

- **Ожиріння-2025: нова мова, нові алгоритми. Огляд рекомендацій комісії Lancet і ААСЕ**
- **Механомедицина скелетних м'язів як новітній напрям у діагностиці та терапії інсулінорезистентності**
- **Реферативний огляд експертного консенсусу 2024 року, проведеного методом Delphi, «Діагностика, лікування та довгостроковий контроль дефіциту вітаміну В₁₂ у дорослих»**

Вітапромпт® В₁₂

Лікування різних форм дефіциту вітаміну В₁₂

МАКСИМУМ В КОЖНІЙ ФОРМІ



**ДВІ ФОРМИ:
ТАБЛЕТКИ І АМПУЛИ**



50 ТАБЛЕТОК / 5 АМПУЛ



**МОЖНА ДІЛИТИ УПАКОВКУ
(5 БЛІСТЕРІВ)**



**ЗРОБЛЕНО
В
НІМЕЧЧИНІ**

mib
Company of the Dermapharm Group

Вітапромпт®, таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 50 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детально інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 1000 мкг ціанокобаламіну (вітамін В₁₂). Показання: лікування дефіциту вітаміну В₁₂ внаслідок неповноцінного харчування; довготривале лікування синдрому дефіциту вітаміну В₁₂, наприклад, внаслідок мальабсорбції; перорального лікування периферичної анемії та дефіциту вітаміну В₁₂ з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації рівня вітаміну В₁₂ в крові за допомогою ін'єкцій вітаміну В₁₂. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі приливу, нечасто (≥ 1/1000, до < 1/100): тяжкі реакції підвищеної чутливості, які можуть проявлятися у вигляді кропив'янки, висипу або свербіжу на великих ділянках тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія випуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/20713/01/01 наказ МОЗ України від 18.12.2024 № 2110.

Вітапромпт®, будь ласка, зверніть увагу! Більш детально інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 мл розчину містить 1000 мкг ціанокобаламіну (вітамін В₁₂). Показання: дефіцит вітаміну В₁₂, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну В₁₂, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія (периферична анемія, хвороба Аддісона-Бірмера); функціональний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну В₁₂, який може виникнути з наступних причин: виключення з раціону продуктів тваринного походження (наприклад, через сувору вегетаріанську дієту); порушення всмоктування поживних речовин у тонкому кишечнику, синдром мальабсорбції через недостатнє вироблення внутрішнього фактора, захворювання кінцевого відділу клубової кишки, напр. спру, зараження рибним солітером; синдром сліпої кишки; пелі; вроджені порушення транспортування вітаміну В₁₂. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія випуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/20713/02/01 наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 918.

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

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна»: 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

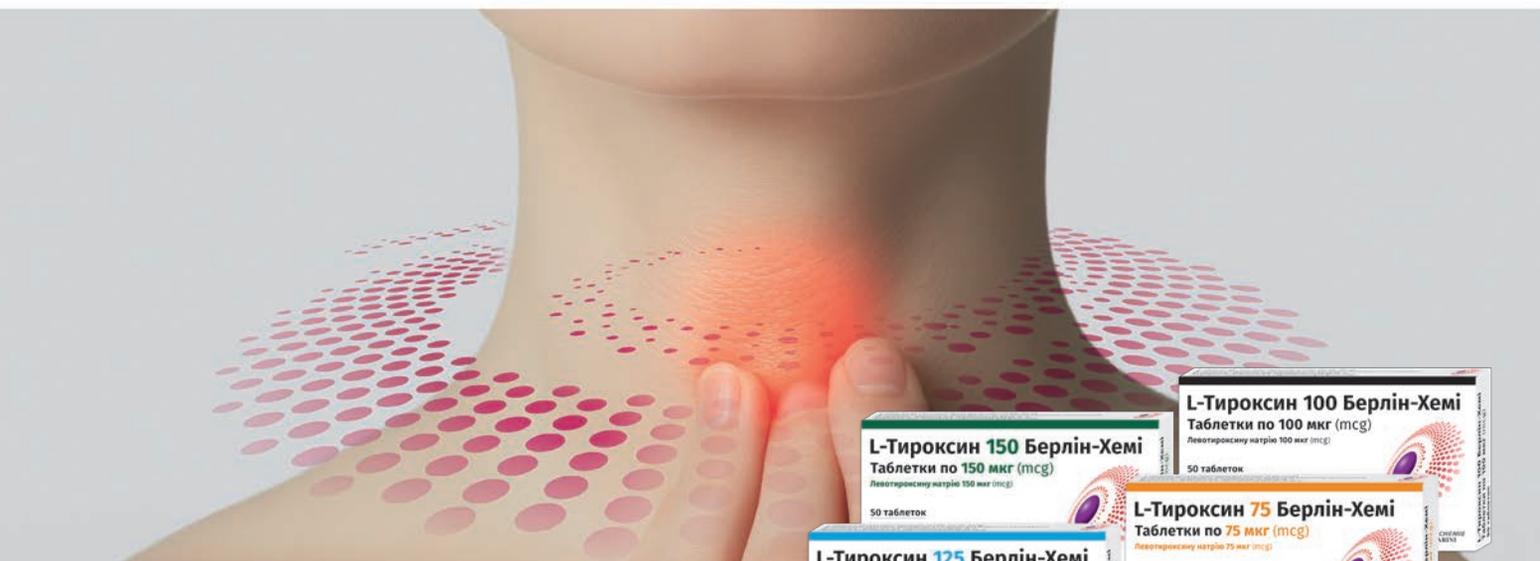


L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



Стабільність дози^{5,6} проти гіпотиреозу¹⁻⁴

- Удосконалений, захищений патентом, препарат левотироксину натрію для лікування гіпотиреозу^{5,6*}
- Висока стабільність у будь-якому кліматі протягом 3-х років^{5,6}
 - Збільшення температури зберігання до 30° С і терміну зберігання до 3-х років¹⁻⁴
 - Фольгований блістер¹⁻⁴
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів^{1-4,7,8}
 - Немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування (лактози, натрію, манітолу та інших)^{1-4,6}
- 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, супреїсивна 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. **Противпоказання.** 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. Глінікер Вер 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, останній перегляд 08.09.2025. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, останній перегляд 08.09.2025. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, останній перегляд 08.09.2025. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05, останній перегляд 08.09.2025. 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. Патент Національного органа інтелектуальної власності ДП «Український інститут інтелектуальної власності» № UA124642C2 від 20.10.2021. Доступний за посиланням: Бюлетень «Промислова власність» №42, 2021 рік. 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-medical-products-human-use>. 8. 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>.

* зміна складу таблеток у частині допоміжних речовин.



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)
О.В. Большова (м. Київ)
Ю.В. Булдігіна (м. Київ)
Н.М. Жердьова (м. Київ)
О.І. Ковзун (м. Київ)
В.А. Лучицький (м. Київ)
Л.А. Міщенко (м. Київ)

В.Л. Орленко (м. Київ)
В.В. Попова (м. Київ)
І.Л. Ревенько (м. Київ)
Л.К. Соколова (м. Київ)
Н.А. Спринчук (м. Київ)
К.М. Тронько (м. Київ)
А.М. Урбанович (м. Львів)
М.С. Черська (м. Київ)

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 12.02.2026 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

*Усе, що потрібно знати, —
в одному місці!*

www.doctorstar.com.ua

*Об'єднуємо фахівців
ЗНАННЯМИ*

ЕндоPractice

Освітній простір для сучасного ендокринолога

AllergyPractice

Всеукраїнська громадська організація «Асоціація алергологів України» <https://aalu.org.ua>

Освітній простір для сучасного алерголога

Gastro

Громадська організація
«Українська гастроентерологічна асоціація»
<https://ukrgastro.com.ua>

PRACTICE

Освітній простір для сучасного гастроентеролога

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ



У номері:

ЕНДОРЕВ'Ю

- 5 Ризик серцево-судинних, нейропсихіатричних та опорно-рухових побічних ефектів левотироксину за результатами нового систематичного огляду
- 32 Механомедицина скелетних м'язів як новітній напрям у діагностиці та терапії інсулінорезистентності

РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 10 Ожиріння-2025: нова мова, нові алгоритми. Огляд рекомендацій комісії Lancet і AACE

КОНСЕНСУС

- 19 Реферативний огляд експертного консенсусу 2024 року, проведеного методом Delphi, «Діагностика, лікування та довгостроковий контроль дефіциту вітаміну В₁₂ у дорослих»

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 25 Сучасний погляд на дерматологічні маніфестації цукрового діабету

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 36 Хронобіологія гормонотерапії: коли приймати ліки?

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 40 Стан кісток за патології парашитоподібних залоз: перегляд доказів щодо епідеміології, хірургічного та медикаментозного лікування. Частина 1

РИЗИК СЕРЦЕВО-СУДИННИХ, НЕЙРОПСИХІАТРИЧНИХ ТА ОПОРНО-РУХОВИХ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ЛЕВОТИРОКСИНУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ НОВОГО СИСТЕМАТИЧНОГО ОГЛЯДУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

Левотироксин широко використовується в клінічній практиці.

Певне занепокоєння викликають повідомлення про серцево-судинні, нейропсихіатричні й опорно-рухові побічні ефекти (ПЕ), особливо в разі тривалого застосування або супресивної терапії для пригнічення тиреотропного гормону (ТТГ).

У січні 2026 р. було опубліковано систематичний огляд, що надає вичерпний аналіз указаних ПЕ й інформує про безпечні практики призначення.

Левотироксин натрію (LT4) є синтетичною формою тироксину – основного гормону щитоподібної залози. Це засіб першої лінії для лікування гіпотиреозу (замісна терапія), а також для пригнічення ТТГ у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози або після тиреоїдектомії. Препарат схвалено для лікування первинного, вторинного та третинного гіпотиреозу. Завдяки ефективності, доступності та простоті використання левотироксин широко застосовується в клінічній практиці. У 2022 р. він посів четверте місце за кількістю призначень у США – понад 82 мільйони рецептів.

Проте високі дози LT4 можуть спричинити екзогенний тиреотоксикоз, коли щитоподібна залоза не виробляє надлишку гормону, а його підвищений рівень у крові є наслідком лікування. Серцево-судинні ПЕ виникають через підвищене споживання кисню міокардом і посилену β-адренергічну чутливість. Нейропсихіатричні ПЕ зумовлені впливом гормонів на нейромедіаторні шляхи. Впливи на опорно-руховий апарат виникають через прискорений кістковий обмін, особливо в жінок після менопаузи та людей похилого віку.

У літературі вказані ПЕ розглядаються фрагментарно з використанням гетерогенних методів,

а результати довгострокових спостережень обмежені. Детально зв'язок між терапією LT4 у замінних або супресивних дозах і комбінованим ризиком ПЕ не оцінювався. Заповнення цієї прогалини дуже важливе, зважаючи на те що терапія LT4 зазвичай тривала чи довічна. Крім того, препарат дедалі частіше призначається пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом, де баланс користі та ризику менш чіткий.

Нещодавно опублікований систематичний огляд підсумовує докази щодо зв'язку між використанням LT4 та ризиком ПЕ, інтегруючи дані досліджень з різним дизайном, для розроблення безпечної практики довготривалої замінної терапії гормонами щитоподібної залози.

МЕТОДИ

Відповідно до настанов PRISMA автори провели систематичний пошук обсерваційних і рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) у базах даних MEDLINE, Embase, CENTRAL і Google Scholar, опублікованих до 31 березня 2025 р. Критерії залучення та вилучення ілюструє рисунок 1. Оцінювання серцево-судинних, нейропсихіатричних

ТАБЛИЦЯ 1. Побічні ефекти LT4

Система	ПЕ
Серцево-судинна	Серцебиття, аритмії, стенокардія, тахікардія
Нейропсихіатрична	Головний біль, безсоння, тривожність, дратівливість, тремор, нервозність, психомоторна гіперактивність, ідіопатична внутрішньочерепна гіпертензія, запаморочення, депресія, порушення уваги, погіршення пам'яті, перепади настрою, втрата лібідо, зниження інтересу, аномальна поведінка
Опорно-рухова	М'язові спазми, артралгія, міалгія, м'язова втома, скутість

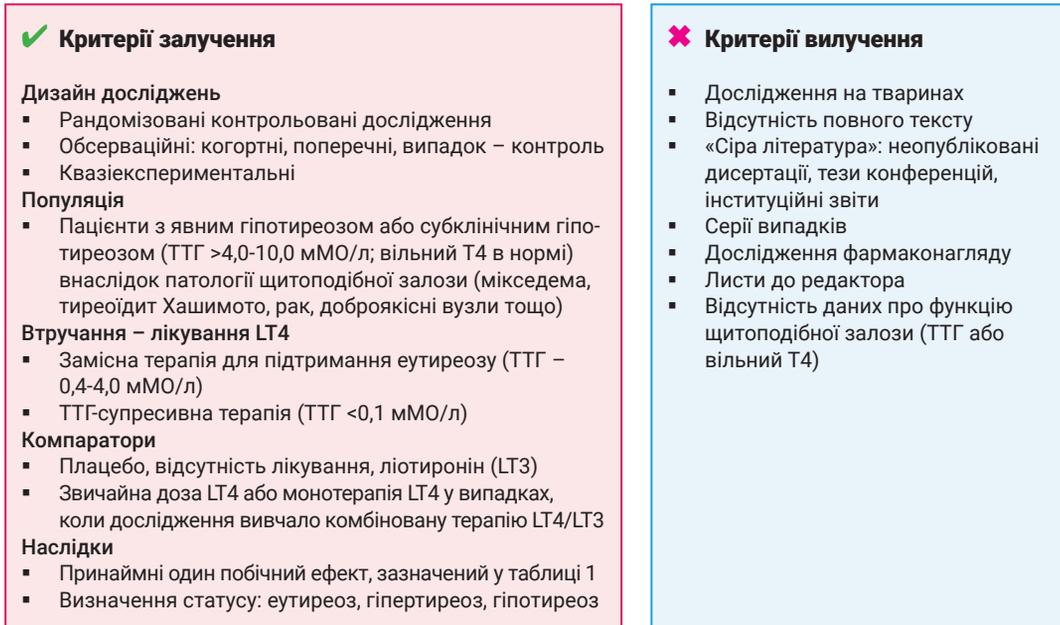


Рис. 1. Критерії залучення та вилучення

і м'язово-скелетних ПЕ, пов'язаних з терапією LT4, зосереджувалося на подіях, визначених інструкцією з використання, та регуляторних попередженнях щодо безпеки (табл. 1). Для розгляду ПЕ в контексті статусу щитоподібної залози використовувалися значення ТТГ на початку та після лікування. Для кожного ПЕ розраховувалися відносні ризики (ВР) і 95% довірчі інтервали (ДІ).

РЕЗУЛЬТАТИ

Було включено 12 досліджень: 7 РКД, 2 перехресні, 2 дослідження «випадок – контроль», 1 квазі-експериментальне. Загальна кількість учасників становила 1817 осіб; середній вік – 14-93 роки. Повідомлення про серцево-судинні ПЕ були в 9 дослідженнях (69%), про нейропсихіатричні ПЕ – в 7 (54%), про опорно-рухові ПЕ – у 2 (15%).

• Клінічна значущість серцево-судинних ПЕ

Про серцево-судинні ПЕ повідомили 6 РКД, 2 рандомізовані кросовер-дослідження й 1 квазі-експериментальне. Компараторами були:

плацебо (n=3); відсутність лікування (n=4); монотерапія LT4 (n=1), коли втручання включало комбінацію LT4/LT3; ліотиронін (LT3) у дозі 1/3 від попередньої дози LT4 (n=1), коли втручання включало LT4 у звичайній дозі. Учасники відрізнялися за віком, супутніми хворобами та терапевтичними цілями (замісна терапія, ТТГ-супресивна терапія). Зареєстровані серцево-судинні ПЕ охоплювали тахікардію, серцебиття, фібриляцію передсердь і стенокардію.

Порівняння LT4 з плацебо

в паралельних групах (n=3, табл. 2)

Для оцінювання ПЕ використовували суб'єктивні повідомлення про симптоми й об'єктивні показники (медичні записи, електрокардіографія (ЕКГ), лабораторні дані). В усіх дослідженнях використовували замісну терапію; після лікування всі групи LT4 досягли нормалізації ТТГ. Статистично значущих відмінностей щодо ризику серцево-судинних ПЕ не було. Отже, застосування замісних доз LT4 забезпечує досягнення еутиреозу, не підвищуючи ризику серцево-судинних ПЕ в дорослих із субклінічним гіпотиреозом.

ТАБЛИЦЯ 2. Характеристика РКД, які порівнювали LT4 з плацебо в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом

Дослідження, популяція	Групи	Дозування LT4	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Jabbar et al., 2020, гострий інфаркт міокарда	46 – LT4; 49 – плацебо	25 мкг/день з титруванням до ТТГ 0,4-2,5 мМО/л	LT4: 5,7 → 1,8; плацебо: ~5,2	Стенокардія: 6,52 проти 6,12%; 1,07 (0,20-5,57). Серцебиття: 4,35 проти 2,04%; 2,13 (0,19-24,32)
Liu P. et al., 2015, рання діабетична нефропатія	60 – LT4; 59 – плацебо	Середня доза – 24,6 мкг/день	LT4: 6,2±0,5 → 2,6±0,6; плацебо: 7,4±0,9	Тахікардія: 1,67 проти 0%; 2,95 (0,12-73,91). Серцебиття: 8,33 проти 0%; 10,82 (0,58-200,23)
Stott D.J. et al., 2017, вік ≥65 років	368 – LT4; 369 – плацебо	Замісна терапія	LT4: ~6,4 → 3,63±2,11; плацебо: ~6,4 → 5,48±2,48	Фібриляція передсердь: 2,99 проти 3,52%; 0,85 (0,38-1,92)

Порівняння LT4 з відсутністю лікування в паралельних групах (n=3, табл. 3)

Серцево-судинні ПЕ оцінювали суб'єктивно й об'єктивно (клінічний огляд, ЕКГ, медичні записи). Жодне з досліджень не показало статистично значущих відмінностей у ризику тахікардії. Вища частота тахікардії в перших 2 дослідженнях, імовірно, відображає очікувані фізіологічні ефекти супресії ТТГ, а не ПЕ LT4.

Рандомізовані кросовер-дослідження (n=2, табл. 4)

Серцево-судинні ПЕ реєструвалися за повідомленнями про симптоми та клінічним оглядом. Перше РКД порівнювало вплив комбінованої терапії з LT3 проти монотерапії LT4; інше – відкрите дослідження, де кожен учасник був власним контролем, порівнювало вплив замісної терапії LT4 та монотерапії LT3. В обох дослідженнях після терапії в усіх учасників зберігався еутиреоз; випадки серцебиття були поодинокими та статистично незначущими.

Квазіекспериментальне дослідження (n=1, табл. 5)

Проспективне інтервенційне дослідження за схемою «до – після» оцінювало ефекти замісної терапії LT4 у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом; групою порівняння без лікування були пацієнти

з багатовузловим зобом та еутиреозом. Серцево-судинні ПЕ оцінювалися за суб'єктивними симптомами та результатами клінічного обстеження. Замісна терапія LT4 не супроводжувалася значущим збільшенням серцево-судинних ПЕ.

Клінічна значущість нейропсихіатричних ПЕ

Про нейропсихіатричні ПЕ повідомлялося в 4 РКД з паралельними групами, 1 рандомізованому кросовер-дослідженні та 2 дослідженнях «випадок – контроль». Групи порівняння включали: плацебо (n=2), відсутність лікування (n=4) та LT3 (n=1). Популяції досліджень відрізнялися за віком, профілем супутніх захворювань і терапевтичними цілями; LT4 призначався в замісних або ТТГ-супресивних дозах. Нейропсихіатричні ПЕ охоплювали нервозність, безсоння, головний біль, тремор, депресію та тривожність.

Порівняння LT4 з плацебо в паралельних групах (n=2, табл. 6)

Обидва РКД показали, що LT4 у замісних дозах ефективно нормалізує ТТГ у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом; у групах плацебо рівень ТТГ не змінювався або погіршувався. Зареєстровані на підставі суб'єктивних повідомлень і клінічних оглядів головний біль, тремор, безсоння були поодинокими та статистично незначущими.

ТАБЛИЦЯ 3. Характеристика РКД, які порівнювали LT4 з відсутністю лікування

Дослідження, популяція	Групи	Дозування LT4	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Cesareo et al., 2010, багатовузловий зоб з еутиреозом	36 – LT4; 35 – контроль	2 мкг/кг/добу 6-12 місяців	LT4: 1,9±0,8 → 0,2±0,1; контроль: ~1,8-1,9	Тахікардія: 8,33 проти 0%; 6,81 (0,34-136,88)
Rapini et al., 1998, доброякісні «холодні» вузли з еутиреозом	42 – LT4; 41 – контроль	2 мкг/кг/добу	LT4: 1,46±0,30 → 0,11±0,06; контроль: 1,49±0,56 → 1,59±0,43	Тахікардія: 16,67 проти 0%; 14,65 (0,81-265,64)
Fadeyev et al., 2006, субклінічний гіпотиреоз, ішемічна хвороба серця	19 – LT4; 14 – контроль	25-100 мкг/день (медіана – 50 мкг)	LT4: 7,3 → 2,42; контроль: 8,2 → 7,21	Тахікардія: 10,53 проти 21,43%; 0,49 (0,07-3,43)

ТАБЛИЦЯ 4. Характеристика рандомізованих кросовер-досліджень

Дослідження, популяція	Групи	Дозування	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Nygaard et al., 2009, 59 пацієнтів з автоімунним гіпотиреозом	LT4/LT3 або LT4	LT4/LT3 (LT4 <50 мкг + T3 20 мкг); LT4 – еквівалентна замісна доза	1,10 (0,55-2,17) → LT4/LT3: 0,756 (0,23-1,78); LT4: 0,990 (0,59-1,89)	Серцебиття: 5,08 проти 8,47%; 0,60 (0,15-2,40)
Bjerkreim et al., 2022, 59 жінок з гіпотиреозом (тривалість терапії LT4 – 10,6 року)	LT4 або LT3	LT4: замісна терапія; LT3: 1/3 попередньої дози LT4 тричі на день	0,64 (0,26-1,60) → фаза LT3: 0,61 (0,25-1,20); фаза LT4: 1,33 (0,47-2,26)	Серцебиття: 0 проти 2,08%; 0,33 (0,01-7,92)

ТАБЛИЦЯ 5. Характеристика квазіекспериментального дослідження

Дослідження	Групи	Дозування	Зміни лабораторних показників	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Baldini et al., 2009	Втручання: субклінічний гіпотиреоз (n=38). Контроль: багатовузловий зоб з еутиреозом (n=25)	Втручання: LT4 25 мкг/день з титруванням до еутиреозу	Втручання: ТТГ – 6,6±1,8 → 1,9±0,8 мМО/л; вТ4 – 1,3 нг/дл; вТ3 – 2,9 пг/мл (норма). Контроль: ТТГ – 1,7±1,1 → 1,7±0,7 мМО/л; вТ4 – 1,1 нг/дл; вТ3 – 2,8 пг/мл	Серцебиття: 5,26 проти 0%; 3,34 (0,17-66,60)

Порівняння LT4 з відсутністю лікування в паралельних групах (n=2, табл. 7)

ПЕ оцінювали за суб'єктивними повідомленнями й об'єктивно (клінічний огляд, ЕКГ, медичні записи). В обох РКД супресивні дози LT4 знижували ТТГ до рівнів, що відповідали біохімічному тиреотоксикозу. Нервозність і головний біль частіше виникали в групах LT4, але різниці між групами не були статистично значущими.

Рандомізоване кросовер-дослідження (n=1, табл. 8)

Безсоння зареєстровано в 1 пацієнта, статистично значущої різниці між групами не було.

Дослідження «випадок – контроль» (n=2, табл. 9)

У першому дослідженні супресивна терапія LT4 сприяла стійкому пригніченню ТТГ; ризик депресії був статистично незначущим порівняно з контролем. Друге дослідження виявило статистично значущі підвищення рівнів тривожності й депресії в жінок, які перебували на замісній терапії та на момент оцінювання симптомів за допомогою валідованих анкет перебували в стані стабільного еутиреозу. Отже, симптоми відображали залишкові

скарги в пролікованих пацієнтів, а не ПЕ терапії LT4 або прояви біохімічного тиреотоксикозу.

Клінічна значущість м'язово-скелетних ПЕ

М'язово-скелетні ПЕ оцінювалися лише у 2 дослідженнях, популяції яких відрізнялися за віком і профілем супутніх захворювань, а LT4 призначався у фізіологічних замісних дозах. Основним ПЕ була міалгія, котру фіксували за повідомленнями про симптоми та клінічною оцінкою (табл. 10).

