну D в осіб з ожирінням. У майбутніх дослідженнях слід ретельно вивчити тривалість і дозування вітаміну D у різних популяціях та особливості впливу в поєднанні з іншими добавками, зокрема з кальцієм.

Література

Lee M.J. Vitamin D enhancement of adipose biology: implications on obesity-associated cardiometabolic diseases. *Nutrients*. 2025 Feb 6; 17 (3): 586. doi: 10.3390/nu17030586.

На фармацевтичному ринку України доступні ефективні вітчизняні дієтичні добавки вітаміну D Відеїн (виробник – АТ «Київський вітамінний завод») з кількома дозами холекальциферолу: **25 мкг (1000 МО), 50 мкг (2000 МО), 100 мкг (4000 МО) та 500 мкг (20 000 МО)**, що полегшує дозування для різних станів і вікових груп. Дієтичні добавки Відеїн мають оптимальне співвідношення вартість/кількість і показані для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D та профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, що відкриває додаткові можливості досягнення кардіометаболічного здоров'я.

ЕКСПЕРТНИЙ ВИСНОВОК ЩОДО СКРИНІНГУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ДІАБЕТИЧНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ: МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольок

Експертний висновок розглядає сучасні знання про концептуальні, клінічні та терапевтичні аспекти діабетичної периферичної нейропатії (ДПН), надаючи практичні настанови для допомоги клініцистам у розпізнаванні, діагностуванні та лікуванні ДПН.

Діабет вважається глобальною пандемією XXI століття. Очікується подальше збільшення поширеності діабету – з 10,5% (536,6 млн) у 2021 р. до 12,2% (783,2 млн) у 2045 р., що неминуче призведе до зростання кількості діабетичних ускладнень. Діабетична нейропатія часто ускладнює діабет обох типів і може виникати на стадії переддіабету.

Нейропатії при діабеті становлять гетерогенну групу розладів, які різняться за патогенезом і клінічними проявами. Їх можна класифікувати як «дифузні або симетричні» нейропатії (дистальна симетрична полінейропатія, вегетативна нейропатія, гостра сенсорна нейропатія) та «фокальні або мультифокальні» нейропатії (полірадикулонейропатія, компресійні синдроми, черепні паралічі й інші мононейропатії). У пацієнтів з діабетом також можливі недіабетичні нейропатії: паралічі внаслідок тиску, гостра ятрогенна больова нейропатія малих волокон і хронічна запальна демієлінізувальна полінейропатія.

Найпоширенішою формою діабетичної нейропатії є дистальна симетрична полінейропатія (далі – ДПН), яка становить близько 75% усіх діабетичних нейропатій і вражає до 50% пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) обох типів і принаймні 10% осіб з переддіабетом. Основною характеристикою ДПН є пошкодження периферичних нервів зі втратою дистальної сенсорної чи моторної функції за типом «рукавичок» або «панчіх», що може супроводжуватися болем. За відсутності лікування ДПН істотно погіршує якість життя через втрату чутливості кінцівок, падіння, підвищений ризик виразок стопи й ампутацій нижніх кінцівок. Окрім того, пацієнти з діабетом і ДПН мають вищий ризик смерті від усіх причин і серцево-судинних захворювань порівняно з пацієнтами без ДПН. Отже, рання діагностика та профілактичні заходи є вкрай важливими.

Єдиного стандарту діагностики ДПН не існує особливо на ранніх стадіях. Лікування ДПН полягає в покращенні контролю глікемії, модифікації способу життя та корекції чинників ризику. Симптоматичне лікування болю при ДПН забезпечує достатнє полегшення лише в третини пацієнтів. Існує нагальна потреба в специфічних методах лікування, здатних модифікувати хворобу, а також стандартизованих інструментах для визначення груп ризику субклінічної нейропатії, механізмів хвороби та відповіді на лікування.

ВИЗНАЧЕННЯ

ДПН вважається симетричною, залежною від довжини нервів сенсомоторною полінейропатією, спричиненою метаболічними й мікросудинними змінами внаслідок хронічної гіперглікемії та супутніх серцево-судинних чинників ризику. Простіше визначення для клінічної практики: «наявність симптомів та/або ознак нейропатії, яка виникає в осіб з переддіабетом або діабетом після виключення інших причин периферичної нейропатії».

Прогресування ДПН поступове та залежить від стану контролю глікемії. Поширеність ДПН доволі низька впродовж перших 5 років від початку ЦД 1-го типу. Натомість у разі ЦД 2-го типу уповільнення нервової провідності є однією з найбільш ранніх нейропатичних аномалій, що часто виявляється на момент діагностики діабету. Отже, ДПН слід підозрювати в усіх пацієнтів з переддіабетом і ЦД 2-го типу, а також в осіб із ЦД 1-го типу тривалістю понад 5 років.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ

Точна патофізіологія ДПН невідома. Запропоновано роль різних сигнальних каскадів: поліоловий

і гексозаміновий шляхи, шляхи кінцевих продуктів глікації, поліаденозиндифосфатрибозополімерази (ПАРП) і протеїнкінази С. Глікозилювання, дисліпідемія, гіпергомоцистеїнемія, артеріальна гіпертензія, активація тромбоцитів, зниження оксиду азоту та надмірне утворення активних форм кисню (АФК) порушують здоров'я ендотелію. Проте основною причиною ДПН є хронічна гіперглікемія, котра призводить до пошкоджень на судинному рівні та вільного пасажу глюкози до нейронів і клітин Шванна, що порушує баланс між пошкодженням і відновленням нервових волокон. Усі запропоновані шляхи патогенезу ДПН активуються при гіперглікемії, прямо чи опосередковано погіршуючи окисно-відновну здатність клітин і збільшуючи утворення вільних кисневих радикалів (супероксидний аніон-радикал, гідроксильний радикал). Накопичення АФК зумовлює неспроможність ендогенної системи антиоксидантного захисту (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіон), що посилює окисний стрес, порушує функцію нервів, спричиняє апоптоз нейронів і гліальних клітин периферичної нервової системи.

Вважається, що причиною ДПН є багаточинний метаболічний процес, що прогресивно пошкоджує тканини. Гіперглікемія, підвищення сорбітолу, протеїнкінази С та гомоцистеїну, зниження оксиду азоту й надлишок АФК пошкоджують ендотелій і спричиняють реологічні зміни, які збільшують судинний опір і зменшують приплив крові до нервів.

ЧИННИКИ РИЗИКУ

Найсильнішим чинником ризику ДПН є діабет, особливо тривалий або з незадовільним контролем глікемії. Симптоми та/або ознаки дистальної симетричної полінейропатії можуть виникати в осіб з переддіабетом; підтверджено зв'язок між переддіабетом і ранніми симптомами ураження малих волокон. Нейропатія сильніше пов'язана з порушенням толерантності до глюкози, ніж із рівнем глікемії натще; адже гіперглікемія після

навантаження є ключовим механізмом індукції окисного стресу, дисфункції ендотелію й активації шляхів поліолу та протеїнкінази С, котрі порушують метаболізм нейронів і спричиняють пошкодження ДНК. Інші чинники ризику ДПН підсумовано в таблиці 1. Їх розпізнавання має вирішальне значення для виявлення субклінічної/ранньої ДПН, ефективного контролю хвороби та запобігання ускладненням (виразка, гангрена, ампутація).

КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ

Початок ДПН зазвичай непомітний і поступовий, перебіг хронічний, за відсутності лікування – прогресивний. На момент діагностики пацієнти можуть мати «позитивні» (нейропатичний біль, печіння й гостре поколювання, парестезії, гіперестезії) та/або «негативні» симптоми (атактична хода та втрата чутливості (гіпестезія) в різних сенсорних сферах, пов'язаних із функціями різних типів нервових волокон).

Деякі пацієнти не мають симптомів, але детальне неврологічне обстеження виявляє ознаки хвороби. Можливі також рідкісні атипові діабетичні нейропатії з чіткими ознаками та механізмами, а також нейропатії, не пов'язані з діабетом.

Через більшу вразливість до пошкодження довгих аксонів нижніх кінцівок ДПН зазвичай спочатку виникає на стопах з подальшим проксимальним поширенням на верхні кінцівки; в пацієнтів спостерігається нейронна дисфункція у вигляді «панчіх-рукавичок».

Загалом близько 50% пацієнтів не повідомляють про симптоми; у чверті пацієнтів виникає больова форма ДПН, яка часто асоціюється з фізичними та психосоціальними порушеннями, інвалідністю й погіршенням якості життя.

Здебільшого спостерігається «змішана» нейропатія з ушкодженням великих і малих нервових волокон; усі пацієнти з ДПН мають вищий ризик нейропатичних ускладнень: виразки стопи, нейроартропатія Шарко, падіння, переломи.

ТАБЛИЦЯ 1. Чинники ризику ДПН

Немодифіковані	Модифіковані
- Вік >50 років - Тривалість діабету - Зріст (прямо пов'язаний з довжиною аксона) - Жіноча стать, особливо для больової ДПН - Позитивний генотип HLA-DR3/4 - Супутні діабетичні мікросудинні ускладнення: ретинопатія, нефропатія	- Незадовільний контроль глікемії: HbA1c >7%, глікемія натще, постпрандіальна глікемія, варіабельність глікемії - Ожиріння: індекс маси тіла, маса тіла, окружність талії, відношення окружності талії до окружності стегон - Дисліпідемія: високі рівні тригліцеридів і холестерину ЛПНЩ, низький рівень холестерину ЛПВЩ - Гіпертензія - Куріння - Вживання алкоголю - Низький рівень С-пептиду - Дефіцит вітамінів D, B₁₂

Примітки. ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності.

НЕДОСТАТНЯ ДІАГНОСТИКА – ПОГАНА ІНФОРМОВАНІСТЬ ЛІКАРІВ

У клінічній практиці ДПН часто недооцінюють і недостатньо діагностують. Причинами пізньої діагностики ДПН є:

- прихований перебіг хвороби з неспецифічними симптомами й ознаками, що імітують іншу патологію;
- відсутність консенсусу щодо оптимальних процедур скринінгу та діагностики;
- відсутність добре налагодженого діагностичного обстеження;
- погане сприйняття рекомендацій і недостатня обізнаність лікарів.

Оскільки ДПН є діагнозом виключення, її розпізнавання ґрунтується на клінічній підозрі та зусиллях, докладених для її виявлення. Проте лікарі недостатньо обізнані в тому, як розпізнати ДПН, навіть за наявності симптомів. Зокрема, в осіб із ЦД 2-го типу больову й безбольову форми ДПН не діагностують у 60 та 80% випадків відповідно.

Сучасна практика лікування ДПН також не є адекватною, оскільки включає численні візити пацієнта до різних клініцистів, які не мають спеціальної підготовки для оцінювання ризику, консультування або правильного скерування для подальшого обстеження та відповідного втручання.

Отже, підозра хвороби клініцистами є ключовим моментом діагностики ДПН. Робоча група підкреслює важливість обізнаності лікарів первинної ланки, що зменшить кількість непотрібних скерувань до кількох різних спеціалістів для встановлення правильного діагнозу. Покращення обізнаності інших фахівців (терапевтів, неврологів, ендокринологів, реабілітологів) є ключовим аспектом розгляду ДПН у диференційній діагностиці в пацієнтів з підозрою на нейропатичні симптоми.

ОБҐРУНТУВАННЯ СКРИНІНГУ

Вважається, що ДПН виникає в кожного другого пацієнта з діабетом на певному етапі життя, що підкреслює користь скринінгу для ранньої діагностики. Дані опитувань MONICA/KORA Augsburg із Німеччини показали різну поширеність ДПН і больової ДПН у спектрі порушень регуляції обміну глюкози: 28 і 13% відповідно в осіб зі встановленим діабетом; 13 і 9% в осіб з порушенням толерантності глюкози; 11 і 4% в осіб з порушення глікемії натще; 7 і 1% в осіб з нормальною толерантністю глюкози.

За даними багатоцентрового дослідження, проведеного в Туреччині, поширеність ДПН на підставі лише клінічного обстеження становила 40,4%, сягаючи 62,2% за використання досліджень

нервової провідності; поширеність болю становила 14,0%. В іншому дослідженні за участю 100 осіб з нещодавно виявленим переддіабетом мікросудинні ускладнення мали 12% учасників (4% – нейропатію, 8% – нефропатію), макросудинні – 19%.

Відповідно, ранній скринінг ДПН в осіб з діабетом і переддіабетом цілком виправданий. Важливим є також подальше спостереження, оскільки поява симптомів та/або ознак часто спостерігається на пізніх стадіях ДПН, нівелюючи користь від багатофакторного втручання на ранніх стадіях хвороби.

Нещодавно оновлений «Стандарт медичної допомоги при діабеті» Американської діабетичної асоціації (ADA, 2024) щодо скринінгу нейропатії стверджує, що пацієнтів із ЦД 2-го типу на момент встановлення діагнозу та пацієнтів із ЦД 1-го типу через 5 років після встановлення діагнозу слід перевірити на ДПН шляхом ретельного збору анамнезу й об'єктивного обстеження (сенсорна оцінка й обстеження стопи) з подальшим щорічним оцінюванням. Зважаючи на те, що різні ускладнення діабету взаємопов'язані, при виявленні в пацієнта певного ускладнення варто провести скринінг інших ускладнень.

ЗАПРОПОНОВАНИЙ АЛГОРИТМ СКРИНІНГУ ТА ДІАГНОСТИКИ

Діагноз ДПН підтверджується, коли анамнез хвороби та базове неврологічне обстеження (прості напівкількісні інструменти біля ліжка й огляд стоп) виявляють відповідні нейропатичні симптоми та/або ознаки за відсутності інших потенційних причин дистальної симетричної периферичної нейропатії. Тож у більшості випадків діагноз ДПН встановлюють шляхом виключення інших потенційних причин: алкоголь, дефіцит нутрієнтів (вітамінів B₁, B₆, B₁₂, E, фолату, міді, фосфату), гіпо- або гіпертиреоз, аутоімунні хвороби, множинна мієлома, хронічні хвороби печінки або нирок, інфекції (ВІЛ/СНІД, хвороба Лайма), хіміотерапія та вплив токсинів. Для цього потрібні ретельний збір анамнезу та скринінгові лабораторні тести: загальний аналіз крові, повний метаболічний профіль, уміст глюкози в крові натще, рівні тиреотропного гормону та вітаміну B₁₂, електрофорез сироваткових білків з імунофіксацією.