У РКД з паралельними групами втручання передбачало знижену дозу LT4 порівняно зі стандартною замісною терапією LT4, яку отримувала контрольна група. Відсутність статистичної значущості в частоті виникнення міалгії між групами вказує на те, що симптоми відображають підвищення ТТГ внаслідок зниження дози, а не побічний ефект LT4. В іншому відкритому рандомізованому кросовер-дослідженні замісна терапія LT4 порівнювалася з монотерапією LT3 у пацієнтів з еутиреозом. Під час обох фаз терапії стан еутиреозу зберігався; рівень вільного T4 був очікувано низьким під час терапії LT3 через відсутність уведення LT4. Упродовж дослідження лише в 1 пацієнта виникла

ТАБЛИЦЯ 6. Характеристика РКД, які порівнювали LT4 з плацебо в пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом

Дослідження, популяція	Групи	Дозування	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Jabbar et al., 2020, гострий інфаркт, персистивний легкий субклінічний гіпотиреоз	46 – LT4; 49 – плацебо	25 мкг/добу з титруванням до ТТГ 0,4-2,5 мМО/л	LT4: 5,7 → 1,8; плацебо: ~5,2	Головний біль: 4,35 проти 0%; 5,32 (0,25-113,82). Тремор: 2,17 проти 0%; 3,19 (0,13-80,35)
Liu P. et al., 2015, цукровий діабет 2-го типу, рання діабетична нефропатія, субклінічний гіпотиреоз	60 – LT4; 59 – плацебо	12,5 мкг/добу з титруванням до нормалізації ТТГ (середня доза – 24,6±7,5 мкг/добу)	LT4: 6,2±0,5 → 2,6±0,6; плацебо: 6,1±0,6 → 7,4±0,9	Безсоння: 3,33 проти 0%; 4,92 (0,23-104,66)

ТАБЛИЦЯ 7. Характеристика РКД, які порівнювали LT4 з відсутністю лікування в пацієнтів з еутиреозом

Дослідження, популяція	Групи	Дозування	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Cesareo et al., 2010, багатовузловий зоб	36 – LT4; 35 – контроль	ТТГ-супресія: 2 мкг/кг/день	LT4: 1,9±0,8 → 0,2±0,1; контроль: ~1,8-1,9	Нервозність, головний біль: 8,33 проти 0%; 6,81 (0,34-136,88)
Papini et al., 1998, доброякісні «холодні» вузли	35 – LT4; 41 – контроль	2 мкг/кг/день	LT4: → 0,11±0,06; контроль: → еутиреоз	Нервозність, головний біль: 20 проти 0%; 14,65 (0,81-265,64)

ТАБЛИЦЯ 8. Характеристика рандомізованого кросовер-дослідження

Дослідження, популяція	Групи	Дозування	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Bjerkreim et al., 2022, 48 жінок з гіпотиреозом (тривалість терапії LT4 – 10,6 року)	LT4 або LT3	LT4: замісна терапія; LT3: ½ попередньої дози LT4 тричі на день	0,64 (0,26-1,60) → фаза LT3: 0,61 (0,25-1,20); фаза LT4: 1,33 (0,47-2,26)	Безсоння: 2,08%; 1,00 (0,06-15,53)

ТАБЛИЦЯ 9. Характеристика досліджень «випадок – контроль»

Дослідження, популяція	Групи	Дозування	Зміни гормонів після лікування	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Jaracz et al., 2012, субклінічний гіпертиреоз після тиреоїдектомії й абляції радіоїодом	31 – LT4; 26 – контроль	~162,5 мкг/день (~2,5 мкг/кг/день)	LT4: ТТГ <0,05 мМО/л, вT4 ↑, вT3 в нормі; контроль: еутиреоз	Депресія: 22,59 проти 0%; 12,66 (0,76-212,20)
Romero-Gómez et al., 2019, жінки з гіпотиреозом	153 – LT4; 240 – контроль (еутиреоз без лікування)	>100 або 51-100 мкг	LT4: 2,43±1,07 (стабільний еутиреодний стан); контроль: еутиреоз	Тривожність: 29,41 проти 16,67%; 2,08 (1,28-3,38). Депресія: 13,07 проти 4,58%; 3,13 (1,45-6,73)

ТАБЛИЦЯ 10. Характеристика досліджень, які повідомляли про м'язово-скелетні ПЕ

Дослідження, популяція	Групи	Дозування	Зміни ТТГ, мМО/л	ПЕ; ВР (95% ДІ)
Razvi et al., 48 пацієнтів віком ≥80 років з первинним гіпотиреозом	24 – LT4; 24 – контроль	LT4: 25 мкг/день (ціль ТТГ – 4,1-8,0 мМО/л). Контроль: LT4 – 50-125 мкг/день (ціль ТТГ – 0,4-4,0 мМО/л)	LT4: еутиреоз → легке підвищення; контроль: еутиреоз → еутиреоз	Міалгія: 16,67 проти 29,17%; 0,57 (0,19-1,70)
Bjerkreim et al., 2022, 48 жінок з гіпотиреозом (тривалість терапії LT4 – 10,6 року)	LT4 або LT3	LT4: замісна терапія; LT3: 1/3 попередньої дози LT4 тричі на день	0,64 (0,26-1,60) → фаза LT3: 0,61 (0,25-1,20); фаза LT4: 1,33 (0,47-2,26)	Міалгія: 2,08 проти 0%; 3,00 (0,13-72,1)



Рис. 2. Загальна характеристика результатів огляду

міалгія; статистично значущої різниці в різних фазах терапії не було.

ОБГОВОРЕННЯ

Сукупна оцінка ПЕ дає розуміння того, чим насправді є симптоми: справжніми ПЕ LT4, проявами основної хвороби щитоподібної залози, наслідками ТТГ-супресії чи явищами, не пов'язаними з препаратом.

Повідомлення про ПЕ були як у групах LT4, так і в групах порівняння. Важливо, що наявність ПЕ в пацієнтів, які отримували LT4, не встановлює причинно-наслідкового зв'язку. Клінічно значущу інтерпретацію забезпечують лише порівняння LT4 з відповідними контрольними групами за статусом ТТГ у разі статистичної значущості порівнянь. У контрольованих дослідженнях не було виявлено статистично значущих відмінностей між LT4 та групами порівняння (рис. 2). Отже, LT4 у замісних дозах не спричиняє клінічно значущих ПЕ.

ВИСНОВОК

На фармацевтичному ринку України левотироксин натрію представлений кількома препаратами, одним з яких є L-Тироксин Берлін-Хемі у формі

таблеток у п'яти дозуваннях – 50, 75, 100, 125 і 150 мкг. Із першого кварталу минулого року для українських пацієнтів доступні таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі з новим складом у частині допоміжних речовин. Удосконалений, захищений Європейським і Українським патентами склад допоміжних речовин L-Тироксину Берлін-Хемі забезпечує поліпшену стабільність діючої речовини протягом усього терміну придатності лікарського засобу. Таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі можуть зберігатися при температурі до 30° С в оригінальній блистерній упаковці протягом 3-х років без втрати лікувальних властивостей. Блистер типу «алюміній/алюміній», що складається з двох шарів фольги, забезпечує максимальний захист від світла, вологи та кисню. Таблетки L-Тироксину Берлін-Хемі з оновленим складом не містять допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування та мають застереження для певних груп пацієнтів, а також компонентів тваринного походження. Завдяки особливій формі таблетки можна легко розділити на рівні дози, що розширює спектр дозування та дає змогу підібрати максимально точну дозу для кожного пацієнта, а невеликий розмір таблеток полегшує ковтання. Препарат широко використовується в багатьох країнах світу, що підтверджує його ефективність і безпечність.

Література

Baskaran B.S., Omrani M.A., Muanda F.T. Risk of cardiac, neuropsychiatric and musculoskeletal adverse events with levothyroxine: systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2026 Jan 20. doi: 10.1002/bcp.70455.

ОЖИРІННЯ-2025: НОВА МОВА, НОВІ АЛГОРИТМИ. ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ КОМІСІЇ LANCET І ААСЕ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Минулий 2025 рік став роком перегляду підходів до номенклатури, концепції ожиріння й уявлень щодо його лікування. Одночасно з розширенням терапевтичних можливостей у центрі уваги опинилися практичні питання: кого саме треба вважати пацієнтом з ожирінням, коли надлишкова маса тіла стає хворобою, а коли залишається станом підвищеного ризику та за якими критеріями варто вибирати інтенсивність медикаментозних і хірургічних утручань.

МІЖНАРОДНА КОМІСІЯ LANCET: ДОКЛІНІЧНЕ ТА КЛІНІЧНЕ ОЖИРІННЯ

Важливий крок на шляху змін зробила міжнародна комісія Lancet з ожиріння, котра критично переглянула традиційний підхід до діагностики ожиріння, заснований переважно на визначенні індексу маси тіла (ІМТ). Відповідно до погодженої думки 58 експертів із 75 країн, які увійшли до складу комісії Lancet, застосування ІМТ корисно для виявлення осіб з підвищеним ризиком несприятливих наслідків для здоров'я, але цей показник не дає змоги безпосередньо виміряти кількість жирової тканини, не відображає розподілу жиру в організмі та не допомагає визначити, коли надлишок жирової тканини стає причиною порушення здоров'я [1]. З огляду на ці обмеження комісія Lancet запропонувала нові поняття – «доклінічне/клінічне ожиріння», що тісно пов'язані з терміном «адипозність» і категорією «асоційовані з ожирінням ускладнення та захворювання» (АОУЗ). Адипозність характеризує кількість, розподіл і функціональний стан жирової тканини; при цьому вона не тільки оцінює, скільки жиру в організмі, а й ураховує, де він накопичується та як поводить себе метаболічно. Згідно з позицією комісії Lancet термін «доклінічне ожиріння» слід використовувати для позначення стану надлишкової адипозності без наявності АОУЗ, тоді як «клінічне ожиріння» відображає вже сформовані ускладнення, що визначають як зміни структури та/або функції органів, які зазвичай проявляються симптомами й виникають саме через надлишкову адипозність (рис. 1) [2].

Саме такий підхід пояснює, чому пацієнти з однаковим ІМТ можуть мати принципово різний ризик ускладнень, який залежить від фенотипу адипозності.

Найбільш клінічно значущими визнано надлишок вісцеральної жирової тканини, ектопічне відкладання жиру (наприклад, у печінці), а також дисфункцію жирової тканини як ендокринного органа (зміни у виробленні адипокінів, хронічне низькоінтенсивне запалення, інсулінорезистентність). Зберігаючи використання ІМТ як важливого скринінгового показника, комісія Lancet підкреслює недостатність його «моновикористання» для повного клінічного оцінювання та рекомендує доповнювати визначення ІМТ оцінюванням проявів, ускладнень і супутніх захворювань [1].

ААСЕ-2025: ВІД НОВИХ ТЕРМІНІВ ДО НОВИХ АЛГОРИТМІВ

Наприкінці 2025 року Американська асоціація клінічної ендокринології (ААСЕ) опублікувала оновлену консенсусну заяву й алгоритми з діагностики та лікування ожиріння в дорослих [3]. На відміну від попередніх версій, у яких ключовим орієнтиром були антропометричні критерії (насамперед ІМТ), за допомогою яких установлювали діагноз і вибирали тактику ведення, оновлена настанова запроваджує ключову термінологічну новацію – поняття «хронічна хвороба, зумовлена адипозністю» (ХХЗА) – та підтримує необхідність використання терміна «АОУЗ».

Експерти ААСЕ розглядають ХХЗА як парасольковий термін, що об'єднує спектр станів від надлишкової адипозності без поточних клінічних наслідків до форм з наявними ускладненнями, які й визначають клінічні цілі лікування [3]. Такий термінологічний зсув відображає патофізіологічний підхід, який підкреслює, що клінічно значущою є не вага сама по собі, а адипозність і пов'язані з нею

Доклінічне ожиріння	Клінічне ожиріння
<p>Стан з надлишком жирової тканини, асоційований з різним рівнем ризику для здоров'я, але без ознак хвороби, що триває</p> <p>Особи з доклінічним ожирінням:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> Не мають ознак дисфункції органів або тканин унаслідок ожиріння Можуть виконувати повсякденні справи без обмежень </div> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> Загалом мають вищий ризик розвитку хвороб, зокрема: <ul style="list-style-type: none"> клінічного ожиріння серцево-судинних захворювань деяких видів раку цукрового діабету 2-го типу </div> </div>	<p>Хронічна хвороба, зумовлена ожирінням як таким, що характеризується ознаками й симптомами тривалої дисфункції органів та/або зниженням здатності виконувати повсякденну активність</p> <p>Люди з клінічним ожирінням мають знижену функцію тканин або органів унаслідок ожиріння, наприклад:</p> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> Задихка внаслідок впливу ожиріння на серце чи легені Біль у коліні чи кульшовому суглобі зі скутістю та зменшенням обсягу рухів </div> <div style="width: 45%;"> <ul style="list-style-type: none"> Різноманітні метаболічні порушення Дисфункція інших органів, зокрема нирок, верхніх дихальних шляхів, нервової, сечової та репродуктивної систем </div> </div>

Патофізіологія доклінічного та клінічного ожиріння



Традиційне визначення ожиріння порівняно з новим діагностичним підходом



Рис. 1. Нова класифікація ожиріння згідно з позицією міжнародної комісії Lancet (2025) [1]

наслідки для здоров'я. Водночас представники ААСЕ підтримують використання термінів, запропонованих комісією Lancet (рис. 2).

Запровадження термінів «доклінічне/клінічне ожиріння», «ХХЗА», «АОУЗ» змінило не лише мову, а й клінічну логіку. Нині вибір тактики дедалі більше визначають два запитання: чи має пацієнт АОУЗ і наскільки вони виражені, а також на які результати очікує сам пацієнт і що для нього прийнятне в довгостроковій перспективі? На цьому ґрунтуються два взаємопов'язані принципи, які ААСЕ формулює як «ускладнення- та людиноцентричний підходи». Ускладненняцентричний підхід означає, що інтенсивність лікування визначають насамперед наявністю й тяжкістю АОУЗ, їхнім впливом на функцію органів, симптоми та прогноз. Людиноцентричний підхід передбачає формування

цілей лікування разом з пацієнтом, персоналізацію плану з урахуванням пріоритетів пацієнта, ресурсів і можливих бар'єрів [3]. Разом ці принципи переводять ведення ожиріння від ІМТ-центричної моделі до персоналізованої тривалої допомоги, де успіх оцінюють не лише зміною маси тіла, а й динамікою ускладнень, симптомів і якості життя.

ДІАГНОСТИКА: АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ І КЛІНІЧНИЙ КОМПОНЕНТИ

Ще однією особливістю оновленої настанови ААСЕ є двокомпонентний підхід до діагностики ожиріння/ХХЗА, який передбачає виділення антропометричного та клінічного компонентів. Антропометричний компонент покликаний дати відповідь на запитання «чи є надлишкова/аномальна

ХРОНІЧНА ХВОРОБА, ЗУМОВЛЕНА АДИПОЗНІСТЮ

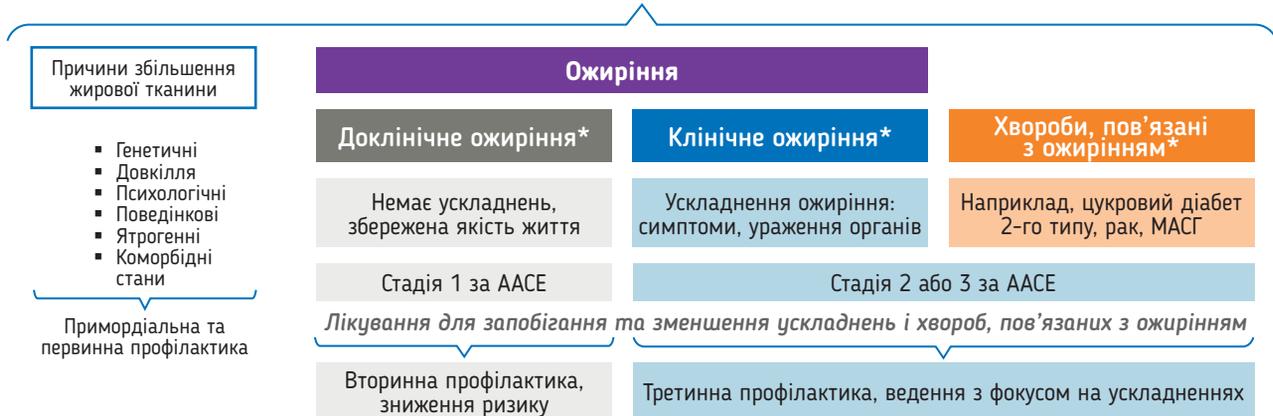


Рис. 2. Дефініції ожиріння згідно з положеннями комісії Lancet і ААСЕ (2025)

Примітки. * Термінологія, котру використовує комісія Lancet з ожиріння; МАСГ – метаболічно-асоційований стеатогепатит.

адипозність», тоді як клінічний компонент має визначити тяжкість хвороби й те, як саме адипозність впливає на здоров'я, якість життя.

Діагностика ожиріння/ХХЗА розпочинається з антропометрії та скринінгу за ІМТ (рис. 3), але експерти ААСЕ підкреслюють, що ІМТ сам по собі не є підтвердженням надлишкової адипозності, тому його значення потрібно верифікувати за допомогою огляду та фізичного обстеження. Рекомендується оцінювати не лише масу тіла, а й розподіл жирової тканини, вимірюючи окружність талії та визначаючи співвідношення талія/стегна й талія/зріст; причому інтерпретувати отримані дані слід з урахуванням віку, статі й етнічних особливостей [3]. Підкреслюється ще один важливий практичний момент: аналізуючи значення ІМТ,

варто взяти до уваги м'язову масу, набряки/гіпергідратацію, саркопенію / саркопенічне ожиріння, за потреби – діагностувати їх за допомогою двох-енергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДХА), біоімпедансу, магнітно-резонансної томографії.

Клінічний компонент фокусується на встановленні наявності та тяжкості АОУЗ, оскільки саме вони визначають стадію ХХЗА й інтенсивність терапії. Визначення стадії ХХЗА потребує повноцінного клінічного оцінювання: збору анамнезу (включно з попередніми спробами лікування), огляду та фізичного обстеження, визначення базових лабораторних показників і, за потреби, проведення додаткових тестів / візуалізації для уточнення конкретних АОУЗ (рис. 4). Відповідно до цього підходу пропонується проста класифікація: стадія 1 –

ДІАГНОСТИКА: АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ КОМПОНЕНТ

АНТРОПОМЕТРИЧНИЙ СКРИНІНГ І КЛАСИФІКАЦІЯ

Виміряйте ІМТ
Проведіть клінічний огляд і підтвердьте надлишкову адипозність

Виміряйте ІМТ
Проведіть клінічний огляд і підтвердьте надлишкову адипозність
Виміряйте окружність талії при ІМТ <35,0 кг/м² і співвідношення талії до зросту для класифікації абдомінального ожиріння та кардіометаболічного ризику

Клас	Класифікація ІМТ за ВООЗ
Надлишкова маса тіла	25,0-29,9 кг/м ²
Ожиріння I ст.	30,0-34,9 кг/м ²
Ожиріння II ст.	≥35,0-39,9 кг/м ²
Ожиріння III ст.	≥40,0 кг/м ²

В Азійсько-Тихоокеанському регіоні поріг ІМТ для ожиріння становить ≥25 кг/м², а для надлишкової маси тіла – 23-24,9 кг/м².

Критерії окружності талії Міжнародної діабетичної федерації для кардіометаболічного ризику			Національний інститут охорони здоров'я та досконалості медичної допомоги Великої Британії (NICE) і ВООЗ
Регіон / етнічне походження	Стать	Окружність талії	Співвідношення талії до зросту
Європа, Субсахарська Африка, Близький Схід	Чоловіки	≥94 см	≥0,5
	Жінки	≥80 см	≥0,5
США та Канада	Чоловіки	≥102 см	≥0,5
	Жінки	≥88 см	≥0,5
Азія, Південна та Центральна Америка	Чоловіки	≥90 см	≥0,5
	Жінки	≥80 см	≥0,5

Збільшення окружності талії корелює зі зростанням тяжкості ожиріння.

Оцініть склад тіла
наприклад, за допомогою біоімпедансного аналізу або ДХА (денситометрії), якщо це клінічно потрібно й доступно

Рис. 3. Антропометричний компонент діагностики ожиріння/ХХЗА за ААСЕ (2025)

Примітка. ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я.

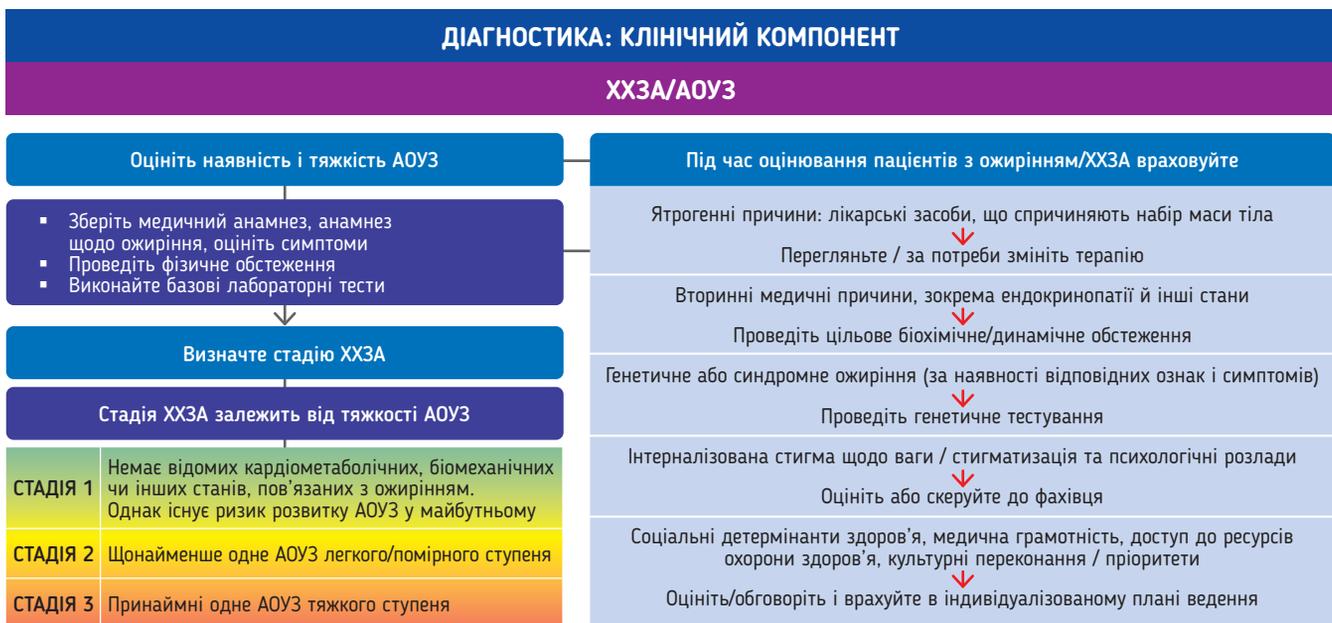


Рис. 4. Клінічний компонент діагностики ожиріння/ХХЗА за ААСЕ (2025)

АОУЗ відсутні (аналог «доклінічного ожиріння»), стадії 2-3 – АОУЗ наявні (від легких/помірних до тяжких), що відповідає «клінічному ожирінню»; при цьому навіть стадія 1 розглядається як частина спектра ХХЗА та може потребувати активних утручань для запобігання прогресуванню [3].

ПЕРВИННЕ ОБСТЕЖЕННЯ: ОБОВ'ЯЗКОВІ ТА ДОДАТКОВІ КОМПОНЕНТИ

Наступним кроком є проведення первинного обстеження, котре ААСЕ розглядає як стандартизований фундамент збору даних для виявлення АОУЗ і планування подальшої тактики ведення пацієнта. Первинне обстеження включає кілька обов'язкових компонентів. По-перше, збір медичного анамнезу й анамнезу зміни маси тіла протягом життя з урахуванням попередніх спроб зниження маси тіла, проведення фізичного обстеження. По-друге, сімейний і соціальний анамнез (харчові вподобання, рівень фізичної активності, соціальні детермінанти здоров'я, куріння) та структуроване опитування, спрямоване на виявлення симптомів можливих АОУЗ – від кардіореспіраторних (задишка, ортопноє, біль у грудях, синкопе) та порушень сну до поліурії, суглобового болю, обмеження мобільності, втоми, тривоги/депресії, досвіду стигматизації [3]. Частину цих даних ААСЕ пропонує збирати за допомогою опитувальників, щоби зробити оцінку відтворюваною та менш залежною від часу приймання (рис. 5).

Окремий блок первинного обстеження становлять базові лабораторні тести для скринінгу кардіометаболічного ризику й супутніх станів: глюкоза

натще та/або глікований гемоглобін (HbA1c), ліпідограма, креатинін з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), а також АЛТ/АСТ і тромбоцити для розрахунку індексу FIB-4 (як стартової оцінки ризику фіброзу при супутній метаболічно-асоційованій стеатотичній хворобі печінки).

Принципова позиція ААСЕ полягає в тому, що подальші обстеження виконують лише за показаннями, зважаючи на дані первинного оцінювання: наприклад, 2-годинний оральний глюкозотолерантний тест, ехокардіографію, добове моніторування артеріального тиску (АТ), еластографію печінки / біопсію, психологічне обстеження, генетичне тестування або спрямування до суміжних фахівців призначають за наявності відповідних змін [3]. Такий підхід дає змогу відразу пов'язати діагностику із завданнями ускладненнюцентричного підходу: не «обстежити все», а цілеспрямовано підтвердити/уточнити ті АОУЗ, які визначатимуть стадію ХХЗА й інтенсивність лікування.

ЛІКУВАННЯ: ЦІЛЬОВІ ПОКАЗНИКИ ТА МОДИФІКАЦІЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Лікувальна стратегія в оновленій настанові ААСЕ спирається на стадію ХХЗА та наявні АОУЗ: інтенсивність утручань визначають за конкретними клінічними цілями, а не лише за показниками ІМТ. При цьому бажаний відсоток зниження маси тіла розглядають як практичний орієнтир, своєрідний біомаркер відповіді, який пов'язують із прогнозованим покращенням окремих АОУЗ і використовують для своєчасної корекції тактики (табл. 1).

Первинне обстеження пацієнтів з ХХЗА

Медичний анамнез і анамнез щодо маси тіла	Сімейний анамнез*	Додаткові цілеспрямовані обстеження лише за показаннями (на підставі первинної оцінки)
<ul style="list-style-type: none"> динаміка маси тіла протягом життя попередні спроби зниження маси тіла 	<ul style="list-style-type: none"> Огляд систем* задишка ортопное задишка при фізичному навантаженні біль у грудях серцебиття непритомність порушення сну поліурія анамнез кровотеч біль у суглобах стресове нетримання сечі абдомінальний біль печія обмеження рухливості та повсякденної активності втома депресія та стрес тривога стигматизація 	<ul style="list-style-type: none"> 2-годинний оральний глюкозотолерантний тест аполіпопротеїн В рентгенографія органів грудної клітки ехокардіографія амбулаторне (добове) моніторування АТ еластографія печінки біопсія печінки полісомнографія психологічне обстеження тиреотропний гормон кортизол генетичне тестування направлення до соціолога направлення до дієтолога
Фізичне обстеження <ul style="list-style-type: none"> ІМТ окружність талії співвідношення талія/зріст 		
Соціальний анамнез* <ul style="list-style-type: none"> харчові вподобання фізична активність соціальні детермінанти здоров'я куріння 		
Лабораторні дослідження Специфічні для ожиріння <ul style="list-style-type: none"> НbA1c глюкоза натще ліпідограма креатинін / розрахункова ШКФ АЛТ/АСТ/тромбоцити для розрахунку FIB-4 		
Загальна оцінка стану здоров'я (за потреби) <ul style="list-style-type: none"> загальний аналіз крові електроліти / комплексна метаболічна панель загальний аналіз сечі електрокардіографія 		

Рис. 5. Первинне обстеження для пацієнтів з ХХЗА згідно з рекомендаціями ААСЕ (2025)

Примітка. * Може бути оцінено за допомогою опитувальника.

ТАБЛИЦЯ 1. Цільові показники зниження маси тіла, асоційовані з клінічними перевагами при різних ускладненнях ХХЗА

Ускладнення ожиріння або асоційована хвороба	% зниження маси тіла, що дає клінічно значущу користь	% зниження маси тіла, що дає додаткову користь
Профілактика цукрового діабету 2-го типу	7-10	>10
Ремісія цукрового діабету 2-го типу	10	>10
Покращення гіперглікемії	5-15	>15
Артеріальна гіпертензія	5-15	>15
Дисліпідемія	5-15	>15
Стеатоз печінки	5-10	>10
МАСГ	≥10	≥15
Обструктивне апное сну	7-10	>10
Остеоартрит	5-10	>10
Стресове нетримання сечі	5-10	>10
Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба	5-10	>10
Синдром полікістозних яєчників	5-15	>15
Атеросклеротичні серцеві-судинні хвороби та великі несприятливі серцево-судинні події	10	>10

Фундаментом лікування ожиріння/ХХЗА в алгоритмі ААСЕ залишається модифікація способу життя, однак подана вона не як «універсальна порада», а як керований інструмент під конкретні цілі та можливості пацієнта. Харчування насамперед має створювати стійкий енергетичний дефіцит, але ключовим стає не жорстка дієта, а відтворюваний план, який людина здатна підтримувати місяцями й роками

(рис. 6) [3]. Тому акцент зміщується на якість раціону та нутритивну щільність: більше продуктів, що дають ситість і водночас забезпечують білок, клітковину, мікронутрієнти; менше енергетично щільних і ультраперероблених страв. На практиці це означає: порції менші, ритм харчування регулярніший, білок присутній у кожному основному прийомі їжі, а «калорійні тригери» (особливо жирні страви та великі порції) слід ретельно контролювати, зокрема тому, що вони часто погіршують гастроінтестинальні симптоми в пацієнтів, які отримують сучасну фармакотерапію. Окремий принцип полягає в збереженні м'язової маси під час зниження ваги: достатня кількість білка та продумана структура харчування знижують ризик небажаної втрати безжирової маси, що напряму впливає і на метаболічні результати, і на здатність утримувати досягнуте.

Безперечно, підкреслюється значущість фізичної активності: нині її розглядають з погляду покращення чутливості до інсуліну, поліпшення композиції тіла, зменшення кардіометаболічних факторів ризику, покращення самопочуття та підтримання ваги. ААСЕ пропонує стартувати з реальної для пацієнта вихідної точки, роблячи рух частиною щоденної рутини й застосовуючи прийнятні активності (ходьба, плавання, їзда на велосипеді) з поступовим нарощуванням частоти, інтенсивності та тривалості. Оптимальним орієнтиром вважають щонайменше 150 хвилин на тиждень помірної інтенсивності або 75 хвилин – високої; для утримання зниження маси тіла часто потрібні більші обсяги руху. Окремо підкреслюється

Поведінкова терапія для пацієнтів з ожирінням/ХХЗА

Під час формування плану лікування зважайте на соціальні детермінанти здоров'я: доступ до медичної допомоги та фахівців, повноцінну їжу, безпечні умови для фізичної активності, сон

ХАРЧУВАННЯ

Зосередьтеся на раціоні зі зниженою калорійністю, зберігаючи високу якість харчування:

- вибирайте здорові харчові раціони (середземноморський)
- віддавайте перевагу мінімально обробленим продуктам, багатим на поживні речовини
- обмежте вживання висококалорійних продуктів і напоїв
- забезпечте достатнє споживання білків, клітковини, заліза, кальцію й інших мікроелементів за значної втрати ваги

Індивідуальні енергетичні плани можуть включати:

- стратегії на основі макроелементів
- замінювачі їжі
- стратегічне голодування
- індивідуальні цілі щодо калорійності

Розгляньте напрямлення до сертифікованого дієтолога. Поєднуйте доказові дієтичні підходи з урахуванням індивідуальних і культурних уподобань

СОН

- Проведіть скринінг розладів сну
- Рекомендуйте належну гігієну сну
- Оптимізуйте якість і тривалість сну

За потреби направте на полісомнографію або консультацію фахівця з медицини сну

ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ

Підбирайте відповідно до вподобань пацієнта та його функціональних можливостей. Включайте:

- аеробну активність
- силові (резистивні) тренування
- зменшення сидячого (малорухливого) часу
- поступово збільшуйте інтенсивність і обсяг відповідно до переносимості

Силові тренування допомагають зберігати м'язову (безжирову) масу під час істотного зниження ваги

За потреби направте до фахівця з лікувальної фізкультури / фізичної реабілітації або спеціаліста з фізичних вправ

ПОВЕДІНКОВА ТЕРАПІЯ

Проведіть скринінг тривоги, депресії, розладів харчової поведінки й інтерналізованої стигми щодо ваги

Підтримуйте прихильність до змін за допомогою

- встановлення цілей, самоконтролю та вирішення проблем
- когнітивно-поведінкової терапії
- технік зниження стресу

За потреби направте на психологічне тестування або до служби психічного/поведінкового здоров'я



Рис. 6. Модифікація способу життя згідно з рекомендаціями ААСЕ (2025)

пріоритет силових/резистивних тренувань, особливо в пацієнтів, які отримують фармакотерапію та/або перенесли бариатричне втручання: саме вони допомагають зберігати м'язову масу, підтримувати функціональність і роблять результат лікування стійкішим.

Ефективність модифікації способу життя рекомендується оцінювати одночасно за двома компонентами: антропометрично (відсоток зниження маси тіла) та клінічно (динаміка АОУЗ/симптомів, даних лабораторних/функціональних обстежень). Час оцінювання ефективності перелічених заходів строго не регламентований: він визначається індивідуально, в спільному рішенні лікаря та пацієнта, залежно від стадії ХХЗА й наявних АОУЗ. Такий підхід потрібен не лише для фіксації прогресу, а й для своєчасного рішення про корекцію або ескалацію лікування. Якщо за визначений інтервал відповідь є недостатньою або ризик, зумовлений АОУЗ, залишається високим, алгоритм передбачає додавання специфічної фармакотерапії.

ФАРМАКОТЕРАПІЯ: ІЄРАРХІЯ ПРЕПАРАТІВ І ПОКРАЩЕННЯ ПЕРЕНΟΣИМОСТІ

Представники ААСЕ розглядають фармакотерапію як спосіб ескалації лікування, котрий

застосовують разом з модифікацією способу життя для досягнення персоналізованих цілей. Важливо, що вибір препарату зумовлений не тільки очікуваним зниженням маси тіла, а й провідними/наявними АОУЗ. Саме тому в контексті ускладнення центрального підходу експерти вперше запропонували так звану ієрархію препаратів переваги на підставі даних клінічних досліджень (рис. 7). Першу сходинку в ієрархії за наявності кардіометаболічного профілю патологічних змін у більшості випадків займають сучасні інкретин-міметики (семаглутид і тирзепатид), тоді як ліраглутид визнано препаратом другої лінії [3]. Третю сходинку в ієрархії в багатьох випадках займають орлістат, налтрексон, бупропіон. За наявності біомеханічних ускладнень можливе застосування тирзепатиду, семаглутиду та фентерміну/топірамату. Такий розподіл препаратів у «ієрархії переваги» відображає насамперед різницю в очікуваній ефективності та силі доказів щодо впливу на ключові АОУЗ. Перевага віддається семаглутиду, тирзепатиду через їхню здатність забезпечити найбільше зниження середньої маси тіла та покращити кардіометаболічний профіль.

Переносимість у цій ієрархії також урахована. Найпоширенішою причиною скасування інкретинних препаратів (ліраглутид, семаглутид, тирзепатид) є небажані гастроінтестинальні симптоми,

ТАБЛИЦЯ 2. Препарати для лікування ожиріння, схвалені Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA)

Параметр	Орлістат	Фентермін	Фентермін/топірамаат ПВ	Налтрексон/бупропіон ПВ	Ліраглутид	Семаглутид	Тирзепатид
Клас / механізм дії	Інгібітор ліпаз	Засіб, що вивільняє НА	Засіб, що вивільняє НА + модуляція ГАМК-рецепторів	Антагоніст опіоїдних рецепторів + інгібітор зворотного захоплення ДА/НА	Агоніст рецептора ГПП-1		Агоніст рецепторів ГПП/ГПП-1
Вік	≥12 років	>16 років	≥12 років	≥18 років	≥12 років	≥18 років	
Шлях введення	Перорально				Підшкірна ін'єкція		
Початкова доза	60 мг 3 р/добу до їди	8 або 15 мг уранці	3,75/23 мг уранці	8/90 мг уранці	0,6 мг 1 р/добу	0,25 мг 1 р/тиж	2,5 мг 1 р/тиж
Ескалація дози	Титрувати до потрібної дози; при НЯ – уповільнити		3,75/23 мг уранці × 2 тиж → 7,5/46 мг уранці × 12 тиж → 11,25/69 мг уранці × 2 тиж → 15/92 мг уранці	Титрувати щотижня до потрібної дози; при НЯ – уповільнити. 8/90 мг уранці × 1 тиж → 8/90 мг 2 р/добу × 1 тиж → 16/90 мг уранці × 1 тиж → 16/90 мг 2 р/добу	Титрувати щотижня до потрібної дози; при НЯ – уповільнити. 0,6 мг × 1 тиж → 1,2 мг × 1 тиж → 1,8 мг × 1 тиж → 2,4 мг × 1 тиж → 3,0 мг (усі – 1 р/добу)	Титрувати щомісяця до потрібної дози; при НЯ – уповільнити. 0,25 мг × 4 тиж → 0,5 мг × 4 тиж → 1,0 мг × 4 тиж → 1,7 мг × 4 тиж → 2,4 мг 1 р/тиж	Титрувати щомісяця до потрібної дози; при НЯ – уповільнити. 2,5 мг 1 р/тиж × 4 тиж → 5 мг × 4 тиж → 7,5 мг × 4 тиж → 10 мг × 4 тиж → 12,5 мг × 4 тиж → 15 мг 1 р/тиж
Максимальна доза	120 мг 3 р/добу до їди	37,5 мг уранці	15/92 мг 1 р/добу	16/180 мг 2 р/добу	3,0 мг 1 р/добу	2,4 мг 1 р/тиж	15 мг 1 р/тиж
Зниження маси тіла	4% (52 тиж)	5-6% (28 тиж)	9,6-9,9% (52 тиж)	4,2-5,2% (52 тиж)	9,2% (56 тиж)	16,9% (68 тиж)	22,5% (72 тиж)
Побічні ефекти	Метеоризм; невідкладні позивня; жирні випорожнення; ↓ всмоктування жиророзчинних вітамінів	Неспокій; безсоння; головний біль; сухість у роті; тахікардія; ГЛТ	Парестезії; запаморочення; дисгевзія; безсоння; закреп; сухість у роті; втома; затуманення зору; когнітивне затуманення; зміни настрою	Нудота; закреп; головний біль; блювання; запаморочення; безсоння; сухість у роті; діарея; тривога	Нудота; діарея; закреп; диспепсія; блювання; біль у животі; ГЕРХ	Нудота; діарея; закреп; головний біль; утома	
Застереження, відносні абсолютні протипоказання	Холестази; синдром хронічної мальабсорбції; нефролітази; ризик дефіциту вітамінів (рекомендовано суплементацию)	ІХС, інсульт/ЦВС-подія, аритмії, СН; неконтрольована АГ; гіпертензія; збуджені стани; аномальне зловживання; ІМАО; закритакутова глаукома	ІМАО; гіпертиреоз; закритакутова глаукома; моніторинг нефролітази; метаболічний ацидоз; моніторинг посилення тривоги/депресії	Судомні розлади; неконтрольована АГ; хронічне застосування опіоїдів; нервова анорексія/булімія; ІМАО; ризик за різкого скасування алкоголю/препаратів; закритакутова глаукома; моніторинг посилення тривоги/депресії	Особистий/сімейний анамнез МРЦЗ/МЕН2; хвороби жовчного міхура; панкреатит; ↑ ЧСС	Особистий/сімейний анамнез МРЦЗ/МЕН2; хвороби жовчного міхура; панкреатит; діабетична ретинопатія	Особистий/сімейний анамнез МРЦЗ/МЕН2; хвороби жовчного міхура; діабетична ретинопатія
Доступність/вартість	\$\$	\$	\$\$	\$\$	\$\$\$	\$\$\$\$	\$\$\$\$

Примітки. АГ – артеріальна гіпертензія; ГАМК – γ-аміномасляна кислота; ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба; ГПП – глюкозозалежний інсулінопродуцуючий поліпептид; ГПП-1 – глюкагоноподібний пептид-1; ДА – дофамін; ІМАО – інгібітори моноаміноксидази; ІХС – ішемічна хвороба серця; МЕН2 – множинна ендокринна неоплазія 2-го типу; МРЦЗ – медулярний рак щитоподібної залози; НА – норадреналін; НЯ – небажаний явища; ПВ – пролонговане вивільнення; СН – серцева недостатність; ЦВС-подія – цереброваскулярна подія; ЧСС – частота серцевих скорочень.

Ієрархія препаратів переваги при веденні пацієнтів з ХХЗА з огляду на наявні ускладнення

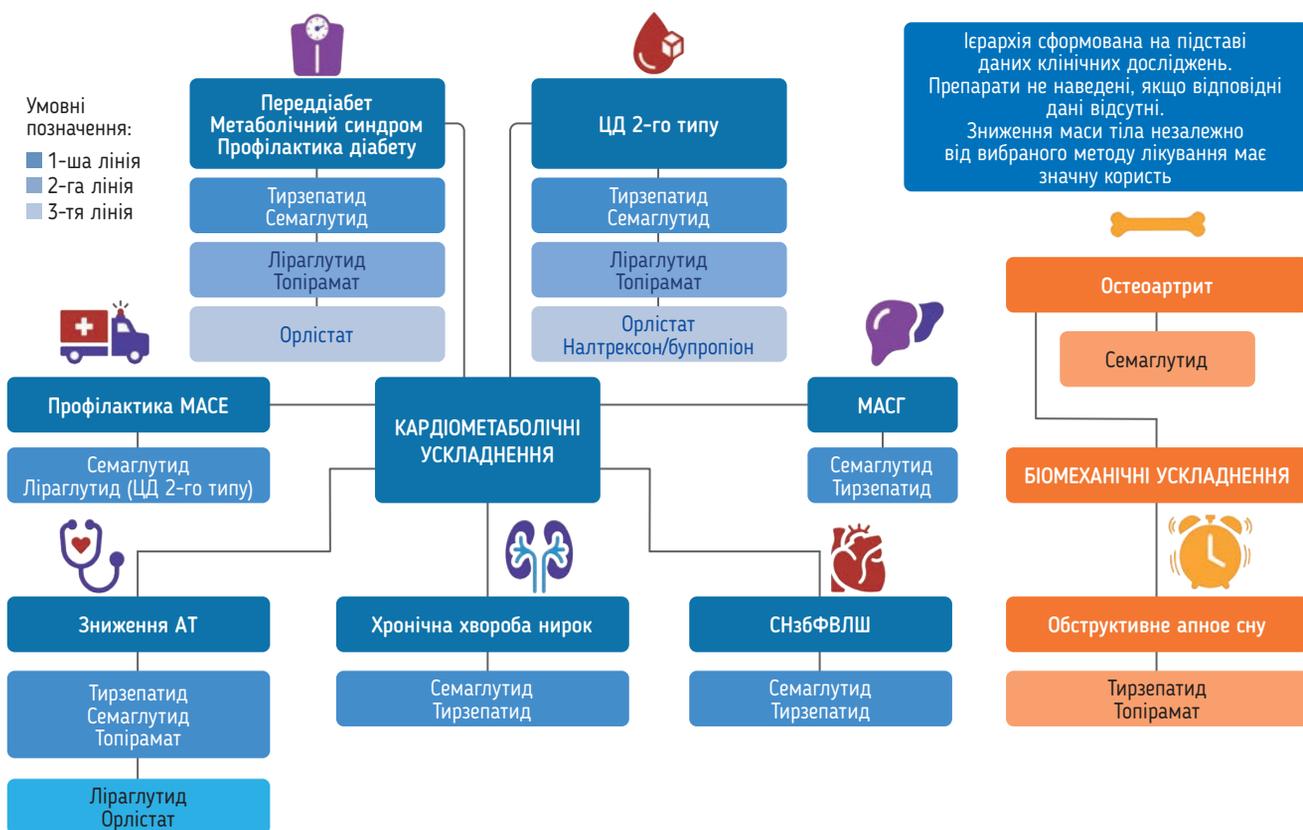


Рис. 7. Ієрархія фармакотерапії ХХЗА згідно з рекомендаціями ААСЕ (2025)

Примітки. ЦД – цукровий діабет; СНзбВЛШ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

які часто виникають саме на етапі підвищення дози. Тому експерти ААСЕ радять застосовувати такі правила: починати з мінімальної дози й титрувати «за переносимістю», тобто за потреби затримувати ескалацію, довше утримувати попередній крок або тимчасово повернутися до дози, яку пацієнт добре переносить (табл. 2). Водночас слід рекомендувати немедикаментозні заходи: повільно приймати їжу, вживати менші порції, уникати дуже жирних страв і рясного застілля, пити достатню кількість води. Якщо виникає блювання або діарея, важливо оцінити ризик дегідратації та ймовірність погіршення функції нирок, розглянути можливість паузи чи зробити крок назад під час титрації дози.

Переносимість інших препаратів (фентермін або фентермін/топірамаат) не така добра, їх приймання пов'язане з виникненням системних ефектів (серцево-судинні ризики, психіатричний профіль) і менше залежить від темпу титрації. Отже, місце кожного препарату в ієрархії визначає баланс між ймовірністю досягнення цільового зниження маси тіла, зменшення АОУЗ та обмеженнями переносимості й безпеки для конкретного пацієнта. Саме тому

ААСЕ підкреслює необхідність персоналізації: вибрати терапію за домінуючими ускладненнями, протипоказаннями, супутньою фармакотерапією та здатністю пацієнта тривало дотримуватися вибраного режиму.

На відміну від невизначеного часу оцінювання ефективності модифікувальної терапії, результативність фармаколікування рекомендується перевіряти в чіткій контрольній точці: приблизно через 3 місяці перебування на терапевтичній (цільовій) дозі. Відповідь оцінюють за відсотком зниження маси тіла, використовуючи значення ІМТ: $\leq 5\%$ вважають неповною відповіддю, від >5 до $<15\%$ – доброю, $\geq 15\%$ – відмінною. Якщо через 3 місяці на цільовій дозі зниження ІМТ становить $<5\%$, довгострокова ефективність, імовірно, буде недостатньою, тому потрібна зміна підходу: інтенсифікація модифікації способу життя, заміна препарату або перехід до комбінації декількох засобів проти ожиріння. Якщо досягнуто зниження ІМТ на $\geq 5\%$, терапію продовжують. Під час подальшого спостереження передбачається ескалація лікування, якщо цілі щодо АОУЗ не досягаються.

ВИСНОВКИ

У 2025 році дискусія про ожиріння вийшла за межі ІМТ і «зайвих кілограмів»: на перший план вийшли адипозність, її фенотип і конкретні наслідки для здоров'я. Комісія The Lancet запропонувала розмежування доклінічного та клінічного ожиріння, а ААСЕ закріпила це мислення в практичних алгоритмах, запровадивши рамку ХХЗА та поняття АОУЗ як ключ до стадіювання й вибору інтенсивності лікування. Двокомпонентна діагностика (антропометрична та клінічна) разом зі стандартизованим первинним обстеженням допомагає швидко перейти від оцінювання ваги до оцінювання ризиків і цілей терапії. У лікуванні центральними стають ускладнення- та людиноцентричний підходи: успіх вимірюють не лише відсотком зниження маси тіла, а й регресом АОУЗ, покращенням симптомів і якості життя, з готовністю своєчасно ескалювати тактику, коли цього потребує клінічна картина.



Література

1. Rubino F., Cummings D.E., Eckel R.H., et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; 13 (3): 221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
2. The Lancet (2025). Diagnosing clinical obesity. Available at: <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/infographics/clinical-obesity/image-1736175271690.pdf>.
3. Nadolsky K., Garvey W.T., Agarwal M., et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: algorithm for the evaluation and treatment of adults with obesity / adiposity-based chronic disease – 2025 update. *Endocr. Pract.* 2025 Nov; 31 (11): 1351-1394. doi: 10.1016/j.eprac.2025.07.017.



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

РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД ЕКСПЕРТНОГО КОНСЕНСУСУ 2024 РОКУ, ПРОВЕДЕНОГО МЕТОДОМ DELPHI, «ДІАГНОСТИКА, ЛІКУВАННЯ ТА ДОВГОСТРОКОВИЙ КОНТРОЛЬ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ В₁₂ У ДОРΟΣЛИХ»

Резюме

- Дефіцит вітаміну В₁₂ може спричиняти різноманітні симптоми; за відсутності своєчасної діагностики та лікування певні симптоми, зокрема нейропсихологічні, можуть бути незворотними.
- Розпізнавання клінічних симптомів має найвищий пріоритет для встановлення діагнозу. Найціннішими джерелами для визначення причини дефіциту вітаміну В₁₂ є ретельний збір скарг пацієнта, анамнезу хвороби та клінічне обстеження.
- Концентрація вітаміну В₁₂ у сироватці крові є корисним маркером для скринінгу; метилмалонова кислота чи гомоцистеїн можуть підтвердити діагноз.
- Тяжкість клінічних симптомів, причини дефіциту та цілі лікування визначають рішення щодо шляху введення й терапевтичної дози вітаміну В₁₂.
- Для тривалого лікування можна розглядати використання високих доз перорального препарату вітаміну В₁₂ з різною частотою. Для певних груп високого ризику слід розглядати можливість профілактичного застосування.

ВСТУП

Дефіцит вітаміну В₁₂ (кобаламіну) може впливати на деякі органи, наприклад кістковий мозок, центральну та периферичну нервові системи. Ознаки й симптоми дефіциту є різноманітними, але зазвичай неспецифічними. Пацієнти часто звертаються по допомогу до лікарів первинної ланки.

Джерелом харчового вітаміну В₁₂ є продукти тваринного походження, зокрема червоне м'ясо, печінка, риба, молочні продукти. Недостатнє споживання вітаміну В₁₂ з їжею (<4-5 мг/день) може спричинити його дефіцит. Окрім того, важливе значення для всмоктування вітаміну В₁₂ у кишківнику мають вивільнення вітамінів з харчових білків, нормальна секреція та функція внутрішнього фактора Касла, а також відповідна кислотність травного тракту. Недостатнє всмоктування вітаміну В₁₂ є основною причиною його дефіциту з клінічними проявами в дорослих. Перніціозна анемія (відсутність внутрішнього фактора чи утворення антитіл проти внутрішнього фактора та/або парієтальних клітин), атрофічний гастрит й інші хвороби травного тракту можуть порушувати всмоктування вітаміну В₁₂. Люди з дефіцитом вітаміну В₁₂ унаслідок мальабсорбції демонструють шлунково-кишкові симптоми (епізоди дискомфорту в животі, здуття живота, нудота, діарея) на додаток до симптомів, спричинених власне дефіцитом вітаміну В₁₂ (нейропатія).