Нейропатичні симптоми включають біль і низку невеликих симптомів (табл. 2; рис. 1). Нейропатичні ознаки виявляють під час неврологічного обстеження, котре включає сенсорні тести й огляд стопи: а) сенсорний дефіцит великих нервових волокон (тест із камертоном 128 Гц для відчуття вібрації, тест із монофіламентом 1 і 10 г для відчуття тиску, тест із ватою для відчуття легкого дотику); б) сенсорний дефіцит малих нервових волокон

(оцінка відчуття болю й уколу шпилькою, оцінка відчуття холоду за допомогою холодного камертона); в) алодинія – біль, зумовлений зазвичай невольовими подразниками: контакт шкарпеток, взуття або постільної білизни; г) гіпералгезія – надмірна реакція на больові подразники; ґ) рухова слабкість (розгинання великого пальця стопи, тильне згинання стопи, ходьба на п'ятках); д) відсутність рефлексів (визначення сухожильних рефлексів); е) тести на рівновагу та ризик падіння (тест Ромберга, нормальна й тандемна хода); є) огляд стоп на наявність деформацій, виразок, грибової інфекції, атрофії м'язів, розподілу або втрати волосся, оцінювання пульсації (табл. 2; рис. 1).

При ДПН пошкодження малих і великих нервових волокон найчастіше співіснують. Тому перевірка їхньої функції за допомогою відповідних напівкількісних тестів однаково важлива. При больовій формі ДПН інтенсивність болю оцінюється за допомогою числової рейтингової шкали (NRS) або візуальної аналогової шкали. Зазвичай біль посилюється вночі, перешкоджає повсякденній діяльності, погіршує сон та якість життя.

За визначенням ADA, для клінічної діагностики нейропатії не потрібні аномальні результати електродіагностичних тестів. Низка досліджень указує, що електродіагностичні тести рідко змінюють етіологію та/або лікування пацієнтів, які відповідають клінічному визначенню ДПН. Однак, обстежуючи пацієнта з діабетом та ознаками/симптомами нейропатії, важливо пам'ятати, що причиною вказаних проявів може бути не лише ДПН, а й рідкісні діабетичні нейропатії або нейропатії іншої етіології. Отже, детальне неврологічне обстеження зазвичай не потрібне для клінічної діагностики, але використовується в клінічних дослідженнях і є корисним для діагностики в пацієнтів з атипovими проявами. Детальне дослідження включає тести на ушкодження великих і малих нервових волокон: електродіагностичні тести (тести нервової провідності, електроміографія) та визначення щільності внутрішньоепідермального нервового волокна відповідно (рис. 1).

Атипові прояви мають спонукати лікаря розглянути недіабетичні причини нейропатії та скерувати пацієнта на детальне неврологічне обстеження

ТАБЛИЦЯ 2. Нейропатичні симптоми й ознаки

Нейропатичні симптоми – анамнез хвороби			
Біль: зазвичай описується як пекучий, болісний холод, ріжучий, колючий або стріляючий (схожий на ураження електричним струмом)			
Небольові симптоми			
• парестезії (затерпання, поколювання, відчуття повзання мурашок) • дизестезії (неприємні ненормальні відчуття, спонтанні або спровоковані) • сенсорна атаксія (атактична хода) • оніміння (описується як «закутаний у шерсть» або «ходьба в товстих шкарпетках»)			
Нейропатичні ознаки – неврологічне обстеження			
1. Сенсорний дефіцит – сенсорні тести біля ліжка*			
Відчуття	Нервові волокна*	Інструмент	Чутливі рецептори
Вібрація	Аβ (великі)	Камертон 128 Гц	Механорецептори тільця Руффіні
Біль	С (малі)	Укол голкою	Ноцицептори болю й тепла
Тиск	Аβ, Аα (великі)	Монофіламент 1 і 10 г	Тільця Пачіні
Дотик	Аβ, Аα (великі)	Ватний тампон	Тільця Мейснера
Холод	Аδ (малі)	Холодний камертон	Холодові терморецептори
2. Інші ознаки нейропатії			
Алодинія, гіпералгезія, рухова слабкість, відсутність ахіллових рефлексів або глибоких сухожильних рефлексів надколінка, рівновага та ризик падіння			
3. Огляд стоп			
Деформації, виразки, грибова інфекція, гіпо-/атрофія м'язів, розподіл або втрата волосся, наявність або відсутність пульсації			

*Примітки. * Сенсорні рецептори іннервують різні типи нервових волокон. Пропріорецептори іннервують сенсорні волокна Аα (Ia та Ib типи) й Аβ (II тип); механорецептори – волокна Аβ (II тип) й Аδ (III тип); ноцицептори та терморецептори – волокна Аδ (III тип) і С (IV тип). Волокна Аα включають сенсорні волокна Ia та Ib типів від закінчень м'язового веретена й сухожилля Гольджі відповідно. Волокна Аβ є аферентними волокнами II типу від рецепторів розтягування, а волокна шкіри переважно призначені для дотику. Волокна Аδ – це аферентні волокна ноцицепторів, які передають сигнали холоду, тиску й гострого болю; оскільки вони мієлінізовані та невеликого діаметру (2-5 мкм), швидше проводять імпульси, ніж немієлінізовані С-волокна, проте повільніше, ніж волокна групи А.*

в таких випадках: 1) асиметрія та швидке прогресування симптомів; 2) переважання рухової слабкості над втратою чутливості; 3) мононейропатія або ураження черепних нервів; 4) прогресування нейропатії, незважаючи на оптимальний контроль глікемії; 5) симптоми з боку верхніх кінцівок; 6) сімейний анамнез недіабетичної нейропатії; 7) сильні больові симптоми в стопах за нормальних результатів клінічного обстеження; 8) неможливість установлення діагнозу ДПН після клінічного обстеження (рис. 1).

Експертна група припускає, що ДПН слід розглядати в пацієнта з переддіабетом або діабетом за наявності чинників ризику ДПН (табл. 1) і білатеральних, симетричних симптомів та/або ознак нейропатії (табл. 2), ретельно розглядаючи результати лабораторних досліджень для виключення інших причин дистальної симетричної периферичної нейропатії; в атипових випадках – скерувати пацієнта на детальне неврологічне обстеження для підтвердження дисфункції малих або великих нервових волокон. Алгоритм скринінгу та діагностики ілюструє рисунок 1.

СКРИНІНГОВІ ТЕСИ ТА МОЖЛИВІ ТРУДНОЦІ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Наразі в клінічній практиці не існує єдиного золотого стандарту для об'єктивного оцінювання та раннього виявлення ДПН. Однак існують значні відмінності між лікарями в оцінюванні й інтерпретації симптомів/ознак нейропатії.

Сенсорні тести залежать від виконавця та зазвичай діагностують ДПН, але їх складно проводити лікарям загальної практики або в завантажених діабетичних клініках через часові обмеження. ADA рекомендує виконувати тести на укол і температуру для виявлення дисфункції малих волокон, визначати рефлекси нижніх кінцівок, оцінювати відчуття вібрації з камертоном 128 Гц для виявлення дисфункції великих волокон. Експертна група також заохочує використання вказаних тестів (рис. 1).