Прояви, пов'язані з кровотворною системою, зокрема мегалобластна анемія, можна діагностувати за допомогою широкодоступних лабораторних тестів. Приблизно 30-50% пацієнтів з дефіцитом вітаміну В₁₂ мають певний ступінь неврологічного ураження. У людей з дефіцитом В₁₂ поширені психіатричні симптоми: психічні розлади, розлади настрою, когнітивна дисфункція. Невчасна діагностика нейропсихологічних проявів дефіциту вітаміну В₁₂ призводить до того, що симптоми можуть стати незворотними протягом різних інтервалів часу (від місяців до років), залежно від залишкових запасів вітаміну В₁₂ у печінці.

Концентрація кобаламіну в сироватці крові є поширеним маркером статусу вітаміну В₁₂. У крові значна частка вітаміну В₁₂ зв'язана з гаптокорином, який є недоступним для залежних від вітаміну В₁₂ внутрішньоклітинних ферментативних реакцій. Холотранскобаламін – це вітамін В₁₂, зв'язаний із транскобаламіном, що є біологічно активним і становить невелику частку від загального вмісту В₁₂ у сироватці крові. Дефіцит аденозилкобаламіну та метилкобаламіну призводить до підвищення плазмових концентрацій метилмалонової кислоти й гомоцистеїну відповідно. Циркулювальний рівень вітаміну В₁₂ може знижуватися не в усіх пацієнтів з дефіцитом. Використання метаболічних маркерів статусу вітаміну В₁₂ (метилмалонова кислота, гомоцистеїн) для діагностики маніфестного дефіциту має не лише переваги, а й недоліки. Зокрема, висока

вартість та обмежена доступність тестів, а також вплив ниркової недостатності на концентрації вказаних маркерів.

Тяжкість симптомів дефіциту вітаміну B_{12} за перших проявів впливає на вибір методу лікування. У разі тяжких клінічних симптомів одразу призначають парентеральне лікування. Для тривалого лікування перніціозної анемії після поповнення запасів B_{12} видається достатнім парентеральне введення ціанокобаламіну що 1-3 місяці для запобігання рецидиву. Останні дослідження довели подібну ефективність парентерального та перорального приймання вітаміну B_{12} у високих добових дозах (1 мг) щодо корекції його концентрації в сироватці крові, хоча якість доказів низька. Отже, пероральне приймання вітаміну B_{12} у високих дозах, імовірно, може використовуватися для підтримувальної терапії в більшості пацієнтів.

Національний інститут охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) опублікував рекомендації, спрямовані на полегшення медичного обслуговування людей з дефіцитом вітаміну B_{12} . Проте через невизначеність і відсутність доказів щодо багатьох аспектів, пов'язаних з діагностикою й лікуванням дефіциту вітаміну B_{12} , все ще потрібні широко прийняті рекомендації через відмінності в медичній практиці, системах охорони здоров'я та ресурсах у різних країнах.

Метою дослідження було встановлення міжнародно прийнятого консенсусу на підставі огляду літератури, опублікованої за останні 20 років.

Методи дослідження: проведено огляд літератури, опублікованої в PubMed із січня 2003 до лютого 2023 року. Відібрано 151 оригінальну статтю, які використовувалися в двохетапному опитуванні Delphi. Опитування проходили 46 учасників: відповідальні автори статей, включених до огляду літератури, професійні мережі та провідні експерти. Відповіді учасників були анонімними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

➤ **Групи ризику дефіциту вітаміну B_{12}**

- Люди, які приймають препарати, що порушують всмоктування або метаболізм вітаміну B_{12} : метформін, інгібітори протонної помпи, леводопа.
- Люди похилого віку через порушення всмоктування харчового кобаламіну.
- Люди, які дотримуються веганської або вегетаріанської дієти чи не споживають продукти тваринного походження.
- Пацієнти з мальабсорбцією, що спричинена різними станами: перніціозною анемією, атрофічним гастритом, хворобою Крона, целіакією, інфекцією *Helicobacter pylori*, операціями на шлунку, гастректомією тощо.

➤ **Стани, які можуть свідчити, що дефіцит вітаміну B_{12} спричинений порушенням його всмоктування**

- Автоімунні хвороби в анамнезі пацієнта: щитоподібної залози, цукровий діабет 1-го типу, целіакія, ревматоїдний артрит.
- Хірургічне втручання на шлунку в анамнезі пацієнта: втручання через пухлину, бариатрична хірургія тощо.
- Сімейний анамнез перніціозної анемії.
- Хронічні хвороби шлунково-кишкового тракту.
- Позитивні результати сироваткових антитіл проти парієтальних клітин або внутрішнього фактора Касла.

➤ **Метформін**

Застосування метформіну (пероральний глюкозо-знижувальний засіб) має причинно-наслідковий зв'язок зі зниженням концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові. Ефект проявляється вже через 3 місяці після початку приймання препарату. Низька концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові в таких випадках асоціюється з гіпергомоцистеїнемією, а також вищою частотою та гіршими показниками нейропатії. Нещодавно опубліковане довготривале дослідження показало вищий ризик нейропатії в пацієнтів, які лікуються метформіном, порівняно з пацієнтами, які не використовують метформін: відносний ризик 1,84 (95% довірчий інтервал 1,62-2,10). Між добовою дозою метформіну та ризиком нейропатії виявлено дозозалежний зв'язок; це може свідчити про те, що низька концентрація вітаміну B_{12} є прямою причиною нейропатії в цій когорті. Препарати вітаміну B_{12} здатні підвищити концентрацію B_{12} у сироватці крові в людей, які використовують метформін, але незрозуміло, чи це сприяє зменшенню ризику нейропатії.

Оскільки хронічне застосування метформіну в пацієнтів з діабетом асоціюється зі зниженням концентрацій вітаміну B_{12} у плазмі крові та із частотою й тяжкістю нейропатії, вимірювання статусу вітаміну B_{12} щороку в цій когорті може допомогти виявити його дефіцит до появи клінічних проявів.

➤ **Клінічні прояви дефіциту вітаміну B_{12}**

Розпізнавання клінічних симптомів повинно мати найвищий пріоритет під час установлення діагнозу.

Найціннішими джерелами для визначення причини дефіциту вітаміну B_{12} є ретельний збір скарг пацієнтів і анамнезу хвороби, а також проведення клінічного обстеження.

Дефіцит вітаміну B_{12} може проявлятися гематологічними та нейропсихіатричними станами, зокрема сенсорною нейропатією (рис. 1). Тривалість покращення симптомів після початку терапії доволі варіабельна, проте зазвичай становить від кількох



Центральна нервова система (психічна функція)

- Вигорання, втома; тривожність; депресія; когнітивні порушення, деменція; психоз

Центральна нервова система (неврологічна функція)

- Нестабільність при стоянні та ходьбі; скутість у нижніх кінцівках, спастичні розлади; нейрогенна дисфункція сечового міхура; порушення зору

Периферична нервова система (сенсорна функція)

- Несуттєві сенсорні симптоми; болючі/дратівливі сенсорні симптоми; часті падіння

Периферична нервова система (рухова функція)

- М'язова слабкість

Травний тракт

- Втрата апетиту, втрата маси тіла

Вегетативна нервова система

- Ортостатична гіпотензія

Епітеліальні поверхні

- Біль у язичку, роті, ангулярний хейліт; гіперпігментація шкіри та слизових оболонок

М'язи, фіброзна тканина

- Міалгія, фіброміалгія

Кістковий мозок

- Анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та пов'язані з ними симптоми

Рис. 1. Симптоми дефіциту вітаміну B_{12} , упорядковані від найскладніших до найпростіших

Примітка. Хоча нейропсихіатричні симптоми трапляються частіше, ніж гематологічні порушення, вони є менш специфічними та складнішими для розпізнавання; отже, їх важче пов'язати з дефіцитом вітаміну B_{12} .

тижнів до 1 року. Іноді неврологічні симптоми можуть зберегтися навіть після нормалізації показників крові.

➤ **Неврологічні симптоми**

- Приблизно 30-50% пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} мають певний ступінь неврологічного ураження.
- У людей з дефіцитом вітаміну B_{12} поширені психіатричні симптоми, як-от психічні розлади та розлади настрою, а також когнітивна дисфункція. Якщо діагностика нейропсихологічних проявів дефіциту вітаміну B_{12} є невчасною, симптоми можуть стати незворотними протягом різних інтервалів часу (від місяців до років), залежно від залишкових запасів B_{12} у печінці.
- Позитивні антитіла до внутрішнього фактора чи антитіла до парієтальних клітин виявляються в 30-50% пацієнтів з неврологічними проявами, пов'язаними з дефіцитом вітаміну B_{12} .
- Повідомлялося, що майже 25% пацієнтів зберігають тяжкі неврологічні симптоми, незважаючи на нормалізацію рівнів маркерів у крові. Приблизно у 20% пацієнтів з неврологічними ознаками й симптомами одужання може стати очевидним через 3 місяці після початку терапії та залишатися частковим. Симптоми нейропатії здебільшого покращуються протягом кількох місяців, але може знадобитися до 1 року для зникнення сенсорних симптомів після початку терапії вітаміном B_{12} .
- Симптоми, що впливають на нервову систему або психічні функції, тяжче діагностувати, тому вони можуть залишатися невиявленими через низьку специфічність та обмежений час, виділений для кожного пацієнта в умовах первинної ланки медичної допомоги.

➤ **Лабораторні маркери дефіциту вітаміну B_{12}**

У людей із симптомами, що вказують на дефіцит вітаміну B_{12} , лікар має зібрати докладну інформацію щодо симптомів і анамнезу хвороби, провести медичне обстеження й основні лабораторні аналізи (загальний аналіз крові, концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові). За наявності показань можна призначити розширені клінічні та лабораторні маркери, зокрема антитіла до внутрішнього фактора в разі шлунково-кишкових симптомів.

Зразки сироватки крові для вимірювання маркера (-ів) вітаміну B_{12} слід зібрати до початку лікування.

Вимірювання концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові для контролю замісної терапії слід вирішувати індивідуально. Наприклад, коли в людей з'являються нові симптоми, для перевірки дотримання перорального лікування або засвоєння вітаміну B_{12} після перорального приймання. Хоча в третини пацієнтів з дефіцитом концентрація вітаміну B_{12} у крові може бути нормальною, визначення його сироваткового рівня є зручним тестом для скринінгу, коли клінічна картина вказує на дефіцит.

- **Явний/тяжкий дефіцит.** Концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові <148 пмоль/л (у деяких дослідженнях <156 пмоль/л) указує на явний дефіцит.
- **Легкий дефіцит.** Концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові в межах $148-220$ пмоль/л (у деяких дослідженнях 260 пмоль/л) вважаються ознакою легкого дефіциту.
- Оцінювання статусу фолієвої кислоти та заліза може допомогти в диференційній діагностиці дефіциту вітаміну B_{12} .
- Концентрація вітаміну B_{12} у сироватці крові є корисним маркером для скринінгу, а метилмалонова кислота чи гомоцистеїн можуть підтвердити діагноз.

- Лікування вітаміном V_{12} підвищує його концентрацію в сироватці крові та знижує рівні метилмалонової кислоти й гомоцистеїну, але нормалізація вказаних маркерів не завжди відповідає клінічному покращенню.
- Концентрація вітаміну V_{12} у сироватці крові не завжди відображає клінічну картину; цей маркер не є оптимальним для контролю ефекту лікування, хоча він може допомогти виявити недостатнє дотримання терапевтичної схеми пацієнтом і порушення всмоктування, якщо проводиться лікування пероральними препаратами вітаміну V_{12} .
- Близько 30-40% людей з неврологічними або гематологічними симптомами, пов'язаними з дефіцитом вітаміну V_{12} , можуть мати нормальну концентрацію V_{12} у сироватці крові.

➤ **Профілактика, лікування: шлях уведення, дозування, тривалість**

Профілактичне застосування вітаміну V_{12} показано для таких категорій пацієнтів:

- люди з атрофічним гастритом;
- люди, які перенесли бариатричну операцію;
- люди з ризиком дефіциту вітаміну V_{12} через хвороби або застосування лікарських засобів (члени ради наголосили на важливості розгляду профілактичного приймання вітаміну V_{12} у людей, які використовують метформін або леводопу,

- для зниження можливого підвищеного ризику нейропатії, спричиненої дефіцитом вітаміну V_{12});
- люди, які споживають мало продуктів тваринного походження чи не споживають їх узагалі;
- жінкам з раніше встановленим дефіцитом вітаміну V_{12} або дієтичним обмеженням у споживанні продуктів тваринного походження рекомендовано профілактичний прийом вітаміну V_{12} до зачаття, протягом вагітності та до кінця періоду лактації.

Шлях уведення для лікування

- Рішення щодо шляху введення під час тривалого лікування має збалансувати цілі лікування й уподобання пацієнта.
- Для тривалого лікування можна розглядати використання високих доз перорального препарату вітаміну V_{12} з різною частотою.
- Пероральне приймання вітаміну V_{12} у високих дозах, імовірно, може використовуватися для підтримувальної терапії в багатьох пацієнтів.
- Гострота та тяжкість симптомів дефіциту потребують пріоритетного лікування парентеральними формами вітаміну V_{12} .
- Треба враховувати протипоказання до парентерального застосування, наприклад у людей, які отримують антикоагулянти; в таких випадках перевага може віддаватися пероральному застосуванню вітаміну V_{12} .



Рис. 2. Діагностичний алгоритм оцінювання дефіциту вітаміну V_{12}

Примітки. Алгоритм діагностики дефіциту вітаміну V_{12} ґрунтувався на консенсусі 42 учасників опитування: середнє значення (95% довірчі інтервали рівня згоди) – 0,76 (0,61-0,88). * Загальний аналіз крові та концентрація вітаміну V_{12} у сироватці крові. ** Сироваткові концентрації холотранскобаламіну, метилмалонової кислоти, загального гомоцистеїну, гастрину, антитіл до парієтальних клітин та/або внутрішнього фактора, а також специфічні тести відповідних спеціальностей.

- Останні дослідження довели подібність ефективності парентерального та перорального приймання вітаміну B_{12} у високих добових дозах (1 мг) для корекції його концентрації в сироватці крові.
- Перехід на парентеральне введення вітаміну B_{12} виправданий, якщо попереднє пероральне лікування не сприяло нормалізації рівня B_{12} у сироватці крові.

Лікування та дозування

Лікування слід починати якомога раніше, оскільки тривалість і тяжкість симптомів безпосередньо впливають на успіх терапії.

- У пацієнтів із клінічно підозрюваним тяжким дефіцитом не має бути жодної затримки з початком лікування вітаміном B_{12} .
- Лікування може бути парентеральним або пероральним, оскільки обидві форми демонструють подібну ефективність.
- Коли дефіцит вітаміну B_{12} має клінічні прояви чи пацієнт не може засвоювати його, слід використовувати терапевтичні добові дози від 1000 до 2000 мкг перорально або 1000 мкг внутрішньом'язово (наприклад, щодня, потім щотижня, потім щомісяця для підтримувального лікування).
- Незалежно від причини дефіциту для пацієнтів з гострими та тяжкими його проявами початкове лікування парентеральним препаратом вітаміну B_{12} вважається методом першого вибору.
- Знижені концентрації вітаміну B_{12} у сироватці крові навряд чи можна скорегувати, використовуючи 3-6 мкг/день вітаміну B_{12} з харчових добавок або високі пероральні дози (1000 мкг), що застосовуються 1 раз на тиждень.

Тривалість терапії

- Тривалість терапії для усунення симптомів дефіциту вітаміну B_{12} доволі варіабельна.
- Для тривалого лікування можна розглядати використання високих доз перорального препарату вітаміну B_{12} з різною частотою.
- Тривалість і тяжкість симптомів дефіциту до лікування мають чіткий вплив на тривалість і ступінь відновлення після початку терапії вітаміном B_{12} , що підкреслює важливість раннього виявлення та профілактики.
- Приблизно у 20% пацієнтів з неврологічними ознаками й симптомами одужання може стати очевидним через 3 місяці після початку терапії та залишатися частковим. Симптоми нейропатії здебільшого покращуються протягом кількох місяців, але для зникнення сенсорних симптомів може знадобитися до 1 року після початку терапії вітаміном B_{12} .
- Відсутність клінічного покращення через 4-8 тижнів для анемії та через 6-12 місяців для неврологічних ознак може свідчити про те, що симптоми не пов'язані з дефіцитом вітаміну B_{12} або що дозу вітаміну B_{12} чи шлях введення потрібно скорегувати відповідно до тяжкості симптомів.
- Недостатня клінічна відповідь на лікування вітаміном B_{12} протягом перших тижнів терапії не має призводити до припинення лікування.
- Парентеральне введення вітаміну B_{12} що 1-3 місяці видається достатнім для тривалого лікування перніціозної анемії та запобігання рецидиву після відновлення його рівня в сироватці крові.



Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з дефіцитом вітаміну B_{12} , запропонований консенсусом 2024 року

ВИСНОВКИ

У цьому дослідженні представлено огляд узгоджених даних щодо діагностики та лікування дефіциту вітаміну B_{12} (рис. 3). Крім того, в межах дослідження Delphi було сформульовано надійний консенсус щодо різних аспектів діагностики й терапії дефіциту B_{12} з метою підтримки медичної практики в тих сферах, де наявні докази є недостатніми. Експерти погодилися щодо потреби освітніх і організаційних змін у поточній практиці. Хоча клінічним симптомам слід надавати більшої ваги в діагностиці дефіциту вітаміну B_{12} , учасники панелі визнали необхідність використання концентрацій ціанокобаламіну в сироватці крові як економічно ефективного маркера для скринінгу, а також необхідність додаткового вимірювання метаболічних маркерів для підтвердження діагнозу. Шлях, доза та тривалість терапії вітаміном B_{12} залежать від гостроти й тяжкості симптомів, причини дефіциту, вподобань пацієнта та цілей лікування.

На фармацевтичному ринку України доступний препарат вітаміну B_{12} від компанії «Мібе» (Німеччина) – Вітапромт B_{12} . Препарат містить 1000 мкг ціанокобаламіну у двох формах: розчин для ін'єкцій для парентерального введення та таблетки для перорального застосування. За тяжкого дефіциту лікування починають з ін'єкцій для швидкої нормалізації рівня вітаміну B_{12} у сироватці крові. Далі для підтримувальної та довготривалої терапії доречно використовувати таблетовану форму. Лікарський засіб Вітапромт B_{12} у формі таблеток застосовують для лікування дефіциту вітаміну B_{12} через неповноцінне харчування; довготривалого лікування синдрому дефіциту вітаміну B_{12} , наприклад унаслідок мальабсорбції; перорального лікування перніціозної анемії та дефіциту вітаміну B_{12} з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації його рівня в крові за допомогою ін'єкцій. У разі застосування високих пероральних доз (1000 мкг) достатня абсорбція досягається навіть у пацієнтів з дефіцитом внутрішнього фактора Касла та в осіб, які перенесли резекцію шлунково-кишкового тракту. Таке дозування цілком відповідає рекомендаціям консенсусу 2024 року. Вітапромт B_{12} є безпечним і ефективним засобом для лікування та профілактики дефіциту вітаміну B_{12} у дорослих з добрим співвідношенням ціна/якість.



Повний огляд консенсусу



Література

Obeid R., Andrès E., Češka R., Hooshmand B., Guéant-Rodriguez R.M., et al., The Vitamin B Consensus Panelists Group. Diagnosis, treatment and long-term management of vitamin B_{12} deficiency in adults: a Delphi expert consensus. *J. Clin. Med.* 2024 Apr 10; 13 (8): 2176. doi: 10.3390/jcm13082176.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ДЕРМАТОЛОГІЧНІ МАНІФЕСТАЦІЇ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Цукровий діабет (ЦД) – це хронічна хвороба, що проявляється гіперглікемією внаслідок порушення секреції та/або чутливості до інсуліну, є значною проблемою охорони здоров'я. Аналіз глобальних даних за останні три десятиліття демонструє чотирикратне зростання поширеності ЦД; особливо це стосується населення країн, що розвиваються.

Кількість випадків ЦД у світі наразі оцінюється в 463 мільйони (в тому числі 9,3% від вікової групи 20-79 років), і до 2045 року це число, за прогнозами, зросте до 700 мільйонів.

ЦД негативно впливає на структуру та функцію мікро- й макросудин, що призводить до порушення роботи різних органів і тканин, у тому числі нирок, сітківки, периферичних нервів, серця, мозку, м'язів і шкіри. За різними даними, від 30 до 70% пацієнтів із ЦД мають дерматологічні прояви, які можуть бути першою ознакою порушення обміну речовин. До шкірних проявів, асоційованих із ЦД, належать виразки діабетичної стопи, діабетична гангрена, діабетична дермопатія, пожовтіння долонь і стоп, акантокератодермія (папілярно-пігментна дистрофія), діабетичний бульоз, діабетичне потовщення шкіри, діабетична склередема та ліпоїдний некробіоз. Неспецифічні шкірні прояви ЦД охоплюють акрохордони / фіброепітеліальні поліпи, діабетичний рубеоз обличчя, еруптивні ксантоми, набутий реактивний перфоративний колагеноз, фолікулярний кератоз, свербіж, вітиліго, кільцеподібну гранульому, червоний плаский лишай, а також бактерійні та грибові інфекції. У цьому матеріалі подано стислий огляд свіжих даних літератури щодо патогенезу та клінічних проявів дерматологічних уражень у разі ЦД (рис. 1).

ВПЛИВ ЦД НА СТРУКТУРУ ТА ФУНКЦІЮ ЕПІДЕРМІСУ, ДЕРМИ Й ПІДШКІРНОЇ ЖИРОВОЇ КЛІТКОВИНИ

ЦД супроводжується багаторівневими структурними та функціональними аномаліями шкіри, які порушують бар'єрну функцію, спричиняють запалення й уповільнюють загоєння ран. Дисфункція епідермального бар'єра характеризується порушенням гідратації рогового шару та підвищеною трансепідермальною втратою води. Хронічна гіперглікемія пов'язана зі зниженням рівня гіалуронової кислоти, порушенням синтезу ліпідів, підвищенням рН шкіри

та зниженням експресії протимікробних пептидів і білків, як-от філагрин і лорикрин. Ці зміни уповільнюють проліферацію й диференціацію кератиноцитів, посилюють запалення та свербіж, а також роблять шкіру сприйнятливою до інфекцій.

На рівні епідермісу гіперглікемія та хронічний оксидативний стрес порушують міграцію й виживання кератиноцитів через надмірне вироблення активних форм кисню, пошкодження мітохондрій і активацію матричних металопротеїназ (ММП). Підвищена активність ММП руйнує фактори росту та компоненти позаклітинного матриксу, затримуючи реепітелізацію. Структурні дослідження показують, що шкіра при ЦД стає тоншою, менш еластичною та має слабше дермально-епідермальне з'єднання; це погіршує чутливість і доставлення нутрієнтів у епідерміс.

У дермі дисфункція фібробластів, накопичення кінцевих продуктів глікації в позаклітинному матриксі й дисбаланс між ММП і їхніми тканинними інгібіторами призводять до деградації та порушення синтезу структурних елементів позаклітинного матриксу. Волокна колагену й еластину стають фрагментованими, розрідженими та хаотично розміщеними, що знижує міцність і еластичність тканин. Ці зміни посилюються хронічним запаленням і підвищеною протеолітичною активністю в дермі.

Діабетичні зміни підшкірної жирової клітковини (ПЖК) також негативно впливають на стан шкіри й регенеративні процеси. Дисфункція адипоцитів, хронічне запалення та зменшення адипогенезу порушують сигналінг адипоцитів і макрофагів, необхідний для регенерації. Оскільки адипоцити постачають жирні кислоти та клітини-попередники для відновлення судин і вироблення позаклітинного матриксу, їх дисфункція додатково уповільнює загоєння тканин. Особливості порушення функціонування шарів шкіри при ЦД представлено на рисунку 2.



Рис. 1. Дерматологічні маніфестації ЦД

ШКІРНІ ПРОЯВИ ДІАБЕТИЧНОЇ АНГІОПАТІЇ ТА НЕЙРОПАТІЇ

Діабетична виразка стопи (ДВС) є найтяжчим шкірним ускладненням у разі ЦД і виникає внаслідок сукупного впливу периферичної нейропатії, судинної недостатності, інфекцій і порушення регенерації (рис. 3). Погіршення чутливості внаслідок сенсорної нейропатії призводить до того, що незначні травми залишаються непоміченими, а моторна нейропатія змінює біомеханіку стопи, зумовлюючи утворення точок тиску, потовщення шкіри та подальші атрофічні зміни тканин. Вегетативна дисфункція призводить до виникнення сухості й тріщин шкіри, що підвищує

ризик виразкування, а гіперглікемія та прогресивна ішемія послаблюють регенеративні процеси. Інфекції можуть призвести до деформації стопи, діабетичної хвороби Шарко, остеомієліту чи гангрени. За даними літератури, 50% діабетичних виразок можуть бути вторинно інфікованими, а до 42% пацієнтів із загоєною ДВС матимуть повторний розвиток виразки протягом 1 року. Близько 75% випадків ДВС завершуються ампутацією кінцівки.