Оскільки ранній стадії ДПН притаманна клініко-електрофізіологічна дисоціація, часто трапляються пацієнти з діабетом і нормальними клінічними,

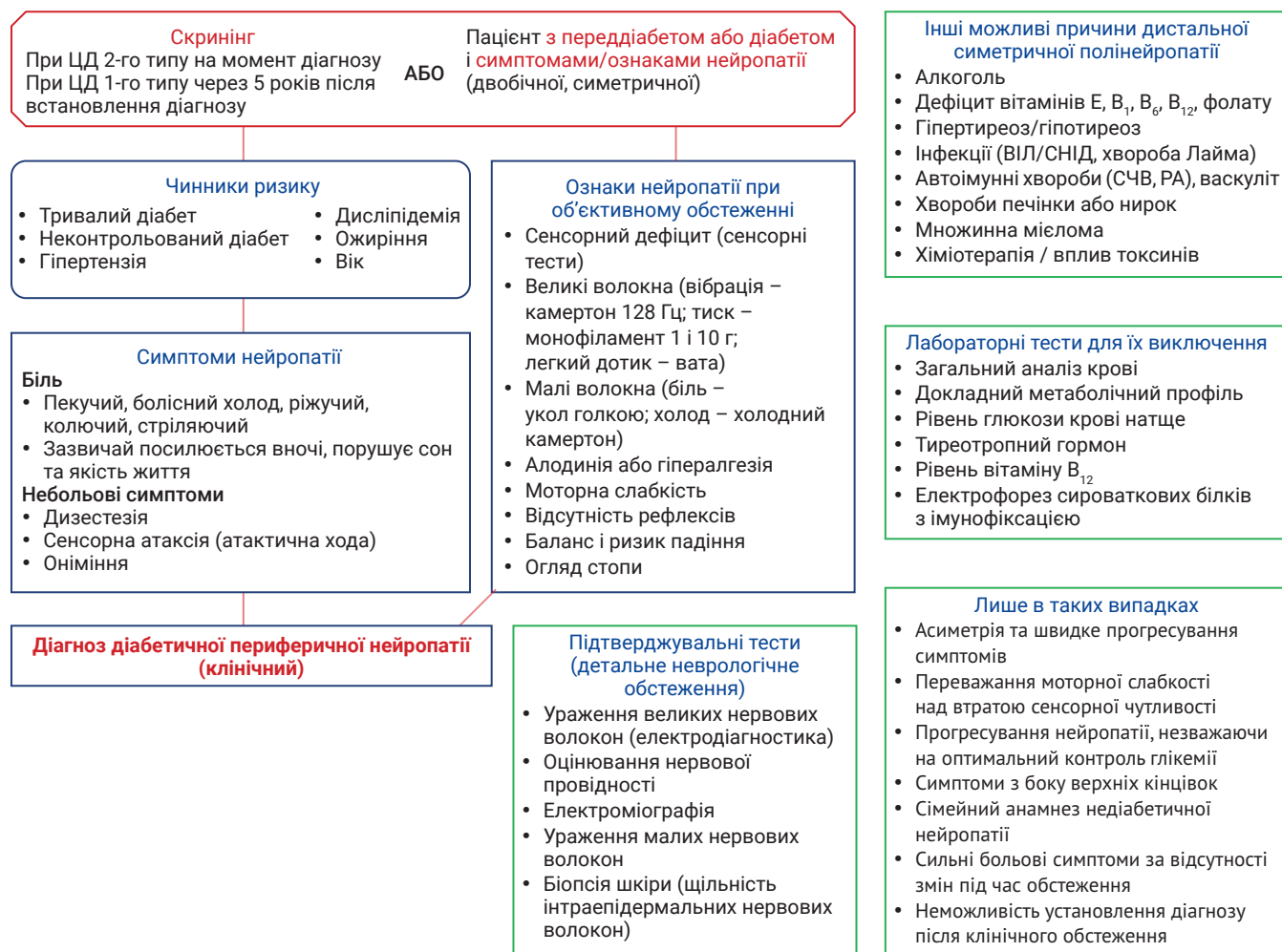


Рис. 1. Алгоритм скринінгу та діагностики ДПН у пацієнтів з переддіабетом або діабетом і невропатичними симптомами та/або ознаками

Примітки. СЧВ – системний червоний вовчак; РА – ревматоїдний артрит.

але аномальними електрофізіологічними характеристиками (субклінічна нейропатія) або з аномальними клінічними, але нормальними електрофізіологічними ознаками (рання ДПН, клінічно встановлена ДПН).

Хоча визначення ADA не вимагає електродіагностичного тестування для клінічної діагностики нейропатії, дослідження нервової провідності часто потрібні для підтвердження діагнозу та встановлення тяжкості ДПН. Іншим вагомим клінічним моментом є те, що наявність діабету в пацієнта з нейропатією не доводить, що діабет є причиною полінейропатії, оскільки у 2% пацієнтів із ЦД 1-го типу та 6% пацієнтів із ЦД 2-го типу можлива інша етіологія нейропатії. Крім того, дослідження нервової провідності є предикторами виразок стопи та смертності.

ДПН є найсильнішим чинником ризику виразок стопи й ампутацій кінцівок, які призводять до втрати працездатності й асоціюються з дуже високими індивідуальними та соціальними витратами. Оскільки ДПН залежна від довжини нервів і виникає внаслідок дисфункції сенсорної системи, дослідження провідності дорзального литкового та медіального підошовного нервів є набагато чутливішими, ніж дослідження провідності литкових нервів, які зазвичай використовуються в електрофізіологічному обстеженні. Нещодавно показано, що аномалія інтервалу RR при електрофізіологічному дослідженні дає змогу діагностувати серцеву вегетативну нейропатію на ранній стадії.

Тести нервової провідності й електроміографія забезпечують вищу чутливість оцінювання периферичних симетричних поліневропатій та їх прогресування, ніж клінічні обстеження. Проте це трудомістке та дороге дослідження, що обмежує його застосування в клінічній практиці. Для діагностики периферичної нейропатії також використовується біопсія шкіри, яка дає змогу оцінити щільність інтраепідермальних нервових волокон; у клінічних умовах це дослідження непрактичне для моніторингу прогресування симптомів або оцінювання ефективності лікування.

Для діагностики субклінічної нейропатії розроблено швидкі неінвазивні тести – пристрої для пунктів догляду (point-of-care devices), які включають конфокальну мікроскопію рогівки для оцінювання нейропатії малих волокон і прогресування до нейропатії великих волокон; SUDOSCAN для оцінювання судомоторної функції; кількісне сенсорне тестування NeuroQuick і NeuroPAD. Доступні на сьогодні дані свідчать, що такі пристрої відповідають критеріям ідеального скринінгового тесту (безпечний, швидкий і досить простий для об'єктивного оцінювання). Проте вартість

для масового скринінгу пацієнтів з діабетом і зручність їх застосування в завантажених діабетичних клініках потребують ретельної оцінки.