Діабетична гангрена розвивається через критичне порушення кровопостачання та некроз тканин. Розвиток сухої гангрени асоційований переважно з артеріальною оклюзією, волога гангрена виникає внаслідок венозної обструкції з приєднанням бактерійної інфекції чи сепсису, а газова гангрена

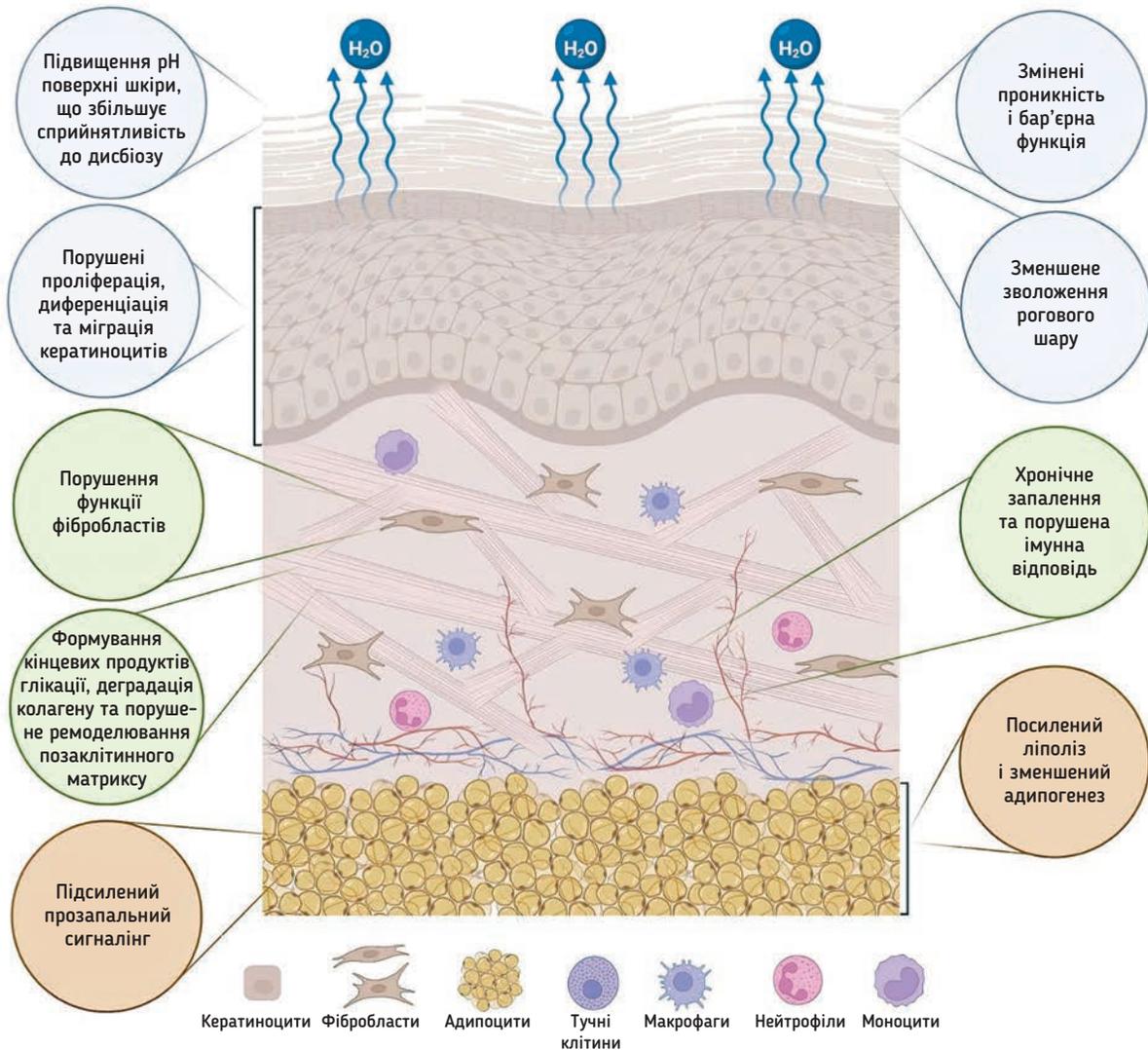


Рис. 2. Аномалії епідермісу, дерми та ПЖК при ЦД

Примітки. Блакитні кола – зміни в епідермісі; зелені – в дермі; червоні – в ПЖК.



Рис. 3. Фактори ризику діабетичної виразки стопи

ТАБЛИЦЯ 1. Шкірні стани, пов'язані з діабетичною ангіопатією та нейропатією

Хвороба	Зовнішній вигляд	Патогенетичні механізми	Поширеність	Локалізація	Лікування
ДВС	Суха шкіра, схильна до виникнення тріщин, порушене загоєння ран, хронічні виразки	Ангіопатія, ішемія, нейропатія, інфекції шкіри	19-34% пацієнтів із ЦД	Стопи	Належний догляд і гігієна стоп, зручне ортопедичне взуття, лікування мозолів
Діабетична гангрена	Некроз унаслідок виразкування; некротизовані тканини сухі, темно забарвлені, зменшені в розмірах (суха гангрена), вологі, набряклі, м'які, гнильні, темно забарвлені (волога гангрена), бліді коричневі чи червоно-фіолетові з розвитком геморагічних пухирів (газова гангрена)			Стопи	Поліпшення глікемічного контролю, антибіотики, хірургічні втручання, автоампутація
Діабетична дермопатія	Овальні тьмяно-червоні папули, що перетворюються на атрофічні гіперпигментовані плями та лускуваті бляшки		50% пацієнтів із ЦД	Претибіальна ділянка, стегна	Минає самостійно

пов'язана з бактеріями виду *Clostridium perfringens*. Волога та газова гангрени швидко прогресують, є загрозливими для життя станами, що потребують термінового хірургічного лікування.

Діабетична дермопатія проявляється виникненням на гомілках, переважно в претибіальній ділянці, овальних тьмяних червонуватих папул, що протягом 1-2 тижнів перетворюються на гіперпигментовані атрофічні плями. Хоча діабетична дермопатія зазвичай безсимптомна та минає самостійно, вона відображає приховану мікроангіопатію й корелює з іншими судинними ускладненнями при діабеті, як-от ретинопатія, нефропатія, нейропатія та серцево-судинні ускладнення. Характеристики найчастіших шкірних проявів діабетичної ангіопатії та нейропатії подано в таблиці 1.

ШКІРНІ ПРОЯВИ, ЩО ДЕМОНСТРУЮТЬ СИЛЬНУ АСОЦІАЦІЮ ІЗ ЦД

Деякі хвороби шкіри тісно пов'язані з хронічною гіперглікемією й інсулінорезистентністю (табл. 2). Зокрема, каротинодермія проявляється пожовтінням долонь і підшовних ділянок через порушення перетворення каротину на вітамін А, причому іктеричність склер не спостерігається. Папілярно-пигментна дистрофія (*acanthosis nigricans*, акантокератодермія) є маркером інсулінорезистентності та проявляється симетричним виникненням у ділянках шкірних складок (шия, пахви, пах) темно-коричневих оксамитових ліхеніфікованих бляшок, що припідняті над рівнем

ТАБЛИЦЯ 2. Шкірні стани, що мають сильну асоціацію із ЦД

Хвороба	Зовнішній вигляд	Патогенетичні механізми	Поширеність	Локалізація	Лікування
Каротинодермія	Пожовтіння шкіри долонь і підшов	Порушення перетворення β-каротину на вітамін А	40-50% пацієнтів із ЦД	Долоні та підшови	Поліпшення глікемічного контролю
Папілярно-пигментна дистрофія (<i>acanthosis nigricans</i> , акантокератодермія)	Темно-коричневі ліхеніфіковані оксамитові бляшки, припідняті над рівнем шкіри	Гіперкератинізація та надмірне утворення меланіну	50% пацієнтів із ЦД	Складки шкіри (пахви, шия, пах)	Покращення глікемічного контролю, кератолітичні засоби (ізоетретиноїд, салицилова кислота, ретиноїди, сечовина)
Діабетичний бульоз	Напружені незапальні везикули та були	Судинні ускладнення	≈0,5% пацієнтів із ЦД	Руки, ноги	Минає самостійно; запобігання вторинному інфікуванню
Діабетичне потовщення шкіри	Згруповані дрібні ущільнені папули, обмеження рухливості суглобів	Порушення обміну колагену	50% пацієнтів із ЦД	Розгинальні поверхні пальців, суглоби, навколонігтові ділянки	Покращення глікемічного контролю, специфічна терапія відсутня
Діабетична склередема	Безболісне симетричне дифузне потовщення шкіри з обмеженням рухливості суглобів	Порушення обміну колагену	≈2,5% пацієнтів із ЦД	Обличчя, шия, тулуб, верхні кінцівки	Покращення глікемічного контролю, пероральні глюкокортикоїди, пентоксифілін, простагландин E1, метотрексат
Ліпоїдний некробіоз	Еритематозні папули, чітко окреслені бляшки з атрофічним центром	Мікросудинна ішемія та порушення обміну колагену	0,3-1,2% пацієнтів із ЦД	Гомілки	Минає самостійно; запобігання вторинному інфікуванню

шкіри, внаслідок опосередкованої інсуліном проліферації кератиноцитів і фібробластів. Діабетичний бульоз, або пухирчатка, – це рідкісний стан, який характеризується виникненням на кінцівках безболісних пухирів із прозорим умістом, що найчастіше висихають і загоюються самостійно протягом 2-5 тижнів. Виникнення діабетичних бул асоційоване з тривалим перебігом ЦД та мікросудинними ураженнями.

Діабетичне потовщення шкіри виникає переважно на дорсальній поверхні кистей (розгинальна поверхня пальців, ділянки міжфалангових суглобів і навколо нігтьового ложа – папули Гантлі), є наслідком порушення метаболізму колагену та може обмежувати рухливість суглобів. Діабетична склередема, також відома як склередема Бушке, проявляється дифузним потовщенням і затвердінням шкіри в ділянках обличчя, тулуба, шиї та верхніх кінцівок унаслідок відкладення колагену й мукополісахаридів. Ліпоїдний некробіоз – це хронічне гранулематозне ураження дерми переважно в ділянці гомілок, що проявляється виникненням еритематозних папул, які перетворюються на жовто-коричневі, добре відокремлені бляшки з атрофічним центром. Ці шкірні ураження переважно не супроводжуються системними проявами та минають самостійно, якщо не відбудеться процес вторинного інфікування й утворення виразок.

НЕСПЕЦИФІЧНІ ШКІРНІ ПРОЯВИ ПРИ ЦД

ЦД часто супроводжується неспецифічними шкірними змінами, що відображають метаболічні та судинні порушення. Акрохордони, фіброепітеліальні поліпи (іноді використовується назва «папіломи») – це м'які фіброїдні утворення на ніжці, виникнення

котрих пов'язане з гіперглікемією й інсулінорезистентністю. Кількість акрохордонів корелює з вираженістю порушення метаболізму глюкози: згідно з даними літератури наявність 30 та більше акрохордонів асоційована з вищим ризиком розвитку ЦД 2-го типу.

Діабетичний рубец обличчя проявляється стійкою еритемою обличчя та/або шиї з можливим виникненням телеангіектазій унаслідок мікроангіопатії та поверхневого розширення судин і часто супроводжує інші мікроангіопатії, в тому числі ретинопації та нефропатії. Еруптивний ксантоматоз проявляється виникненням жовто-червоних папул зі змістом ліпідів на розгинальних поверхнях кінцівок, долонях і сідницях. Еруптивні ксантоми при ЦД можуть з'являтися тому, що поганий контроль глікемії є фактором ризику виникнення та загострення гіпертригліцеридемії.

Набутий реактивний перфоративний колагеноз, або набутий перфоративний дерматоз, – це рідкісний шкірний прояв ЦД і хронічної ниркової недостатності, що маніфестує виникненням сверблячих еритематозних папул або гіперкератотичних бляшок із центральною кератиною пробкою на розгинальних поверхнях кінцівок. Свербіж призводить до розчісування, травмування епідермісу та виникнення нових елементів висипки (феномен Кебнера). Фолікулярний кератоз – це частий доброякісний стан у вигляді рожево-червоних монормфних папулярних змін волосяних фолікулів; більша частота фолікулярного кератозу при ЦД, імовірно, пов'язана з підвищенням рівнів циркулювальних андрогенів унаслідок гіперінсулінемії. Хронічний свербіж у разі ЦД асоційований із сухістю шкіри (ксерозом), вегетативною дисфункцією та периферичною нейропатією. Характеристики неспецифічних шкірних проявів, асоційованих із ЦД, подано в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 3. Неспецифічні шкірні прояви ЦД

Хвороба	Зовнішній вигляд	Патогенетичні механізми	Поширеність	Локалізація	Лікування
Акрохордони, фіброепітеліальні поліпи	М'які фіброзні утворення на ніжці (гіперпігментовані або кольору шкіри)	Підвищена проліферація кератиноцитів	23% пацієнтів із ЦД	Шия, пахви, періорбітальна ділянка	Висічення, електротерапія або кріотерапія
Діабетичний рубец обличчя	Еритема, набряк, телеангіектазії	Мікроангіопатія	59% пацієнтів із ЦД	Обличчя та шия	Покращення глікемічного контролю
Еруптивні ксантоми	Множинні червонувато-жовті куполоподібні папули, раптове висипання	Г і п е р т р и - гліцеридемія	Даних немає	Кінцівки, сідниці, кисті	Покращення глікемічного та ліпідного контролю, лазерна терапія, кріохірургія або хірургічне висічення
Набутий реактивний перфоративний колагеноз	Свербіж, еритематозні папули, гіперкератотичні бляшки із центральною кератиною пробкою	Дегенерація колагену	Даних немає	Руки, ноги	Місцеві та пероральні ретиноїди, алопуринол
Фолікулярний кератоз	Рожево-червоні монормфні папули волосяних фолікулів	П і д в и щ е н а проліферація кератиноцитів волосяних фолікулів	Даних немає	Бічні поверхні плеч, стегон; обличчя, спина, сідниці	Місцеві ексфоліанти, емолієнти, лазерна терапія
Свербіж	Суха шкіра (ксероз)	Полінейропатія	Даних немає	Генералізований	Емолієнти, місцеві кортикостероїди, антигістамінні препарати

ІНШІ ШКІРНІ СТАНИ, ПОВ'ЯЗАНІ ІЗ ЦД

ЦД демонструє асоціацію з виникненням деяких імуноопосередкованих і запальних захворювань шкіри (табл. 4). Вітиліго – автоімунна хвороба, яка проявляється чітко демаркованими гіпопігментованими плямами та часто супроводжує ЦД 1-го типу й інші автоімунні патології. Кільцеподібна гранульома – доброякісний дерматоз, що характеризується виникненням кільцеподібних червоних папул з депігментованим центром переважно на кінцівках; генералізовані форми можуть бути асоційовані із ЦД і передувати його діагностуванню. Червоний плаский лишай – хронічна запальна хвороба шкіри та слизових оболонок, яка часто трапляється в пацієнтів із ЦД і характеризується висипаннями у вигляді сверблячих червоно-фіолетових папул, часто з білими лусочками чи характерними білими смугами (смуги Вікгема), щоможуть з'являтися після механічної травми шкіри (феномен Кебнера).

ШКІРНІ ІНФЕКЦІЇ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД

Пацієнти із ЦД мають підвищений ризик приєднання інфекцій шкіри та м'яких тканин через імунну дисфункцію, хронічне запалення, нейропатію, ангіопатію й підвищений рН шкіри. Ці фактори спричиняють зниження сенсорної та больової чутливості, дрібні травми можуть довго залишатися непоміченими, що спричиняє вторинне інфікування. Більш ніж половина пацієнтів із ЦД стикаються з дерматологічними інфекціями, асоційованими з хворобою; поганий контроль глікемії підвищує ризик виникнення та тяжкість перебігу інфекції. Характеристики основних бактерійних і грибкових інфекційних ускладнень ЦД представлено в таблиці 5.

Бактерійні інфекції є одними з найчастіших шкірних ускладнень у разі ЦД. Поверхневі інфекції переважно спричиняються грампозитивними коками, в тому числі *Staphylococcus aureus*, тоді як глибокі інфекції часто є полімікробними, із залученням грамнегативних

мікроорганізмів. До поширених інфекцій належать фолікуліт, абсцеси, імпетиго, ектима, целюліт, некротичний фасциїт й еритразма. Легкі інфекції піддаються лікуванню місцевими або системними антибіотиками, тоді як тяжкі стани, як-от некротичний фасциїт, потребують невідкладного хірургічного втручання. Інфекції діабетичної стопи є найсерйознішим бактерійним ускладненням, яке часто супроводжує ДВС, та є основною причиною ампутації нижніх кінцівок.

Грибкові інфекції також поширені в пацієнтів із ЦД, їх розвиток стимулюють гіперглікемія та змінене мікросередовище шкіри. *Candida albicans* зазвичай уражає шкірні складки й міжпальцеві ділянки, нігті та слизові оболонки, тоді як дерматофіти, як-от *Trichophyton rubrum*, спричиняють мікоз стоп (також відомий як «стопа атлета») й оніхомікоз. Рідкісні, але небезпечні для життя інфекції, як-от мукормікоз, переважно асоційовані з поганим контролем ЦД.

ШКІРНІ УСКЛАДНЕННЯ, ПОВ'ЯЗАНІ З ПРОТИДІАБЕТИЧНОЮ ТЕРАПІЄЮ

Шкірні побічні реакції на протидіабетичні препарати трапляються рідко, але клінічно важливі, оскільки можуть імітувати первинні дерматологічні хвороби. Класичні побічні ефекти ін'єкцій інсуліну охоплюють ліпоатрофію, ліпогіпертрофію, місцеві інфекції й алергічні реакції.

Пероральні протидіабетичні препарати можуть спричинити фоточутливість, васкуліт, псоріазоподібні та лишаяподібні висипання, багатоформну еритему й вульгарну пухирчатку. Метформін загалом добре переноситься, а шкірні реакції, як-от лейкоцитокластичний васкуліт і псоріатичні висипання, трапляються рідко. При лікуванні препаратами сульфонілсечовини дерматологічні прояви виникають у приблизно 1% пацієнтів і можуть охоплювати фототоксичні або фотоалергічні висипання, псоріатичні ураження, ліхеноїдні висипання й пухирчасті хвороби шкіри та слизових оболонок. У літературі описано одиничні випадки серйозних побічних реакцій, як-от синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

ТАБЛИЦЯ 4. Інші імуноопосередковані стани, пов'язані із ЦД

Хвороба	Зовнішній вигляд	Патогенетичні механізми	Поширеність	Локалізація	Лікування
Вітиліго	Депігментація шкіри	Автоімунні та нейрогормональні фактори	1-7% пацієнтів із ЦД	Нижні кінцівки, обличчя, шия, тулуб	Місцеві кортикостероїди, лікування ультрафіолетом В
Гранульома кільцеподібна	Множинні рожево-червоні папули діаметром до 5 см, дугоподібні та кільцеподібні, із центральним неатрофічним проясненням	Дегенерація колагену	10-15% пацієнтів із ЦД	Гомілки, тильний бік долонь, стоп	Кортикостероїди, PUVA-терапія або криотерапія
Червоний плаский лишай	Тверді еритематозні полігональні сверблячі папули з лусочками чи блискучими білуватими смугами	Автоімунні процеси	25% пацієнтів із ЦД	Зап'ястя та щиколотки	Кортикостероїди, інгібітори кальциневрину, фототерапія, системні ретиноїди

ТАБЛИЦЯ 5. Бактерійні та грибкові інфекції, пов'язані із ЦД

Хвороба	Зовнішній вигляд	Патогенетичні механізми	Поширеність	Локалізація	Лікування
Бактерійні інфекції					
Фолікуліт	Болючі червоні утворення з гнійними пустулами на поверхні волосяних фолікулів	Підвищений рН шкіри, бактерійна інфільтрація, запалення	20-50% пацієнтів із ЦД; найчастіше асоційовані із синдромом діабетичної стопи, ~4%	Шкіра, вкрита волоссям	Місцеві антибіотики
Абсцеси	Болючі червоні набряклі гнійні елементи (фурункули)			Обличчя, шия, пахви, сідниці, стегна	Хірургічне лікування, антибіотики
Контагіозне імпетиго	Кірки медового кольору, ерозія епідермісу			Обличчя, кінцівки	Антибіотики
Ектима	Коричнево-чорні покриті кіркою виразки з еритемою навколо, швидко прогресують			Нижні частини ніг, стопи	Антибіотики, місцеві антисептики
Целюліт (інфекційне ураження шкіри)	Гаряче болюче яскраве еритематозне ураження, лихоманка			Генералізований	Антибіотики
Некротичний фасциїт	Еритематозне ураження з перетворенням на геморагічні пухири			Нижні кінцівки	Хірургія, антибіотики
Еритразма	Чітко окреслені еритематозні ураження коричневого кольору з просвітленням по центру, припіднятими краями			Складки паху, пахви, сіднична борозна	Антибіотики
Інфекція діабетичної стопи	Рана/виразка з гноем, почервоінінням, набряком, болючістю, гіпертермією			Стопи	Антибіотики, хірургічна обробка рани, ампутація
Грибкові інфекції					
Кандидоз	Сверблячий еритематозний висип, везикулярно-пустульозні ураження, тріщини	Підвищений рН шкіри, колонізація грибами	20-50% пацієнтів із ЦД	Міжпальцеві ділянки, нігті, слизова оболонка	Противірибкові препарати
Дерматофітія	Еритематозні, рогові чи бульозні ураження зі свербінням або болем			Генералізована	Противірибкові препарати
Онїхомікоз	Білі папули та бляшки, еритематозні ерозії			Нігті	Противірибкові препарати
Мукормікоз	Синусит із гнійними виділеннями, висипання, еритема обличчя, набряк, целюліт, лихоманка			Обличчя	Хірургічне лікування, амфотерицин В

ТАБЛИЦЯ 6. Дерматологічні ускладнення протидіабетичної терапії

Хвороба	Зовнішній вигляд	Патогенетичні механізми	Поширеність	Локалізація	Лікування
Шкірні реакції на інсулін					
Ліпоатрофія	Локальні атрофічні зміни ПЖК – невелике заглиблення в місці ін'єкції	Запалення	10-55% пацієнтів із ЦД	Місце ін'єкції інсуліну	Припинення ін'єкцій у цьому місці, кортикостероїди, бетаметазон
Ліпогіпертрофія та підшкірні вузлики	Локальна гіпертрофія ПЖК – м'які вузлики різного розміру	Інсулінозалежна активація адипоцитів	27% пацієнтів із ЦД	Місце ін'єкції інсуліну	Припинення ін'єкцій у цьому місці
Алергічні реакції на інсулін	Сверблячі уртикарні елементи, підшкірні вузлики; рідко – анафілаксія, ангіоедема	Імунна основа	0,1-3% пацієнтів із ЦД	Місце ін'єкції інсуліну та генералізовані реакції	Антигістамінні препарати, інгібітори лейкотрієнів, місцеві стероїди
Шкірні реакції на пероральні протидіабетичні засоби					
Псоріатичні висипання	Лускуваті еритематозні бляшки, чітко окреслені	Імуноопосередкований механізм	Даних немає	Розгинальні поверхні	Скасування чи корекція дози препарату
Лейкоцитокластичний васкуліт	Геморагічні елементи – папули та пухири	Запалення		Генералізований	
Фоточутливість	Еритема, свербіння та печіння після дії сонячного світла	Імуноопосередкований механізм		Генералізований	
Вульгарна пухирчатка	Пухири	Імуноопосередкований механізм		Шкіра та слизові оболонки	

Література

Dorf N., Maciejczyk M. Skin manifestations in diabetes – what is new? *Front. Med. (Lausanne)*. 2025 Oct 16; 12: 1640144. doi: 10.3389/fmed.2025.1640144.

МЕХАНОМЕДИЦИНА СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ЯК НОВІТНІЙ НАПРЯМ У ДІАГНОСТИЦІ ТА ТЕРАПІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

Підготувала Ганна Гаврюшенко

Інсулінорезистентність (ІР) характеризується хронічно підвищеним рівнем інсуліну, необхідним для підтримання нормоглікемії, та відіграє ключову роль у розвитку метаболічних порушень, у тому числі цукрового діабету 2-го типу, неалкогольної жирової хвороби печінки й саркопенії. Оскільки скелетні м'язи забезпечують близько 80% інсулінозалежного поглинання глюкози, саме вони є основним периферичним локусом ІР і важливою мішенню для діагностики та терапії ІР. Відповідно, поліпшення функції скелетних м'язів має значний потенціал для зменшення ІР і пов'язаних з нею метаболічних ускладнень.

Традиційні дослідження ІР у скелетних м'язах зосереджувалися переважно на біохімічних механізмах, зокрема порушеннях інсулінового сигналіngu, запаленні та змінах ліпідного обміну. Однак останніми роками зростає інтерес до механосенситивних характеристик м'язової тканини, що відкриває нові перспективи в галузі механомедицини. Цей матеріал узагальнює сучасні уявлення про біомеханічні й механобіологічні зміни скелетних м'язів при ІР, а також розглядає наявні та перспективні механомедичні стратегії, спрямовані на діагностику й лікування ІР.

БІОМЕХАНІКА ТА МЕХАНОБІОЛОГІЯ ЖОРСТКОСТІ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ІР

Біомеханічні зміни жорсткості скелетних м'язів при ІР відображають патологічні процеси на органному, тканинному та клітинному рівнях і тісно пов'язані з порушеннями механобіології м'язів (рис. 1). На органному рівні на жорсткість впливають жирова інфільтрація, набряки, втрата м'язової маси та зниження фізичної активності. Більшість досліджень свідчать про зниження м'язової жорсткості в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, особливо за наявності ускладнень, тоді як цироз печінки часто супроводжується її підвищенням.

На тканинному рівні жорсткість м'язів визначається переважно позаклітинним матриксом (ПКМ), який зазнає патологічної перебудови внаслідок ІР. Надмірне відкладення колагену, накопичення ліпідів, фіброз, хронічне запалення й утворення кінцевих продуктів глікації підвищують жорсткість ПКМ і порушують нормальну архітектоніку м'язів, формуючи змінене механічне середовище для м'язових клітин.