Для скринінгу та градації тяжкості ДПН запропоновано також низку клінічних шкал, які поєднують оцінювання симптомів з оцінюванням клінічних ознак, зокрема Мічиганський інструмент скринінгу нейропатії (MNSI), Торонтська клінічна оцінка нейропатії (TCNS), скринінговий тест Сполученого Королівства (UKST), оцінка ранньої нейропатії штату Юта (UENS) та оцінка нейропатичних порушень для нижніх кінцівок (NIS-LL). Оцінювання за шкалами є доволі суб'єктивним, значною мірою залежить від інтерпретації, а їхня валідність сумнівна. Проте шкали вважаються корисними для епідеміологічних досліджень, які вивчають поширеність ДПН у популяції.

Для покращення клінічних результатів за ДПН існує нагальна потреба діагностувати ДПН на ранній стадії до появи явних клінічних ознак і точно оцінити прогресування хвороби, щоб ефективно знизити захворюваність та інформувати пацієнтів про ризик виразок стопи. Отже, потрібні швидкі чутливі та специфічні тести, які не потребуватимуть спеціальної підготовки, але забезпечуватимуть надійний, чутливий та економічно ефективний метод скринінгу ДПН.

РЕЗЮМЕ ЩОДО СКРИНІНГОВИХ ТЕСТІВ У РАЗІ ДПН

- У рутинній клінічній практиці не існує золотого стандарту або спеціальних простих маркерів для раннього виявлення ДПН.
- Сенсорні тести залежать від виконавця та зазвичай діагностують явні стадії ДПН; їх складно виконувати лікарям загальної практики та в завантажених діабетичних клініках через брак часу.
- Часто в пацієнтів з діабетом виявляють нормальні клінічні, але аномальні електрофізіологічні характеристики (субклінічна нейропатія) або аномальні клінічні, але нормальні електрофізіологічні ознаки (рання ДПН, клінічно встановлена ДПН).
- Тести нервової провідності й електроміографія є найменш варіабельними неінвазивними методами оцінювання нейропатії та її прогресування, але вони трудомісткі, тривалі, дорогі, непрактичні для застосування в клінічній практиці та непридатні для оцінки ураження малих волокон.
- Для діагностики периферичної нейропатії використовується біопсія шкіри, яка оцінює щільність інтраепідермальних нервових волокон; але цей метод непрактичний для моніторингу прогресування симптомів або оцінювання ефективності лікування в клінічних умовах.

- Швидкими неінвазивними тестами для діагностики субклінічної нейропатії є пристрої для пунктів догляду: конфокальна мікроскопія рогівки (оцінювання нейропатії малих волокон і прогресування до нейропатії великих волокон), SUDOSCAN (оцінювання судомоторної функції) та кількісне сенсорне тестування. Проте варто ретельно оцінити вартість масового скринінгу пацієнтів з діабетом і зручність їх використання в завантажених діабетичних клініках.
- Клінічні шкали є стандартизованими об'єктивними кількісними показниками для скринінгу й визначення тяжкості ДПН, але отримані результати доволі суб'єктивні та залежні від інтерпретації; валідність шкал сумнівна.
- Для ефективного зниження захворюваності існує нагальна потреба в простих, швидких, чутливих і специфічних тестах для ранньої діагностики ДПН до появи явних клінічних ознак і точної оцінки прогресування хвороби.

ЛІКУВАННЯ ДПН

Найкраще ведення ДПН може забезпечити мультидисциплінарна команда за участю ендокринолога, терапевта, невролога, офтальмолога, нефролога, дієтолога, медсестри, навченої догляду за пацієнтами з діабетом, фахівців із фізіотерапії, реабілітації, фізичних вправ, ортопеда та психолога.

Втручання І лінії для ДПН наразі включає оптимізацію контролю глікемії при ЦД 1-го типу та багатофакторне втручання при ЦД 2-го типу; оптимізацію способу життя й контроль маси тіла. Існує потреба в персоналізованому підході до ведення ДПН, який, окрім оптимального лікування діабету, має включати цілеспрямовані втручання залежно від супутніх захворювань і механізмів основного захворювання, що є специфічними для кожного пацієнта. Загалом ведення ДПН ґрунтується на трьох принципах:

- 1) оптимальне лікування діабету шляхом інтенсивного контролю глікемії, модифікації способу життя та впливу на чинники ризику;
- 2) патогенетично орієнтована фармакотерапія;
- 3) симптоматичне знеболення.

Оптимальне лікування діабету

▣ Інтенсивний контроль глікемії

Гіперглікемія є основним патофізіологічним чинником ДПН. Тому контроль глікемії на ранніх стадіях хвороби вважається найефективнішим профілактичним заходом, здатним відтермінувати ДПН.

Результати масштабних досліджень (Steno-2, ADVANCE, ACCORD, VADT) і метааналізів продемонстрували, що суворий контроль глікемії уповільнює

прогресування ДПН в осіб із ЦД 1-го типу (зниження відносного ризику (BP) на 78%), але його вплив у разі ЦД 2-го типу незначний (зниження BP на 5-9%), що можна пояснити незалежним впливом компонентів метаболічного синдрому. Проте більшість указаних досліджень спиралася на нечутливі методи оцінювання нейропатії, оскільки ДПН не була їхнім основним результатом. Дослідження з використанням чутливіших клінічних кінцевих точок (конфокальна мікроскопія рогівки) показали переваги суворого контролю глікемії (HbA1c <6,5%) в осіб із ЦД 2-го типу.

Дослідження BARI 2D продемонструвало значно нижчу кумулятивну захворюваність на ДПН у разі застосування інсулін-сенситайзерів (метформін, тіазолідиндіони), а не секретогенів (препарати сульфонілсечовини й інсуліну). Отже, хоча контроль глікемії є основним підходом до запобігання та лікування пов'язаних з діабетом ускладнень, ступінь запобігання або відтермінування ДПН унаслідок контролю глікемії залежить від вибору протидіабетичних засобів, типу діабету, тривалості хвороби, варіабельності рівня глюкози та коливань глікемії.

▣ Модифікація способу життя та багатокомпонентний вплив на чинники ризику

Найкращим способом контролю чинників ризику, запобігання появі та прогресуванню ДПН є багатофакторні стратегії зниження ризику, які передбачають здоровий спосіб життя: збалансована дієта з обмеженням калорій і низьким вмістом жиру або середземноморська дієта; регулярні аеробні фізичні навантаження для контролю маси тіла.

Рандомізоване контрольоване дослідження (РКД) у пацієнтів з ДПН показало, що 12-тижневий курс фізичних вправ і зміна способу життя асоціюються зі значним зниженням тяжкості ДПН. Інше РКД продемонструвало значне покращення маркерів ДПН (щільність внутрішньоепітеліальних нервових волокон і регенеративна здатність) під впливом дієти та фізичних вправ на бігівій доріжці впродовж 2,5 годин щотижня.

Імовірно, патогенез ДПН у разі ЦД 1-го та 2-го типів відрізняється. При ЦД 2-го типу ДПН слід лікувати в контексті метаболічного синдрому. Декілька великих інтервенційних досліджень, націлених на численні фактори ризику (UKPDS, Steno-2, ADDITION), не продемонстрували зниження ДПН, незважаючи на очевидні переваги щодо ускладнень з боку нирок і сітківки, що знову підкреслює важливість використання чутливих, надійних методів для діагностики та кількісної оцінки ДПН.

Два дослідження вказують, що інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту здатні

покращити клінічний перебіг ДПН і параметри нервової провідності. Дані щодо впливу лікування дисліпідемії на ДПН суперечливі. Деякі дослідження показали, що лікування статинами або фібратами асоціювалося зі зниженням ризику виникнення ДПН, тоді як інші вказують на відсутність зв'язку терапії статинами зі зниженням ризику ДПН або навіть на збільшення поширеності ДПН серед пацієнтів, котрі вживають статини, порівняно з тими, хто їх не використовує. Зв'язок терапії статинами із симптомами ДПН у хворих на діабет залишається суперечливим, зважаючи на те що їх призначають особам з дуже високим ризиком ДПН.

Патогенетично орієнтована фармакотерапія

В ідеалі втручання має бути спрямованим на усунення основних патогенетичних механізмів і зміну природної траєкторії хвороби. На основні патогенні шляхи ДПН впливає низка сполук. Зокрема, інгібітори альдозоредуктази (сорбініл, толрестат, поналрестат, фідарестат, епалрестат, зенарестат) діють на поліоловий шлях; інгібітори протеїнкінази С (рубуксинастураин) і бенфотіамін впливають на гексозаміновий шлях; міноциклін, аміногуанідин діють на шлях кінцевих продуктів глікації; актовегін є інгібітором ПАРП; альфа-ліпоева кислота (АЛК), коензим Q10, нікотинамід, ресвератрол і таурин пригнічують утворення АФК.

АЛК займає особливе місце в сучасній парадигмі лікування ДПН і ліцензована як препарат для лікування ДПН у багатьох країнах. Унікальні та широкі антиоксидантні ефекти АЛК добре досліджені в Німеччині, Східній Європі, на Далекому Сході.

▣ АЛК як патогенетичний засіб лікування ДПН, що модифікує хворобу

Кожен патогенетичний шлях ДПН здатний посилювати клітинний окисний стрес, зумовлений утворенням АФК та зниженням антиоксидантного захисту, що робить антиоксидантну дію важливою терапевтичною мішенню. Завдяки здатності запобігати виникненню та прогресуванню ДПН шляхом прямого й непрямого антиоксидантного впливів АЛК вважається перспективним засобом І лінії терапії ДПН, що модифікує хворобу, тобто сприяє помітному клінічному покращенню (рис. 2). Крім того, АЛК зменшує індукований гіпергомоцистеїнемією стрес ендоплазматичного ретикулулу й окислення в ендотеліальних клітинах аорти людини та здатна знижувати рівень гомоцистеїну.

У дослідженні ALADIN II застосування АЛК впродовж 2 років спочатку внутрішньовенно (в/в), потім перорально асоціювалося з покращенням швидкості рухової та сенсорної провідності й полегшенням симптомів ДПН.

У дослідженні SYDNEY 2 пероральне лікування АЛК у дозі 600 мг 1 раз на день протягом 5 тижнів покращувало симптоми (колючий або пекучий біль, парестезії й оніміння стоп уві сні), дефіцит за шкалами NSC і NIS, забезпечуючи оптимальне співвідношення ризику та користі.

У метааналізі трьох РКД за участю пацієнтів із симптоматичною ДПН показано, що 600 мг АЛК перорально або в/в значно зменшують симптоми нейропатії. Інший метааналіз чотирьох РКД (ALADIN I, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN I; 1258 пацієнтів) продемонстрував, що лікування АЛК протягом 3 тижнів

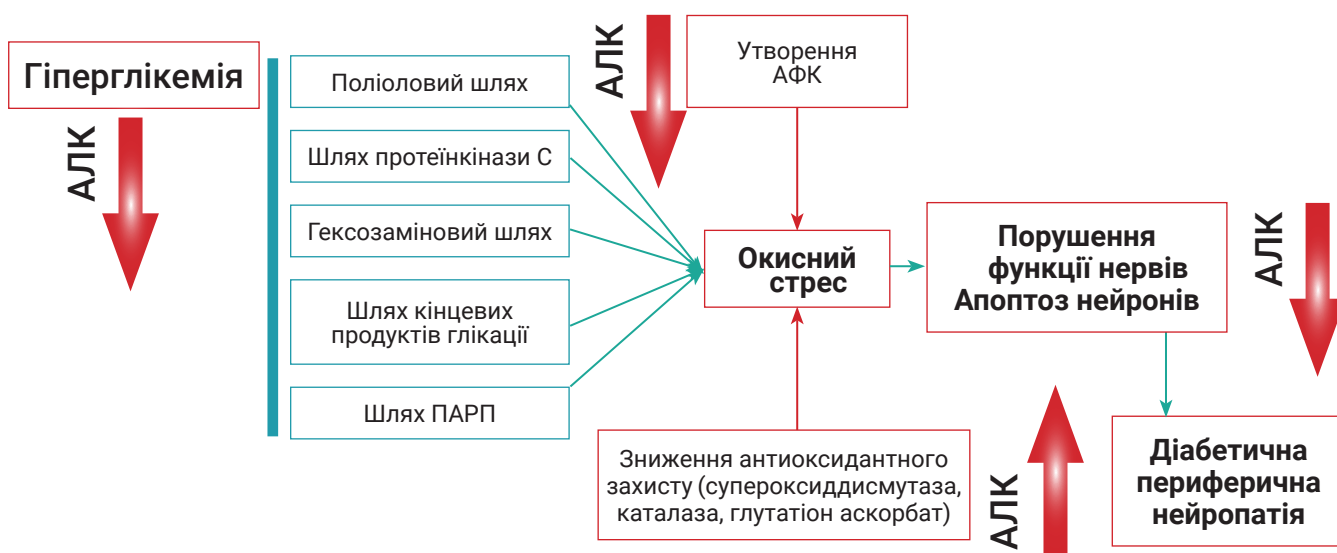


Рис. 2. АЛК як засіб, що модифікує хворобу: прямі та непрямі антиоксидантні ефекти на патогенетичні механізми ДПН

значно покращувало загальну оцінку симптомів за шкалами TSS (відносна різниця порівняно з плацебо (ВРПП) 24,1% зі значним впливом на біль, печіння й оніміння) та NIS-LL (ВРПП 16,0% зі значним впливом на гомілковостопні рефлекси, відчуття уколу шпилькою та дотику). У метааналізі 19 РКД за участю 1242 пацієнтів із ДПН ефективність пероральної АЛК (600, 1200 і 1800 мг на добу) оцінювали за шкалами TSS, NDS, NIS, NIS-LL, VPT і NCS. Лікування АЛК асоціювалося зі сприятливими результатами лише за шкалами TSS і NDS. У невеликій групі з 20 пацієнтів АЛК зменшила нічний біль, парестезію, атрофію м'язів і труднощі при ходьбі.

У дослідженні NATHAN 1 після 4 років лікування АЛК пацієнтів з легкою-помірною, переважно безсимптомною ДПН зменшився нейропатичний дефіцит. Аналіз *post hoc* цього дослідження показав, що лікування АЛК асоціювалося з кращим результатом за шкалою NIS-LL порівняно з плацебо.