На клітинному рівні ІР асоціюється з підвищеною жорсткістю міоцитів, зумовленою перебудовою цитоскелета. Ущільнення актинової сітки та зміни мікротрубочок обмежують транспортування глюкозних транспортерів (GLUT) до плазматичної мембрани

та знижують поглинання глюкози міоцитами. Реакція клітин на зміни позаклітинної жорсткості опосередкована механотрансдукційними шляхами за участю інтегринів і фокальних сайтів адгезії, які поєднують ПКМ із цитоскелетом і регулюють структурні й метаболічні сигнали.

Зміни жорсткості також впливають на мітохондрії та клітинне ядро. Механічні сигнали, що передаються через цитоскелет, регулюють мітохондріальну динаміку й енергетичний обмін, тоді як надмірна чи аномальна жорсткість порушує внутрішньоклітинний транспорт і знижує чутливість до інсуліну. Передача механічної сили до ядра через зв'язки між цитоскелетом і ядерними структурами призводить до змін жорсткості й організації ядра, що порушує експресію генів, спричиняє запалення та посилює метаболічну дисфункцію. Отже, порушена механічна сигналізація від ПКМ до цитоскелета, мітохондрій і ядра є ключовим чинником ІР скелетних м'язів і перспективною терапевтичною мішенню.

БІОМЕХАНІКА ТА МЕХАНОБІОЛОГІЯ АКТИВНОГО СКОРОЧЕННЯ СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ІР

Активне скорочення скелетних м'язів тісно пов'язане з метаболізмом глюкози й істотно порушується при ІР (табл.). У здоровому м'язі сила скорочення генерується взаємодією актину та міозину й передається через цитоскелет до клітинної мембрани та ПКМ, забезпечуючи координацію між скороченням і поглинанням глюкози. За умов ІР м'язові волокна оточені патологічно ремодельованим матриксом з надлишком колагену та жировою інфільтрацією, що порушує цілісність волокон, послаблює генерацію сили та погіршує її передачу. Це призводить до зниження скоротливої здатності м'язів, що стабільно підтверджується дослідженнями *in vivo* й *ex vivo*.

У нормі активне скорочення стимулює поглинання глюкози через кальціє- й АМРК-залежні сигнальні

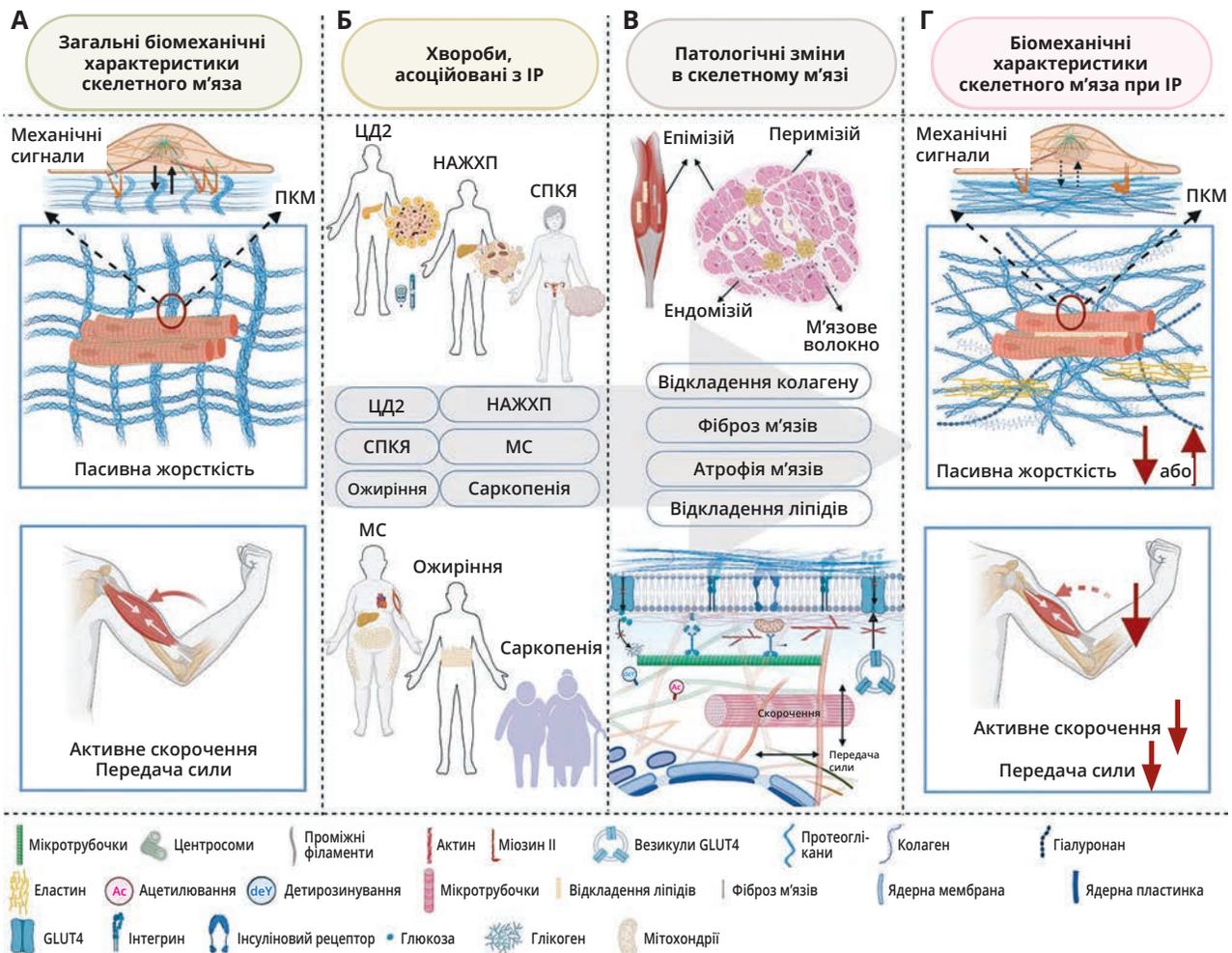


Рис. 1. Біомеханіка скелетних м'язів у нормі та при ІР

Примітки. MS – метаболічний синдром; НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки; СПКЯ – синдром полікістозних яєчників; ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу.

А. Біомеханіка скелетних м'язів у нормальних фізіологічних умовах. Б. Хвороби, асоційовані з ІР скелетних м'язів. В. Патологічні зміни в скелетних м'язах з ІР. На тканинному рівні ці зміни охоплюють відкладення колагену, фіброз, атрофію та відкладення ліпідів, а на клітинному рівні – детирозинування й ацетилювання цитоскелета, утворення розгалуженого F-актину, інактивацію інтегрину та зменшення транслокації GLUT4 до плазматичної мембрани. Г. Зміни в біомеханічних сигналах скелетних м'язів при ІР, включно зі зміненою жорсткістю та зниженою скоротливістю.

шляхи, які забезпечують транслокацію GLUT4 незалежно від інсуліну. Порушення кальцієвого гомеостазу в інсулінорезистентних м'язах послаблює скорочення та знижує інсулінонезалежне поглинання глюкози. Механічні сигнали з ПКМ передаються в клітини через механочутливі адгезійні комплекси, насамперед інтегрини, які координують структурну та метаболічну сигналізацію. Зміни інтегринових шляхів разом зі зниженою активністю інтегрин-асоційованої кінази (ILK) і фокально-адгезійної кінази (ФАК) порушують організацію цитоскелета, функцію мітохондрій та інсулінову сигналізацію, що призводить до подальшого погіршення метаболізму глюкози.

Інші механочутливі механізми, зокрема іонні канали Piezo1 і транскрипційні регулятори YAP і TAZ, є посередниками між механічним навантаженням і надходженням у клітину кальцію, регуляцією генів і метаболічною адаптацією. Враховуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що ІР водночас є причиною

та наслідком дефектного м'язового скорочення й порушень механотрансдукції. Ослаблення генерації та передачі сили й аномальна механочутлива сигналізація формують хибне коло, що спричиняє прогресування метаболічної дисфункції.

МЕХАНОДІАГНОСТИКА ІР СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ

Механодіагностика ІР скелетних м'язів є обмеженою, оскільки надійне вимірювання механічних змін у живій м'язовій тканині є технічно складним. Традиційні методи, як-от атомно-силова мікроскопія, забезпечують високу точність оцінювання жорсткості, проте використовують м'язові біоптати та відображають властивості лише невеликих локальних ділянок, що значно обмежує їх клінічне застосування. Натомість неінвазивні методи візуалізації, як-от ультразвукова еластографія зсувних хвиль і магнітно-резонансна

ТАБЛИЦЯ. Сигнальні шляхи в механобіології IP скелетних м'язів

Категорія	Шлях	Пояснення
Підтверджені шляхи	IRR/IRS/YAP/TAZ	TAZ поєднує сигналізацію Hippo/Wnt і чутливість до інсуліну через регуляцію експресії IRS1
	IRR/IRS/PI3K/AKT/GSK3β	Інсуліновий сигнальний шлях бере участь у синтезі глікогену
	IRR/IRS/PI3K/AKT/AS160/TBC1D1/(Rab/GDP)/F-актин/GLUT4	Інсуліновий сигнальний шлях бере участь у поглинанні глюкози міоцитами
	Ca ²⁺ /CaMKK/CaMK/AS160	Ca ²⁺ і AMPK регулюють стимуляцію транспортування глюкози, індуковану м'язовими скороченнями
	Інтегрин/талін/вінкулін/FAK/F-актин	Інтегрини й асоційовані білки формують білкові комплекси на сайтах адгезії для передачі механічних сигналів
	Інтегрин/FAK/IRS	Потенційна участь інтегрину, активованого механічними сигналами, в інсуліновому сигналінгу шляхом підсилення фосфорилування IRS у скелетних м'язах
Потенційні шляхи	Інтегрин/FAK/F-актин/GLUT4	Механічно стимульований інтегрин може сприяти транслокації GLUT4 до плазматичної мембрани через F-актин, підвищуючи поглинання глюкози скелетними м'язами
	Інтегрин/FAK/YAP	Інтегрини сприймають механічні стимули та передають сигнали до ядра, що спричиняє ядерну транслокацію YAP і транскриптомні зміни
	Piezo1/KLF15/F-актин/GLUT4	Механосигналізація, опосередкована Piezo1, сприяє транслокації GLUT4 через ремоделювання F-актину
	YAP / окислення жирних кислот	YAP регулює окислення жирних кислот і відкладення жиру в скелетних м'язах за метаболічних захворювань
Підтверджені біохімічні шляхи, що включають механотрансдукційні білки	Інтегрин/FAK/PI3K/F-актин/GLUT4	FAK сприяє індукованій інсуліном реорганізації актину з утворенням сітчастої структури, яка містить GLUT4, в інсулінорезистентних клітинах скелетних м'язів
	FAK/IRS1/AKT	Фосфорилування й експресія IRS1, а також фосфорилування Akt (Ser473) знижені в мишей із сайленсингом FAK
	ILK/GLUT4	Периферична IP у мишей із пригніченням ILK внаслідок зниження експресії GLUT4

Примітки. AKT – серин/треонінкіназа; AMPK – AMP-активована протеїнкіназа; AS160 – субстрат Akt з молекулярною вагою 160 кДа; CaMK – Ca²⁺/кальмодулінозалежна протеїнкіназа; CaMKK – CaM-залежна протеїнкіназна кінза; GSK3β – глікогенсинтазна кінза-3β; IRR – інсуліновий рецептор; IRS – субстрат інсулінового рецептора; KLF15 – Kruppel-подібний фактор-15; PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа; Piezo1 – компонент-1 пізо-механосенситивного іонного каналу; TAZ – WW-доменовмісний регулятор транскрипції-1; TBC1D1 – TBC1-доменовмісний блок-1; YAP – Yes-асоційований білок.

томографія (МРТ), дають змогу оцінювати жорсткість скелетних м'язів *in vivo* й уже застосовуються в клінічних дослідженнях осіб з IP. Наприклад, ультразвукова еластографія демонструє чіткі відмінності в жорсткості м'язів між інсулінорезистентними пацієнтами та здоровими особами, що робить її перспективним інструментом діагностики. МРТ надає додаткову інформацію, особливо щодо глибоких м'язових груп, однак її результативність сильно залежить від протоколів сканування та методів інтерпретації. Розроблення й упровадження уніфікованих протоколів для ультразвукової еластографії та МРТ істотно підвищать відтворюваність і клінічну цінність оцінювання жорсткості м'язів, що сприятиме використанню цих методів для діагностики та контролю перебігу IP.

Перспективні методи механодіагностики відкривають можливості для більш раннього й точного виявлення IP шляхом фіксації біомеханічних змін, пов'язаних з метаболічними порушеннями. Оптоакустична мезоскопія забезпечує глибоке високороздільне зображення м'язової тканини й дає змогу виявляти атрофію м'язів і накопичення колагену внаслідок IP. Використання штучного інтелекту (ШІ) може розширити можливості механодіагностики, інтегруючи й аналізуючи дані ультразвукової еластографії, МРТ й інших методів, підвищуючи точність діагностики та прогнозування ризиків. Окрім того, поєднання алгоритмів ШІ з використанням

імплантованих сенсорів або інтелектуальних біоматеріалів відкриває можливості безперервного моніторингу механічних властивостей м'язів у реальному часі. Натільні пристрої для неінвазивного оцінювання жорсткості та скоротливості м'язів також є перспективним інструментом раннього виявлення й довготривалого спостереження при IP.

МЕХАНОТЕРАПІЯ IP СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ

Механотерапевтичні методи використовуються для корекції IP шляхом впливу на механічні чинники, що регулюють метаболізм м'язів. Основні підходи механотерапії спрямовані на зменшення жорсткості ПКМ, відновлення механочутливої сигналізації та посилення зв'язку між м'язовим скороченням і утилізацією глюкози. Ці стратегії охоплюють як системні втручання, зокрема фізичні вправи, так і клітинні та молекулярні методи лікування.

Фізична активність є базовим елементом механотерапії. Аеробні та силові тренування знижують надлишкове відкладення колагену, ліпідів і рівень запалення в м'язах, водночас відновлюючи скоротливу здатність і регулюючи кальцієвий обмін. Пасивне розтягнення також здатне покращувати чутливість до інсуліну та підвищувати поглинання глюкози завдяки механічній стимуляції м'язової тканини

навіть без активних рухів. Пристрої, що імітують фізичні вправи, зокрема вібраційні платформи або апарати для допоміжних рухів і симуляції вправ, можуть покращувати регуляцію жорсткості м'язів і глікемічний контроль, особливо в осіб з обмеженою рухливістю.

Різноманітні стратегії, спрямовані на зниження маси тіла, істотно впливають на механобіологію м'язів і чутливість до інсуліну. Корекція дієти, бариатрична хірургія, фармакотерапія та фізичні вправи зменшують жирову інфільтрацію й запалення, покращують інсулінову чутливість, сприяють ремоделюванню ПКМ і відновленню скоротливої функції м'язів. Препарати для зниження маси тіла, зокрема агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, зменшують накопичення ліпідів у м'язах і покращують чутливість до інсуліну. Важливо поєднувати дієтичні, бариатричні та фармакотерапевтичні підходи з фізичними навантаженнями, зокрема силовими тренуваннями, оскільки істотне обмеження надходження калорій і нутрієнтів негативно впливає на м'язову масу та силу.

На молекулярному рівні перспективні підходи спрямовані на модифікацію м'язової жорсткості та механочутливих сигнальних шляхів, що сприяє поліпшенню метаболічного здоров'я. Вивчаються групи препаратів, що здатні зменшити накопичення колагену та жорсткість ПКМ, а також покращують сигналінг і функцію механочутливих білків (зокрема, інтегринів), підсилюють поглинання глюкози міоцитами. Фармакоміметики фізичних навантажень і ультразвукова терапія мікроевезикулами з адипонектином демонструють багатонадійні результати, однак для їх повноцінного клінічного впровадження потрібне глибше розуміння механобіології м'язів.

Перспективні механотерапевтичні стратегії орієнтовані на безпосередню модифікацію біомеханіки та механобіології м'язів для підвищення чутливості до інсуліну. Гідрогелеві імпланти можуть забезпечувати контрольоване розтягування або скорочення м'язів відповідно до механічних властивостей здорової тканини. Крім того, такі системи здатні локально доставляти препарати для зменшення фіброзу й жирового відкладення в м'язах. До інших інноваційних підходів належать робототехнічні системи для механічної стимуляції м'язів, а також тканинна інженерія м'язів для посилення механосенситивної сигналізації та потенційного відновлення чутливості до інсуліну. Огляд наявних і перспективних методів механодіагностики та механотерапії IP скелетних м'язів представлено на рисунку 2.

ВИСНОВКИ

З біомеханічного погляду IP супроводжується змінами жорсткості м'язів, зниженням сили та порушенням її передачі під час м'язового скорочення. Модифікація

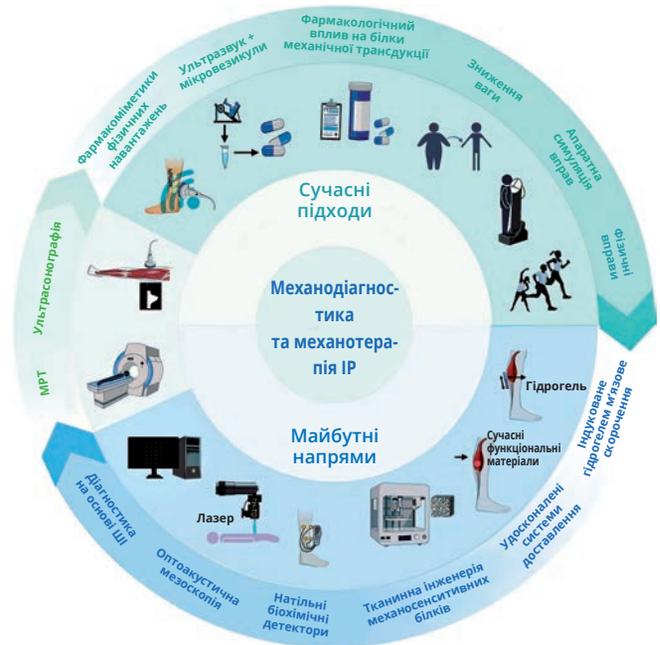


Рис. 2. Сучасний стан і перспективи механодіагностики та механотерапії IP скелетних м'язів

Зверху представлено сучасні методи механотерапії IP скелетних м'язів, як-от фізичні вправи, апаратна імітація фізичних вправ, препарати, що впливають на механосенситивні білки, фармакоміметики фізичних навантажень і терапія мікроевезикулами за допомогою ультразвуку. Методи механодіагностики, як-от ультрасонографія та МРТ, показані зліва. У нижній частині представлено перспективні підходи, що включають гідрогелеві системи доставлення активних речовин, оптикоакустичну мезоскопію, натільні біохімічні детектори, тканинну інженерію для підсилення активності механосенситивних рецепторів і механотерапевтичні та діагностичні методи на основі ШІ.

жорсткості ПКМ впливає на механочутливі рецептори, зокрема інтегрини, змінюючи метаболізм глюкози, структуру ядра та регуляцію генів. Зниження скоротливої сили й ефективності механічної сигналізації тісно пов'язані з порушенням утилізації глюкози, що підкреслює тісний зв'язок між механікою м'язів і метаболічною дисфункцією при IP.

Розвиток механомедицини відкриває нові можливості як для діагностики, так і для терапії IP скелетних м'язів, даючи змогу оцінювати та модулювати стан тканин на підставі їхніх біомеханічних і механобіологічних характеристик. Використання методів візуалізації, як-от ультразвукова еластографія та МРТ, у поєднанні з дієтотерапією, фізичними вправами й іншими механічними та фармакологічними втручаннями являє собою принципово новий і перспективний підхід до діагностики й лікування IP і асоційованих з нею метаболічних порушень.

Література

Wang L., Chang L., Ma Y., et al. Mechanomedicine for addressing skeletal muscle insulin resistance. *Endocrine Reviews*. 2025 Oct; 46 (5): 652-669. doi: 10.1210/edrv/bnaf012.

ХРОНОБІОЛОГІЯ ГОРМОНОТЕРАПІЇ: КОЛИ ПРИЙМАТИ ЛІКИ?

Підготувала канд. мед. наук Ірина Жакун

Центральною ланкою взаємодії ендокринної та нервової систем організму людини є гіпоталамус, у передній частині якого розташовані супрахіазматичні ядра (СХЯ). Цей «головний годинник» організму, основними елементами якого є гени CLOCK¹ і BMAL², контролює ритми секреції гормонів. Торік італійські науковці E. Colonnello, A. Graziani, R. Rossetti та співавт. провели аналіз досліджень і підготували огляд, який висвітлює циркадну регуляцію гормональних систем і наслідки порушень біоритмів організму людини [1].

Система «гіпоталамус – гіпофіз – щитоподібна залоза (ЩЗ)» підпорядковується циркадному ритму, який задають СХЯ. Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофіза зростає ввечері, досягає піку вночі та знижується вранці. Рівні тироксину (Т4) та трийодтироніну (Т3) максимальні зранку й мінімальні ввечері, Т3 підвищується за 90 хвилин після виділення в кров ТТГ. Існують також ультрадіанні ритми, що залежать від сну, пори року й особливостей харчування. Нестача сну підвищує ранковий ТТГ, а зменшення його тривалості знижує ТТГ та рівень Т4. Улітку ТТГ нижчий, аніж узимку, через реакцію на холод. Порушення сну, змінна робота та джетлаг порушують ритми й підвищують ризик виникнення хвороб ЩЗ.

Циркадний ритм ТТГ зберігається в пацієнтів, які приймають препарати Т4 або Т3, але найкращий час для застосування гормонів ЩЗ точно не визначено. Препарати Т4 та Т3 рекомендовано приймати натще. Рівень вільного Т4 підвищується приблизно за 2 години від застосування. Американська тиреоїдна асоціація

радить приймати левотироксин за годину до сніданку або перед сном (понад 3 години після вечері). Мета-аналіз показав, що ефективність приймання перед сном така сама, як і перед сніданком, хоча рівень вільного Т4 ввечері може бути незначно вищим. Вечірній час може бути зручнішим, коли вечеря не надто пізня. На всмоктування левотироксину впливають продукти харчування та ліки: соя, клітковина, кава, кальцій, препарати заліза, сукральфат, жовчні кислоти, орлістат, антациди, інгібітори протонної помпи. Потрібно уникати одночасного призначення цих медикаментів і левотироксину. Оскільки ендогенний Т4 має ранковий пік, а застосування препаратів Т4 зміщує його пік приблизно на 9 годин, ранкове приймання є оптимальним, оскільки є фізіологічнішим. Якщо пацієнту ранковий і вечірній варіанти однаково зручні, бажано обрати ранок. Хоча єдиної думки щодо належного часу забору зразків крові для визначення рівнів гормонів ЩЗ немає, рекомендовано проводити забір крові вранці натще, до початку гормонотерапії (табл. 1).

ТАБЛИЦЯ 1. Клінічні рекомендації щодо термінів уведення гормонів залежно від забору крові

Гормони	Час забору крові	Натще	Використання гормонотерапії	Час приймання гормонів
ТТГ гіпофіза, трийодтиронін, тироксин	Рекомендовано зранку	Доцільно	Після забору крові (рекомендовано)	Невдовзі після пробудження зранку (рекомендовано)
Паратиреоїдний гормон	Рекомендовано зранку	Рекомендовано	Рекомендації відсутні	Рекомендації відсутні
Кортизол	Перші години після пробудження (5:00-8:00)	Доцільно	Після забору крові (при недостатності надниркових залоз для визначення мінімальної концентрації гормону – рекомендовано)	Одразу після пробудження (при недостатності надниркових залоз – рекомендовано)
Тестостерон	Рекомендовано зранку (8:00-10:00)	Рекомендовано	Після забору крові (для визначення мінімальної концентрації гормону – рекомендовано). До забору крові (для оцінювання абсорбції – доцільно)	Вранці (для визначення мінімальної концентрації гормону – доцільно). За 2 години до забору крові (для оцінювання абсорбції – доцільно)
Інсуліноподібний фактор росту-1	Доцільно зранку	Доцільно	До забору крові (рекомендовано)	Рекомендації відсутні

Примітки. Позначено як «рекомендовано» тоді, коли час або показання підтверджуються офіційними рекомендаціями; позначено як «доцільно» тоді, коли рекомендації ґрунтуються на даних літератури.

¹ CLOCK – аббревіатура Circadian Locomotor Output Cycles Kaput – фактор, що регулює циркадні ритми. ² BMAL – аббревіатура Brain and Muscle ARNT-Like – ключовий елемент циркадного годинника.

ТАБЛИЦЯ 2. Форми випуску препаратів кори наднирковихів

Лікарська форма препарату	Опис	Показання	Схема приймання	Переваги	Недоліки
Гідрокортизон	ГК короткої дії з піковими рівнями в сироватці крові, що досягаються через 30-60 хвилин після перорального застосування	Недостатність наднирковихів (заміщення ГК, що відтворює циркадний режим кортизолу), вроджена гіперплазія наднирковихів (заміщення ГК, пригнічення АКТГ для уникнення надлишку андрогенів)	2-3 рази на день	Наближено до фізіологічної дії, швидкий початок дії	Потрібно кілька щоденних доз для підтримання рівнів; неповне відтворення циркадного ритму; ризик надмірного або недостатнього заміщення між дозами
Кортизону ацетат	Проліки, перетворюються на кортизол у печінці	Недостатність наднирковихів (заміщення ГК, що відтворює циркадний режим кортизолу)	2-3 рази на день	Повільне зниження рівня кортизолу порівняно з гідрокортизоном, відносно легкодоступний (не для всіх країн)	Повільніша активація через метаболізм у печінці; потребує багаторазового введення для наближення до циркадного рівня кортизолу

Паратиреоїдний гормон (ПТГ) також має чіткий циркадний ритм: піки його рівнів реєструються зранку та ввечері. Для забору крові на ПТГ рекомендовано ранкові години, бажано натще. Голодування призводить до зниження концентрації ПТГ та робить його добовий ритм менш виразним. Окрім того, рівні ПТГ змінюються сезонно: найнижчі значення реєструються влітку. Секреція ПТГ відбувається імпульсоподібно – близько 6-7 разів на годину. Такий ритм секреції стимулює кісткоутворення, на відміну від тривалого підвищення рівня ПТГ. У пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом циркадний ритм ПТГ зникає.

У лікуванні хворих на гіпопаратиреоз використовують рекомбінантні форми ПТГ. Інтермітивний ритм введення цих препаратів забезпечує анаболічний ефект. Терипаратид (синтетичний аналог фрагмента ПТГ) застосовують 1 раз на добу для лікування остеопорозу. При хронічному гіпопаратиреозі частіші ін'єкції (2-4 рази на день) краще відтворюють фізіологічну секрецію та потребують менших добових доз. З огляду на циркадний ритм ПТГ й обмежені клінічні дані, введення препаратів ПТГ зранку є оптимальним (табл. 1).

Добові коливання глюкокортикоїдів (ГК) мають чіткий циркадний ритм, який задають СХЯ. Самі гормони кори наднирковихів також синхронізують «периферичні годинники». Кортизол у нормі підвищується близько 3-4-ї ранку та досягає піку після пробудження, його мінімум спостерігається опівночі. Через це рівень кортизолу рекомендують вимірювати рано-вранці натще. Порушення циркадного ритму кортизолу пов'язують з підвищеним ризиком виникнення метаболічних і серцево-судинних хвороб. Дослідження показали, що зміщення піку кортизолу до вечора погіршує толерантність до глюкози, підвищення його рівня вночі частіше виявляється у хворих на артеріальну гіпертензію, метаболічний синдром, ожиріння та цукровий діабет. У хворих на синдром

Кушинга втрата добового ритму є ключовим фактором розвитку метаболічних ускладнень.

Пацієнтам, які мають наднирковозалозну недостатність, потрібна замісна терапія, що максимально імітує природний ритм. Гідрокортизон або кортизону ацетат призначають у 2-3 прийоми з найбільшою дозою зранку, але ця схема лише частково відтворює фізіологічний профіль. Нові форми гідрокортизону з подвійним вивільненням забезпечують ранковий пік і поступове зниження впродовж дня, що покращує метаболічні показники та самопочуття хворих. Метою терапії пацієнтів з уродженою гіперплазією наднирковихів є нормалізація не лише вмісту кортизолу, а й надлишкового адренкортикотропного гормону (АКТГ) й андрогенів. Тому інколи використовують потужніші ГК (преднізолон, дексаметазон), але ризик побічних ефектів цих препаратів високий. Нові форми гідрокортизону з поступовим вивільненням дають змогу краще контролювати нічний підйом АКТГ та знизити загальну добову дозу ГК (табл. 2).

Вироблення тестостерону також має виразний циркадний ритм. Максимальні значення визначаються близько 8-ї години ранку, після чого його рівень поступово знижується до вечора. Нічне підвищення пов'язане зі стадіями сну. У чоловіків, які хворіють на гіпогонадізм, коливання рівнів тестостерону не виразні. У нормі рівень тестостерону контролюється гонадотропін-рилізінг-гормоном гіпоталамуса та лютеїнізуювальним гормоном (ЛГ) гіпофіза, а також циклічними змінами чутливості яєчок до ЛГ. Хоча ритм виділення гормонів найбільше залежить від циклу «сон – неспання», ЛГ має власні циркадні коливання, тому вночі відзначаються нижча частота та вища амплітуда імпульсів його вироблення.

З віком добовий ритм тестостерону змінюється через зміни секреції ЛГ, зниження чутливості яєчок і порушення роботи стероїдопродукувальних клітин. У людей, які працюють уночі, частіше виникають

симптоми гіпогонадізму й еректильна дисфункція. Порушення ритму та зниження рівня тестостерону асоціюються зі зменшенням чутливості до інсуліну, метаболічним синдромом і збільшенням вісцерального жиру. Оскільки натще рівень тестостерону вищий, сучасні рекомендації радять визначати його зранку натще.

На сьогодні широко використовується замісна терапія тестостероном, розроблено різні форми введення препаратів. Трансдермальні форми (гель, розчини, пластирі) забезпечують усмоктування з піком через 2-4 години та поступове зниження, що відповідає природному ритму. Внутрішньом'язово вводять депо-препарати тестостерону (енантат, ципіонат, пропіонат, ундеканоат). Препарати короткої дії дають різкі піки та значні коливання тестостерону, що підвищує ризик побічних ефектів. Натомість тестостерону ундеканоат, який діє тривало, забезпечує стабільні фізіологічні рівні та не потребує частих ін'єкцій. Теоретично доцільнішим є введення трансдермальних препаратів зранку, оскільки це краще імітує фізіологічний добовий ритм тестостерону. Проте введення препарату перед сном може сприяти дотриманню пацієнтами режиму лікування. Препарати тривалої дії з депо-формою мають значну перевагу двомісячного або щоквартального введення, але їм бракує здатності адаптуватися до добових ритмів (табл. 3).

Естрогени тісно пов'язані із циркадною системою. Вільний естрадіол має складний добовий ритм, тоді як прогестерон секретується як цілодобово,

так і ультрадіанно, досягаючи максимуму приблизно о 18-й годині. Характер ритмів змінюється залежно від фази циклу: під час фолікулярної фази спостерігаються добові коливання естрадіолу та прогестерону, тоді як у лютеїновій фазі цей патерн втрачається. Ранковий пік естрадіолу зміщується залежно від фази циклу. Порушення циркадних ритмів яєчників пов'язують з розвитком андрогенії, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та дисфункцією системи «гіпоталамус – гіпофіз – яєчники». Жінки, які працюють у нічні зміни, частіше хворіють на СПКЯ. У хворих на СПКЯ виявляють знижену експресію CLOCK і BMAL1, порушення стероїдогенезу та розлади сну.

Естрогени використовують для замісної терапії в період менопаузи або при гіпогонадізмі, для контрацепції та корекції менструальних порушень. Існують різні шляхи введення (пероральний, трансдермальний, вагінальний), які мають різну ефективність. Трансдермальний естрадіол найкраще імітує фізіологічні рівні, уникає печінкового «проходження» та має нижчий ризик тромбозів і метаболічних змін порівняно з пероральними формами. Пероральні форми прогестинів метаболізуються в печінці, що знижує їхні рівні. У жінок з інтактною маткою естрогенозамісна терапія має включати прогестин для профілактики гіперплазії ендометрія, а після гістеректомії призначають лише естроген.

Секреція інсуліну має виражений циркадний ритм: найнижчі рівні – вночі, найвищі – від опівдня до вечора. Дослідження показали, що чутливість β-клітин

ТАБЛИЦЯ 3. Форми випуску препаратів тестостерону

Лікарська форма препарату	Опис	Показання	Схема приймання	Переваги	Недоліки
Трансдермальний гель	Неінвазивна формула, що всмоктується крізь шкіру, відтворює фізіологічний добовий ритм тестостерону	Гіпогонадізм, гендерно-підтверджувальна гормональна терапія	1 раз на день	Легкий у використанні, імітує добовий ритм, швидке відновлення після припинення дії, уникає надфізіологічних піків	Потрібне щоденне застосування, можливе подразнення шкіри, ризик передачі іншим особам
Тестостерону пропіонат	Ін'єкційна депо-форма тестостерону короткої дії зі швидким усмоктуванням і виведенням	Гіпогонадізм, гендерно-підтверджувальна гормональна терапія	1 раз на 3-4 дні	Швидкий початок дії, ефективний для короткочасного використання, відносно недорогий	Значні коливання рівня тестостерону в сироватці крові, ризик супрафізіологічних рівнів, потребує частих ін'єкцій, немає імітації добового ритму
Тестостерону ципіонат/енантат	Ін'єкційні форми тестостерону середньої тривалості дії з піковими рівнями через 2-3 дні після ін'єкції	Гіпогонадізм, гендерно-підтверджувальна гормональна терапія	Що 1-2 тижні	Ефективний для підтримання рівня тестостерону, потребує менше введення порівняно з гелями, відносно дешевий	Значні коливання рівня тестостерону в сироватці крові, ризик супрафізіологічних рівнів, потребує ін'єкцій, немає імітації добового ритму
Тестостерону ундеканоат	Ін'єкційна форма тестостерону тривалої дії з пролонгованим ефектом протягом кількох тижнів	Гіпогонадізм, гендерно-підтверджувальна гормональна терапія	Що 10-14 тижнів	Мінімальні піки та спади, менша кількість уведень, кращий профіль безпеки, ніж у форм короткої дії	Немає імітації добового ритму, висока ціна

змінюється впродовж доби незалежно від сну чи харчування. У «біологічний вечір» толерантність до глюкози гірша через те, що слабшає раннє вивільнення інсуліну. Це пояснює кращий глікемічний контроль зранку. Секреція інсуліну також має ультрадіанні ритми, які регулюються «локальним панкреатичним годинником» за участю CLOCK і BMAL1. Порушення роботи цих генів погіршує секрецію інсуліну, знижує периферичне засвоєння глюкози та підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Інсулін також регулює циркадні гени в жировій тканині: після їди він змінює їх експресію та є зовнішнім сигналом для периферичних тканин, який синхронізує внутрішній біологічний годинник організму з довкіллям. Це підкреслює важливість часу приймання їжі, оскільки його зміна може спричинити ожиріння й ЦД2.

Різні види інсуліну – швидкої, короткої, проміжної та тривалої дії – імітують природну секрецію гормону. Час введення інсулінів тривалої дії залежить від глікемії, харчування, фізичної активності та типу препарату. Гларгін проявляє свою активність залежно від часу ін'єкції: при введенні інсуліну вранці він сильніше діє впродовж 12 годин, а при вечірньому – в другій половині доби. Тобто різниця активності визначається не типом інсуліну, а циркадними змінами чутливості тканин до нього. Пацієнтам із ЦД2, які не приймають ГК, частіше рекомендують вечірнє введення інсуліну. Якщо ж ГК приймають зранку та глюкоза підіймається вдень, інсулін тривалої дії доцільніше вводити вранці.

Лептин має чіткий 24-годинний ритм: його рівень підвищується на початку відпочинку та досягає максимуму під час нічного сну, а мінімуму – в другій половині дня. Зміщення сну на пізніший час зміщує й пік лептину, але зменшує його добові коливання. Ритм лептину тісно пов'язаний із циркадною регуляцією

метаболізму, температурою тіла, рівнями глюкози й інсуліну. Лептин має власний циркадний ритм транспорту через гематоенцефалічний бар'єр, що впливає на апетит. Адипоцити також мають «внутрішній годинник», робота якого змінюється при дефіциті лептину.

Метрелептин застосовується при вродженому дефіциті лептину та деяких формах ліподистрофій. Його вводять підшкірно 1 раз на добу, бажано в один і той самий час для того, щоб підтримувати стабільний рівень гормону.

Функції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) в організмі людини полягають у зменшенні секреції глюкагону, стимуляції вивільнення інсуліну після їди та зменшенні апетиту. ГПП-1 виділяється згідно з добовим ритмом. У здорових чоловіків його рівень найвищий удень, з піком у післяобідній час, і найнижчий уночі. Секреція ГПП-1 контролюється внутрішнім циркадним механізмом і залежить від гена BMAL1, який узгоджує ритм роботи клітин, метаболізм і сон.

Час введення агоністів рецептора ГПП-1 може впливати на їхню ефективність при ожирінні та діабеті. Препарат для лікування ЦД2 й ожиріння ліраглутид працює як аналог людського гормону ГПП-1, стимулює секрецію інсуліну та знижує апетит, сприяє зниженню ваги та контролю цукру крові. Його рекомендують вводити щодня в один і той самий час. Часто це роблять до сніданку, щоби краще пригнічувати апетит. Семаглутид потрібно приймати вранці натще, після нічного голодування. Після застосування слід зачекати щонайменше 30 хвилин перед їдою чи прийманням інших ліків.

Отже, оптимізація часу введення ліків відповідно до гормональних циркадних ритмів організму й індивідуального хронотипу є ефективною стратегією лікування ендокринної патології.



Література

Colonnello E., Graziani A., Rossetti R., et al. The chronobiology of hormone administration: "Doctor, what time should I take my medication?". *Endocrine Reviews*. 2025; 46 (5): 670-689. doi: 10.1210/edrev/bnaf013.

СТАН КІСТОК ЗА ПАТОЛОГІЇ ПАРАЩИТОПОДІБНИХ ЗАЛОЗ: ПЕРЕГЛЯД ДОКАЗІВ ЩОДО ЕПІДЕМІОЛОГІЇ, ХІРУРГІЧНОГО ТА МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ

ЧАСТИНА 1

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королук

Порушення, пов'язані з паратгормоном (ПТГ), мають значущий вплив на кістковий метаболізм через ключову роль ПТГ у гомеостазі мінералів і ремоделюванні кісток. У цьому огляді розглядатимуться скелетні зміни при гіперпаратиреозі, гіпопаратиреозі (гіпоПТ) та рідкісних спадкових синдромах, а також наявні докази щодо ефективності різних методів лікування вказаних розладів.

Більшість порушень паращитоподібних залоз (ПЩЗ) діагностуються випадково на ранніх стадіях скелетних змін. Найпоширенішим є первинний гіперпаратиреоз (ПГПТ) – стан автономного гіпервироблення ПТГ здебільшого через аденому ПЩЗ, що призводить до значних скелетних змін. Класичним і найтяжчим проявом ПГПТ є фіброзно-кістозний остейт (*osteitis fibrosa cystica*). При вторинному гіперпаратиреозі (ВГПТ) надмір ПТГ є наслідком дефектів гомеостазу кальцію, які зумовлюють гіпокальціємію.

ГіпоПТ характеризується відсутнім або надто низьким рівнем ПТГ за наявності гіпокальціємії. Зазвичай гіпоПТ ускладнює операції на шиї. Дефіцит ПТГ призводить до зниження кісткового обміну та підвищення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Проте навіть за таких умов можливе ураження кісток через надмірну мінералізацію та зміни мікроархітектури.

РОЛЬ ПТГ У КІСТКОВОМУ ТА МІНЕРАЛЬНОМУ ОБМІНІ

ПЩЗ синтезують неактивний попередник ПТГ, який після розщеплення депонується у вигляді біоактивної молекули (ПТГ 1-84). Клітини ПЩЗ вловлюють найменші коливання позаклітинного кальцію через чутливий до кальцію рецептор (CaSR), з'єднаний із G-білком. Його сигнали передаються шляхом активації фосфоліпази С з подальшим утворенням діацилгліцерину й інозитолтрифосфату. Внаслідок активації

сигнального шляху збільшується вміст внутрішньоклітинного кальцію та пригнічується вивільнення ПТГ (рис. 1).

Вивільнення ПТГ відбувається у відповідь на низькі сироваткові рівні іонізованого кальцію (Ca^{2+}). Підвищення Ca^{2+} пригнічує транскрипцію та стабільність генів ПТГ. Хронічна гіпокальціємія спричиняє реплікацію клітин, наслідком чого є гіперплазія ПЩЗ. Дія ПТГ спрямована на відновлення рівня кальцію в сироватці крові, що безпосередньо впливає на мінеральний обмін у кістках і нирках, а також має непрямий вплив на всмоктування мінералів у кишківнику (рис. 2). Вказані взаємодії суворо підтримують рівні Ca^{2+} у вузькому діапазоні 1,1-1,3 ммоль/л. Збалансований гомеостаз Ca^{2+} необхідний не тільки для метаболізму кісток, але й для багатьох інших фізіологічних процесів, зокрема передачі внутрішньоклітинних сигналів, функції нервів і м'язів.

Основною циркулювальною біоактивною формою ПТГ є пептид, що містить 84 амінокислотні залишки. Проте майже вся біологічна активність гормону міститься в межах аміно(NH₂)-термінального домену; тому синтетичний пептид, який складається з перших 34 амінокислот N-кінця (ПТГ 1-34, терипаратид), має біологічну активність усієї молекули. Дія ПТГ реалізується через рецептор, з'єднаний із G-білком, ПТГ1Р – рецептор-1 ПТГ та білка, спорідненого з ПТГ (ПТГсБ). Здатність обох молекул (ПТГ та ПТГсБ) впливати на аналогічний рецептор пояснюється структурною схожістю NH₂-термінального домену, що дає їм змогу утворювати подібні вторинні

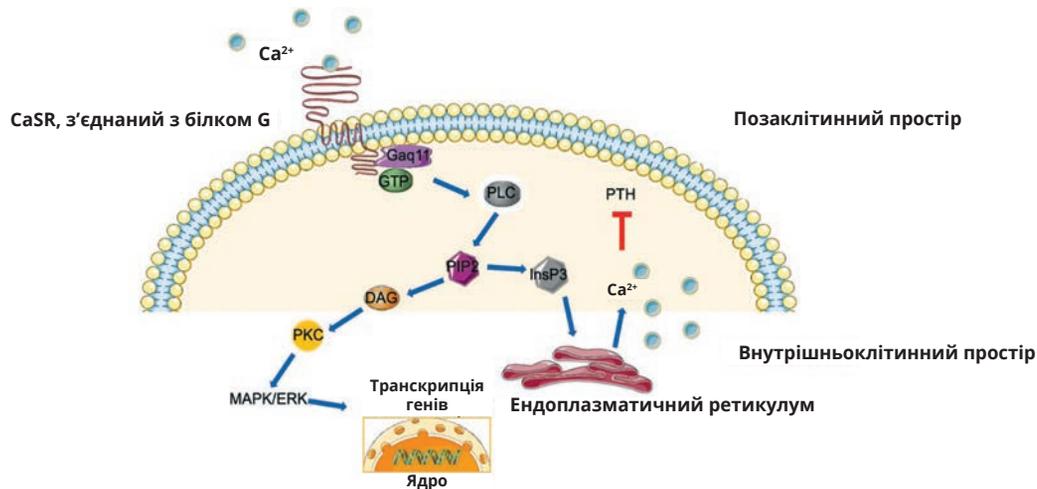


Рис. 1. Передача сигналів через чутливий до кальцію рецептор (CaSR) у клітині ПЩЗ

Примітки. CaSR, з'єднаний із G-білком, складається з позаклітинного домену, внутрішньомембранного домену із 7 гідрофобних спіралей і внутрішньоклітинного домену. Позаклітинний домен взаємодіє з позаклітинним іонізованим кальцієм (Ca^{2+}), що призводить до активації G-білка з подальшою активацією фосфоліпази C (PLC), яка гідролізує фосфатидил-інозитол-4,5-дифосфат (PIP2) до інозитол-1,4,5-трифосфату (InsP3) та діацилглицерину (DAG). InsP3 опосередковує вивільнення внутрішньоклітинного кальцію з ендоплазматичного ретикулу, що пригнічує секрецію ПТГ. DAG активує протеїнкіназу C (PKC), що зумовлює транскрипцію генів у ядрі шляхом активації мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK) і позаклітинних регульованих кіназ (ERK).

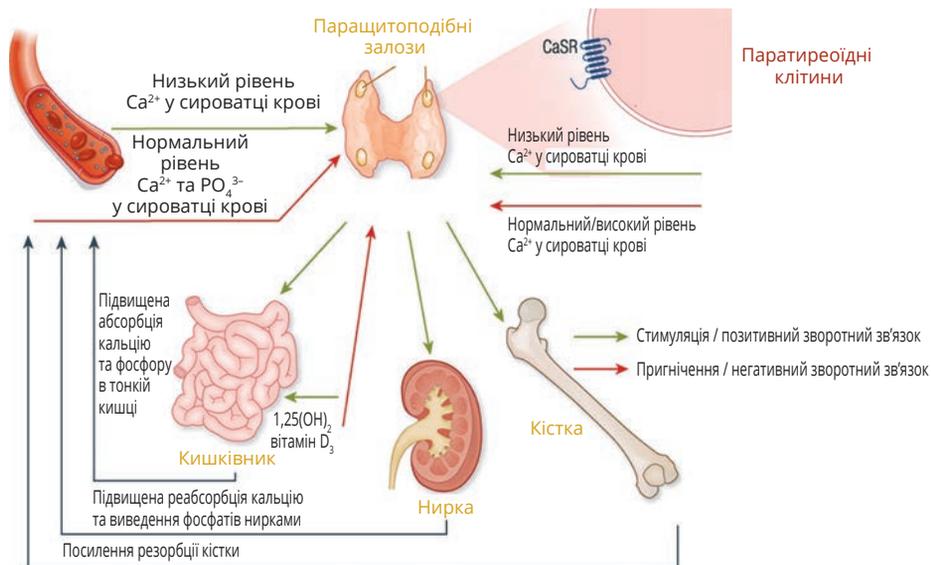


Рис. 2. ПТГ як основний регулятор обміну кальцію та фосфату

Примітки. Рівень кальцію (Ca^{2+}) жорстко контролюють ПТГ та кальцитриол ($1,25(OH)_2D_3$). CaSR на клітинних мембранах клітин ПЩЗ виявляють зміни сироваткових концентрацій Ca^{2+} . Гіпокальціємія стимулює вивільнення ПТГ; гіперкальціємія пригнічує його секрецію. ПТГ стимулює резорбцію кісткової тканини, що підвищує сироваткові рівні Ca^{2+} та фосфату (PO_4^{3-}). У нирках ПТГ сприяє реабсорбції Ca^{2+} та стимулює виведення PO_4^{3-} . Крім того, ПТГ активує перетворення 25-гідроксिवітаміну D ($25(OH)D$) на кальцитриол у нирках, що забезпечує підвищене всмоктування Ca^{2+} та PO_4^{3-} в кишківнику. Усі ці процеси забезпечують нормальний діапазон рівнів кальцію (8,5-10,5 мг/дл) і фосфату (2,5-4,5 мг/дл) у крові.

та третинні структури, пов'язані з рецептором. Утім, біологічні ефекти вказаних молекул не є ідентичними. Імовірно, біологічна активність ПТГСБ реалізується через домени за межами N-кінця, але ці впливи мало вивчені. Зв'язування ПТГ або ПТГСБ з ПТГ1R призводить до активації G-білків (зокрема Gas) і аденілілциклази з утворенням вторинного месенджера цикліч-

ного аденозинмонофосфату (цАМФ). Сигнальний каскад зумовлює активацію протеїнкінази А (ПКА), яка транслюкується до ядра та фосфорилує цАМФ-чутливі елементи ДНК, призводячи до транскрипції цільових генів. Передавання сигналу контролюється кількома внутрішньоклітинними механізмами: деградація цАМФ фосфодіестеразами, селективна активація ПКА,

пригнічення активності ПКА інгібіторним пептидом. Цікаво, що нижча біодоступність ПТГСБ для ПТГ1Р зумовлює його меншу ефективність порівняно з пептидами ПТГ, котрі використовувалися як остеонаболічні засоби.

Вплив ПТГ на кістку може бути катаболічним або анаболічним. Резорбцію кісток ПТГ стимулює через шлях OPG-RANKL-RANK (остеопротегерин [OPG] – ліганд рецептора-активатора ядерного фактора κB [RANKL] – рецептор активатора ядерного фактора κB [RANK]). Зокрема, ПТГ модулює експресію RANKL і OPG на мезенхімальних стовбурових клітинах (попередники остеобластів) та остеоцитах; зв'язується з RANK на поверхні остеокластів та їхніх гемопоетичних попередників, сприяючи диференціації, виживанню й активності цих клітин; зв'язується з RANKL, пригнічуючи взаємодію RANK-RANKL. Баланс цих впливів визначає остеокластогенез. Основним джерелом RANKL є остеоцити. Безперервна інфузія ПТГ гризунам збільшувала кодування мРНК для RANKL, зменшуючи кодування мРНК для OPG, що підвищувало співвідношення RANKL/OPG та сприяло остеокластогенезу й резорбції кісток. Імовірно, в людини ПТГ так само регулює шлях OPG-RANKL-RANK. У пацієнтів з ПГПТ рівні RANKL, OPG та RANKL/OPG були вищими, ніж у здорових осіб групи контролю; високі рівні RANKL позитивно корелювали з показниками резорбції кісток і частотою втрати загальної кісткової маси стегнової кістки. Через 1 рік після паратиреоїдектомії співвідношення RANKL/OPG знижувалося. Іншим потенційним посередником ПТГ-залежної резорбції кісток є моноцитарний хемоатрактант-1 (MCP-1) – хемокін моноцитів і макрофагів. Дослідження *in vitro* й *in vivo* показують, що MCP-1 є хемоатрактантом для попередників остеокластів і стимулює остеокластогенез, зумовлений RANKL, посилюючи резорбцію кісток. Лікування ПТГ посилювало експресію MCP-1 у щурів. Рівні MCP-1 прямо корелювали з рівнями ПТГ у пацієнтів з ПГПТ і помітно та швидко знижувалися після паратиреоїдектомії. Резорбція кісток, опосередкована ПТГ, особливо впливає на компактну (кортикальну) кістку. Тривалий вплив надлишку ПТГ сприяє ремоделюванню та демінералізації скелета, зменшує МЩКТ і підвищує ризик остеопоротичних переломів.

Дослідження на мишах підтвердили важливу анаболічну роль ПТГ у формуванні кісток плода та загоєнні переломів. На відміну від постійного ендогенного впливу, інтермітивне введення екзогенного ПТГ

стимулює кісткоутворення. Впровадження в клінічну практику агоністів ПТГ1Р (терипаратиду, абалопаратиду) сприяло їх схваленню як остеонаболічних засобів для лікування остеопорозу. Інтермітивне введення ПТГ активує «анаболічне вікно» – період, коли стимулюється утворення кістки без її резорбції. ПТГ забезпечує диференціацію остеобластів і пригнічує їх апоптоз через сигнальні шляхи цАМФ/ПКА. Анаболічна дія реалізується через активацію генів, пов'язаних з формуванням кістки (Runx2, остеокальцин, лужна фосфатаза – ЛФ), і сигнальні шляхи кісткового морфогенетичного білка. ПТГ пригнічує експресію склеростину – глікопротеїну, що блокує формування кістки. У пацієнтів з ПГПТ виявлено нижчі рівні склеростину та їх підвищення після паратиреоїдектомії. Іншим інгібітором кісткоутворення є Dickkopf1 (DKK-1); проте його реакція на ПТГ не досить вивчена.

Баланс між утворенням і резорбцією кістки визначає загальний ефект ПТГ. При зниженні рівня кальцію (Ca²⁺) в позаклітинному просторі ПТГ швидко активує резорбцію кістки для підтримання нормокальціємії. Дефіцит ПТГ знижує кісткове ремоделювання, що може підвищувати МЩКТ, але вплив на ризик переломів не з'ясований (табл. 1). Загалом ПТГ є ключовим регулятором ремоделювання кісток.

ГІПЕРПАРАТИРЕОЗ

Первинний гіперпаратиреоз

ПГПТ – це надмірна та неадекватна секреція ендогенного ПТГ однією або кількома ПЩЗ, що призводить до гіперкальціємії через порушення зворотного контролю за рівнем кальцію. Частота ПГПТ становить 34-120 випадків на 100 000; більшість пацієнтів – це жінки після менопаузи. Імовірно, естроген пригнічує резорбцію кістки, а його дефіцит після менопаузи дає ПТГ змогу повністю реалізувати свій ефект, спричиняючи гіперкальціємію. Підтвердженням цієї теорії є позитивні впливи естрогену та ралоксифену на кістковий обмін і біохімічні показники при ПГПТ.

Серед амбулаторних пацієнтів ПГПТ є основною причиною гіперкальціємії. 75-85% випадків спорадичного ПГПТ зумовлені одиничною доброякісною аденомою, 15-25% – мультигландулярною аденомою або гіперплазією ПЩЗ, зрідка (<1%) – раком ПЩЗ. Близько 5-10% випадків мають спадкову або синдромну природу: синдром множинної ендокринної неоплазії (MEN1 – найчастіше); MEN2A; MEN4;

ТАБЛИЦЯ 1. Впливи надлишку та дефіциту ендогенного ПТГ на скелет

Ендогенний ПТГ	пМЩКТ	оМЩКТ	TBS	Ремоделювання кістки	Ризик переломів
Надлишок	↑	↓	↓	↑	↑
Дефіцит	↑	↑	↑	↔	↔, ↑*

Примітки. * Підвищений ризик переломів хребців стосується лише пацієнтів з нехірургічним гіпоПТ. ↓ – зменшення; ↑ – збільшення; ↔ – без змін; оМЩКТ – об'ємна МЩКТ за даними кількісної комп'ютерної томографії; пМЩКТ – площинна МЩКТ за даними двофазної рентгенівської абсорбціометрії; TBS (trabecular bone score) – індекс трабекулярної (губчастой) кістки.

ізолюваний сімейний гіперпаратиреоз; синдром НРТ-ТТ («гіперпаратиреоз – щелепна пухлина»).

Стосовно діагностики, передусім слід виключити ВГПТ, спричинений нирковою недостатністю, дефіцитом вітаміну D або діуретичною терапією. Для підтвердження ПГПТ потрібний біохімічний аналіз крові, хоча спектр показників може бути різним. Наприклад, у разі класичного ПГПТ визначаються гіперкальціємія та неадекватно високий ПТГ. Близько 20% випадків становить нормогормональний ПГПТ, коли гіперкальціємія поєднується з нормальними значеннями ПТГ. Нарешті, нормокальціємічний ПГПТ (нкПГПТ) – це стійке підвищення ПТГ з нормальним рівнем кальцію в сироватці крові за відсутності вторинних причин; із часом цей тип може перейти в класичну форму. Вкрай важливо диференціювати ПГПТ та сімейну гіпокальціуричну гіперкальціємію (СГГ), бо, попри схожі біохімічні показники, лікування цих станів різне: при ПГПТ показана паратиреоїдектомія, тоді як у разі СГГ операція протипоказана через відсутність впливу на гіперкальціємію. Для диференціації використовують коефіцієнт кліренсу кальцію/креатиніну: значення $>0,02$ характерне для ПГПТ; показники $<0,01$ вказують на СГГ. Однак у 40% людей з будь-яким станом можливі значення в межах 0,01-0,02.

За останні 50 років клінічна картина ПГПТ змінилася. Раніше діагноз установлювали за наявності тяжких уражень кісток, патологічних переломів або ниркових каменів чи кальцифікатів. Нині ПГПТ частіше діагностують випадково, виявляючи гіперкальціємію при біохімічному скринінгу. Відповідно, частка безсимптомного ПГПТ (бсПГПТ) та нкПГПТ суттєво зросла. На відміну від класичного ПГПТ, вказані варіанти не мають системних ускладнень, але кісткова тканина залишається основною мішенню. ПГПТ спричиняє втрату МЩКТ у специфічних ділянках і підвищує ризик патологічних переломів. Усім пацієнтам рекомендовано вимірювати МЩКТ у ділянках кульшового суглоба, поперекового відділу хребта та дистальної частини променевої кістки, бо затримка діагностики призводить до тяжких ускладнень: фіброзно-кістозного

остеїту, повторних переломів або затримки їх зрощення. Після підтвердження діагнозу визначають тактику лікування. Єдиним радикальним методом є оперативне видалення ПЩЗ. Візуалізація (ультразвукове дослідження + скінтиграфія з технецієм Tc-99m) допомагає локалізувати уражену залозу та виявити супутню патологію щитоподібної залози. У складних випадках, за підозри на множинне ураження або ектопічну паращитоподібну тканину, застосовують КТ-4D, магнітно-резонансну томографію, однофотонну емісійну комп'ютерну томографію або ПЕТ/КТ з холіном. Показання до паратиреоїдектомії узагальнено в таблиці 2.

УРАЖЕННЯ КІСТОК ЗА СПОРАДИЧНОГО ПГПТ

Вплив ПГПТ на ремоделювання, МЩКТ, якість кісток і ризик переломів

Надлишок ПТГ прискорює ремоделювання кісток, зміщуючи баланс у бік резорбції. Це супроводжується підвищенням рівнів OPG і RANKL у сироватці крові та зниженням співвідношення OPG/RANKL, а також підвищенням біохімічних маркерів кісткового обміну. Встановлено позитивну кореляцію між рівнем ПТГ й остеокальцином і ЛФ. ПТГ спричиняє витончення губчастої, ендо- й інтракортикальної поверхонь, розширення мозкової порожнини, пористість і утворення кортикальних залишків, схожих на трабекули. Денситометрія та гістоморфометрія показали, що найбільше уражується компактна (кортикальна) кістка, тоді як губчаста (трабекулярна) зберігається, що підтверджено даними біопсії клубової кістки. Проте вивчення сегментації трабекул виявило знижену осьову організацію та зв'язність трабекулярної мережі, зменшення співвідношення пластинчастих і стрижневих трабекул. Імпакт-мікроіндентація *in vivo* показала зниження індексу міцності кісткового матеріалу в пацієнтів з ПГПТ (особливо в осіб із частими переломами) порівняно зі здоровими людьми.

ТАБЛИЦЯ 2. Показання до паратиреоїдектомії в пацієнтів з ПГПТ

Наявність ≥ 1 зі вказаних критеріїв виправдовує операцію:

- рівень кальцію в сироватці крові на $>0,25$ ммоль/л (>1 мг/дл) вище верхньої межі норми
- ураження кісток
- остеопороз (T-Score $\leq -2,5$ L1-L4, загальна кісткова маса кульшового суглоба / шийка стегнової кістки або нижня третина променевої кістки)
- докази перелому за VFA чи будь-якою технікою візуалізації
- ураження нирок
- нефролітіаз або нефрокальциноз на візуалізації
- гіперкальціурія (добовий рівень кальцію в сечі >250 мг♀, >300 мг♂)
- швидкість клубочкової фільтрації <60 мл/хв
- вік ≤ 50 років

За відсутності всіх вказаних критеріїв паратиреоїдектомія все ще може бути лікуванням вибору за відсутності протипоказань і за згоди пацієнта та лікаря*

Примітки. Через відсутність доказів щодо нейрокогнітивних і серцево-судинних показників хірургічне втручання для цих показань не рекомендується. *Клінічна чи біохімічна підозра на рак ПЩЗ: м'язова слабкість, порушення функції, шлунково-кишкові симптоми, неможливість нагляду за протоколами розглядаються в рішенні на користь паратиреоїдектомії. T-score – кількість стандартних відхилень, на яку МЩКТ пацієнта відрізняється від середньої МЩКТ у здорової молодшої людини. VFA (vertebral fracture assessment) – метод оцінювання переломів хребців за даними двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії, який дає змогу виявити компресійні переломи внаслідок остеопорозу навіть за відсутності клінічних симптомів.

Зниження МЩКТ відображає катаболічну дію ПТГ. Тому МЩКТ слід вимірювати методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) не тільки в поперековому відділі хребта, кульшовому суглобі та шийці стегнової кістки, а й у дистальній третині променевої кістки – ділянці з переважно компактною структурою, що насамперед уражається внаслідок надлишку ПТГ. Зважаючи на те що ПГПТ змінює мікроархітектуру кістки, МЩКТ не є єдиним предиктором ризику переломів. Для оцінювання мікроархітектури, залучення губчастих кісток і ризику переломів корисні: оцінка хребцевих переломів (VFA), індекс трабекулярної кістки (TBS) та високороздільна периферична кількісна комп'ютерна томографія (HRpQCT). Раніше зафіксована висока трабекулярна щільність пояснюється хибним урахуванням кортикальних залишків, які не відрізняються від справжніх трабекул під час візуалізації. Метааналіз показав значне зниження МЩКТ в усіх ділянках у пацієнтів з ПГПТ порівняно з контролем. TBS – показник текстури губчастої кістки, що визначається під час DXA, корелює з ризиком переломів і деформацією хребта незалежно від МЩКТ, віку, статі й індексу маси тіла. Індекс перевантаження кістки – новий якісний показник, який можна визначити під час DXA, порушується в пацієнтів з ПГПТ порівняно з контролем.

На клінічні прояви ПГПТ впливають стать і місце проживання: жінки до менопаузи та чоловіки мають вищий ризик нефролітазу, але однакові показники T-score поперекового відділу хребта й кульшового суглоба; жінки після менопаузи частіше страждають від остеопорозу. При порівнянні жінок європейського походження зі США й Італії вищу МЩКТ виявлено в пацієток зі США.

У пацієнтів з ПГПТ вищий ризик переломів будь-якої локалізації – відносний ризик 1,71 порівняно зі здоровими людьми. Найуразливішими є губчасті кістки: хребці (відношення шансів 2,57), ребра, дистальна третина кісток передпліччя (відношення шансів 2,36). Додатковими факторами ризику є старший вік, тривалість менопаузи, знижена МЩКТ у дистальній третині променевої кістки та поперековому відділі хребта.

Отже, ПГПТ знижує МЩКТ, насамперед у жінок після менопаузи. Зниження якості кісток підвищує ризик переломів.

Фіброзно-кістозний остеїт

На сьогодні класичні кісткові прояви фіброзно-кістозного остеїту є рідкісними (<2%). Частіше це ускладнення трапляється при вторинному або третинному гіперпаратиреозі внаслідок хронічної ниркової недостатності. Основними симптомами є слабкість, біль у кістках, патологічні переломи; можливі неспецифічні симптоми (закрепи, нейропсихічні симптоми,

нефролітаз). Радіологічні ознаки: «сіль/перець» або «матове скло» в черепі (демінералізація); резорбція дистального кінця ключиці та фаланг; кісткові кісти, бурі пухлини, остеокластами, дифузна остеопенія. Бурі пухлини – неонкологічні утворення, що складаються з остеокластів, грануляційної, фіброзної та судинної тканин з відкладенням гемосидерину й не повністю мінералізованої кістки внаслідок надмірної активності остеокластів; типова локалізація: щелепи, череп, таз, ключиця, ребра, стегна, хребет. Пухлини можуть бути одиничними або множинними (рис. 3), при візуалізації часто імітують доброякісні (кісти, фіброзна дисплазія) або злоякісні ураження, але біль за них менш інтенсивний, супроводжується типовими ознаками ПГПТ. Значно знижена МЩКТ відновлюється після успішної операції. При тяжкому ПГПТ значно підвищені рівні кальцію та ПТГ у сироватці крові. Через те що ПГПТ характеризується посиленням ремоделювання кісток, підвищуються біохімічні маркери як остеосинтезу (ЛФ, остеокальцин), так і резорбції кісток (N-термінальний телопептид [NTX], С-телопептид [CTX]).



Рис. 3. Рентгенограма колінного суглоба: бурі пухлини малогомілкової кістки як прояв ПГПТ у чоловіка віком 52 роки

Ураження кісток за нормокальціємічного ПГПТ

Стан з нормальними рівнями загального й іонізованого кальцію, але підвищеним рівнем інтактного ПТГ у ≥ 2 вимірюваннях протягом 3-6 місяців за відсутності причин ВГПТ визначають як нкПГПТ. Серед пацієнтів, яким проводили DXA, поширеність нкПГПТ становила 0,18%.

В одній когорті виявлено, що кістковий фенотип нкПГПТ подібний до такого в групі контролю: нормальне ремоделювання кісток, відсутність значних змін МЩКТ, текстури кістки та ризику переломів. Інші дослідження виявили остеопороз хребта та стегна в 57% пацієнтів із частотою переломів 11%; дистальний

відділ променевої кістки уражався рідше. Порівняння з гіперкальціємічним ПГПТ показало, що пацієнти з нкПГПТ можуть бути резистентними до дії ПТГ на кістки та нирки; не виявлено також значних відхилень за індексом перевантаження кістки. Дослідження WHO MONICA не виявило підвищеного ризику переломів у пацієнтів з нкПГПТ впродовж 17 років спостереження.

Отже, дані щодо нкПГПТ суперечливі: частина досліджень не виявляє його впливу на кістки, інші фіксують зниження МЩКТ, але менш виражене та без кортикальної локалізації, типової для класичного ПГПТ. Ризик переломів здебільшого не перевищує показники в групі контролю. Виникає питання, чи є нкПГПТ справжнім клінічним станом, чи лише біохімічним варіантом поза межами норми загальної популяції.

Ураження кісток за безсимптомного ПГПТ

Спостережні дослідження показали, що в більшості пацієнтів без нефролітазу, фіброзно-кістозного остеїту, класичних симптомів, гіперкальціємії $>3,00$ ммоль/л і азотемії протягом 10 років не відбувається значного прогресування біохімічних показників чи змін МЩКТ. Утім, можливе зниження якості життя. В одному дослідженні спостерігалася прогресування хвороби у 25% пацієнтів цієї когорти, причому в осіб до 50 років виявлено втричі вищий ризик виникнення ≥ 1 нового показання для паратиреоїдектомії.

Нові методи оцінювання (TBS, HRpQCT) виявили вираженіше ураження кісток, ніж вважалося раніше. Загальний ризик переломів у пацієнтів з бсПГПТ у 1,5 раза вищий. Надлишок ПТГ змінює геометрію кістки: посилює ендостальну резорбцію та періостальну аппозицію, що збільшує переважно внутрішній діаметр довгих кісток при збереженні механічних властивостей компактних кісток. Уражаються губчасті та компактні кістки, але в кістках, які несуть вагу (наприклад, великогомілковій), ефект менш виражений, аніж у променевої. Спостерігається зменшення товщини кортикального шару шийки стегнової кістки, що збільшує осьове навантаження, підвищуючи ризик переломів.

Відповідно, пацієнти з бсПГПТ зазвичай залишаються стабільними, але можуть мати поступове погіршення біохімічних показників, щільності та мікроархітектури кістки, що збільшує ризик переломів губчастих і компактних кісток.

Ураження кісток за синдромних варіантів ПГПТ

● ПГПТ за синдрому множинної ендокринної неоплазії (MEN)

MEN-синдроми (MEN1, MEN2A, MEN2B, MEN4) – спадкові автосомно-домінантні ендокринні хвороби – становлять 5-10% усіх випадків ПГПТ та часто

супроводжуються множинними пухлинами ПЩЗ. Генетичне тестування переконливо рекомендується пацієнтам з ПГПТ віком до 30 років за підозри на синдромний ПГПТ (підозра на ураження кількох ендокринних залоз за даними анамнезу або візуалізації, виявлення інших ендокринних пухлин, атипової аденоми чи карциноми ПЩЗ, сімейний анамнез гіперкальціємії або синдромів MEN1, MEN2A, MEN4, НРТ-JT).

Найпоширенішим є MEN1, спричинений мутаціями гена *MEN1*, який кодує білок-супресор пухлини менін. Характеризується пухлинами ПЩЗ, аденогіпофіза й острівців підшлункової залози. У 95% пацієнтів першим проявом хвороби є ПГПТ (середній вік – 20-25 років). У структурі ПГПТ поширеність MEN1 становить 2-4%. У більшості випадків гіперкальціємія виникає у віці до 50 років. Щодо впливу на кістки, то зниження МЩКТ подібне до спорадичного ПГПТ, але починається раніше (30-40 років). У різних дослідженнях зниження МЩКТ виявлено у 86% пацієнтів; 18% пацієнтів мали остеопороз; у 50% пацієнтів до 35 років спостерігалася значна остеопенія. Найчастіше уражаються шийка стегнової кістки та поперекові хребці. За даними DXA в пацієнтів з MEN1 нижча МЩКТ, ніж у разі спорадичного ПГПТ, але HRpQCT не виявила різниці в геометрії чи мікроархітектурі між двома когортами. Загалом кісткове ураження за MEN1 тяжче, ніж у разі спорадичного ПГПТ, тоді як ураження нирок подібне. TBS може бути чутливим показником для виявлення порушень мікроархітектури губчастих кісток.

Можна виокремити такі особливості ПГПТ, спричиненого синдромом MEN1: а) вік <50 років; б) відсутність типового зворотного зв'язку між рівнем ПТГ і МЩКТ, притаманного для спорадичних випадків; в) наявність інших ендокринних порушень (гіперпролактинемія, гіперкортицизм, гіпогонадізм, дефіцит гормону росту), що зумовлюють втрату кісткової маси; г) є дані про прямий вплив гена *MEN1* на кісткову фізіологію: в мишей з дефіцитом меніну остеобласти демонстрували порушену мінералізацію та знижену чутливість; менін безпосередньо пригнічував міогенну диференціацію мезенхімальних клітин, одночасно прискорюючи ріст остеобластів.

Існує три клінічні варіанти MEN2: MEN2A, MEN2B та медулярний рак щитоподібної залози (МРЩЗ). Причинами MEN2A та MEN2B є мутації протоонкогена RET, який кодує рецептор тирозинкінази. Найпоширенішим є MEN2A, для котрого характерні МРЩЗ, пухлини ПЩЗ (20-30%) і феохромоцитома (50%); перебіг ПГПТ зазвичай безсимптомний і легший, аніж у разі синдрому MEN1. Основними характеристиками MEN2B є МРЩЗ та феохромоцитома; супутні ознаки охоплюють марфаноїдний фенотип, міелінізовані нервові волокна рогівки, невроми слизових оболонок

і дисфункцію кишкових вегетативних гангліїв. Кістковими проявами є сколіоз, деформації стоп, порушення метаболізму кістки та підвищений ризик переломів. У дослідженні 48 пацієнтів з MEN2В віком 5-36 років частота переломів була значно вищою, ніж у загальній популяції (38 проти 19%), переважно в ділянках епіфіза головки стегнової кістки, хребців і довгих кісток нижніх кінцівок.

Причиною MEN4 є мутації інгібітора циклічно-залежної кінази. Клінічні прояви охоплюють множинні пухлини ПЩЗ (80%), пухлини аденогіпофіза (40%) та інші пухлини – феохромоцитомы, пухлини шлунка. Даних про ураження кісток мало через рідкісність хвороби.

Отже, MEN1 характеризується тяжчим ураженням кісток через поєднання ПГПТ з іншими ендокринопатіями. У разі MEN2 прояви ПГПТ легші (MEN2А) чи майже відсутні (MEN2В). При MEN4 даних про кісткову патологію недостатньо.

● Синдром «гіперпаратиреоз – щелепна пухлина»

Синдром НРТ-ЈТ спричинений інактивувальними мутаціями гена супресора пухлини HRPT2/CDC73; проявляється осифікувальними фібромами верхньої або нижньої щелепи, аденоматозними поліпами матки, пухлинами нирок і підвищеним ризиком карциноми ПЩЗ. У більшості випадків виникає ПГПТ; подальше ураження кісток характеризується остеопорозом та/або остеопенією, осифікувальними фібромами верхньої та нижньої щелеп, фіброзно-кістозним остейтом.

● Сімейна гіпокальціурична гіперкальціємія

СГГ – автосомно-домінантна хвороба внаслідок інактивувальних мутацій у сигнальному каскаді CaSR.

Існує три форми хвороби: СГГ1 – мутації гена *CaSR* (хр. 3q21.1; описано >300 варіантів *CaSR*, переважно місенс-мутації перших 350 амінокислот у позаклітинному домені рецептора), поширеність становить 1×1000-5000; СГГ2 – мутації *GNA11* (хр. 19p13.3; описано лише 4 варіанти гена *GNA11* зі втратою функції – T54M, L135Q, I200del, F220S), дуже рідкісна; СГГ3 – мутації *AP2S1* (хр. 19q13.32, мутації зі втратою функції, які найчастіше впливають на залишок R15, – Arg15Cys, Arg15His і Arg15Leu), поширеність становить 1×13 000.

Зазвичай СГГ1 безсимптомна зі стабільною легкою гіперкальціємією впродовж життя, ПТГ нормальний/підвищений, рівні фосфатів у межах низької норми, екскреція кальцію із сечею низька. При СГГ3 рівні кальцію вищі, ніж у разі СГГ1. Загалом біохімічні зміни при СГГ схожі на спорадичний ПГПТ, за винятком зниження співвідношення кліренсу кальцію до креатиніну <0,01 у певної частки пацієнтів. Тому, щоб уникнути непотрібної операції, важливі сімейний анамнез і генетичне тестування.

Щодо кісткових змін, то для СГГ1 характерні нормальна площинна МЩКТ на всіх ділянках, вища МЩКТ у стегновій кістці та кістках передпліччя порівняно з ПГПТ, нижчі рівні маркерів кісткового ремоделювання (ЛФ, відношення NTX/креатинін у сечі). Частота переломів, за даними різних досліджень, становить 5-14% випадків, частіше трапляється хондрокальциноз (22%). При СГГ3 у частини пацієнтів виявлено низьку МЩКТ у поперекових хребцях і шийці стегнової кістки.

Тож міцність кісток у разі СГГ (особливо СГГ1) не порушена. Для диференціації з ПГПТ потрібно провести генетичне тестування. За високого ризику переломів можливе застосування антирезорбтивних препаратів, хоча доказів поки недостатньо.

Література

Roumpou A., Palermo A., Tournis S., et al. Bone in parathyroid diseases revisited: evidence from epidemiological, surgical and new drug outcomes. *Endocr. Rev.* 2025 Jul 15; 46 (4): 576-620. doi: 10.1210/edrv/bnaf010.

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

КАЛЕНДАР* ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА – 2026:

- 17-22 лютого
- 14-18 квітня
- 16-20 червня
- 8-12 вересня
- 27-31 жовтня

м. Київ
м. Ужгород
м. Івано-Франківськ
м. Львів
ЛОКАЦІЯ УТОЧНИТЬСЯ

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
доктор медичних наук, віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

Ендокринологи,
терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

EndoSchool

EndoSchool

2026

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

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) – дати можуть бути відредаговані

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

044 33 77 951

www.lavconsult.com.ua
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)
www.endotime.com.ua
endoschool.ukr.net

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

EndoTime

за філіжанкою кави

Міждисциплінарні дискусії в прямому ефірі

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



Участь безкоштовна
Реєстрація на
www.endotime.com.ua



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D³ Декрістол®

ДОСЯГНИ **ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ** ВІТАМІНУ D



№1
У 2024 РОЦІ

NEW



NEW



ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

*Згідно даних системи «Pharmloger Plus Sale Out» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринку лікарських засобів АТС 5 групи А1С С05 холекальцеферол та дієтичних добавок (дзеркала моностаціона та вітчизняні речовини за підрахунками 2024 року)
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відрізняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

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



mib
Company of the Dermapharm Group

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