Підтверджено ефективність АЛК у полегшенні симптомів у літніх пацієнтів із серцево-судинними хворобами в анамнезі, які отримували інсулін, мали добре контрольовану масу тіла й артеріальний тиск, а також у пацієнтів з рівнями HbA1c $\geq 7\%$ і тяжкими стадіями нейропатії. Експерти робочої групи вважають, що поганий контроль глікемії призводить до вищої частоти та гіршого прогнозу макроя мікросудинних ускладнень. Без досягнення глікемічного контролю неможливо запобігти ускладненням або сповільнити їх прогресування в будь-якого пацієнта. Доки зберігається глюкোলіпотоксичність, жоден із засобів, що використовуються для лікування нейропатії, не здатний запобігти ускладненням.

У метааналізі 9 досліджень ДПН пероральне лікування АЛК порівняно з плацебо сприяло зниженню NIS (слабкість м'язів, втрата рефлексів, тиск дотику, вібрація, положення й рухливість суглобів), NIS-LL (моторна функція нервів і рефлекси) та NDS (пошкодження черепних нервів, сила м'язів, втрата рефлексів і чутливості). Тож пероральне застосування АЛК вважається сприятливим варіантом лікування ДПН завдяки ефективності (полегшення болю, зменшення розладів моторики та пошкодження нервів) і відмінному профілю безпеки. У когорті 443 пацієнтів з діабетом і хронічною больовою нейропатією, які отримували АЛК у дозі 600 мг 1 раз на день перорально впродовж 5 років, довгострокова терапія виявилася безпечним та ефективним варіантом амбулаторного лікування ДПН. Важливо, що припинення прийому АЛК після 5 років лікування призводило до рецидиву симптомів через 2 тижні, а перехід на центральні аналгетики (габапентин) асоціювався зі значною кількістю побічних ефектів, збільшенням частоти амбулаторних візитів і вищими щоденними витратами на лікування.

Отже, лікування ДПН має бути тривалим, навіть у періоди відсутності симптомів, із застосуванням засобів, які впливають на патогенез, зокрема АЛК. Встановлено також, що пацієнти з діабетом мають знижений рівень циркулювальної АЛК; це додатково підкреслює сприятливий вплив АЛК.

Метааналіз 24 РКД за участю пацієнтів з метаболічними розладами виявив, що АЛК покращує гомеостаз глюкози (зниження глікемії натще, інсуліну, індексу HOMA-IR і HbA1c) та ліпідний профіль (зниження тригліцеридів, загального холестерину та холестерину ЛПНЩ). Потенційні механізми сприятливого впливу АЛК на гомеостаз глюкози включають посилення поглинання глюкози периферичними тканинами (м'язами), стимуляцію транслокації транспортерів глюкози до плазматичної мембрани та підвищення фосфорилування тирозину субстрату-1 рецептора інсуліну.

У пацієнтів із ЦД 2-го типу та нейропатичним болем сприятливі впливи АЛК посилюються в разі поєднання з традиційною терапією діабету: гліклазид, інгібітор натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, метформін і аналоги глюкагоноподібного пептиду-1.

РЕЗЮМЕ ЩОДО АЛК ЯК АНТИОКСИДАНТНОЇ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ДПН

- АЛК – терапія ДПН I лінії, що модифікує хворобу; пряма антиоксидантна дія спрямована безпосередньо на АФК; непрямий антиоксидантний ефект полягає в покращенні ендогенного антиоксидантного захисту.
- Ефективність АЛК при ДПН підтверджена багатьма клінічними випробуваннями, реальними дослідженнями та метааналізами. Спостерігалось покращення моторної та сенсорної провідності нервів і полегшення симптомів нейропатії (колючий і пекучий біль, парестезія, оніміння стоп уві сні).
- Лікування АЛК асоціювалося зі зниженням NIS (слабкість м'язів, втрата рефлексів, тиск, дотик, вібрація, положення й рухливість суглобів), NIS-LL (функція рухових нервів і рефлекси) та NDS (пошкодження черепних нервів, сила м'язів, втрата рефлексів і чутливості).
- Тривала терапія АЛК вважається безпечним та ефективним варіантом лікування пацієнтів з ДПН.
- Через 2 тижні після припинення лікування в пацієнтів, котрі приймали АЛК впродовж 5 років, спостерігався рецидив симптомів; у разі переходу від тривалого лікування АЛК до центральних аналгетиків (габапентин) відзначалися значно більше побічних ефектів, частіші амбулаторні відвідування та вищі

щоденні витрати на лікування. Отже, лікування ДПН має бути тривалим, навіть за відсутності симптомів, із застосуванням засобів з патогенетичним впливом, зокрема АЛК.

- Імовірно, АЛК покращує гомеостаз глюкози та ліпідний профіль. У пацієнтів з нейропатичним болем вплив АЛК на ДПН кращий за умови поєднання АЛК із традиційним лікуванням ЦД 2-го типу.

Симптоматичне лікування больової форми діабетичної симетричної полінейропатії

▣ Медикаментозне лікування

До препаратів І лінії фармакотерапії больової форми ДПН відносять інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (ІЗЗСН) дулоксетин і венлафаксин; трициклічні антидепресанти (ТЦА) амітриптилін та іміпрамін; аналоги гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) габапентин і прегабалін. Як лікування II-III лінії рекомендовано комбіновану терапію (антидепресант у поєднанні з габапентином), місцеві засоби й опіоїди. Нещодавно в Японії, Кореї, Тайвані та Китаї для лікування ДПН схвалено мірогабалін – третій член групи габапентиноідів з чіткими характеристиками зв'язування з потенціалозалежними кальцієвими каналами.

Антиоксидант АЛК також ефективно полегшує нейропатичний біль і зменшує використання рятівних ліків (прегабаліну, дулоксетину, тапедантолу). У ретроспективному аналізі національної бази даних Угорщини порівняння когорт пацієнтів з ДПН, котрі отримували АЛК або симптоматичну знеболювальну фармакотерапію, виявило нижчу частоту серцево-судинних і цереброваскулярних захворювань (гострий інфаркт міокарда, інсульт і госпіталізація внаслідок серцевої недостатності), випадків раку та смертність від усіх причин у групі

АЛК; істотних змін щодо ризику ампутації нижніх кінцівок не спостерігалось. Тривалість лікування була значно більшою в групі АЛК порівняно із симптоматичною фармакотерапією.

При виборі засобу для лікування больової форми ДПН окрім потенційної ефективності препарату варто враховувати низку інших чинників: супутні хвороби, потенційні побічні ефекти ліків, лікарські взаємодії та вартість. Препарати для лікування больової форми ДПН узагальнено в таблиці 3.

Відповідь на монотерапію досягається лише в 50% пацієнтів. За відсутності ефекту від терапії І лінії, незважаючи на ретельне титрування дози та достатню тривалість застосування, призначають другий препарат І лінії або комбіновану фармакотерапію.

▣ Нефармакологічні підходи

Попри відносно низький рівень доказів, запропоновано низку нефармакологічних методів лікування ДПН: психологічна підтримка (зниження стресу, когнітивно-поведінкова терапія), акупунктура, черезшкірна електрична стимуляція нервів, лазерна терапія низької інтенсивності; в тяжких резистентних випадках – електрична стимуляція спинного мозку та високочастотна повторна транскраніальна магнітна стимуляція моторної кори.

▣ Додатки вітамінів

Пацієнти з діабетом, які постійно приймають метформін або інгібітори протонної помпи, мають підвищений ризик дефіциту вітаміну B₁₂, що потребує щорічного оцінювання статусу вітаміну B₁₂. За результатами масштабного дослідження DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) статус вітаміну B₁₂ в осіб із ЦД 2-го типу включає такі категорії: низький <200 пг/мл; граничний – 200-300 пг/мл; нормальний >300 пг/мл.

ТАБЛИЦЯ 3. Медикаментозне лікування больової форми ДПН

Клас	Препарати, добова доза	Протипоказання, недоліки
ТЦА	Амітриптилін 25-150 мг, іміпрамін 25-150 мг	Глаукома, ортостатична гіпотензія, серцево-судинні хвороби, хиткість, падіння; збільшення маси тіла
ІЗЗСН	Дулоксетин 0-120 мг*	Хвороби печінки; висока вартість
Аналоги ГАМК	Прегабалін 300-600 мг*, габапентин 300-3600 мг	Набряки, збільшення маси тіла; висока вартість
Опіати	Трамадол 200-400 мг, оксикодон 20-80 мг, морфіну сульфат SR 20-80 мг, тапентадол ER 100-400 мг	Залежність
Інші	АЛК 600-1800 мг	В/в форма лише в Німеччині, Східній Європі та Китаї
	Капсаїциновий крем 0,075%	Потреба застосування 3-4 рази на добу
	Лідокаїн 5 мг/кг в/в	Потреба в/в інфузії протягом 1 години та моніторингу електрокардіограми

Примітка. * Препарати, схвалені для лікування больової форми ДПН Європейською агенцією з лікарських засобів і Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів.

Є повідомлення, що добавки вітаміну B_{12} здатні покращити якість життя, нейрофізіологічні параметри, судомоторні функції та зменшити інтенсивність болю в пацієнтів з ДПН і дефіцитом вітаміну B_{12} . Проте надмірне вживання вітаміну B_6 (піридоксину) в складі комбінованих таблеток вітамінів групи В (B_1 , B_6 , B_{12}) може спричинити необоротну нейротоксичність.

Дефіцит вітаміну B_{12} залежить від дози та часу застосування метформіну. Проте, за даними метааналізу, використання метформіну не корелювало з високою частотою нейропатії. У дослідженні тривалістю 9 років оцінювали взаємодію між дефіцитом вітаміну B_{12} , ДПН та експозицією метформіну в пацієнтів з діабетом; люди з дефіцитом вітаміну B_{12} мали вищий ризик ДПН, аніж особи без дефіциту, а люди з ДПН мали вищий ризик виникнення дефіциту вітаміну B_{12} , аніж особи без ДПН. Метформін значно підвищував ризик розвитку ДПН у пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} . Натомість лікування метформіном в осіб з попередньо встановленою ДПН не підвищувало, а радше знижувало ризик дефіциту вітаміну B_{12} .

Отже, щоб з'ясувати складний зв'язок між терапією метформіном, дефіцитом вітаміну B_{12} і появою ДПН у пацієнтів із ЦД 2-го типу, потрібні подальші дослідження.

РЕЗЮМЕ ЩОДО ВАРІАНТІВ ЛІКУВАННЯ ТА МАЙБУТНІХ ПЕРСПЕКТИВ

- Втручання І лінії для ДПН наразі полягає в оптимізації контролю глікемії при ЦД 1-го типу та багатофакторному втручанні при ЦД 2-го типу в поєднанні з оптимізацією способу життя й контролем маси тіла.
- Окрім оптимального лікування діабету, існує потреба персоналізованого підходу до лікування, що ґрунтується на механізмах ДПН і включає цільові втручання залежно від супутніх чинників ризику та механізмів основної хвороби, специфічних для кожного пацієнта.
- АЛК – ефективна антиоксидантна терапія І лінії для тривалого лікування ДПН, що модифікує хворобу.

- Досі існує потреба в добре спланованих, надійних, багатоцентричних клінічних дослідженнях із чутливими кінцевими точками та стандартизованими протоколами для полегшення діагностики ДПН за допомогою простого ефективного алгоритму, відстеження перебігу хвороби й відповіді на лікування.
- Ідентифікація нових чинників ризику та прогностичних біомаркерів сприятиме індивідуалізації лікування з погляду потенційної модифікації хвороби, можливості розроблення нових ефективних методів лікування на ранніх стадіях ДПН, здатних змінити природний перебіг хвороби.

ВИСНОВКИ

Ключовим фактором діагностики ДПН є клінічна підозра, що потребує кращої обізнаності лікарів, насамперед фахівців первинної ланки. Запропонований скринінговий і діагностичний алгоритми включають: розгляд клінічної ДПН у пацієнтів з переддіабетом або діабетом, які мають чинники ризику ДПН, симптоми та/або ознаки нейропатії; ретельне лабораторне тестування для виключення інших причин дистальної симетричної периферичної нейропатії; скерування на детальне неврологічне обстеження в атипових випадках. Досліджень у галузі ДПН досі недостатньо. Наразі втручання І лінії передбачають оптимізацію глікемічного контролю при ЦД 1-го типу та багатофакторне втручання при ЦД 2-го типу, модифікацію способу життя й контроль маси тіла. Існує також потреба індивідуального підходу, спрямованого на патогенез і супутні хвороби. Із цього погляду АЛК є важливим засобом терапії І лінії, що модифікує хворобу та впливає на патогенез завдяки прямій і непрямій антиоксидантній дії. Ідентифікація біомаркерів / прогностичних чинників відкриє можливості пошуку нових методів лікування, що будуть ефективними на ранніх стадіях ДПН і змінять її природний перебіг.

Література

Atmaca A., Ketenci A., Sahin I., Sengun I.S., Oner R.I., Erdem Tilki H., Adas M., Soyleli H., Demir T. Expert opinion on screening, diagnosis and management of diabetic peripheral neuropathy: a multidisciplinary approach. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024 Jun 17; 15: 1380929. doi: 10.3389/fendo.2024.1380929.



МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

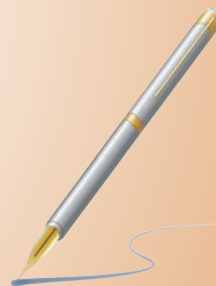
DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

Ексклюзивно

Професійно

Сучасно



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

Новий
склад^{1-4*}



Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

- Оригінальний препарат⁵
- Висока стабільність у будь-якому кліматі⁵
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів^{1-4,6,7}
- Без компонентів тваринного походження¹⁻⁴
- Таблетку можна розділити на рівні дози¹⁻⁴

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

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

Діючі речовини: 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії - для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкреатит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05. 5. Патент Європейського патентного відомства № EP3576795A1 на пероральний тиреоїдний терапевтичний засіб, термін дії до 02 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: <https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en>. 6. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений Наказом МОЗ № 426 від 26.08.2005 зі змінами. Доступний за посиланням <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#n340>. 7. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTE-2017-11668). Доступний за посиланням: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>

* зміна складу таблеток в частині допоміжних речовин.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.

UA-Thy-01-2025-V1-Press. Останній перегляд 21.01.2025.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI