

- Ендокринологія змінюється: короткий огляд ключових рекомендацій (2025)
- Інновації в лікуванні діабетичних виразок: сучасні біоматеріали, біосенсори та смарт-системи
- Рідкісна маніфестація тяжкого первинного гіпотиреозу: мікседема та масивний перикардіальний випіт

## Вітапромпт® В<sub>12</sub>

Лікування різних форм дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>

## 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 детальна 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 В<sub>12</sub>). Показання: лікування дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> внаслідок неовоїчного харчування; довготривале лікування синдрому дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>, наприклад, внаслідок мальабсорбції; перорального лікування періодичної анемії та дефіциту вітаміну В<sub>12</sub> з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації рівня вітаміну В<sub>12</sub> в крові за допомогою ін'єкцій вітаміну В<sub>12</sub>. 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 свербіжів 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 детальна 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 В<sub>12</sub>). Показання: дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія (періодична анемія, хвороба Аддісона-Бірмера); функціональний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, 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, наприклад, зараження рибним солітером; синдром сліпої кишкової петлі; вроджені порушення транспортування вітаміну В<sub>12</sub>. 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 ознайомитись 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

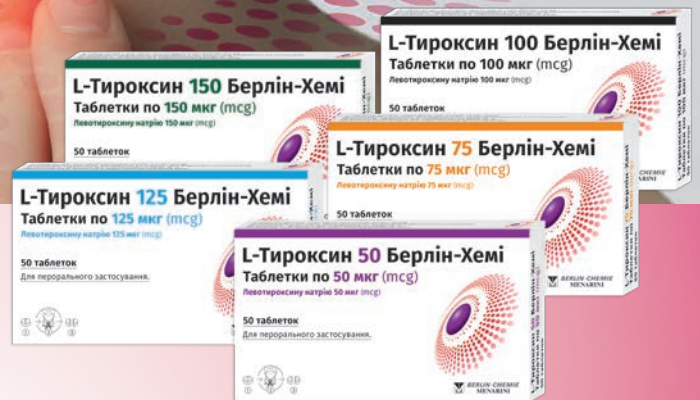


# L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



## Стабільність дози<sup>5,6</sup> проти гіпотиреозу<sup>1-4</sup>

- Удосконалений, захищений патентом, препарат левотироксину натрію для лікування гіпотиреозу<sup>5,6\*</sup>
- Висока стабільність у будь-якому кліматі протягом 3-х років<sup>5,6</sup>
  - Збільшення температури зберігання до 30° С і терміну зберігання до 3-х років<sup>1-4</sup>
  - Фольгований блистер<sup>1-4</sup>
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів<sup>1-4,7,8</sup>
  - Немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування (лактози, натрію, манітолу та інших)<sup>1-4,6</sup>
- Без компонентів тваринного походження<sup>1-4</sup>
- Таблетку можна розділити на рівні дози<sup>1-4</sup>

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

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

**Діючі речовини:** 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг, допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреїдної супресії - для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надниркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкреатит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Плінікер 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 органу інтелектуальної власності ДП «Український інститут інтелектуальної власності» № UA124642C2 від 20.10.2021. Доступний за посиланням: Біюлетень «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.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Безруківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.  
E-mail: [berlin-chemie@menarini.com.ua](mailto:berlin-chemie@menarini.com.ua)  
UA-Thy-09-2025-V1-Press. Останній перегляд 14.11.2025.



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

**Засновники:** Асоціація ендокринологів України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»  
Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

---

**ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР**

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

**РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ**

Ю.Б. Бельчіна (м. Київ)  
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](http://www.doctorstar.com.ua)

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

Підписано до друку 01.04.2026 р.  
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

---

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

[www.doctorstar.com.ua](http://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:

### ДОСЛІДЖЕННЯ

- 6 Зв'язок між йодним статусом і ризиком утворення вузлів щитоподібної залози: систематичний огляд і метааналіз «доза – відповідь»

### ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 11 Рефрактерний гіпотиреоз: діагностичне оцінювання та стратегії ведення

### РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 16 Ендокринологія змінюється: короткий огляд ключових рекомендацій (2025)

### ЕНДОРЕVIEW

- 21 Субтипуння первинного гіперальдостеронізму методом забору крові з надниркових вен
- 49 Інновації в лікуванні діабетичних виразок: сучасні біоматеріали, біосенсори та смарт-системи

### АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 26 Урсодезоксихолева кислота: сучасні фармакологічні можливості та терапевтичний потенціал

### КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 31 Рідкісна маніфестація тяжкого первинного гіпотиреозу: мікседема та масивний перикардальний випіт

### КОНГРЕС

- 34 Метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, саркопенія та клінічне харчування: виклики, докази й перспективи. Підсумки конгресу ESPEN 2025

### ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 41 Стан кісток за патології парашитоподібних залоз: перегляд доказів щодо епідеміології, хірургічного та медикаментозного лікування. Частина 2

# Йодомарин®

калію йодид



## ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності та годування груддю<sup>1,2</sup>
- у дорослих та дітей<sup>1,2</sup>

Інформація про безрецептурні 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 та проконсультуйтеся з лікарем.

Скорочена інформація про лікарські засоби ЙОДОМАРИН® 100 та ЙОДОМАРИН® 200, РП UA/0156/01/01 та РП UA/0156/01/02

**Склад:** діюча речовина: 1 таблетка містить калію йодиду 131 мкг/262 мкг, що еквівалентно йодиду 100 мкг/200 мкг (відповідно). **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Противпоказання.** Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легенів. Геморагічний діатез. Герпетиформний дерматит Дюринга (синдром Дюринга – Брока). **Спосіб застосування та дози.** Дозування та тривалість застосування лікарського засобу для профілактичних заходів або для лікування захворювань щитоподібної залози лікар визначає індивідуально. Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини; немовлятам та дітям віком до 3 років можна давати у подрібненому вигляді. Побічні реакції. При про-

філактичному застосуванні йодиду у пацієнтів будь-якого віку, а також при терапевтичному застосуванні у новонароджених та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду в добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. Дуже рідко: реакції гіперчутливості; гіпертиреоз, йодизм та інші; у поодиноких випадках – анафілактичний шок. Категорія відпуску. Без рецепта. Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ Глінікер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100, РП № UA/0156/01/01, дата останнього перегляду 30.04.2025.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200, РП № UA/0156/01/02, дата останнього перегляду 03.06.2025.

\*За результатами роздрібного аудиту Sale Out Системи дослідження фармацевтичного ринку, бази даних «Pharmxplorer Plus Sale Out», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації серед препаратів що відносяться до АТС з НОЗС ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та грошовому (грн.) за період сумарно з серпня 2024 року до липня 2025 року. Згідно з «База даних «Pharmxplorer Plus Sale Out» © ТОВ «Проксіма Рісерч Інтернешнл», 2024-2025.». Доступні за посиланням: <https://pharmxplorer.com.ua/>

UA-Jod-13-2025-V1-Press. Останній перегляд 02.10.2025.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»  
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.  
E-mail: [berlin-chemie@menarini.com.ua](mailto:berlin-chemie@menarini.com.ua)



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**

# ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЙОДНИМ СТАТУСОМ І РИЗИКОМ УТВОРЕННЯ ВУЗЛІВ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ: СИСТЕМАТИЧНИЙ ОГЛЯД І МЕТААНАЛІЗ «ДОЗА – ВІДПОВІДЬ»

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Світлана Опімах

Поширеність вузлових утворень щитоподібної залози (ЩЗ) останніми роками різко збільшується – від 4 до 7%, виявлених під час фізичного обстеження, та від 19 до 67% у разі застосування чутливих методів візуалізації, як-от ультразвукове дослідження. Це зростання поширеності безсимптомних вузлів можна частково пояснити більшим обсягом діагностичної уваги та впровадженням візуалізації. Вузли ЩЗ можуть спричинити дисфункцію залози, гіпертиреоз, близько 10% вузлових утворень ЩЗ схильні до злоякісних новоутворень. Установлені чинники ризику охоплюють вік, жіночу стать і сімейний анамнез. Роль йодного статусу серед чинників ризику вузлів ЩЗ залишається суперечливою.

Йод є важливим мікроелементом для синтезу гормонів ЩЗ. Історично дефіцит йоду був добре відомою причиною зоба та вузлових утворень ЩЗ, головним чином через механізми, що включають стимульовану тиреотропним гормоном гіперплазію фолікулярних клітин і спричинене оксидативним стресом пошкодження. Для вирішення проблеми йододефіцитних захворювань у Китаї 1996 року запровадили політику універсального йодування солі. Хоча цей захід успішно знизив рівень захворюваності на зоб, поширеність вузлів ЩЗ парадоксально різко зросла з 2,73% у 1999 році до 20,43% у 2017 році. Ця часова кореляція викликала занепокоєння та дискусії щодо того, чи може надмірне споживання йоду внаслідок йодування солі бути чинником, який сприяє цьому.

Епідеміологічні дані, що пов'язують високе споживання йоду з ризиком утворення вузлів ЩЗ, є суперечливими. Кілька досліджень повідомляли про вищу поширеність вузлів ЩЗ в популяціях з надмірним йодним статусом порівняно з тими, хто має достатній рівень. Натомість інші дослідження не виявили значного зв'язку або навіть припустили захисний ефект від надмірного споживання йоду. Крім того, деякі дані вказують на U-подібний зв'язок, де як дефіцит, так і надлишок йоду пов'язані з підвищеним ризиком утворення вузлів ЩЗ. Ця постійна суперечка підкреслює критичну прогалину в знаннях – відсутність остаточного висновку щодо кількісної залежності «доза – відповідь» між станом йодного статусу та ризиком утворення вузлів ЩЗ.

Щоб усунути цю прогалину, було проведено систематичний огляд і метааналіз. Їхньою основною метою було кількісно синтезувати епідеміологічні дані для встановлення доза-ефективного зв'язку між йодним статусом, що вимірювали за концентрацією йоду в сечі (КЙС), та ризиком утворення вузлів ЩЗ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Систематичний пошук було проведено в базах даних PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library та Scopus. Критерії залучення були такі:

1. Популяція: дорослі із загальних амбулаторних установ. Досліджувана популяція мала бути чітко описана як здорова, еутиреоїдна й репрезентативна для місцевого населення.
2. Експозиція/індикатор: йодний статус, кількісно виміряний за допомогою КЙС.
3. Порівняння: різні рівні йодного статусу (наприклад, дефіцитний, достатній, надмірний).
4. Результат: поширеність або ймовірність виникнення вузлів ЩЗ, діагностованих за допомогою ультразвукового дослідження.
5. Дизайн: обсерваційні дослідження з мінімальним розміром вибірки 20 учасників для забезпечення статистичної надійності.

Критерії вилучення були такі:

1. Огляди, редакційні статті або звіти про випадки.
2. Дослідження, котрим бракує основних даних, як-от йодний статус, виміряний за допомогою КЙС.

3. Дослідження учасників, що страждали на будь-які супутні хвороби або приймали ліки, які впливають на структуру чи функцію ЩЗ (як-от літій, аміодарон, замісна терапія гормонами ЩЗ).

Йодний статус визначався відповідно до критеріїв Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за медіанним рівнем КЙС: недостатній уміст йоду (КЙС <100 мкг/л), достатній уміст йоду (КЙС 100-199 мкг/л), більш ніж достатній уміст йоду (КЙС 200-299 мкг/л) і надлишок йоду (КЙС >300 мкг/л).

Достовірність (якість) загальної сукупності доказів первинного зв'язку «доза – відповідь» оцінювали за методологією системи класифікації, оцінювання, розроблення й експертизи рекомендацій GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

## РЕЗУЛЬТАТИ

Початковий пошук літератури після видалення дублікатів виявив 3644 статті. 3126 статей було вилучено на підставі скринінгу назви й анотації. Ще 479 досліджень було вилучено через брак первинних даних, що становлять інтерес, а 15 – через відсутність ієрархічних даних про КЙС. Зрештою, 24 статті відповідали критеріям залучення. З них 15 надали відношення шансів (ВШ), 7 – дані про безперервне вимірювання КЙС, а 2 дослідження повідомили про обидва типи даних.

Дані про поширеність вузлів ЩЗ за різним йодним статусом було отримано з досліджень, що охопили 54 621 учасника. Результати категоріального метааналізу показано на рисунку 1. Порівняння між дефіцитом йоду й адекватним статусом (16 досліджень) виявило значно вищу ймовірність утворення вузлів ЩЗ у групі з дефіцитом (рис. 1А; ВШ 1,28; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,09-1,50;  $P < 0,01$ ). Порівняння між більш ніж адекватним і адекватним йодним статусом (15 досліджень) не показало статистично значущої різниці в ризику (рис. 1Б; ВШ 1,02; 95% ДІ 0,93-1,11). Аналогічно порівняння між надмірним і адекватним йодним статусом (16 досліджень) не показало значного збільшення ризику утворення вузлів для групи з надмірним статусом (рис. 1В; ВШ 1,13; 95% ДІ 0,98-1,30).

На рисунку 2 показано метааналіз досліджень з безперервними результатами: значного зв'язку між надлишком йоду та ризиком виникнення вузлових утворень ЩЗ (середня різниця (СР) -0,62; 95% ДІ від -17,33 до 16,09) не виявлено.

В аналізі «доза – відповідь» виявили значну нелінійну кореляцію між КЙС і ризиком утворення вузлів ЩЗ ( $P$  для нелінійності  $< 0,01$ ). Ризик значно підвищувався при рівнях КЙС <100 або >350 мкг/л, найнижчий ризик відзначався

на рівні 221 мкг/л (рис. 3А). Аналіз «доза – відповідь» підгруп з географічною стратифікацією (прибережні та внутрішні регіони) (рис. 3Б) виявив візуальні відмінності у величині або напрямку кореляції між недостатнім/надмірним споживанням йоду та ризиком утворення вузлів ЩЗ, хоча вони й не були статистично значущими.

Щоби краще охарактеризувати вплив коваріацій (віку, статі й ІМТ) на спостережувані кореляції між йодним статусом і ризиком утворення вузлів ЩЗ, було проведено додатковий аналіз чутливості. Аналіз зв'язку між адекватним/надмірним споживанням йоду та ризиком утворення вузлів ЩЗ щодо ВШ, скорегованих за віком і статтю, виявив подібні для загальної популяції тенденції (рис. 3В). Крім того, оцінено ІМТ як потенційний чинник, що зумовлює зв'язок між йодним статусом і ризиком утворення вузлів ЩЗ (рис. 3Г).

## ОБГОВОРЕННЯ

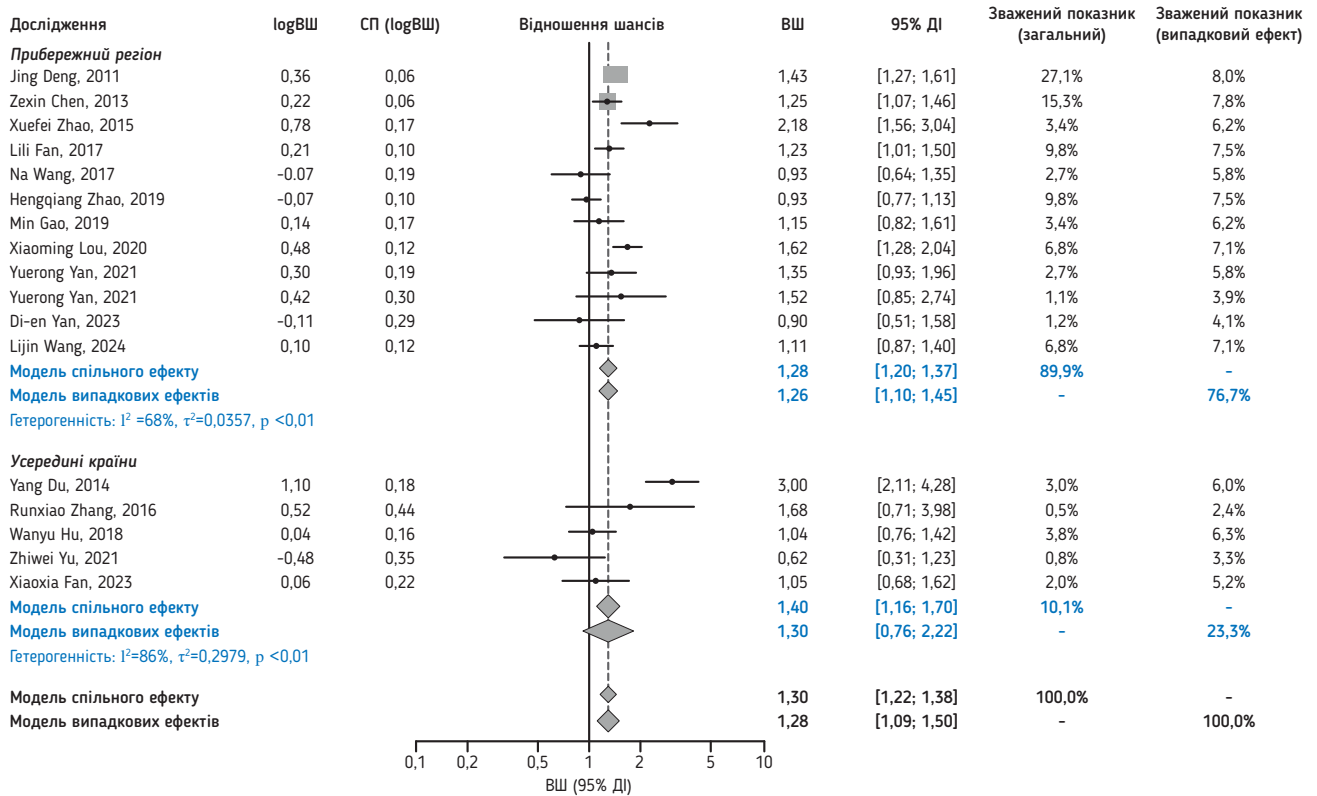
Цей систематичний огляд і метааналіз, які охопили 54 621 учасника з 18 перехресних досліджень, виявили нелінійну кореляцію між йодним статусом і ризиком утворення вузлів ЩЗ. Як дефіцит йоду, так і його надмірне споживання корелювали з вищою поширеністю вузлів ЩЗ, проте причинно-наслідкові зв'язки неможливо встановити через перехресний дизайн досліджень.

Висновок про те, що більш ніж достатній йодний статус може бути корисним для профілактики утворення вузлів, певною мірою сумісний з іншим метааналізом, який виявив найнижчу поширеність вузлів ЩЗ у групі з надмірним умістом йоду (КЙС >300 мкг/л) (Weng W. et al., 2017). Це контрастує з поточним аналізом, який виявив найнижчий ризик в адекватному та більш ніж адекватному діапазоні (КЙС – 100-299 мкг/л). Ключовим обмеженням дослідження W. Weng і співавт. була відсутність градуйованої оцінки «доза – відповідь». Поточний аналіз доповнює літературу, оскільки надає кількісну оцінку «доза – відповідь», яка усуває ці прогалини.

Існує універсальний консенсус щодо необхідності адекватного споживання йоду (КЙС – 100-199 мкг/л, як рекомендовано ВООЗ) для синтезу гормонів ЩЗ. Однак поточний аналіз «доза – відповідь» показує, що для специфічної профілактики вузлів ЩЗ корисний діапазон споживання йоду може виходити за ці межі, до 200-299 мкг/л – інтервал, який вважається корисним для профілактики інших захворювань ЩЗ. Щодо споживання йоду, котре перевищує рекомендовані рівні (статус адекватного споживання йоду), результати нашого дослідження свідчать про те, що більш ніж достатній йодний статус (КЙС – 200-299 мкг/л) є безпечним і пов'язаний з нижчим

**A**

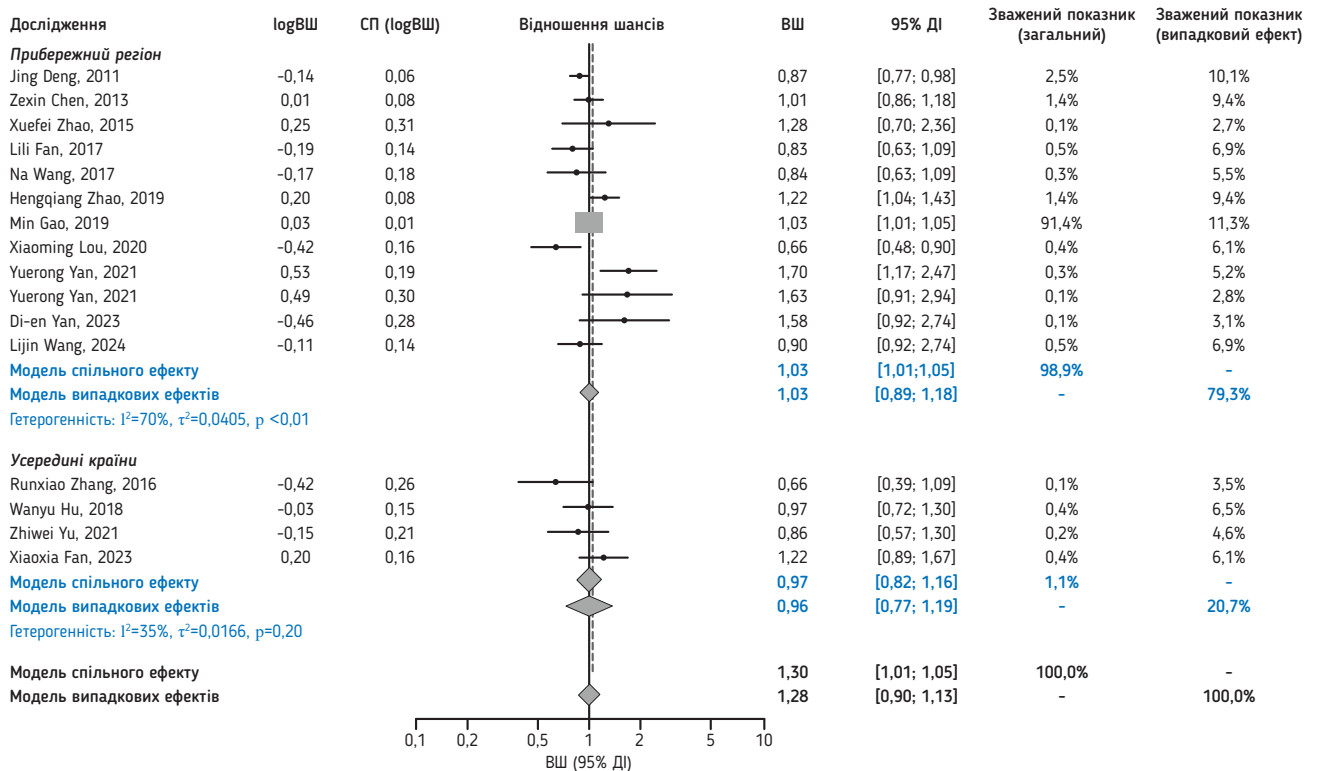
ДІАГРАМА МЕТААНАЛІЗУ. ДОЗА - 50 мкг/л



Гетерогенність: I<sup>2</sup>=75%, τ<sup>2</sup>=0,0793, p <0,01  
 Тест на відмінності підгруп (спільний ефект) χ<sup>2</sup>=0,75, df=1 (p=0,39)  
 Тест на відмінності підгруп (випадкові ефекти) χ<sup>2</sup>=0,01, df=1 (p=0,92)

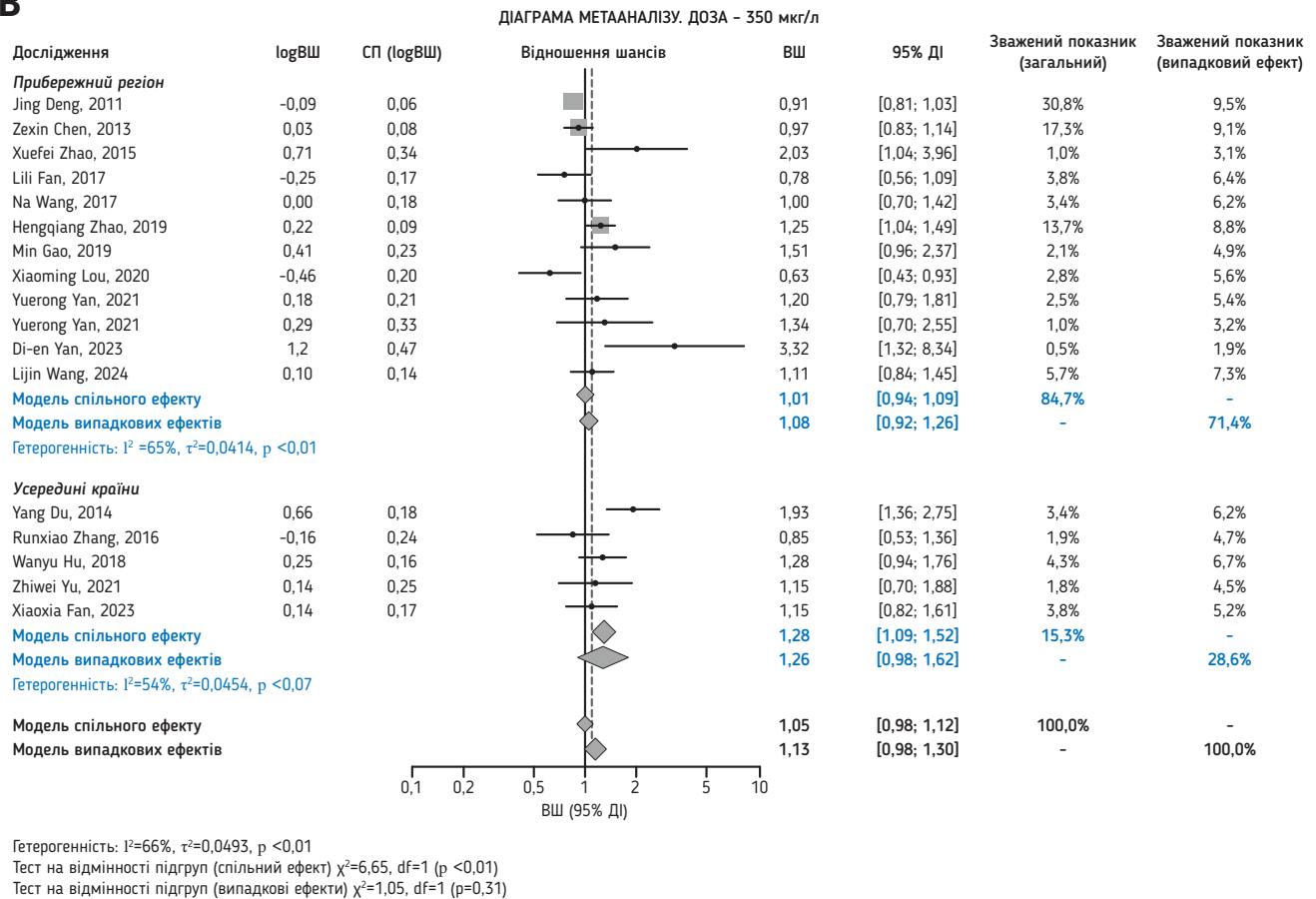
**B**

ДІАГРАМА МЕТААНАЛІЗУ. ДОЗА - 250 мкг/л



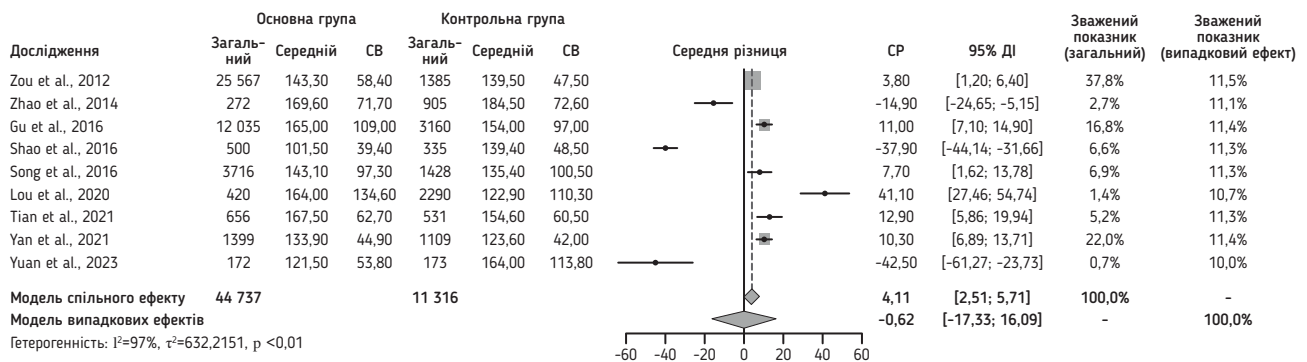
Гетерогенність: I<sup>2</sup>=64%, τ<sup>2</sup>=0,0300, p <0,01  
 Тест на відмінності підгруп (спільний ефект) χ<sup>2</sup>=0,33, df=1 (p=0,57)  
 Тест на відмінності підгруп (випадкові ефекти) χ<sup>2</sup>=0,27, df=1 (p=0,60)

## В



**Рис. 1. Об'єднаний зв'язок між категоріями йодного статусу та ризиком розвитку вузлів ЩЗ: (А) недостатній порівняно з достатнім йодним статусом; (Б) більш ніж достатній порівняно з достатнім йодним статусом; (В) надмірний порівняно з достатнім йодним статусом**

Примітки. logVШ – логарифм ВШ; СП (logVШ) – стандартна помилка logVШ.

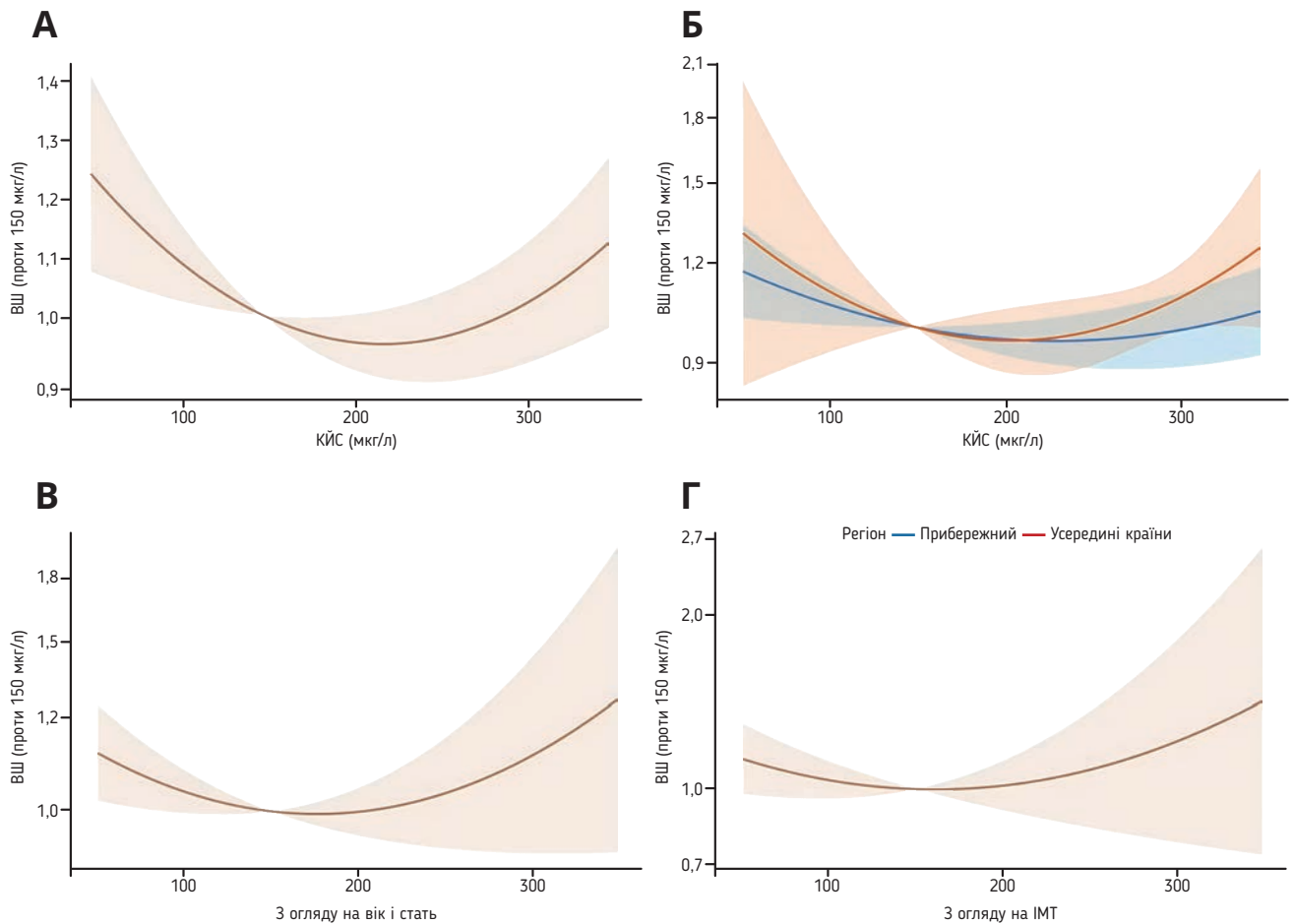


**Рис. 2. Порівняння різниці в середній КІС між учасниками з вузлами ЩЗ та здоровою контрольною групою**

Примітка. СВ – стандартне відхилення.

ризиком розвитку вузлів ЩЗ (найнижчим є ризик у разі 221 мкг/л). Біологічний механізм, що лежить в основі цього нелінійного зв'язку, може включати U-подібну залежність. Як дефіцит, так і надмірне споживання йоду створюють стрес для фолікулярних клітин ЩЗ, тоді як помірне надлишкове споживання підтримує гомеостаз.

Ці результати слід інтерпретувати в контексті значної гетерогенності, що спостерігається в залучених дослідженнях. Висока варіабельність, імовірно, виникає через відмінності в досліджуваних популяціях (вік, співвідношення статей, географічне розташування), діагностичних критеріях вузлів ЩЗ та методах вимірювання йоду



**Рис. 3. (А) Об'єднаний зв'язок «доза – відповідь» між споживанням йоду та ризиком розвитку вузлів ЩЗ, оцінений за допомогою одноетапного підходу. Істинна квадратична залежність представлена суцільною лінією. Відносні ризики нанесені на логарифмічну шкалу з використанням 150 мкг/л як референтного значення. (Б) Графіки безперервного аналізу «доза – відповідь» підгруп, що показують зв'язок між споживанням йоду та ризиком розвитку вузлів ЩЗ з класифікацією географічних чинників (прибережні та внутрішні регіони). (В, Г) Графіки безперервного аналізу «доза – відповідь» щодо зв'язку між споживанням йоду та ризиком розвитку вузлів ЩЗ з огляду на стать, вік й ІМТ**

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

в сечі. У підгруповому аналізі спостерігали різні зв'язки між населенням прибережних і внутрішніх регіонів, що може частково пояснити загальну гетерогенність. Мешканці прибережних районів, які часто мають різноманітні харчові джерела йоду з морепродуктів, демонстрували інший профіль ризику порівняно із жителями внутрішніх районів, які більше покладаються на йодовану сіль. Ця географічна варіація в основному джерелі йоду є критичним модифікатором ефекту, який варто враховувати в майбутніх дослідженнях і плануванні громадського здоров'я. Попередні дослідження показують, що такі чинники, як жіноча

стать, цукровий діабет і споживання червоного м'яса, незалежно пов'язані з підвищеним ризиком утворення вузлів ЩЗ.

## ВИСНОВОК

Цей систематичний огляд і метааналіз виявили, що більш ніж достатнє споживання йоду пов'язане з нижчим ризиком розвитку вузлів ЩЗ. Як дефіцит, так і надмірний йодний статус пов'язані з високою частотою виникнення вузлів ЩЗ. Більш ніж достатнє споживання йоду показало тенденцію до зниження поширеності вузлів ЩЗ.

## Література

Lu C., Dong H., Shi P., Dong W., Wen X., Gao Q. Correlations between iodine status and the risk of thyroid nodules, a systematic review and dose-response meta-analysis. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2026; 17: 1711749. doi: 10.3389/fendo.2026.

# РЕФРАКТЕРНИЙ ГІПОТИРЕОЗ: ДІАГНОСТИЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ ТА СТРАТЕГІЇ ВЕДЕННЯ

Переклала й адаптувала Ганна Гаврюшенко

Гіпотиреоз – одне з найпоширеніших ендокринологічних захворювань: за оцінками, він уражає близько 5% популяції, щороку діагностується приблизно 250 випадків на 100 000 дорослого населення. Згідно з визначенням рефрактерний гіпотиреоз потребує призначення вищих доз левотироксину, ніж показані з огляду на вік і масу тіла пацієнта (зазвичай >1,9-2,5 мкг/кг/добу), а також частого корегування дози. Точна поширеність рефрактерного гіпотиреозу невідома; за даними літератури, частка пацієнтів з недостатнім контролем гіпотиреозу (тиреотропний гормон (ТТГ) >4 мкМО/мл) коливається від 7 до 41% [6-12].

## ПРИЧИНИ РЕФРАКТЕРНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

### • Недостатнє дозування левотироксину

У нормі щитоподібна залоза (ЩЗ) людини щодня секретує приблизно 80-100 мкг тетраодтироніну (Т4) та 5-10 мкг трийодтироніну (Т3). Після тиреоїдектомії левотироксин зазвичай призначають у дозі 1,5-1,6 мкг/кг/день. Однак нормалізація ТТГ протягом 6-8 тижнів забезпечує еутиреоз лише приблизно в третини пацієнтів; у 26% ТТГ залишається підвищеним, а в 42% – зниженим.

Потреба в левотироксині залежить від багатьох факторів. Зазвичай вона вища при периферичному гіпотиреозі, ніж при центральному, та нижча за наявності залишкової функції ЩЗ, наприклад після часткової тиреоїдектомії або на ранніх стадіях аутоімунного тиреоїдиту (АІТ). Дозування також залежить від віку та є вищим у молодшому віці: приблизно 1,6-1,8 мкг/кг/день у дорослих, 2-4 мкг/кг/день у підлітків, 4-6 мкг/кг/день у дітей 1-12 років і 8-15 мкг/кг/день у перший рік життя. Під час вагітності потреба в левотироксині може збільшуватися на 50%. У пацієнтів з ожирінням потреба в левотироксині краще корелює з безжировою масою тіла, а його призначення з розрахунку на фактичну вагу може призводити до передозування. Зниження маси тіла чи баріатрична хірургія зменшують потребу в левотироксині, тому дозу слід корегувати, щоб уникнути гіпертиреозу.

### • Вичерпаний термін придатності чи неправильне зберігання таблеток

Левотироксин має обмежений термін придатності та потребує належних умов зберігання.

Зазвичай таблетки треба зберігати в оригінальній упаковці при температурі <25 °С. Неналежні умови зберігання можуть знижувати ефективність препарату та спричиняти персистування гіпотиреозу, незважаючи на адекватне дозування. Згідно з рекомендаціями Європейської асоціації тиреоїдології (ЕТА) 2025 року перевірка терміну придатності й умов зберігання левотироксину є першим кроком медичного оцінювання рефрактерного гіпотиреозу [24].

### • Недотримання режиму лікування

Недостатня прихильність до медикаментозної терапії є значною проблемою громадського здоров'я. У загальній популяції 30-60% пацієнтів не приймають ліки відповідно до призначень, а близько третини приймають їх неправильно або не приймають узагалі. Загальний рівень комплаєнсу до довготривалої терапії становить приблизно 50%. Для левотироксину показники прихильності коливаються від 60 до 87%. У пацієнтів після лікування карциноми ЩЗ комплаєнс вищий, але все одно становить лише близько 83% [25-27].

Псевдомальабсорбція, пов'язана з недотриманням режиму лікування, є найчастішою причиною рефрактерного гіпотиреозу. Зокрема, в дослідженні групи пацієнтів клініки Мейо з тяжким стійким гіпотиреозом, незважаючи на адекватну замісну терапію, в >90% випадків причиною персистенції гіпотиреозу було порушення комплаєнсу [30]. До факторів, що зумовлюють недотримання призначень, належать необхідність приймати левотироксин уранці натще за 30 хвилин до сніданку, довічний характер лікування та відсутність швидкої негативної реакції при пропуску дози.

Для поліпшення комплаєнсу важливі чітка комунікація й довірчі стосунки між пацієнтом і лікарем. Поліпшити прихильність до терапії можуть письмові інструкції, нагадування (наприклад, будильники на телефоні) та зберігання таблеток у кількох місцях. Якщо приймання перед сніданком є утрудненим, левотироксин можна приймати перед сном через 2-3 години після вечері. Приймання левотироксину під час сніданку є кращим за пропуск дози за умови стабільного часу приймання та корекції дози.

- **Порушення абсорбції внаслідок взаємодії з їжею**

Пацієнтам зазвичай рекомендують снідати щонайменше через 30 хвилин після приймання левотироксину, оскільки молоко, чай, кава та соєве молоко можуть знижувати його всмоктування. У дослідженні Vita та співавт. приймання левотироксину разом з кавою зменшувало абсорбцію й підвищувало рівень ТТГ до 5-10 мкМО/мл (максимальні значення <20 мкМО/мл) [39]. Зміни рН шлунка після вживання грейпфрутового соку також можуть погіршувати абсорбцію.

Вимога приймати препарат натщесерце може знижувати прихильність до лікування. Деякі дослідження демонструють краще всмоктування при прийманні вранці перед сніданком, тоді як інші повідомляють про подібну або навіть кращу абсорбцію при прийманні перед сном [31-33]. У подвійному сліпому рандомізованому перехресному дослідженні близько третини пацієнтів віддавали перевагу ранковому прийманню, третина – прийманню перед сном, а решта не мали чітких переваг [33]. Тому час приймання левотироксину доцільно узгоджувати з пацієнтом за умови подальшого дотримання стабільного режиму.

- **Взаємодія з іншими лікарськими засобами**

Численні лікарські препарати можуть впливати на всмоктування або метаболізм левотироксину [42]. До засобів, що змінюють рН шлунка, належать антациди, інгібітори протонної помпи й антагоністи  $H_2$ -рецепторів. Інші препарати, зокрема добавки кальцію та заліза, знижують абсорбцію левотироксину через хелатування. На транспорт Т4 можуть впливати секвестранти жовчних кислот, орлістат, ципрофлоксацин, рифампіцин, естрогени, ралоксифен. Такі препарати, як карбамазепін, флуоксетин, сертралін, міфепристон, фенітоїн, статини й інгібітори кінази, змінюють катаболізм левотироксину [38, 42, 43]. На відміну від переважної більшості лікарських засобів, що зменшують абсорбцію левотироксину, вітамін С може її підсилювати [44].

У разі гіпотиреозу внаслідок приймання інших препаратів показане оцінювання можливих лікарських взаємодій клінічним фармакологом. Якщо

препарат з негативною дією на всмоктування чи метаболізм левотироксину неможливо скасувати, зниження абсорбції може бути компенсоване підвищенням дози левотироксину. Водночас скасування такого препарату без корекції дози левотироксину може призвести до розвитку гіпертиреозу.

- **Порушення абсорбції, пов'язані з хворобами шлунково-кишкового тракту (ШКТ)**

#### Гастрит

Атрофічний гастрит, спричинений хронічною інфекцією *Helicobacter pylori* або аутоімунними механізмами, призводить до зниження секреції шлункового соку та підвищення рН шлунка. Це супроводжується збільшенням добової потреби в левотироксині на 22-34% [46]. Нормалізація шлункової секреції й абсорбції левотироксину можлива після ерадикації *H. pylori* за відсутності виражених атрофічних змін [47]. Лікування інгібіторами протонної помпи також асоціюється зі збільшенням потреби в левотироксині приблизно на 40% [46].

#### Хірургічні втручання

Таблетки левотироксину розчиняються в шлунку з подальшим усмоктуванням у тонкому кишківнику, переважно в порожній кишці та проксимальній частині клубової кишки. Тому оперативні втручання із залученням цих ділянок, зокрема гастректомія, синдром короткої кишки, ілеостомія або баріатрична хірургія можуть знижувати всмоктування та підвищувати потребу в левотироксині.

#### Непереносимість лактози, целіакія й інші хвороби ШКТ

Непереносимість лактози, яка трапляється приблизно в 7-20% населення та часто залишається не діагностованою, може збільшувати потребу в левотироксині приблизно на 30% [48]. Отже, рефрактерний гіпотиреоз іноді є проявом прихованої непереносимості лактози [47, 49]. Перехід на безлактозні форми левотироксину може нормалізувати рівень ТТГ [50].

Целіакія спричиняє лімфоцитарну інфільтрацію й атрофію ентероцитів, що зменшує площу кишкової поверхні для всмоктування левотироксину та підвищує необхідну дозу препарату [51]. Целіакія трапляється приблизно в 1-2% населення й деколи не має симптоматики з боку ШКТ, що утруднює діагностику.

Інші шлунково-кишкові хвороби, пов'язані з підвищеною потребою в левотироксині, охоплюють гастропарез, виразковий коліт і хворобу Крона, цироз печінки, панкреатичну недостатність, паразитарні інфекції [4, 45, 52, 53]. Головні хірургічні та нехірургічні причини порушення всмоктування левотироксину представлено на рисунку 1.

## Хвороби ШКТ, що призводять до мальабсорбції левотироксину



Рис. 1. Основні причини мальабсорбції левотироксину

- Порушення метаболізму тиреоїдних гормонів**

ЩЗ переважно секретує Т4, тоді як найбільш біологічно активний Т3 утворюється шляхом периферичного перетворення Т4. Активацію й інактивацію тиреоїдних гормонів регулюють ферменти дейодинази. Дейодинази типу 1 і 2 (DIO1 і DIO2) перетворюють Т4 на Т3, тоді як дейодиназа типу 3 (DIO3) інактивує Т4 і Т3, утворюючи неактивні метаболіти. У нормі DIO3 високо експресується в мозку плода, плаценті та печінці.

Надмірна активність DIO3 є рідкісною причиною гіпотиреозу та проявляється клінічними й біохімічними ознаками хвороби [54]. Такий стан може бути асоційований з пухлинами й найчастіше спостерігається при гемангіомі печінки, хоча описано також шкірні гемангіоми, ангіосаркоми, гемангіоендотеліоми, гастроінтестинальні стромальні пухлини та рабдоїдні пухлини нирок, що виробляють DIO3 [55-58]. Підвищена активність DIO3 разом зі зниженням активності DIO1 також пояснює гіпотиреоз, що виникає під час лікування інгібіторами тирозинкінази [59]. Подібні випадки описано й при застосуванні апалутаміду – інгібітора андрогенних рецепторів [60, 61].

## РІДКІСНІ ПРИЧИНИ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ ТТГ: ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

- Фактори, що впливають на результати вимірювання рівня ТТГ**

Результати імунологічних лабораторних тестів на ТТГ можуть спотворюватися похибками

на аналітичному рівні, що іноді призводить до хибно підвищених значень і діагностичних помилок. Причиною можуть бути антитіла до стрептавідину, гетерофільні антитіла чи макроТТГ, які здатні давати помилково високі або низькі результати. Запідозрити лабораторну похибку слід тоді, коли рівень ТТГ підвищений, але концентрації тиреоїдних гормонів залишаються нормальними, а клінічні ознаки дисфункції ЩЗ відсутні.

Біотин (вітамін В<sub>8</sub>, вітамін Н) також може впливати на результати тестів функції ЩЗ. Найчастіше він спричиняє помилково низькі значення ТТГ через взаємодію біотину зі стрептавідином у тест-системах, хоча іноді можливі й хибно підвищені показники. Біотин застосовують у високих дозах за розсіяного склерозу (100-300 мг/день), алопеції (15 мг/день), деяких метаболічних порушень (5-10 мг/день) і в складі пренатальних вітамінів (приблизно 250 мкг/день). Якщо змога, його приймання варто припинити за 2-5 днів до дослідження функції ЩЗ.

- ТТГ-секретувальні аденоми гіпофіза**

У пацієнтів з аденомами, що секретують ТТГ, або нейроендокринними пухлинами гіпофіза (pitNET) зазвичай спостерігається клінічний гіпертиреоз. Попри підвищений рівень ТТГ, концентрації вільного Т3 і Т4 зазвичай нормальні або підвищені, що відрізняє цей стан від рефрактерного гіпотиреозу, за якого рівні гормонів знижені чи перебувають на нижній межі норми [64, 65].

У рідкісних випадках ТТГ-секретувальна пухлина, що поєднується з периферичним гіпотиреозом, може імітувати рефрактерний гіпотиреоз. Таку ситуацію слід підозрювати переважно за наявності симптомів ураження гіпофіза чи порушень зору. Діагноз підтверджують за допомогою магнітно-резонансної томографії гіпофіза, що виявляє макроаденому. Якщо виявлено мікроаденому, потрібна диференційна діагностика з периферичною резистентністю до тиреоїдних гормонів, оскільки мікроаденоми гіпофіза трапляються в 10-20% населення [65].

● **Периферична резистентність до тиреоїдних гормонів**

Периферична резистентність до тиреоїдних гормонів, зумовлена мутаціями β-рецептора (RTHβ), може супроводжуватися підвищеним рівнем ТТГ разом зі зростанням концентрацій вільних Т3 і Т4, на відміну від рефрактерного гіпотиреозу, за якого рівні гормонів зазвичай низькі або на нижній межі норми [66]. У таких пацієнтів часто спостерігаються тривалі порушення функції ЩЗ і зоб, без даних про нормальні показники функції ЩЗ в анамнезі [67]. У дітей можуть відзначатися додаткові прояви, як-от затримка моторного та пізнавального розвитку, низький зріст і серцеві аномалії, тоді як у дорослих вони часто відсутні. Навіть у пацієнтів з первинним гіпотиреозом, наприклад при АІТ або після тиреоїдектомії, поєднання підвищеного ТТГ з нехарактерно високим рівнем вільного Т4 може свідчити про супутню гормональну резистентність. Рекомендації ETA 2024 року радять розглядати можливість RTHβ при підвищеному вільному Т4 та несупресованому ТТГ [67]. Для підтвердження цього діагнозу

проводяться дослідження функції ЩЗ у родичів першого ступеня й секвенування гена THRβ.

**ДІАГНОСТИКА ТА ВЕДЕННЯ РЕФРАКТЕРНОГО ГІПОТИРЕОЗУ**

Під час медичного оцінювання стійкого гіпотиреозу передусім варто враховувати найпоширеніші причини: недотримання режиму лікування, взаємодію левотироксину з їжею або лікарськими засобами, а також хвороби ШКТ. Діагностика рефрактерного гіпотиреозу має розпочинатися за відсутності терапевтичного ефекту від тироксину в дозуванні 2,5-3 мкг/кг/день. Необхідні запитання для початкового клінічного оцінювання найчастіших причин рефрактерного гіпотиреозу подано в таблиці.

Якщо після корекції дозування та поліпшення прихильності до терапії гіпотиреоз зберігається, початкове лабораторне обстеження має включати визначення електролітів, печінкових ферментів, скринінг на дефіцит заліза чи вітаміну В<sub>12</sub>, а також визначення антитіл до парієтальних клітин і антитіл до тканинної трансглютамінази. Алгоритм діагностики та ведення рефрактерного гіпотиреозу представлено на рисунку 2.

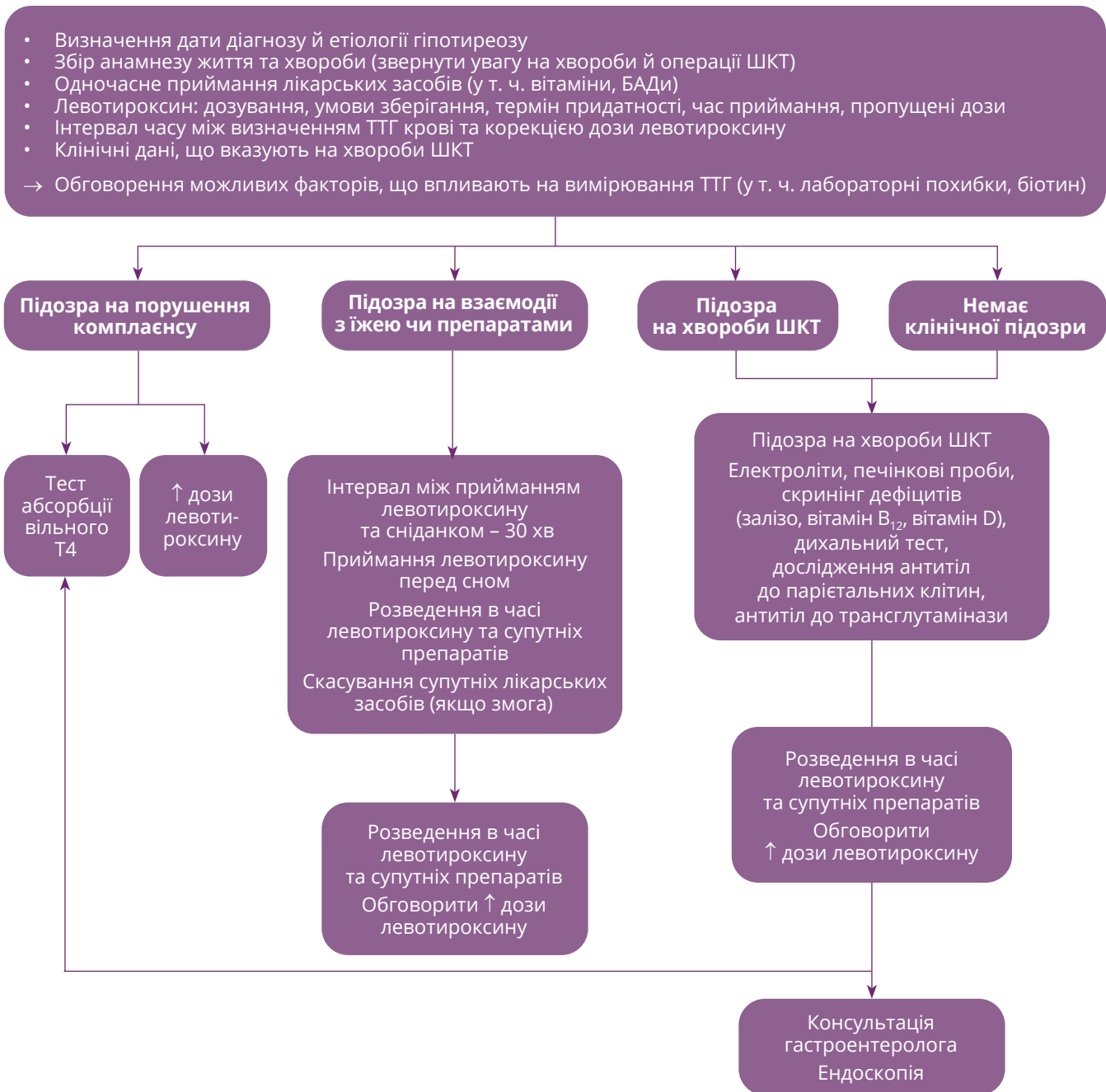
**ВИСНОВКИ**

Рефрактерний гіпотиреоз – це стан, за якого для досягнення еутиреозу потрібні дози левотироксину, що перевищують очікувані для віку та маси тіла пацієнта (>1,9-2,5 мкг/кг/день). Найчастішими причинами є недостатня прихильність до лікування (псевдомальабсорбція) та порушення кишкового

**ТАБЛИЦЯ. Початкове клінічне оцінювання рефрактерного гіпотиреозу**

Компонент оцінки	Деталі для оцінювання
Дата встановлення діагнозу	Підтвердити, коли вперше було діагностовано гіпотиреоз
Етіологія гіпотиреозу	Визначити основну причину (наприклад, АІТ, тиреоїдектомія, радіоїодтерапія, центральний гіпотиреоз)
Особистий медичний анамнез	Переглянути перенесені захворювання, особливо шлунково-кишкові хвороби або операції на органах травлення, що можуть впливати на всмоктування левотироксину
Супутні лікарські засоби	Зафіксувати всі поточні препарати, включно з вітамінами та добавками, які можуть взаємодіяти з левотироксином
Термін придатності й умови зберігання левотироксину	Перевірити термін придатності препарату та правильність умов його зберігання
Фактична прийнята доза левотироксину	Перевірити реальну дозу, яку приймає пацієнт; вона може відрізнятись від призначеної, особливо після нещодавніх змін або якщо лікування ведуть кілька лікарів
Пропущені дози	Оцінити приблизну кількість пропущених доз за тиждень або місяць
Режим приймання	Оцінити час приймання левотироксину (час доби, зв'язок із прийманням їжі або інших ліків, а також чи приймається він з такими напоями, як кава та молоко)
Дати зміни дози та визначення ТТГ	Перевірити дати корекції дози й вимірювання ТТГ, щоб забезпечити інтервал 6-8 тижнів між корекцією терапії та лабораторним оцінюванням

*Пацієнтам з нормальним або зниженим рівнем вільного Т4 у сироватці та стійко підвищеним рівнем ТТГ, незважаючи на високі дози левотироксину, потрібно провести детальне клінічне оцінювання. Якщо порушення комплаєнсу чи дозування левотироксину не виявлено, потрібно оцінити наявність симптомів, що можуть свідчити про патологію ШКТ, наприклад болу в животі або діареї.*



**Рис. 2. Алгоритм діагностичного оцінювання та ведення рефрактерного гіпотиреозу**

всмоктування. Останнє може бути зумовлене взаємодією з їжею або лікарськими засобами, а також хворобами травної системи, зокрема гастритом, целиакією, непереносимістю лактози чи наслідками хірургічних утручань. Рідше рефрактерний гіпотиреоз пов'язаний з підсиленням катаболізму тиреоїдних гормонів через підвищену експресію DIO3, що може спостерігатися при гемангіоматозних пухлинах або під час лікування інгібіторами тирозинкінази, з нейроендокринними пухлинами чи периферичною нечутливістю до гормонів ЩЗ.

Збір докладного анамнезу та фізичне обстеження мають ключове значення для встановлення діагнозу рефрактерного гіпотиреозу й визначення його етіології. Скринінг дефіцитів нутрієнтів і хвороб ШКТ допомагає виявити супутню патологію. Лікування залежить від причини та може включати зміну часу приймання препарату, усунення можливих взаємодій між препаратами й терапію хвороб ШКТ. У разі низької прихильності до лікування важливими є оптимізація режиму терапії та підтримка пацієнта.

#### Література

Mavromati M., Jarlborg P., Demarchi M., Leboulloux S. Refractory hypothyroidism: diagnostic evaluation and management strategies. *Annales d'Endocrinologie*. 2026 Feb; 87 (1): 102489. doi: 10.1016/j.ando.2026.102489.

# ЕНДОКРИНОЛОГІЯ ЗМІНЮЄТЬСЯ: КОРОТКИЙ ОГЛЯД КЛЮЧОВИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ (2025)

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

У 2025 р. клінічна ендокринологія отримала одразу кілька нових міжнародних рекомендацій, які привернули значну увагу професійної спільноти. Серед них – оновлений консенсус Американської асоціації з клінічної ендокринології (AAACE) щодо алгоритму оцінювання та лікування ожиріння, нові настанови Європейського товариства ендокринології (ESE) з ведення жінок у перименопаузі та менопаузі, а також оновлені рекомендації Ендокринного товариства (ES) з діагностики й лікування первинного гіперальдостеронізму (ПГА). На перший погляд, ці документи стосуються різних клінічних проблем, але кожен з них пропонує переосмислити традиційні підходи до діагностики та лікування зазначених захворювань. У цьому матеріалі ми спробуємо визначити ключові акценти, які з'явилися в зазначених настановах.

## ПГА: РЕКОМЕНДАЦІЇ ES

У липні 2025 р. на конгресі ENDO офіційно оприлюднили положення ES з ПГА. Якщо раніше ПГА розглядали переважно як рідкісну причину вторинної артеріальної гіпертензії (АГ), яку доцільно шукати лише в окремих клінічних ситуаціях (резистентна АГ, виражена гіпокаліємія, утворення надниркових залоз), то нині підхід суттєво змінився. У сучасних рекомендаціях цей стан дедалі частіше трактують як поширене та клінічно значуще захворювання, що може лежати в основі значної частини випадків АГ. Саме тому найразючіша зміна в новій настанові стосується підходу до скринінгу. Якщо раніше скринінг на ПГА рекомендували лише для окремих груп ризику, то нині експерти пропонують проводити його фактично всім пацієнтам з АГ [1].

Ще одним важливим акцентом нової настанови є відмова від традиційної орієнтації на гіпокаліємію як ключовий клінічний маркер хвороби. У положеннях документа ES підкреслюється, що відсутність гіпокаліємії не виключає ПГА, а тому скринінг має ґрунтуватися на визначенні концентрації альдостерону та реніну з розрахунком їх співвідношення (рис. 1).

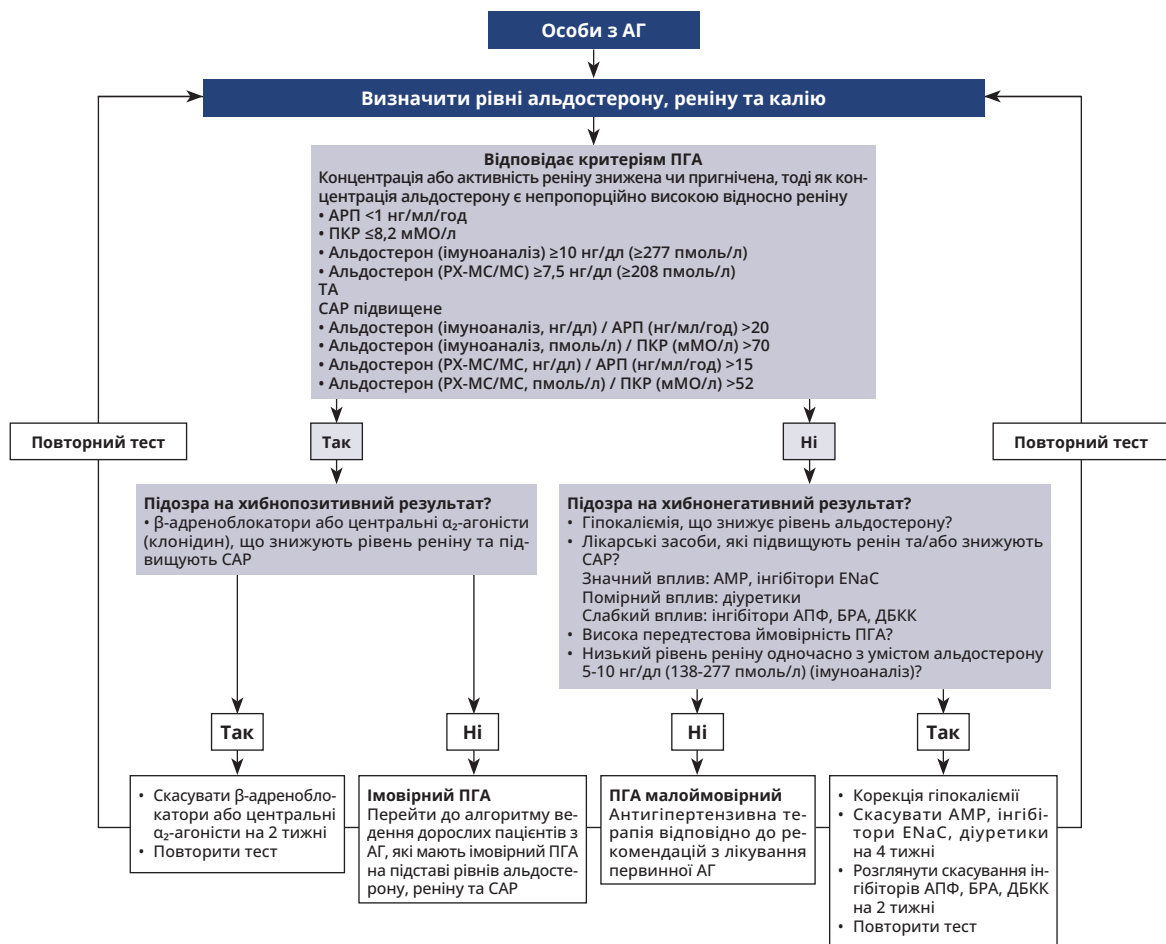
Деяко незвичним видається й гнучкіший підхід до проведення підтверджувальних тестів. Якщо раніше тести пригнічення альдостерону розглядали як обов'язковий етап діагностики, то тепер пропонується застосовувати їх вибірково: передусім у тих випадках, коли результати скринінгу не дають змоги однозначно визначити ймовірність латералізації ПГА (однобічної гіперсекреції альдостерону)

та коли пацієнт потенційно може бути кандидатом для оперативного лікування.

Значна увага приділяється й вибору лікувальної тактики. Рекомендації чітко підкреслюють, що пацієнти з ПГА мають отримувати специфічну терапію (медикаментозну/хірургічну), а не лише стандартну гіпотензивну терапію. При цьому рішення про оперативне втручання має ґрунтуватися на можливості доведення латералізації ПГА. Саме тому перед плануванням операції пропонується здійснювати комбіноване обстеження: комп'ютерну томографію (КТ) надниркових залоз разом із селективним забором крові з надниркових вен, що дає змогу точніше визначити джерело гормональної гіперсекреції (рис. 2).

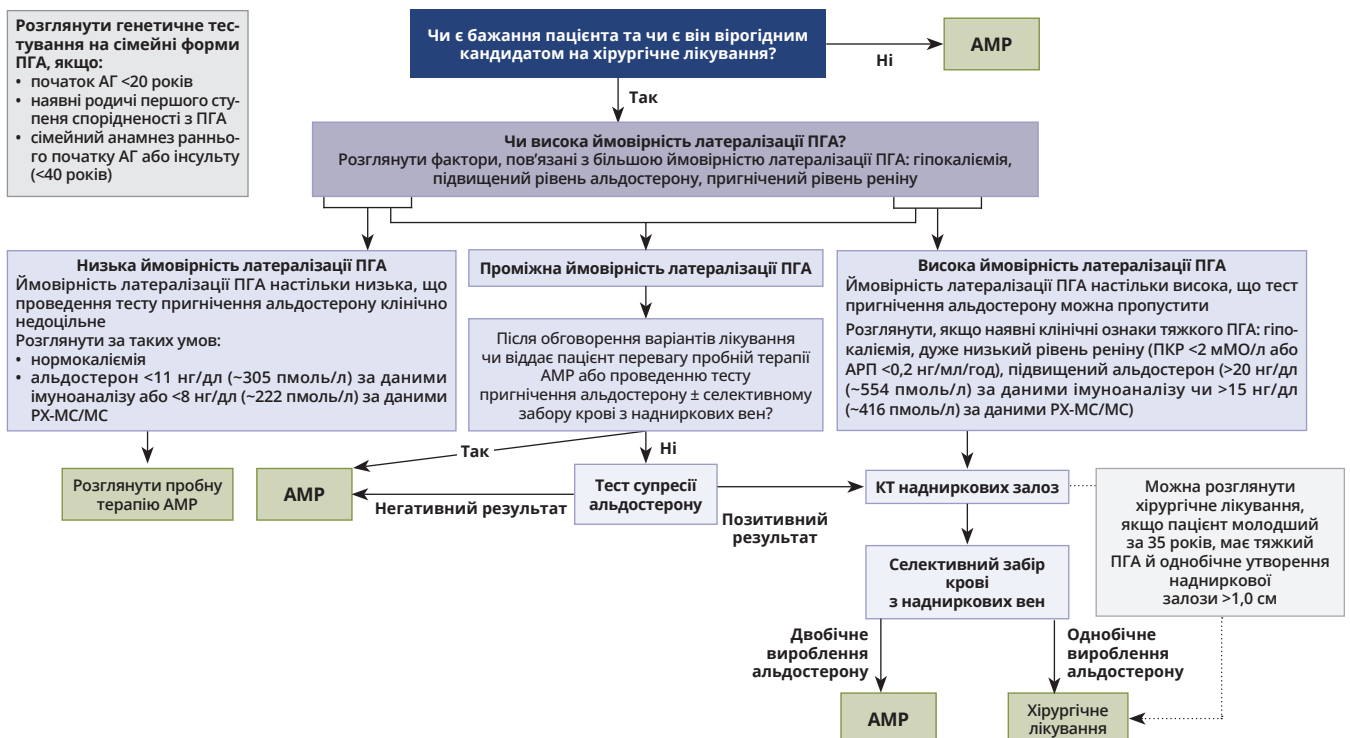
Особливу увагу привертає новий підхід до оцінювання ефективності медикаментозного лікування. У рекомендаціях пропонується орієнтуватися не лише на рівень артеріального тиску (АТ), але й на підвищення вмісту реніну. Якщо ренін залишається пригніченим, а АГ контролюється недостатньо, рекомендується інтенсифікувати терапію антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (AMP).

Слід відзначити також ставлення експертів ES до вибору медикаментозної терапії. Попри появу нових препаратів, як основний засіб фармакотерапії рекомендується призначати спіронолактон, що пояснюється його доведеною ефективністю, широкою доступністю та низькою вартістю. Інгібітори епітеліального натрієвого каналу пропонується використовувати лише як альтернативу; тобто AMP залишаються терапією вибору [1].



**Рис. 1. Скринінг ПГА у хворих на АГ [1]**

Примітки. АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент; АРП – активність реніну плазми; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; ДБКК – дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів; ПКР – пряма концентрація реніну; САР – співвідношення альдостерон/ренін; РХ-МС/МС – рідинна хроматографія з тандемною мас-спектрометрією / мас-спектрометрія; ЕNaС – епітеліальний натрієвий канал.



**Рис. 2. Алгоритм ведення хворих на ПГА [1]**

**ОЖИРІННЯ: КОНСЕНСУС ААСЕ**

Наприкінці 2025 р. ААСЕ представила оновлену практичну настанову з діагностики та лікування ожиріння, до якої було внесено суттєві зміни, починаючи з перегляду термінології та класифікації. Експерти ААСЕ запроваджують такі ключові поняття, як «хронічне захворювання, зумовлене адипозністю» (ХЗЗА) й «асоційовані з ожирінням ускладнення або захворювання» (АОУЗ) [3]. Ожиріння визначають як стан надлишкової адипозності з або без порушення розподілу чи функції жирової тканини.

Концепція ХЗЗА не є суто новою: вперше цей термін було запропоновано у 2017 р. з метою визначення ожиріння як хронічного захворювання та трактування цього стану не як «скільки важить пацієнт», а розуміння, що пацієнт є об'єктом лікування й навіщо це лікування потрібне. Нині ХЗЗА розглядають як гетерогенне прогресивне хронічне захворювання, пов'язане з порушенням нейроендокринного контролю енергетичного балансу, що призводить до надлишкової/аномальної адипозності та може зумовлювати АОУЗ, погіршувати якість життя й підвищувати захворюваність/смертність [3]. ААСЕ розглядає ХЗЗА як узагальнювальний (парасольковий) термін, який охоплює всі аспекти хвороби: від факторів ризику, котрі потребують первинної профілактики ожиріння, до доклінічного та клінічного ожиріння, а також усіх АОУЗ (рис. 3).

Одним із принципових положень нового консенсусу ААСЕ є відхід від традиційної моделі оцінювання ожиріння, сфокусованої саме на визначенні індексу маси тіла (ІМТ). Нині підкреслюється, що ІМТ доцільно використовувати лише як інструмент первинного скринінгу. Водночас ІМТ не здатний

точно відображати кількість і розподіл жирової тканини, особливо в осіб з розвиненою м'язовою масою, в літніх пацієнтів або при саркопенії [3]. Тому після первинного визначення ІМТ обов'язково слід оцінити розподіл жирової тканини. Для цього потрібно виміряти окружність талії та розрахувати співвідношення талія/зріст. Саме цей показник розглядають як простий і клінічно інформативний індикатор кардіометаболічного ризику, оскільки він краще відображає наявність вісцеральної жирової тканини. Значення співвідношення талія/зріст  $\geq 0,5$  вважається маркером підвищеного ризику метаболічних і серцево-судинних порушень [3].

Після визначення антропометричних показників експерти ААСЕ рекомендують визначити наявність і тяжкість АОУЗ. Із цією метою потрібно зібрати анамнез, провести фізичне обстеження, оцінити фактори ризику та результати лабораторних досліджень. З огляду на отримані дані визначають стадію хвороби (табл. 1).

**ТАБЛИЦЯ 1. Стадії ХЗЗА залежно від наявності АОУЗ [3]**

Стадія 1	Відсутні клінічно значущі кардіометаболічні, біомеханічні або інші асоційовані з ожирінням ускладнення. Існує підвищений ризик розвитку АОУЗ у майбутньому
Стадія 2	Виявлено $\geq 1$ легке/помірне АОУЗ
Стадія 3	Наявне щонайменше одне тяжке АОУЗ

До АОУЗ, які необхідно враховувати при визначенні стадії ХЗЗА, відносять АГ, дисліпідемію, порушення глікемії або цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, обструктивне апное сну, атеросклеротичні серцево-судинні хвороби, серцеву недостатність, фібриляцію передсердь, хронічну хворобу нирок.

**Хронічне захворювання, зумовлене адипозністю**



**Рис. 3. Дефініція та класифікація ХЗЗА згідно з положеннями ААСЕ (2025) і комісії Lancet (2025) [3]**  
Примітка. MASG – метаболічно-асоційований стеатогепатит.

Практичну частину консенсусу ААСЕ представлено у вигляді 9 взаємопов'язаних алгоритмів, які послідовно розкривають нюанси ведення пацієнтів з ХЗЗА. Підхід до фармакотерапії ожиріння, запропонований ААСЕ, також ґрунтується на наявності АОУЗ (рис. 4).

Фармакотерапія підбирається з огляду на конкретні кардіометаболічні або біомеханічні ускладнення, а препарати розподіляються на 1-шу, 2-гу та 3-тю лінії терапії залежно від сили доказової бази й очікуваного клінічного ефекту. У більшості випадків провідне місце серед препаратів 1-ї лінії займають інкретинові агенти (семаглутид, тирзепатид). Саме вони найчастіше призначаються при високому кардіометаболічному ризику (переддіабет, метаболічний синдром, ЦД 2-го типу, МАСГ, хронічна хвороба нирок). Водночас алгоритм демонструє більш диференційований підхід до фармакотерапії інших типів ускладнень. Для біомеханічних проявів ожиріння (остеоартроз, обструктивне апное сну) також пропонується орієнтуватися на препарати з найбільшою доказовою базою щодо відповідних клінічних результатів (семаглутид, тирзепатид). Якщо ж препарати 1-ї лінії не можуть бути застосовані або виявляються недостатньо ефективними, рекомендації передбачають перехід до альтернативних варіантів фармакотерапії (ліраглутид, комбінація

фентермін-топірамат або налтрексон-бупропіон, орлістат).

## ПЕРИМЕНОПАУЗА ТА МЕНОПАУЗА: НОВІ АКЦЕНТИ В РЕКОМЕНДАЦІЯХ ESE

Минулий 2025 р. змінив традиційне бачення менопаузи: в рекомендаціях ESE підкреслюється, що менопауза є не окремою подією, а безперервним спектром станів, який також охоплює перименопаузу та постменопаузу [2]. Експерти ESE намагаються змінити клінічне мислення й наполягають на ранньому розпізнаванні перименопаузальних змін, зокрема в жінок 40-45 років, коли нерегулярність циклу та вазомоторні симптоми вже можуть свідчити про початок гормональних змін.

Одним з найнеочікуваніших положень можна назвати рекомендацію щодо відмови від проведення рутинного гормонального тестування в жінок віком >45 років. Експерти пояснюють, що в більшості випадків діагноз перименопаузи або менопаузи має ґрунтуватися на клінічних симптомах і менструальному анамнезі, а не на лабораторному підтвердженні [2]. Біохімічні дослідження пропонується використовувати переважно в молодих жінок за появи ознак передчасної недостатності яєчників.

### ІєРАРХІЯ ПРЕПАРАТІВ ПЕРЕВАЖНОГО ВИБОРУ ПРИ ВЕДЕННІ ПАЦІЄНТІВ З ХЗЗА З ОГЛЯДУ НА НАЯВНІ УСКЛАДНЕННЯ

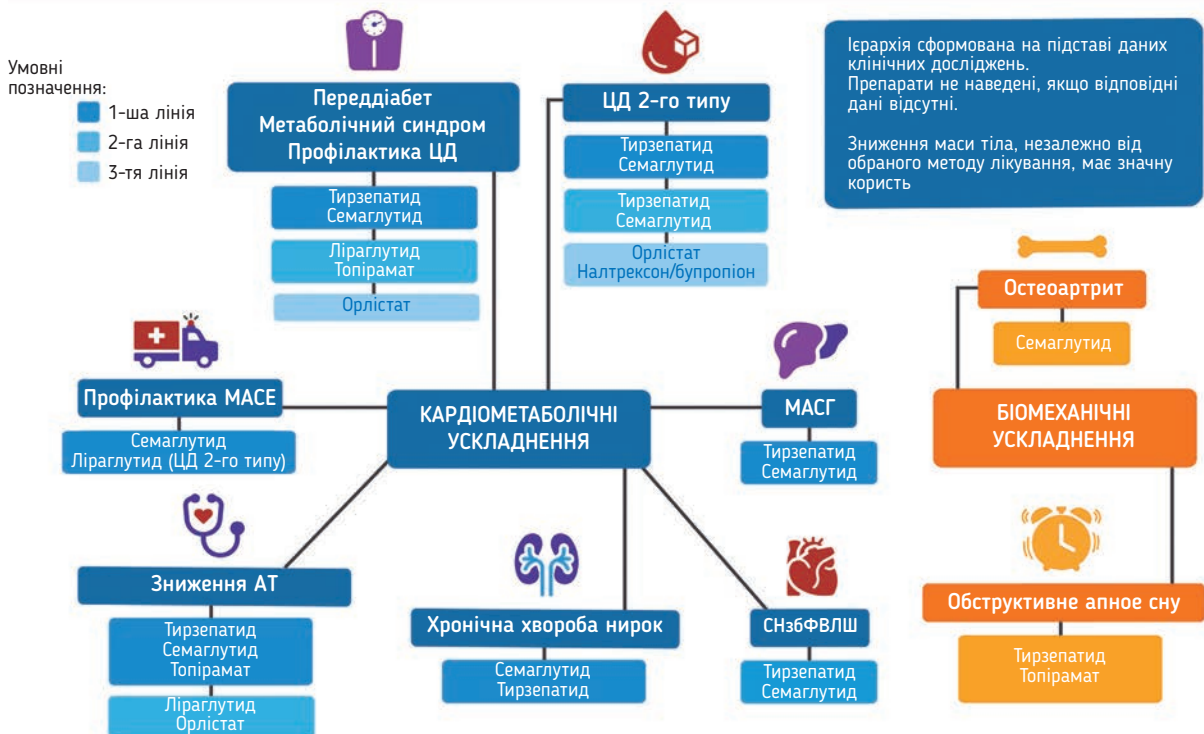


Рис. 4. Алгоритм призначення фармакотерапії хворим на ХЗЗА [3]

Примітка. МАСЕ – великі серцево-судинні події; СНзбФВЛШ – серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

ТАБЛИЦЯ 2. Клінічна оцінка перед призначенням замісної гормональної терапії [2]

Медичний анамнез	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Менопаузальні симптоми (вазомоторні симптоми, порушення сну, розлади настрою)</li> <li>• Супутні хвороби</li> <li>• Характеристики менструального циклу (тип кровотеч, регулярність)</li> <li>• Лікарські засоби (поточні та попередні) й харчові добавки</li> <li>• Фактори способу життя, включно із соціальними детермінантами здоров'я</li> <li>• Особистий анамнез: особлива увага до акушерського анамнезу, кількості пологів, способу розродження, гінекологічних операцій, серцево-судинних захворювань, остеопорозу, онкологічних захворювань</li> <li>• Сімейний анамнез: вік настання менопаузи в матері, серцево-судинні хвороби</li> </ul>
Лабораторні дослідження	<p><i>Бажані для загальної оцінки здоров'я</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Загальний аналіз крові</li> <li>• Глюкоза крові натще</li> <li>• Функція нирок</li> <li>• Функція печінки</li> <li>• Ліпідний профіль (може залежати від національних рекомендацій)</li> </ul> <p><i>Додатково (за потреби)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Фолікулостимулювальний гормон (у жінок віком &lt;45 років)</li> <li>• Функція щитоподібної залози</li> <li>• Вітамін D</li> </ul>
Додаткові обстеження	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Маса тіла / зріст</li> <li>• Окружність талії</li> <li>• АТ</li> </ul> <p><i>За показаннями</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гінекологічний і мамологічний огляд</li> <li>• Обстеження щитоподібної залози</li> <li>• Мамографія</li> <li>• Денситометрія кісткової тканини</li> <li>• ПАП-тест / скринінг на вірус папіломи людини</li> </ul>
Подальше спостереження	<p><i>Контроль через 3 місяці, надалі – що 1-2 роки</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Оцінювання симптомів</li> <li>• Контроль АТ</li> <li>• Зміни стану здоров'я (оцінювання співвідношення користі та ризику)</li> </ul>

Іще одним важливим акцентом оновлених рекомендацій є зміна ставлення до ролі замісної гормональної терапії. У документі підкреслюється, що лікування не має зводитися лише до призначення гормонів: ведення жінок у перименопаузі та менопаузі має бути комплексним і враховувати загальний стан здоров'я, супутні хвороби й індивідуальні потреби. Перед призначенням гормональних препаратів рекомендується оцінити значну кількість параметрів (табл. 2). Водночас гормональну терапію розглядають як ефективний інструмент корекції симптомів і профілактики втрати кісткової маси, особливо якщо її розпочато в межах так званого вікна можливостей (протягом перших 10 років після менопаузи або у віці до 60 років).

Оновлені рекомендації пропонують індивідуалізованіший підхід до призначення гормональної терапії в жінок із супутніми хворобами. Нині добре контрольований ЦД або АГ не розглядаються як абсолютні протипоказання для застосування

гормональної замісної терапії [2]. Експерти віддають перевагу трансдермальним формам доставлення естрогену, особливо при венозній тромбоемболії в анамнезі, мігрени з ауурою, діабеті, контрольованій АГ. Такі положення радять не відмовлятися від терапії повністю, а шукати безпечніший шлях її призначення. Разом з тим документ чітко окреслює межі застосування гормональної терапії: її не рекомендується призначати для профілактики серцево-судинних подій, інсульту, деменції або як засіб лікування депресії [2].

## ВИСНОВКИ

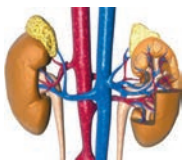
Нові рекомендації ES, AACE, ESE підкреслюють перехід до більш раннього виявлення ендокринної патології, комплексного оцінювання ризику й індивідуалізованого підбору терапії, наголошуючи на важливості не лише контролю клінічних симптомів, а й довгострокового збереження здоров'я.

### Література

1. Adler G.K., Stowasser M., Correa R.R., et al. Primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2025; 110 (9): 2453-2495. doi: 10.1210/clinem/dgaf284.
2. Lumsden M.A., Dekkers O.M., Faubion S.S., et al. European Society of Endocrinology clinical practice guideline for evaluation and management of menopause and the perimenopause. *European Journal of Endocrinology*. 2025; 193 (4): G49-G81. doi: 10.1093/ejendo/lvaf206.
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. *Endocrine Practice*. 2025; 31 (11): 1351-1394. doi: 10.1016/j.eprac.2025.07.017.

# СУБТИПУВАННЯ ПЕРВИННОГО ГІПЕРАЛЬДОСТЕРОНІЗМУ МЕТОДОМ ЗАБОРУ КРОВІ З НАДНИРКОВИХ ВЕН

Переклала й адаптувала Олена Харченко



У матеріалі розглянуто роль забору крові з надниркових вен (ЗКНВ) у діагностиці хірургічно виліковного первинного гіперальдостеронізму (ПГА), відбір і підготовку пацієнтів, інтерпретацію результатів, переваги та недоліки фармакологічної стимуляції.

ПГА виявляється в понад 11% пацієнтів спеціалізованих гіпертензивних центрів, є найпоширенішою виліковою формою артеріальної гіпертензії. Понад 20% пацієнтів з підтвердженим ПГА мають резистентну гіпертензію. ПГА асоціюється з підвищеним ризиком гіпертензивно-опосередкованого ураження органів, зокрема фібриляції передсердь.

Ключовим є виявлення однобічного ПГА (оПГА), коли патологія локалізована в одному наднирковику, – адреналектомія виліковує гіперальдостеронізм у довгостроковій перспективі. ЗКНВ є основним методом ідентифікації, але його обмежена доступність у світі призводить до того, що більшість пацієнтів отримує діагноз двобічного ПГА та призначення довгочасної терапії антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (АМР).

При систематичному використанні ЗКНВ понад дві третини пацієнтів з ПГА мають оПГА, зазвичай через альдостеронопродукувальну аденому (АПА), яка оптимально лікується відеолапароскопічною адреналектомією. Близько третини пацієнтів не мають видимих надниркових вузлів за комп'ютерної томографії (КТ). Отже, ЗКНВ відіграє фундаментальну роль у виборі лікування, що відображено в чинних настановах.

## ІСТОРИЧНИЙ РОЗВИТОК КОНЦЕПЦІЇ ЗКНВ

Перша катетеризація надниркової вени виконана Masoni 1957 року, що на 3 роки випередило опис АПА незалежно Літицьким (Польща) та Сонп (США). У 1970-х роках метод обмежувався через високу частоту ускладнень: розриви наднирковиків виникали в 10-15% випадків при використанні венографії, що призвело до значного зниження ентузіазму щодо процедури.

Ситуація змінилася з появою КТ, що дало змогу відмовитися від венографії на користь вимірювання кортизолу й альдостерону у венозних зразках і значно знизило частоту ускладнень. У 1994 році Blumenfeld уперше запропонував порогові значення співвідношення кортизолу й альдостерону для підтвердження селективної катетеризації та латералізації ПГА. Дослідження Mayo Clinic підтвердило критичну роль ЗКНВ, особливо при нормальних наднирковиках або двобічних утвореннях за КТ.

Питання стандартизації методу залишалось невирішеним до 2001 року, коли запроваджено індекс селективності (ІС) та індекс латералізації (ІЛ) із чіткими пороговими значеннями, що стало основою сучасної інтерпретації результатів ЗКНВ.

## ТЕОРЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗКНВ

За фізіологічних умов нормальна концентрація альдостерону підтримується рівною секрецією в обох наднирковиках. У разі ПГА гіперальдостеронізм спричинений надмірною секрецією в одному або обох наднирковиках. Тому основна мета ЗКНВ – виявити пацієнтів, яких можна вилікувати адреналектомією, шляхом визначення, чи альдостерон виробляється тільки в одній наднирковій залозі, чи в обох. Анатомічні особливості роблять процедуру технічно складною, а інтерпретація результатів може бути утрудненою багатьма факторами, що викликає занепокоєння через ризик помилкових висновків і непотрібної або неправильної адреналектомії.

Навіть у великих спеціалізованих центрах ЗКНВ залишається значно недовикористаним, як установлено в дослідженні AVIS, або рішення про операцію приймаються незалежно від результатів ЗКНВ (AVIS-2). Це пов'язано з помилковими уявленнями про інвазивність, ризикованість і необов'язковість процедури, попри численні докази протилежного.

Відсутність стандартів виконання ЗКНВ і критеріїв інтерпретації результатів створює невпевненість у його використанні. Два нещодавні дослідження показали, що навіть у разі чіткої латералізації за ЗКНВ адреналектомія може не вилікувати ПГА в 16% пацієнтів або призвести до біохімічного рецидиву у 23% при довгостроковому спостереженні. Тому, незважаючи на рекомендації, більшості пацієнтів з ПГА відмовляють у лікувальній адреналектомії або помилково видаляють нормальний наднирковик.

## ВІДБІР ПАЦІЄНТІВ ДЛЯ ЗКНВ

У 2014 році експертна група надала перші практичні рекомендації щодо відбору пацієнтів, виконання процедури й інтерпретації результатів. За останнє десятиліття отримано значний обсяг нових даних,

які вирішили багато питань клінічного використання ЗКНВ. Також розробляються методи функціональної візуалізації наднирковозалозної патології при ПГА.

Основна передумова – ЗКНВ використовується для субтипуювання, а не підтвердження діагнозу ПГА, тобто перед ЗКНВ має бути встановлено беззаперечний біохімічний діагноз ПГА. Враховуючи обмежену доступність і вартість ЗКНВ, потрібний ретельний відбір кандидатів на загальну анестезію й операцію (алгоритм відбору пацієнтів наведено на рисунку).

Оскільки КТ і магнітно-резонансна томографія (МРТ) мають обмежену точність (мікроаденоми та двобічні ураження часто невиявні), всім пацієнтам з ПГА, які бажають хірургічного лікування, варто пропонувати ЗКНВ.

Винятки, коли ЗКНВ не показаний:

- відмова пацієнта від операції або перевага медикаментозного лікування;
- ризики анестезії/операції переважають користь (вік, загальний стан);
- великі розміри аденоми та/або підозра на рак кори наднирковихів (показання до операції незалежно від ЗКНВ);
- пацієнти віком <45 років з вираженим ПГА (спонтанна гіпокаліємія, дуже високий альдостерон, дуже низький ренін) та однозначною однією кортикальною аденомою з нормальним контралатеральним наднирковиком за візуалізацією (дані AVIS-2 Young);
- генетично підтверджений сімейний гіперальдостеронізм (СГ) типів 1, 3, 4 з двобічним надлишком альдостерону, якщо візуалізація не вказує на оПГА.

### ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ЯК КЕРІВНИЦТВО ДЛЯ ВІДБОРУ ПАЦІЄНТІВ

Часто медичні ресурси обмежені, тому ЗКНВ й операція недоступні для більшості пацієнтів з ПГА, що потребує стратегії відбору.

Майже всі пацієнти з оПГА отримують користь від адреналектомії під контролем ЗКНВ: біохімічне виліковування альдостеронізму, покращення контролю гіпертензії, довгострокова регресія гіпертрофії лівого шлуночка та зниження ризику фібриляції передсердь. Проте при обмежених ресурсах пріоритет слід віддавати пацієнтам з найбільшою ймовірністю виліковування та найбільшим вирашем у роках життя без лікування, а також усім пацієнтам з резистентною гіпертензією (або непереносимістю антигіпертензивних препаратів), чий абсолютний ризик серцево-судинних ускладнень найвищий через явне гіпертензивно-опосередковане ураження органів і неконтрольований високий артеріальний тиск (АТ).

### ПІДГОТОВКА ПАЦІЄНТА ТА ВИКОНАННЯ ЗКНВ

При підготовці до ЗКНВ скасування антигіпертензивного лікування не є необхідним чи рекомендованим, але важливою є ретельна корекція препаратів. Рекомендовано периферичні  $\alpha_1$ -адренергічні блокатори (доксазозин, празозин, теразозин) та/або тривалої дії блокатори кальцієвих каналів (верапаміл), оскільки вони мінімально впливають на секрецію реніну.

Важливо, що лікування АМР, необхідне для пацієнтів зі стадією 3 та/або резистентною гіпертензією, не варто припиняти. Дослідження EMIRA й AVIS-2 показали, що АМР не перешкоджають виявленню оПГА за допомогою ЗКНВ і є необхідними для пацієнтів з тяжкою гіпокаліємією та/або важко контрольованим АТ. Якщо результат показує латералізацію, він зазвичай дійсний незалежно від медикаментів.

### ЧИ МОЖНА ВИКОНУВАТИ ЗКНВ АМБУЛАТОРНО?

Деякі центри проводять ЗКНВ амбулаторно. Проте денна госпіталізація дає змогу корегувати



Рис. Алгоритм відбору пацієнтів для ЗКНВ

гіпокаліємію, контролювати кровотечу в місці доступу й управляти рідкісним розривом надниркової вени.

## КАТЕТЕРИЗАЦІЯ НАДНИРКОВИХ ВЕН

Досягнення двобічної селективності є передумовою для діагностичного використання даних ЗКНВ. Селективність підтверджується ІС – співвідношенням концентрації кортизолу в плазмі (ККП) надниркової вени до нижньої порожнистої вени. Порогові значення ІС:  $\geq 2,0$  за нестимульованих умов та  $\geq 4,0$  за стимуляції косинтропіном. Альтернативно може використовуватися андростендіон-базований ІС ( $\geq 2,0$  без стимуляції).

Селективна катетеризація лівої надниркової вени досягається майже в 100% випадків при позиціонуванні кінчика катетера біля гирла лівої нижньої діафрагмальної вени, що уникає розведення зразка ненадниркової венозної крові.

Справа селективна катетеризація набагато складніша через малий розмір вени та її дренажування в малу аксесорну печінкову вену або безпосередньо в нижню порожнисту вену під різними кутами.

КТ з реконструкцією надниркових вен важлива для оцінювання анатомії перед ЗКНВ і полегшення катетеризації, особливо при анатомічних варіантах. Тому настанови рекомендують КТ перед ЗКНВ не лише для виявлення вузлів і виключення злоякісності, але й для ідентифікації надниркових вен і визначення їхньої анатомії.

## ВИКОРИСТАННЯ МІКРОКАТЕТЕРІВ І СУПЕРСЕЛЕКТИВНИЙ ЗКНВ

Рутинне використання мікрокатетерів передчасне через ризик хибнонегативних результатів, вищі витрати та дозу опромінення, хоча вони можуть бути корисними для суперселективного ЗКНВ при розгляді органозберігальної адреналектомії.

## ЗКНВ-ІНДУКОВАНИЙ СТРЕС

На початку ЗКНВ у більшості пацієнтів виникає стресова реакція, котра зникає за 15 хвилин. Цей емоційний і больовий стрес активує гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну вісь з наступним АКТГ-індукованим вивільненням кортизолу з обох наднирковиків. Отже, ІС, тобто співвідношення ККП у наднирковій вені й інфраренальній нижній порожнистій вені, зростає з обох боків. За нестимульованого ЗКНВ ця стрес-індукована кортизолова відповідь, що знижує співвідношення концентрації альдостерону в плазмі (КАП) до ККП, може ускладнити інтерпретацію результатів, оскільки стресова реакція впливає на значення ІЛ, особливо в пацієнтів без вираженого ПГА через АПА. Це може призвести до помилкового діагнозу латералізації, якщо не виконується двобічний одночасний забір.

Тому при нестимульованому ЗКНВ слід віддавати перевагу двобічній одночасній катетеризації, а заходи мінімізації стресу мають систематично використовуватися.

## ОЦІНЮВАННЯ УСПІШНОЇ КАТЕТЕРИЗАЦІЇ

У минулому для підтвердження успішної катетеризації використовувалася венографія (ретроградна ін'єкція контрасту), але нині вона протипоказана через ризик розриву вени. Невелика кількість контрасту досі використовується лише для підтвердження позиції катетера.

Для підтвердження селективної катетеризації розраховується ІС – співвідношення концентрації ККП надниркової вени до нижньої порожнистої вени. Градієнт ККП підтверджує правильне розміщення катетера.

Порогові значення ІС:  $\geq 2,0$  без стимуляції,  $\geq 3,0$  зі стимуляцією косинтропіном. Дослідження AVIS-2 показало, що при нестимульованих умовах оптимальна комбінація: ІС  $> 1,4$  з кожного боку й ІЛ  $> 2,0$ .

**Позиція авторів:** у нашому центрі для оцінювання селективності використовується андростендіон як кращий маркер (значення ІС, розраховані з використанням андростендіону й  $17\alpha$ -ОН-прогестерону, були в середньому у 12 та 1,6 раза вищими відповідно, ніж на підставі кортизолу). Деякі центри досі аналізують результати ЗКНВ без оцінювання селективності та корекції розведення; на нашу думку, ця практика неприйнятна й має бути припинена.

Двобічна успішна (селективна) ЗКНВ зазвичай вважається передумовою використання даних для діагностики; це означає, що процедури з однією селективністю мали бути відхилені. Проте дослідження AVIS-2 показало, що однієї ПГА можна діагностувати за індексом відносної секреції альдостерону (RASI) навіть при однієї селективності, якщо RASI  $> 2,55$  (уражений бік) або  $< 0,96$  (неуражений бік).

Абсолютні гормональні концентрації не мають використовуватися для прийняття рішень. Розрахунок RASI в дослідженнях ЗКНВ, успішних лише з одного боку, може допомогти діагностувати оПГА при виявленні екстремальних значень.

## ІНТЕРПРЕТАЦІЯ ЗКНВ Й ОЦІНЮВАННЯ ЛАТЕРАЛІЗАЦІЇ

ІЛ – операційний діагностичний параметр для оцінювання латералізації гіперсекреції альдостерону. Він розраховується як співвідношення КАП/ККП домінантної до недомінантної надниркової вени.

Більшість центрів у дослідженні AVIS використовували довільно обрані порогові значення ІЛ від 2,0 до 4,0, з вищими порогами при стимуляції косинтропіном. Наразі ІЛ 2,0 для нестимульованого ЗКНВ та 4,0 при стимуляції косинтропіном є найвикористовуванішим критерієм латералізації надлишку альдостерону.

Точність критеріїв ЗКНВ має визначатися біохімічним вилікуванням (нормалізація альдостерону та реніну), а не лише зниженням АТ. Біохімічне вилікування досягається в 94-98% випадків після

адреналектомії під контролем ЗКНВ. АТ може не знизитися через супутню есенціальну гіпертензію або судинне ремоделювання.

### КОНТРАЛАТЕРАЛЬНА СУПРЕСІЯ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ УРАЖЕНОГО БОКУ

Теоретично секреція альдостерону має бути пригнічена на боці, контралатеральному до АПА, через пригнічення ренін-ангіотензинової системи. З огляду на це запропоновано індекс контралатеральної супресії альдостерону (CLSI).

Проте виявлення експресії альдостеронсинтази (CYP11B2) навколо АПА й альдостеронопродукувальних клітинних кластерів указує на відсутність повної супресії. Контралатеральна супресія виявилася відносно рідкісною при ОПГА.

Дослідження AVIS-2 показало, що значення RASI <0,73 справа та <0,96 зліва забезпечили точну ідентифікацію хірургічно підтвердженого ОПГА.

**Позиція авторів:** на підставі вищенаведених результатів ми в нашому центрі покладемося на розрахунки RASI для встановлення показань до операції при ЗКНВ, що не є двобічно селективними.

### ФАРМАКОЛОГІЧНА СТИМУЛЯЦІЯ ПІД ЧАС ЗКНВ

Причини, що виправдовують фармакологічну стимуляцію під час ЗКНВ:

- підвищення впевненості в успішному заборі;
- зменшення стрес-індукованих коливань секреції кортизолу й альдостерону, що впливають на результати послідовного ЗКНВ;
- збільшення секреції альдостерону з АПА.

Утім, косинтропін інвертував ІЛ у 29-38% пацієнтів згідно з дослідженнями, вказуючи на видалення неправильного наднирковика. Це пояснюється тим, що: адренкортикотропний гормон (АКТГ) стимулює кортизол, а не альдостерон; рецептор АКТГ (MC2R) менше експресується в АПА, ніж у нормальній корі. Крім того, дослідження з використанням RASI виявили, що косинтропін значно знижує RASI; це пояснює, чому ІЛ знижувався або навіть інвертувався. Багато провідних центрів не використовують косинтропін через відсутність переконливих доказів покращення результатів.

**Позиція авторів:** систематичне використання стимуляції косинтропіном під час ЗКНВ, на нашу думку, не рекомендується через ризик інверсії латералізації в третини пацієнтів. Проте косинтропін може бути корисним у центрах з низькою успішністю двобічної катетеризації, які не можуть вимірювати андростендіон-базований ІС. При використанні косинтропіну потрібні вищі порогові значення ІС та ІЛ. Якщо косинтропін не використовується, слід виконувати двобічний одночасний ЗКНВ для мінімізації впливу стресу та пульсативності секреції альдостерону.

### ДВОБІЧНА ОДНОЧАСНА КАТЕТЕРИЗАЦІЯ: ПЕРЕВАГА МЕТОДУ

Коли секрецію кортизолу максимально стимулюють під час інфузії косинтропіну, часова різниця між забором крові з одного й іншого боку менш релевантна для встановлення успішної катетеризації при використанні кортизол-базованого ІС. Відповідно, в дослідженні AVIS майже дві третини центрів, що використовували стимуляцію косинтропіном, застосовували послідовну техніку, решта – двобічну одночасну техніку без стимуляції.

Однак якщо косинтропін уводиться болюсно й радіолог недостатньо досвідчений і швидкий, щоб перемістити катетер із правого боку (який є складнішим і має забиратися першим) на лівий, то послідовна техніка може генерувати штучні градієнти між боками при оцінюванні латералізації. Це відбувається через високу пульсативність і варіабельність секреції альдостерону, що означає критичну важливість одночасності забору крові, якої, на нашу думку, слід систематично досягати виконанням двобічного одночасного ЗКНВ.

Нещодавнє дослідження, де послідовний ЗКНВ моделювався шляхом комбінування зразків, отриманих у ході двобічного одночасного ЗКНВ у різні моменти часу (на початку процедури та через 15 хвилин), і порівняння результатів з отриманими при двобічному одночасному заборі в час 0, повністю підтверджує цей висновок. Двобічний одночасний забір забезпечив точнішу ідентифікацію латералізації, ніж послідовно отримані значення, котрі, крім того, мали вищий шанс створення помилкової латералізації до останнього забраного боку незалежно від того, праворуч це чи ліворуч. Це упередження було особливо очевидним у випадках без АПА, ймовірно, через згасання вищезгаданої стресової реакції.

**Позиція авторів:** на нашу думку, як теоретичні, так і практичні міркування підтримують використання двобічного одночасного забору крові. Одночасність є критично важливою через пульсативну природу секреції альдостерону. Із практичного погляду два катетери все одно потрібні через різну форму надниркових вен. Окрім того, їх уведення в пах з одного боку потребує лише однієї місцевої анестезії та того самого або навіть меншого часу, ніж двобічний доступ, також тому, що кров зазвичай збирається краплинним методом.

### ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ЗА НЕОДНОЗНАЧНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗКНВ

У дослідженні AVIS найчастіше використовувани порогові значення для ЗКНВ зі стимуляцією косинтропіном були 3,0-5,0 для ІС та  $\geq 4,0$  для ІЛ. Відповідні порогові значення для досліджень без косинтропіну зазвичай становили 2,0 для ІС та ІЛ. Проте принципи прийняття рішень були однаковими. Отже, ЗКНВ з косинтропіном вважається неоднозначним, коли ІЛ становить 2,0-4,0, а дослідження – технічно неуспішним, коли одне або обидва значення ІС <3,0.

Залишаються невизначеності щодо правильності цього підходу й того, чи мають усі ці пацієнти отримувати медикаментозне лікування, оскільки «справжній» результат ніколи не буде відомий у випадках без однієї адреналектомії. Тому точність ЗКНВ особливо важко оцінити, а хибнонегативні результати рідко переглядаються. Крім того, співвідношення альдостерону/реніну знижується при видаленні будь-якого наднирковика, а персистивна гіпертензія може бути пояснена багатьма факторами. Отже, персистенція гіпокаліємії, пригніченого реніну та високого альдостерону після адреналектомії забезпечує остаточне підтвердження неправильної латералізації.

З іншого боку, оскільки АПА є переважно доброякісними та багатьох пацієнтів можна контролювати медикаментозно, хибнонегативні результати менш серйозні, ніж хибнопозитивні, що спонукало деяких дослідників рекомендувати високі діагностичні порогові. Неоднозначні випадки часто можна вирішити повторенням ЗКНВ. Якщо пацієнт не переносить АМР через побічні ефекти та/або медикаментозний контроль АТ і гіпокаліємії поганий, співвідношення користь/ризик від операції зростає, тому клініцист має знизити поріг для рекомендації операції.

Інгібітори альдостеронсинтази та доведена ефективність бакдростату при резистентній гіпертензії, ще не підтверджені при ПГА, можуть змінити галузь у майбутньому.

### БЕЗПЕКА Й ВЕДЕННЯ УСКЛАДНЕНЬ

ЗКНВ є технічно складним, а інтерпретація результатів потребує значного досвіду. Тому процедуру слід виконувати в спеціалізованих центрах з достатнім потоком пацієнтів і досвідом. Кількість центрів, які можуть ефективно виконувати процедуру, обмежена, що призводить до втрачених можливостей оптимального хірургічного лікування багатьох пацієнтів. ЗКНВ є вузьким місцем у веденні пацієнтів з ПГА, що потребує широкого впровадження навчальних програм і сертифікації кваліфікації у виконанні ЗКНВ і веденні ускладнень.

Ранні дослідження вказували на частоту ускладнень 0,2-13%, але у великому опитуванні частота ускладнень в основних центрах становила лише 0,61%. Ця низька частота, ймовірно, пояснюється, принаймні частково, уникненням рутинної венографії та мінімізацією об'єму ін'єкції для анатомічного підтвердження катетеризації надниркової вени.

Найчастішим і основним ускладненням ЗКНВ є розрив надниркової вени, що частіше виникає в правій, аніж у лівій наднирковій вені, головним чином через анатомічне різноманіття та складність. Хоча це не пов'язано з методом катетеризації (послідовним

чи двобічним одночасним), частота ускладнень значно різнилася навіть між основними центрами. Предикторами розриву надниркової вени є низька кількість ЗКНВ, виконаних кожним радіологом на центр; це чітко вказує на те, що досвід радіолога та центру є основними детермінантами ускладнення. Розрив надниркової вени має рівні шанси виникнення на боці ураженого та контралатерального наднирковика; на жаль, він може бути виліковним лише зрідка, коли розвивається в ураженій залозі. Клінічно розрив характеризується появою персистивного поперекового болю під час або після катетеризації, який посилюється та може потребувати знеболення протягом 24-48 годин.

КТ та/або МРТ необхідні для підтвердження розриву надниркової вени. Потрібний ретельний моніторинг життєвих показників, але зазвичай ускладнення вирішується консервативним лікуванням і не має наслідків, хоча може утруднити подальшу лапароскопічну адреналектомію через заочеревинні спайки.

### ФУНКЦІОНАЛЬНА ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ДЛЯ СУБТИПУВАННЯ ПГА

Сцинтиграфія NP59 використовувалася в минулому, але нині залишена через погану відтворюваність і необхідність супресії АКТГ.

ПЕТ-КТ з 11С-метомідатом показала багатонадійні результати для великих АПА, проте не досягла широкого застосування через зв'язування з 11β-гидроксилазою (потрібна супресія АКТГ дексаметазоном) і необхідність циклотронного обладнання (короткий період напіврозпаду).

Дослідження, що порівнювало цю техніку із ЗКНВ, мало суттєві обмеження: залучення лише пацієнтів з видимими вузлами, використання ліберального порогового значення стандартизованого поглинання (SUV) 1,25, а ЗКНВ виконувався з косинтропіном і високим порогом ІЛ (4,0).

Молекулярна візуалізація через таргетування CXCR4 (68Ga-Pentixafor, 68Ga-FAPI-04) та 18F-ПЕТ молекули (CDP2230) показує багатонадійні результати в малих дослідженнях, але її клінічна користь для виявлення малих АПА (34% пацієнтів) і при двобічних вузлах (7%) потребує подальшого вивчення.

### ВИСНОВОК

ЗКНВ залишається золотим стандартом субтипування ПГА завдяки високій діагностичній точності та низькій частоті ускладнень. За невеликими винятками ЗКНВ слід систематично використовувати перед направленням пацієнта до хірурга.

### Література

Rossi G.P., et al. Subtyping of primary aldosteronism by adrenal venous sampling. *Endocrine Reviews*. 2025 Aug; 46 (4): 501-517. doi: 10.1210/edrv/bnaf007.

# УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА: СУЧАСНІ ФАРМАКОЛОГІЧНІ МОЖЛИВОСТІ ТА ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ

Переклала й адаптувала канд. біол. наук Олександра Демецька

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) є природним стероїдом, що міститься в жовчі ведмедів і має важливе терапевтичне значення. Завдяки унікальному молекулярному скелету УДХК має широкий спектр біологічної активності, специфічні мішені та низьку токсичність. Вона вважається потужним материнським структурним ядром, яке привертає дедалі більше уваги дослідників і знову стає в центрі наукових інтересів.

## ВЕДМЕЖА ЖОВЧ ЯК ПРИРОДНИЙ РЕСУРС ТРАДИЦІЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Лікарська цінність тварин як природного ресурсу є незаперечною. Зокрема, засоби, отримані з тваринної сировини, становлять важливу складову традиційної китайської медицини. Сучасні дослідження демонструють, що ведмежа жовч проявляє протизапальні, антиапоптинні, антиоксидантні та протипухлинні властивості, а також є ефективною при лікуванні різних захворювань печінки. Сьогодні її застосовують у педіатрії, гінекології, внутрішній медицині та хірургії.

Основу ведмежої жовчі становлять жовчні кислоти, амінокислоти, білки, жовчні пігменти, мінеральні елементи тощо. Найважливішою активною частиною є жовчні кислоти, основними з яких є УДХК, тауроурсодезоксихолева кислота (ТУДХ), таурохенодесоксихолева кислота (ТХДХК),

хенодесоксихолева кислота (ХДХК), тауродесоксихолева кислота (ТДХК), тауролітохолева кислота (ТЛХК), холева кислота (ХК), таурохолева кислота (ТХК) (рис. 1). У натуральній ведмежій жовчі основні жовчні кислоти присутні в таких кількісних співвідношеннях: ТУДХК – 51,25±11,38%, ТХДХК – 25,45±8,63%, УДХК – 18,17±0,80%, ХДХК – 15,17±0,42%.

Оскільки жовчні кислоти є головними компонентами, що забезпечують фармакологічну активність ведмежої жовчі, їхній кількісний склад є ключовим чинником під час сучасного створення або модифікації препаратів на її основі.

## УДХК: СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ, МЕХАНІЗМИ ДІЇ ТА КЛІНІЧНА ЦІННІСТЬ

УДХК – гідрофільна природна жовчна кислота (3 $\alpha$ ,7 $\beta$ -дигідрокси-5 $\beta$ -холестан-24-кислота), вперше виявлена в жовчі білого ведмеда 1920 року.

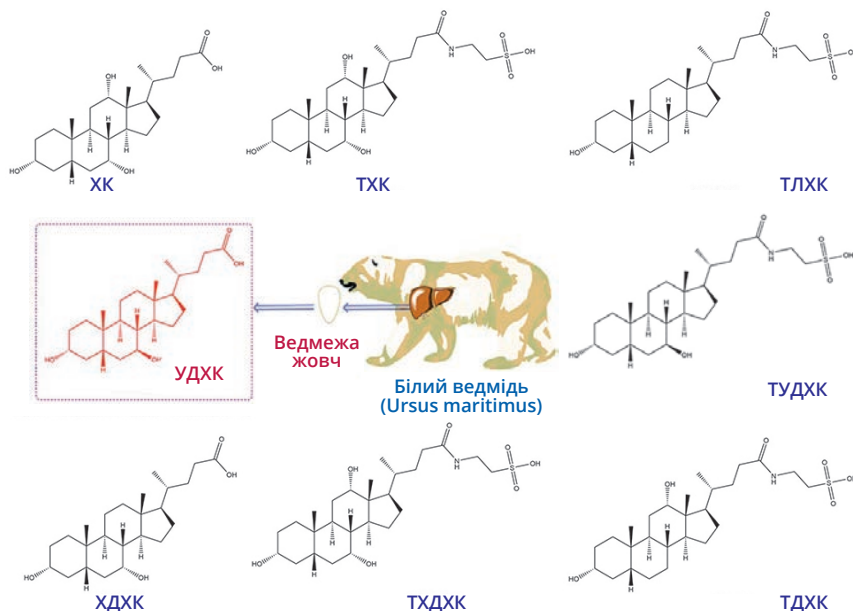


Рис. 1. Хімічна структура жовчних кислот у ведмежій жовчі

Біфункціональна будова (жорстке стероїдне ядро та гнучкий бічний ланцюг) поєднує збереження біологічної активності з високим потенціалом хімічної модифікації.

Стероїдне ядро УДХК з 3 $\alpha$ - та 7 $\beta$ -гідроксильними групами забезпечує утворення водневих зв'язків з рецепторами жовчних кислот, що регулює секрецію жовчі, забезпечує протизапальну дію. Функціональні гідроксильні та карбоксильні групи дають змогу проводити естерифікацію чи амідування, змінюючи ліпофільність і фармакокінетику й додаючи цільові фрагменти. Як ендогенна молекула, УДХК характеризується низькою токсичністю та передбачуваним метаболізмом.

Фармакологічно УДХК проявляє протизапальні й антиапоптичні властивості, має доведену довготривалу безпеку й ефективність у разі первинного біліарного холангіту (ПБХ) та неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП).

Із клінічного погляду УДХК є препаратом першої лінії для лікування ПБХ, а також застосовується при різних гепатобіліарних патологіях, як-от первинний склерозивний холангіт і внутрішньопечінковий холестаза вагітних.

За більш ніж століття досліджень УДХК довела свою багатофункціональність: вона ефективно розчиняє жовчні камені та лікує широкий спектр гепатобіліарних порушень, включно з холестазом, холестатичним панкреатитом, ПБХ (раніше – первинний біліарний цироз), неалкогольним гепатитом, медикаментозним гепатитом і колітом. Вона також чинить імуномодулювальну дію, знижує рівні ліпідів, виявляє гіпоглікемічний ефект, а також має кардіопротекторну, протизапальну, протипухлинну та нейропротекторну активність.

Клінічно УДХК отримала схвалення Управління США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) як оригінальний препарат для лікування первинного біліарного цирозу 1997 року й нині широко використовується. Крім гепатобіліарних патологій, у країнах Європейського Союзу УДХК схвалена для допоміжної терапії панкреатичної недостатності в пацієнтів з кістозним фіброзом, оскільки вона регулює властивості слизу, зменшує обструкцію панкреатичних проток і сприяє покращенню травлення та всмоктування. Додатково показано, що вона знижує частоту інфікування й тяжкість перебігу коронавірусної хвороби (COVID-19).

Біосинтез УДХК – екологічна масштабована альтернатива дефіцитній тваринній сировині. Структурна модифікація (через карбоксильну та гідроксильні групи) стала важливим напрямом медичної хімії: похідні УДХК демонструють антибактеріальні, протипухлинні, протизапальні, гіпохолестеринемічні, гепатопротекторні, гіполіпідемічні ефекти тощо.

Отже, УДХК має сприятливий профіль безпеки та високий потенціал для створення нових цільових молекул. Завдяки унікальній молекулярній структурі вона демонструє широкий спектр біологічної активності, високу селективність дії та сприятливий токсикологічний профіль, що робить її перспективною базовою платформою для синтезу нових лікарських сполук. Зазначені властивості привертають дедалі більшу увагу дослідників і підтримують провідні позиції УДХК у сучасних наукових дослідженнях.

## БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ УДХК

### □ *Захист печінки та жовчного міхура*

УДХК проявляє численні гепатопротекторні властивості шляхом зміни складу жовчних кислот: зменшує кількість токсичних гідрофобних кислот і водночас підвищує рівень нетоксичних гідрофільних. Вона також посилює жовчовиділення та демонструє цитопротекторну, антиапоптотичну й імунорегуляторну дії (рис. 2). Лікування УДХК здатне значно покращувати порушені показники функції печінки при різних холестатичних станах, включно з первинним склерозивним холангітом, внутрішньопечінковим холестазом вагітних, хворобами печінки, пов'язаними з муковісцидозом, реакцією «трансплантат проти господаря» з ураженням печінки, холестазом, індукованим парентеральним харчуванням, а також деякими дитячими холестатичними розладами.

МАСХП – найпоширеніше хронічне ураження печінки, що може прогресувати до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ). УДХК покращує гістологічні та біохімічні показники НАСГ і чинить синергічний гепатопротекторний ефект у поєднанні з вітаміном Е, зменшуючи стеатоз, запалення й інсуліно-резистентність.

### □ *Гіполіпідемічна активність*

Останніми роками УДХК стала ефективним базовим терапевтичним засобом для профілактики та лікування гіперліпідемії. Клінічні дослідження показують, що УДХК може істотно знижувати рівні холестерину, тригліцеридів (ТГ) і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), сприяти підвищенню рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), водночас пригнічуючи накопичення внутрішньопечінкового жиру та покращуючи функцію печінки. Вона також стабілізує мембрани гепатоцитів і пригнічує вироблення цитокінів мононуклеарними клітинами.

УДХК чинить подвійний гепатопротекторний і ліпідомодулювальний ефект: захищає гепатоцити, посилює печінковий метаболізм і транспорт

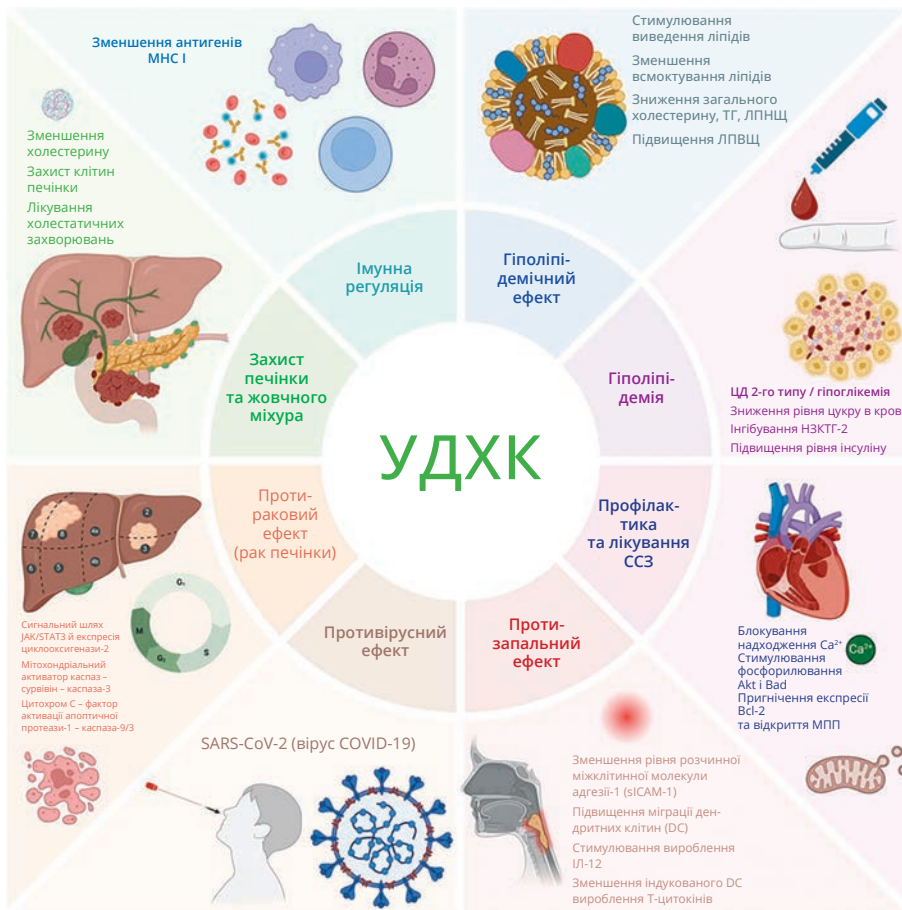


Рис. 2. Біологічна активність УДХК

ліпідів, а також знижує рівні ліпідів у крові шляхом збільшення їх екскреції й обмеження всмоктування.

**Гіпоглікемічна активність**

УДХК знижує рівень глюкози в крові в щурів, пригнічуючи надмірну експресію натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) і відновлюючи активність каталази та глутатіонпероксидази, які протидіють оксидативному стресу. Крім того, встановлено, що УДХК покращує морфологію й функцію β-клітин підшлункової залози, підвищуючи рівень інсуліну в сироватці крові тварин з експериментально індукованим цукровим діабетом (ЦД). Вона також нейтралізує оксид азоту (NO) та кисневі вільні радикали, згенеровані стрептозотоцином (STZ), запобігає апоптозу β-клітин і знижує рівень глікемії.

Отже, УДХК ефективно усуває STZ-індуковані NO та вільні радикали, перешкоджаючи загибелі β-клітин і нормалізуючи концентрацію глюкози в крові.

**Імуномодульовальна активність**

УДХК має виражений імунорегуляторний потенціал: пригнічує секрецію інтерлейкіну-2 (ІЛ-2), ІЛ-4 й інтерферону-γ (IFN-γ) активованими Т-клітинами, а також зменшує вироблення антитіл В-клітинами.

Вона індукує транслокацію глюкокортикоїдного рецептора в ядро, знижує експресію молекул головного комплексу гістосумісності класу II (МНС II) та класу I (МНС I) і послаблює вироблення IFN-γ незалежно від ІЛ-12/18, що запобігає імуноопосередкованому ушкодженню печінкових тканин.

**Кардіопротекторна дія**

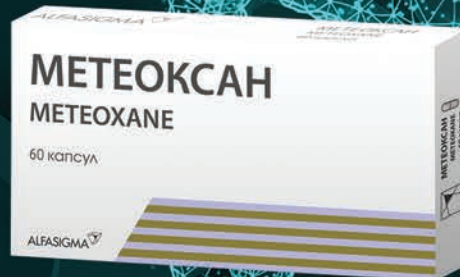
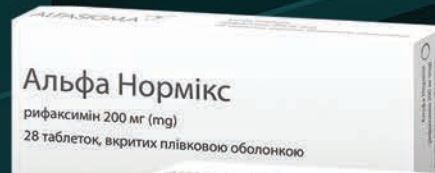
УДХК виявляє перспективний потенціал у профілактиці серцево-судинних захворювань (ССЗ). Її дія пов'язана з блокуванням надмірного входження кальцію до кардіоміоцитів і регуляцією проникності мітохондріальної перехідної пори (МПП). У моделях ішемії-реперфузії УДХК стимулювала фосфорилування протеїнкінази В (Akt) і Bcl-2-асоційованого промотора смерті клітини (Bad), запобігала мітохондріальній транслокації фосфорильованого Bad, зменшувала експресію антиапоптичного білка лімфоми В-клітин типу 2 (Bcl-2), відкриття МПП і вивільнення цитохрому С. Сукупність цих ефектів обмежувала апоптоз кардіоміоцитів.

**Противірусна активність**

При виразковому коліті УДХК проявляє проти-запальні та цитопротекторні властивості, зменшує тяжкість перебігу хвороби й покращує результати

**ОДИН ІНСТРУМЕНТ —  
БЕЗЛІЧ МОЖЛИВОСТЕЙ  
для відновлення балансу  
кишкової мікробіоти<sup>1</sup>**

**ПОДВІЙНА СИЛА  
для ШВИДКОГО<sup>2</sup>  
УСУНЕННЯ СПАЗМУ,  
БОЛЮ ТА ЗДУТТЯ**



**ОБГРУНТОВАНИЙ ВИБІР У ЛІКУВАННІ  
ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ<sup>3-6</sup>**

1. Ponziani FR, Gasbarrini A, et al. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4491-4499. 2. Sang Heon Lee, Sam Ryong Jee. Effect of antispasmodic agents for the treatment of irritable bowel syndrome. *J Korean Med Assoc* 2018 July; 61(7):428-434. 3. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 Jul; 67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. 4. Simental-Mendia M, A, Simental-Mendia LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Aug;86(8):1476-1488 doi: 10.1111/bcp.14311. 5. Lu L, Chinese Society of Hepatology and Chinese Medical Association. Guidelines for the Management of Cholestatic Liver Diseases (2021). *J Clin Transl Hepatol*. 2022 Aug 26;10(4):757-769. doi: 10.14218/CTH.2022.00147. Epub 2022 Apr 29. PMID: 36062287; PMCID: PMC9396310. 6. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу Урсолізін. Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу.

Категорія відпуску: за рецептом АЛЬФА НОРМІКС (Alfa Normix) Р.П. UA/9360/01/01; КСИФАКСАН (Xifaxan) Р.П. UA/19008/01/01. Категорія відпуску: без рецепту МЕТЕОКСАН (METEOXANE) Р.П. UA/11345/01/01. Виробник: Альфасігма С.п.А./Alfasigma S.p.A. Каталент Італія С.п.А./Catalent Italy S.p.A. Місцезнаходження: Віа Енріко Фермі 1, Аллано (Пескара), Італія / Via Enrico Fermi 1, 65020 Allano (Pescaia), Italy. Категорія відпуску: за рецептом УРСОЛІЗИН (URSOLISIN) Р.П. UA/8078/01/02. Виробник: АБЦ Фармасьютічі С.п.А. / ABC Farmaceutici S.p.A. Місцезнаходження: Віа Кантоне Моретті, 29, Івреа 10015, Італія.

Інформаційний матеріал призначений для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація з безпеки лікарського засобу або виробу медичного призначення (випливання побічної реакції, відсутності ефективності та ін.), просимо повідомити у Відділ фармаконадзора ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 098 959 28 68, або за електронною адресою: safety@sona-pharmexim.com. Скарги на якість лікарського засобу, або виробу медичного призначення просимо повідомити ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ» за тел.: +38 (044) 359 01 09. Офіційний дистрибутор AESCULAPIUS, ALFASIGMA в Україні ТОВ «СОНА-ФАРМЕКСІМ», 03038, м. Київ, вул. Миколи Грінченка, 2/1, тел.: +38 (044) 359-01-09



лікування. Комбінація УДХК з біфідобактеріями в моделях виразкового коліту сприяла нормалізації мікробіоти, зниженню рівнів ІЛ-10 і toll-подібного рецептора-4 (TLR4), а також зменшенню вираженості симптомів. За певних умов УДХК утворює надмолекулярні структури з берберином, що посилює її терапевтичний ефект: такі комплекси зменшували втрату маси тіла, запалення в товстій кишці та рівні фактора некрозу пухлин- $\alpha$  й ІЛ-6, істотно знижуючи інфільтрацію нейтрофілів у слизовій оболонці.

### □ Протиракова активність

УДХК демонструє багатопрофільний протипухлинний потенціал, пригнічуючи ріст злоякісних клітин різного походження (шлунка, печінки, яєчників, простати, підшлункової залози, колоректального раку та лейкемії). Її дія пов'язана з модуляцією ключових онкогенних сигнальних шляхів і регуляцією апоптозу й автофагії. УДХК також проявляє синергію з хіміотерапевтичними агентами, зокрема посилює апоптоз, індукований SN-38 (активним метаболітом іринотекану), шляхом підсилення пошкодження ДНК у ракових клітинах.

### □ Протівірусна активність

У контексті COVID-19 встановлено: УДХК здатна пригнічувати сигнальний шлях FXR, що знижує експресію ACE2 – рецептора, через який коронавірус SARS-CoV-2 проникає в клітину. Це «закриває» основний вхідний канал вірусу та зменшує його інфекційність на ранніх етапах. Клінічні спостереження показали, що пацієнти з хронічними хворобами печінки, які приймали УДХК під час інфікування COVID-19, мали нижчі рівні госпіталізації, рідше потребували інтенсивної терапії та мали меншу смертність порівняно з тими, хто не отримував УДХК.

## СУЧАСНІ ДОСЯГНЕННЯ У СТВОРЕННІ ПОХІДНИХ УДХК

Похідні УДХК активно досліджуються завдяки їхній здатності впливати на метаболічні, запальні

й ендокринні механізми. УДХК знижує насичення жовчі холестерином, обмежує його кишкове всмоктування та секрецію печінкою, що визначає її ефективність у терапії холестеринових каменів і метаболічних порушень.

УДХК та її похідні взаємодіють з рецепторами, які регулюють метаболізм ліпідів і глюкози. Це робить їх перспективними кандидатами для лікування метаболічного синдрому та ЦД 2-го типу.

Для покращення розчинності й підвищення органоспецифічності розроблено галактозильні проліки УДХК, спрямовані на терапію стеатогепатиту, ожиріння та ЦД 2-го типу, де інсулінорезистентність і хронічне запалення є ключовими патогенетичними факторами. Такі модифікації дають змогу подолати низьку розчинність нативної УДХК у шлунково-кишковому середовищі та підвищити її фармакологічну активність.

Завдяки високій спорідненості до печінкової тканини УДХК також слугує ефективною платформою для створення нових гепатопротекторів. Окрім цього, вона є універсальним «молекулярним каркасом»: станом на тепер розроблено 27 структурних похідних, що демонструють підвищену біологічну активність і значний потенціал для подальшої оптимізації в терапії метаболічних і гепатобілярних захворювань.

## ВИСНОВКИ

УДХК є добре вивченою терапевтичною молекулою із широким спектром дії, що включає гепатопротекторну, протизапальну, імуномодулювальну, гіпоглікемічну, метаболічну, протипухлинну та протівірусну активність.

Завдяки структурній модифікованості УДХК слугує ефективним молекулярним каркасом для створення нових лікарських сполук.

УДХК – перспективна хімічна структура для розроблення інноваційних терапевтичних засобів, який відкриває широкі можливості для трансляції в клінічну практику та впровадження в персоніфіковану медицину.

### Література

Li P., Wang J., Hao H., et al. *Advances in pharmacological activities, biosynthesis, and structural modification of ursodeoxycholic acid (UDCA): a review. Drug Des. Devel. Ther.* 2025; 19: 10775-10810. doi: 10.2147/DDDT.S557300.

# РІДКІСНА МАНІФЕСТАЦІЯ ТЯЖКОГО ПЕРВИННОГО ГІПОТИРЕОЗУ: МІКСЕДЕМА ТА МАСИВНИЙ ПЕРИКАРДІАЛЬНИЙ ВИПІТ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Федик

Первинний гіпотиреоз – це синдром недостатності тиреоїдних гормонів, зумовлений ураженням щитоподібної залози, найчастіше при хронічному автоімунному тиреоїдиті (тиреоїдиті Хашимото) або після радіоїодтерапії / оперативного втручання. Діагноз зазвичай встановлюють біохімічно: підвищений тиреотропний гормон (ТТГ) у поєднанні зі зниженим вільним тироксином (вТ4) вказують на маніфестний первинний гіпотиреоз [1, 2].

Клінічні прояви варіюються від мінімальних і неспецифічних скарг до багатосистемного ураження. У сучасній літературі підкреслюють типові симптоми (втома, сонливість, непереносимість холоду, збільшення маси тіла, сухість шкіри, закрепи), але вони не є специфічними, тому лабораторне підтвердження є вирішальним [1, 2]. Для первинного гіпотиреозу також характерні дисліпідемія, брадикардія, набряковий синдром, нейрокогнітивні порушення й анемія, а для частини пацієнтів – ураження серцево-судинної системи (погіршення перебігу серцевої недостатності, підвищення серцево-судинного ризику) [1, 2].

Етіологічно, крім автоімунного тиреоїдиту, важливими є медикаментозні причини (аміодарон, літій, інгібітори імунних контрольних точок), а також йодний дефіцит, який залишається значущим фактором у цілому світі [1, 2]. Додатковою проблемою є інтерпретація тиреоїдних тестів: зростає розуміння необхідності індивідуалізованих референтних інтервалів (вік, стать, особливі стани), щоб уникнути хибної діагностики та надмірного/недостатнього лікування [1, 3].

Лікуванням вибору при маніфестному первинному гіпотиреозі є левотироксин (L-T4) у монотерапії з підбором дози за рівнем ТТГ і клінічною відповіддю. Контроль ТТГ рекомендують через 6-8 тижнів після старту або зміни дози, а після досягнення мети – періодично (часто раз на рік), щоб уникати як недостатньої замісної терапії, так і ятрогенного тиреотоксикозу [2]. Європейська тиреоїдна асоціація (ЕТА) в настанові 2025 р. акцентує на важливості врахування віку, супутньої патології та факторів, що впливають на абсорбцію L-T4; у літніх пацієнтів лікування зазвичай рекомендують за стійкого ТТГ >10 мОд/л, а при ТТГ 7-10 мОд/л рішення має бути персоналізованим [3].

Субклінічний гіпотиреоз (підвищений ТТГ за нормального вТ4) є частою знахідкою, особливо в літніх людей, але ефективність лікування залежить від ступеня підвищення ТТГ, симптомів

і коморбідності. За даними сучасних наукових досліджень, скринінг безсимптомних осіб загалом не рекомендується, натомість доцільним є цільове обстеження груп ризику (автоімунні хвороби, цукровий діабет 1-го типу, приймання аміодарону/літію, перенесені втручання на щитоподібній залозі) [2]. Європейські рекомендації також підкреслюють важливість визначення вікових референтних інтервалів для ТТГ, щоб не «переліковувати» фізіологічні вікові зсуви як патологію [3].

Підбір і ефективність замісної терапії L-T4 значною мірою залежать від відповіді на лікування й умов приймання. У настанові ЕТА 2025 р. описується важливість чинників, які знижують біодоступність L-T4: одночасне приймання з їжею, кальцієм/залізом, деякими сорбентами, а також гастроінтестинальні стани, що порушують абсорбцію [3].

Залишкові симптоми в частини пацієнтів на тлі нормалізованого ТТГ залишаються ще однією актуальною проблемою. За даними сучасних наукових досліджень, приблизно в 10% пацієнтів можуть зберігатися суб'єктивні скарги попри біохімічну компенсацію, що стимулює інтерес до альтернативних підходів до лікування (ліотиронін, висушений екстракт щитоподібної залози) [1]. Водночас ведуться дослідження більш фізіологічних форм трийодтироніну – Т3 (зокрема повільного вивільнення) й інших перспективних підходів для підгруп пацієнтів з персистивними симптомами [7].

Отже, первинний гіпотиреоз слід розглядати як континуум: від «стертих» форм до тривалого дефіциту гормонів, який за наявності тригера може завершитися незворотною й загрозливою для життя декомпенсацією [4, 5].

Попри відносну рутинність діагностики та лікування, тривалий нелікований або недостатньо компенсований гіпотиреоз може призвести до тяжких ускладнень. Особливо небезпечним є декомпенсований гіпотиреоз (мікседематозна криза/кома) – рідкісний, але критичний стан з багатокомпонентною

органною дисфункцією, що потребує інтенсивної терапії. За даними літератури, у 2012-2024 рр. смертність у разі мікседематозної кризи становила близько 38,8%, а причинами летальних наслідків часто були шок і мультиорганна недостатність [4]. Дані StatPearls підкреслюють: широкий діапазон летальності (приблизно 20-60%) вказує на те, що стан часто запускається стресорами (інфекція, холод, медикаменти), які зривають компенсаторні механізми при гіпотиреозі [5].

У контексті важкого гіпотиреозу на окрему увагу заслуговують серозити, зокрема перикардіальний випіт. Огляд перикардіальних уражень за гіпотиреозу показує, що перикардіальний випіт трапляється із частотою орієнтовно 3-37% і може призводити до тампонади в тяжких випадках; механізм пов'язують зі збільшенням проникності судин епікарда та зниженням лімфатичного дренажу альбуміну, через що рідина накопичується повільно й часто безсимптомно; це створює ризик недооцінювання тяжкості стану [6].

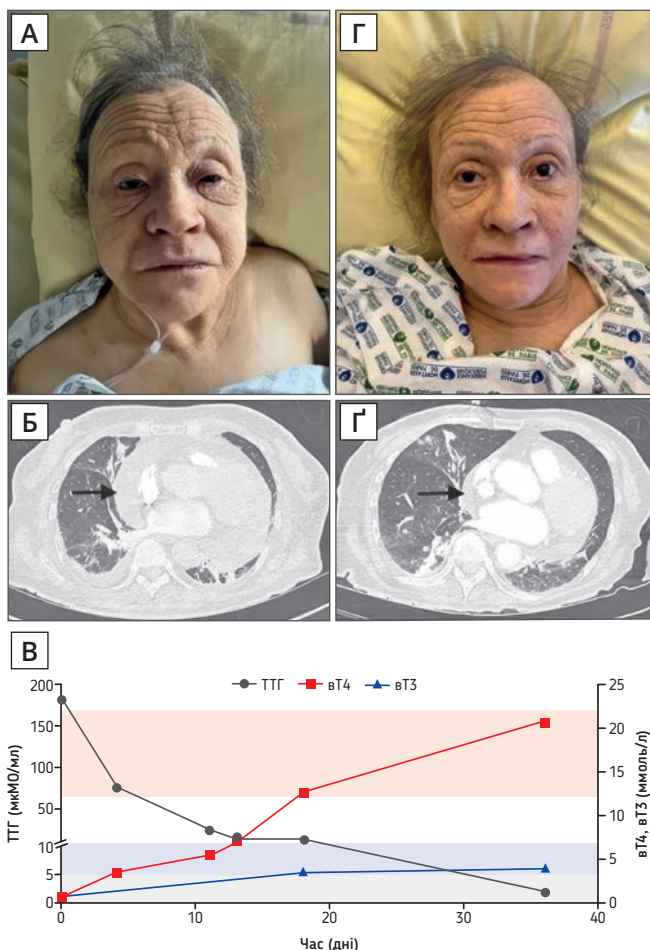
Тяжкий декомпенсований гіпотиреоз залишається клінічно недооціненим станом, особливо в осіб похилого віку, в яких його прояви можуть маскуватися під кардіологічну, неврологічну або геріатричну патологію. Мікседема, як крайній прояв тиреоїдної недостатності, характеризується багатосистемним ураженням і потенційно загрозливими для життя ускладненнями, серед яких перикардіальний випіт посідає особливе місце. Представлений клінічний випадок демонструє типову, проте водночас рідкісну сучасну маніфестацію нелікованого аутоімунного гіпотиреозу.

75-річна пацієнтка без відомої раніше ендокринної патології була госпіталізована до відділення невідкладної допомоги зі скаргами на прогресивну задишку. За словами родичів, протягом кількох місяців відзначалися поступова апатія, загальмованість, зниження когнітивної активності й уповільнення мовлення. Під час первинного огляду пацієнтка справляла враження виражено загальмованої, з брадипсихією та зниженою спонтанною мовленевою активністю (рис.).

При об'єктивному обстеженні: артеріальний тиск – 120/64 мм рт. ст., частота серцевих скорочень – 61 уд./хв, сатурація кисню – 80%, температура тіла – 37 °С.

При фізичному обстеженні виявлено характерні ознаки мікседеми: щільний набряк обличчя, пастозність повік, грубуватість рис обличчя (панель А). Шкіра була сухою, блідою та холодною на дотик, що відповідає типовим дерматологічним проявам вираженого гіпотиреозу.

Комп'ютерна томографія (КТ) органів грудної клітки з ангіографією виявила масивний циркулярний



**Рис. Клінічні прояви мікседеми, КТ-ознаки перикардіального випоту та динаміка тиреоїдних гормонів під час лікування**

перикардіальний випіт товщиною близько 3 см (панель Б). Трансторакальна ехокардіографія підтвердила наявність значного випоту без гемодинамічних ознак тампонади.

Гормональний профіль демонстрував тяжкий первинний гіпотиреоз: ТТГ – 182,1 мМО/л (норма – 0,4-4,2 мМО/л), вТ4 – 0,04 пг/мл (критично знижений; норма – 0,96-1,76 пг/мл), вТ3 – 0,39 пг/мл (значно знижений; норма – 2,02-4,43 пг/мл) (рис.). Такий рівень ТТГ свідчить про тривалу декомпенсацію та повну втрату негативного зворотного зв'язку. Високий титр антитіл до тиреоглобуліну (4500 МО/мл, норма <33 МО/мл) у поєднанні з атрофією щитоподібної залози за даними ультразвукового дослідження підтверджував аутоімунну природу хвороби, ймовірно, атрофічний варіант хронічного аутоімунного тиреоїдиту.

З огляду на відсутність ознак тампонади було прийнято рішення про консервативну тактику. Пацієнтці призначено пероральний L-T4 у стартовій дозі 75 мкг/добу з подальшим моніторингом.

Додатково пацієнтці проводили кисневу підтримку, а також внутрішньовенну діуретичну терапію,

спрямовану на стабілізацію респіраторного стану та зменшення перевантаження рідиною.

Через місяць лікування, після досягнення біохімічної компенсації тиреоїдної функції (панель В), спостерігалися втрата маси тіла на 15 кг, істотний регрес мікседематозного набряку та перикардіального випоту (панелі Г, Г'), а також стабілізація вітальних показників [1, 2].

У процесі лікування клінічний стан пацієнтки істотно покращився: поступово відновилися когнітивні функції, підвищилися фізична активність і загальна фізична витривалість.

Цей випадок демонструє, що навіть у сучасній клінічній практиці можливе пізнє виявлення тяжкого гіпотиреозу. Особливої уваги потребують пацієнти похилого віку, в яких симптоматика часто інтерпретується як вікові зміни. Перикардіальний випіт у разі гіпотиреозу має сприятливий прогноз за умови адекватної замісної терапії.

Тяжкий гіпотиреоз може тривалий час залишатися не діагностованим, оскільки його клінічні прояви часто є неспецифічними та можуть помилково трактуватися як прояви інших хронічних станів або вікових змін. Мікседема є мультисистемним станом з потенційно загрозливими ускладненнями. Перикардіальний випіт у більшості випадків регресує на тлі адекватної замісної терапії. Своєчасне призначення L-T4 забезпечує повну клінічну компенсацію.

Представлений клінічний випадок добре ілюструє типову для ендокринних невідкладних станів проблему: тривале накопичення клінічних і лабораторних змін може маскуватися під кардіореспіраторну або інфекційну патологію, а декомпенсація настає після впливу тригера (переохолодження, інфекція, седативні препарати, декомпенсація супутніх хвороб). Саме тому в сучасних оглядах підкреслюють необхідність своєчасної діагностики та раннього переведення таких пацієнтів до відділення інтенсивної терапії [4, 5].

З позиції доказової бази важливо, що тяжкість мікседематозної кризи не завжди прямо корелює

з абсолютними значеннями гормонів щитоподібної залози. Сучасні наукові дослідження зазначають: клінічна картина й ускладнення (шок, дихальна недостатність, кардіальні ускладнення) визначають прогноз більше, ніж цифри ТТГ/вТ4 самі по собі [4]. Це пояснює, чому рішення щодо інтенсивності лікування та моніторингу ґрунтується на сукупності показників гемодинаміки, температури тіла, свідомості, газообміну, натрію, глікемії, інфекційних маркерів.

Перикардіальний випіт у разі гіпотиреозу в цьому контексті слід розглядати як ускладнення повільного хронічного процесу. Через поступове накопичення рідини клінічні ознаки тампонади можуть бути «стерті», тому вирішальними є ехокардіографічні ознаки гемодинамічної компресії та динаміка стану під час замісної терапії [6]. У багатьох випадках корекція тиреоїдної недостатності сприяє регресу випоту, але при ознаках тампонади потрібна інвазивна тактика згідно з кардіологічними принципами [6].

Отже, розширений огляд первинного гіпотиреозу логічно підводить до розуміння того, як «звичайне» ендокринне захворювання може завершуватися життєзагрозливою декомпенсацією та чому клінічні випадки з поєднанням тяжкого гіпотиреозу й серозиту залишаються актуальними для практичної медицини.

Із клінічного погляду цей випадок підкреслює необхідність збереження високої настороженості щодо ендокринних причин неспецифічної симптоматики в пацієнтів похилого віку.

Поєднання поступового когнітивного зниження, брадикардії, набрякового синдрому та серозних випотів має спонукати лікаря до оцінювання тиреоїдної функції навіть за відсутності очевидного ендокринного анамнезу.

Своєчасна лабораторна діагностика та раннє призначення замісної терапії L-T4 дають змогу не лише стабілізувати стан пацієнта, а й запобігти розвитку тяжких ускладнень, як-от мікседематозна криза, мультиорганна недостатність або кардіальні ураження.

## Література

1. Taylor P.N., Medici M.M., Hubalewska-Dydeychyk A., Boelart K. Hypothyroidism. *The Lancet*. 2024; 404 (10460): 1347-1364. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01614-3. PMID: 39368843.
2. Chaker L., Papaleontiou M. Hypothyroidism: a review. *JAMA*. 2025 Sep 3. Online ahead of print. doi: 10.1001/jama.2025.13559. PMID: 40900603.
3. Chentanni M., Duntas L., Feldt-Rasmussen U., Kørle J., Peters R.P., et al. European Thyroid Association guideline on the use of levothyroxine sodium monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism. *European Thyroid Journal*. 2025; 14 (4): e250123. doi: 10.1530/ETJ-25-0123. PMID: 40622204.
4. Zhang Y., Chu L., Han H. Myxedema crisis: challenges and future directions (systematic review). *Thyroid Research*. 2025. doi: 10.1186/s13044-025-00268-1.
5. Elshimy G., Chippa V., Anastasopoulou C., Correa R. Myxedematous coma. *StatPearls / NCBI Bookshelf*. Update: 2023 (with summary of review data 2004-2024).
6. Chahine J., Ala C.K., Gentry J.L., Pantalone K.M., Klein A.L. Pericardial diseases in patients with hypothyroidism (review). *Heart (BMJ)*. 2019. doi: 10.1136/heartjnl-2018-314528. PMID: 30948517.
7. Bianco A.K. New (emergent) approaches in the treatment of hypothyroidism. *Annual Review of Medicine*. 2024. doi: 10.1146/annurev-med-060622-101007. PMID: 37738506.



*Олена Олександрівна ПОГРЕБНЯК, терапевтка, дієтологиня, лікарка УЗД Regional Klaudian Hospital (м. Млада-Болеслав, Чехія), кандидатка медичних наук, асистентка кафедри загальної практики – сімейної медицини Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ, Україна), експертка ГО «Асоціація превентивної та антиейджинг медицини», член Європейської асоціації з вивчення печінки, Європейської асоціації ендокринологів, Чеської асоціації обезитологів, Британської асоціації дієтологів, Асоціації дієтологів України*

## МЕТАБОЛІЧНО-АСОЦІЙОВАНА СТЕАТОТИЧНА ХВОРОБА ПЕЧІНКИ, САРКОПЕНІЯ ТА КЛІНІЧНЕ ХАРЧУВАННЯ: ВИКЛИКИ, ДОКАЗИ Й ПЕРСПЕКТИВИ. ПІДСУМКИ КОНГРЕСУ ESPEN 2025

Ключовою метою сучасної медицини є збільшення тривалості життя людини та збереження її функціональної активності. Нині переважну більшість пацієнтів у стаціонарах становлять особи похилого та старечого віку, які часто мають численні супутні хвороби, що поєднуються з віковими змінами периферичних тканин. Одним з найпоширеніших таких станів є саркопенія, котра характеризується прогресивною генералізованою втратою маси, сили й функції скелетних м'язів.

На тлі глобального старіння населення значущість цієї проблеми постійно зростає. Очікується, що чисельність людей віком  $\geq 65$  років у світі збільшиться приблизно у 2,2 раза та досягне 1,664 млрд, тому саркопенію дедалі частіше розглядають як одну з ключових медичних і соціальних проблем сучасності. Водночас вона поширена не лише серед осіб старшого віку: ознаки саркопенії виявляють навіть у 40-річних пацієнтів з метаболічним синдромом. Доведено, що цей стан значно погіршує прогноз, підвищуючи ризик смерті та знижуючи якість життя.

З огляду на зазначені тенденції проблема саркопенії привертає дедалі більшу увагу міжнародної наукової спільноти. Саме тому вона стала одним з помітних акцентів конгресу ESPEN 2025 – одного з провідних світових форумів у галузі клінічного харчування та метаболічної медицини. У межах конгресу активно обговорювали роль саркопенії у формуванні кардіометаболічних порушень, а також її взаємозв'язок з метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП) та ожирінням, що підкреслює актуальність цієї проблеми для сучасної клінічної практики.

### САРКОПЕНІЯ: ДЕФІНІЦІЯ ТА КЛІНІЧНІ ФЕНОТИПИ

Саркопенію визначають як синдром, що характеризується прогресивною генералізованою втратою

маси, сили та функції скелетних м'язів і асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих клінічних наслідків. Формування цього стану пов'язане з дисрегуляцією кількох молекулярних механізмів, зокрема порушенням білкового обміну, інсуліно-резистентністю (ІР), мітохондріальною дисфункцією та хронічним системним низькоградієнтним запаленням. У міру прогресування цих процесів деградація м'язового білка починає переважати над його синтезом, що призводить до поступового зменшення м'язової маси, сили та функціональної здатності м'язів.

Залежно від етіології виділяють два основні типи саркопенії. Первинна саркопенія пов'язана переважно з віковими змінами організму. Вторинна саркопенія розвивається під впливом інших чинників, серед яких велике значення мають недостатнє споживання білка/енергії, тривала нерухомість, застосування деяких лікарських засобів, а також хронічні хвороби, зокрема цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ожиріння та МАСХП.

Окрему увагу привертає такий фенотип, як саркопенічне ожиріння: цей стан характеризується поєднанням зменшення м'язової маси та сили зі збільшенням жирової тканини. У таких пацієнтів одночасно відбуваються процеси втрати м'язової маси та накопичення жиру, що зумовлює формування складних метаболічних порушень. Таке поєднання розглядають як один з несприятливих

фенотипів кардіометаболічного ризику, оскільки саркопенія й ожиріння взаємно посилюють одне одного, формуючи замкнене коло.

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНА ВІСЬ «ПЕЧІНКА – ЖИРОВА ТКАНИНА – М'ЯЗИ» ПРИ МАСХП

Саркопенія, ожиріння та МАСХП формують єдину взаємопов'язану метаболічну вісь. У межах цієї осі порушення енергетичного й білкового обміну, ІР і хронічне системне запалення призводять до змін як у жировій тканині, так і в печінці та скелетних м'язах.

Надлишок жирової тканини зумовлює розвиток хронічного запалення з підвищеним вивільненням прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлин- $\alpha$  – ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіну-6 – ІЛ-6), а також лептину, вміст якого асоціюється з ІР і тяжкістю ураження печінки (рис. 1). Накопичення ліпідів у печінці спричиняє ліпотоксичність, змінює сигнальні шляхи, пов'язані з mTORC1, знижує синтез м'язового білка. У межах цього метаболічного континууму МАСХП може прогресувати до метаболічно-асоційованого стеатогепатиту (МАСГ), що супроводжується посиленням системного запалення та м'язової дисфункції.

Додатковим чинником прогресування ураження печінки є внутрішньопечінковий холестаз (ВПХ). Накопичення токсичних жовчних кислот ушкоджує гепатоцити, активує запальні й фібротичні процеси та спричиняє розвиток фіброзу. У цьому контексті активацію рецептора FXR розглядають як один з механізмів, здатних зменшувати запалення та покращувати жовчовиділення.

Водночас надлишкове ліпідне навантаження на скелетні м'язи спричиняє розвиток міостеатозу. Накопичення керамідів і діацилгліцеринів порушує інсулінову сигналізацію та зумовлює зростання ІР. Збільшення внутрішньом'язового жиру супроводжується зниженням синтезу білка, хронічним запаленням і поступовою втратою функції м'язів.

Важливу роль у цій метаболічній осі відіграють гепатокіни, зокрема фетуїн А, гепасоцин, LECT2 та фолістатин, рівні яких корелюють з ІР, МАСХП і прогресуванням до МАСГ. Окрім того, гіперамоніємія може посилювати саркопенію й запалення печінки, формуючи замкнене коло печінкової та м'язової дисфункцій, що клінічно проявляється м'язовою слабкістю, втому та зниженням функціональної активності.

Отже, саркопенія, ожиріння й ураження печінки формують єдину взаємопов'язану патофізіологічну систему, в межах якої кожен компонент здатний посилювати прогресування інших.

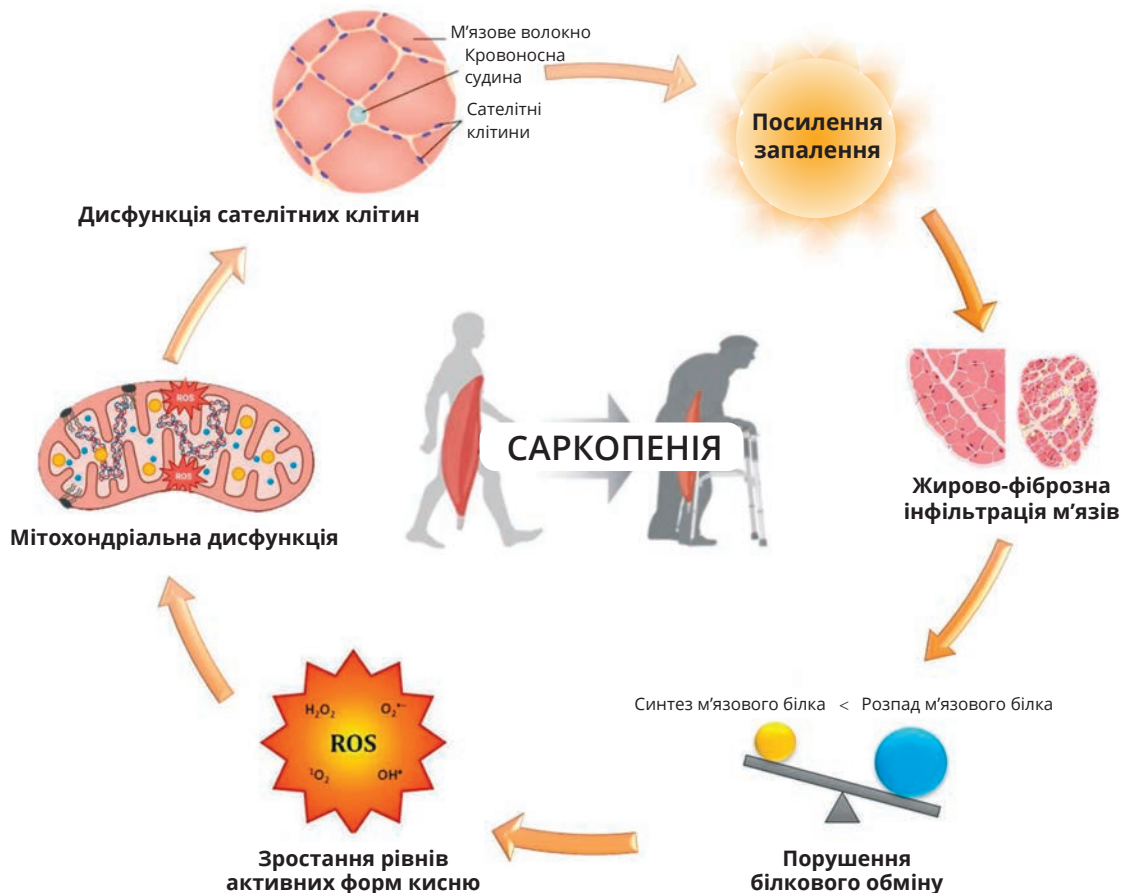


Рис. 1. Патофізіологічні механізми розвитку саркопенії

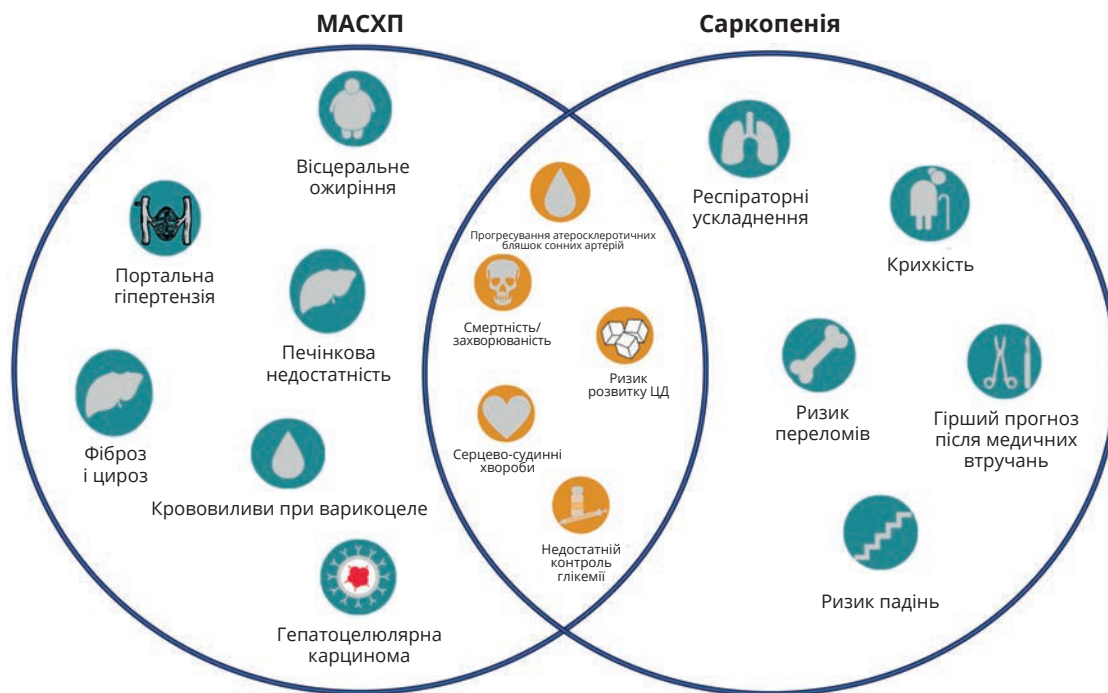


Рис. 2. Клінічні наслідки МАСХП, саркопенії та їх поєднання

### САРКОПЕНІЧНЕ ОЖИРІННЯ ТА МАСХП: ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ

Саркопенічне ожиріння на тлі МАСХП і МАСГ спричиняє посилення ІР і системного запалення, що може погіршувати перебіг хвороби. Доведено, що наявність саркопенії й ожиріння у хворих на МАСХП асоціюється з гіршим прогнозом: у когорті таких пацієнтів фіксують значно вищий ризик виникнення ускладнень, розвитку серцево-судинних подій, прогресування фіброзу печінки та загальної смертності (рис. 2) порівняно з особами, які мають лише один з перелічених станів.

Водночас вплив ожиріння на прогноз може бути неоднозначним. У літніх пацієнтів із цирозом описано так званий парадокс ожиріння, коли надлишкова маса тіла асоціюється з певним захисним ефектом. Однак у разі поєднання ожиріння із саркопенією цей ефект зникає.

### СУЧАСНІ КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ ТА КЛАСИФІКАЦІЇ

Сучасна діагностика саркопенії ґрунтується на рекомендаціях Європейської робочої групи з питань саркопенії в людей похилого віку (EWGSOP2). Для оцінювання цього стану потрібно визначити три ключові параметри: м'язову масу та силу, фізичні функції. М'язову масу визначають за допомогою комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії, двохенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДРА), ультразвукового дослідження

(УЗД) або біоімпедансного аналізу (БІА). М'язову силу найчастіше оцінюють за допомогою динамометрії, тоді як фізичну функцію визначають з використанням тестів швидкості ходьби чи підведення зі стільця.

На підставі вимірювання цих показників виділяють три стадії саркопенії. Передсаркопенія (I стадія) характеризується зниженням м'язової маси без втрати сили або функції. Саркопенію (II стадія) діагностують у разі одночасного зменшення м'язової маси та м'язової сили або функціональної здатності. Тяжку саркопенію (III стадія) встановлюють за наявності одночасного зниження м'язової маси, сили та фізичної функції.

У клінічній практиці оцінювання м'язової маси також є важливою складовою діагностики мальнутриції. Оскільки саркопенія часто поєднується з мальнутрицією, визначення м'язової маси та функції розглядають не лише як інструмент діагностики саркопенії, а і як важливий компонент оцінювання нутритивного статусу пацієнта. Для цього застосовують консенсусні критерії Global Leadership Initiative on Malnutrition (GLIM), які передбачають поєднання фенотипових ознак (втрата маси тіла, низький індекс маси тіла чи зменшення м'язової маси) з етіологічними чинниками, як-от недостатнє споживання їжі або наявність запалення. У межах цього алгоритму інструментальне оцінювання м'язової маси може доповнюватися клінічними методами, зокрема антропометрією та фізикальним обстеженням (рис. 3).



## ГЕПТРАЛ® — РЕЗУЛЬТАТ, ЯКИЙ МОЖНА ПОБАЧИТИ ТА ВІДЧУТИ ВЖЕ НА 7й ДЕНЬ ТЕРАПІЇ\*1,2



**ПРЕПАРАТ РОКУ**  
в конкурсі "Панацея"\*\*\*

- відновлює структуру та функції печінки**<sup>2,5</sup>
- забезпечує детоксикацію та антиоксидантний захист**<sup>4,7</sup>
- усуває гепатогенну втому\*\* і покращує самопочуття**<sup>2,4,6,7</sup>



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

**Склад:** 1 таблетка або 1 флакон з порошком ліофілізованим містить 500 мг адеметіоніну у 4-бутилсульфаті, що відповідає 500 мг катіону адеметіоніну. **Фармакогепатологічна група:** Засоби, що впливають на систему травлення і процеси метаболізму. Амінокислоти та її похідні. Код АТХ A16A A02. **Лікарська форма:** Таблетки кишечнозорові. Порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій. **Показання:** Внутрішньопечінкової холестази у вагітних. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату. Генетичні дефекти, що впливають на метаболізм цистині-бета-синтети, дефект метаболізму вітаміну B12. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Повідомлялося про розвиток серцевого синдрому у пацієнта, який застосував адеметіонін на тлі прийому клопамрану. Слід з обережністю застосовувати адеметіонін одночасно з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (SSRI), трициклічними антидепресантами (зокрема як клопамран), препаратами та розчинними засобами, що містять трифтофан. **Особливості застосування:** Слід контролювати рівні аміану у пацієнтів з епілептичною або широчинною стадією гіпераміємії, які застосовують таблетки адеметіоніну. Особливо недостатність вітаміну B12 та фолієвої кислоти (фоліат) може спричинити зменшення концентрації адеметіоніну, пацієнтам з групи ризику (анемія, захворювання печінки, вагітність або можливість розвитку вітамінної недостатності через інші захворювання або способи харчування, такі як вегетаріанство) необхідно регулярно проводити аналіз крові для перевірки рівня цих речовин. Якщо виявлено недостатність, рекомендується лікування вітаміном B12 та/або фолієвою кислотою (фоліатом) до або під час застосування адеметіоніну. Препарат не призначений для лікування депресивних розладів, але може застосовуватися для лікування внутрішньопечінкової холестази у пацієнтів з депресивними розладами. Тому необхідно враховувати наведені нижче застереження, щодо пацієнтів, які отримують терапію антидепресантами. Адеметіонін не рекомендується застосовувати пацієнтам із біполярними синдромами. Повідомлялося про пацієнтів, у яких відбувся перехід від депресії до гіпоманії під час лікування адеметіоніном. Пацієнти з депресією зазвичай перебувають у групі ризику щодо скоєння суїциду або інших серйозних виникнень, тому потребують ретельного нагляду та постійної психіатричної допомоги під час лікування антидепресантами з метою належного виявлення та лікування симптомів депресії. Пацієнти, в анамнезі у яких є суїцидальна поведінка або думки, або які проявляють значний суїцидальний намір, мають підвищений ризик самовбивств або спроб суїциду, тому вони повинні перебувати під ретельним наглядом під час лікування. Адеметіонін впливає на імунотельний аналіз гемостазу, результати якого можуть помилково вказувати на підвищений рівень гемостазу у плазмі крові у пацієнтів, які приймають адеметіонін. У зв'язку з цим таким пацієнтам рекомендується застосовувати альтернативні методи визначення рівня гемостазу у плазмі крові. Рівновагу недостатність. Існують обмежені клінічні дані щодо застосування адеметіоніну пацієнтам з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам адеметіонін слід застосовувати з обережністю. Печінкова недостатність. Фармакокінетичні характеристики не відрізняються у хворих доброю печінкою та пацієнтів із хронічним захворюванням печінки. Пацієнти літнього віку. Не виявлено відмінностей у реакції на лікування між пацієнтами літнього віку та молодшими пацієнтами. Застосування у період вагітності або годування груддю. В ході клінічних досліджень у жінках, яких лікували адеметіоніном у III триместрі вагітності, не спостерігалося будь-яких побічних реакцій. Адеметіонін слід застосовувати лише у разі надзвичайної потреби у перших двох триместрах вагітності, у період годування груддю можна застосовувати тільки тоді, коли потенційна користь від його застосування переважає потенційний ризик для немовляти. **Спосіб застосування та дози.** Лікування може розпочинатися з парентерального введення препарату у формі таблеток, або одразу з застосування таблеток. Дозування дозу таблеток можна розподілити на 2-3 прийоми. Початкова терапія. Пероральна (всередину) рекомендаційна доза становить 10-25 мг/кг маси тіла на добу. Звичайна початкова доза становить 800 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1600 мг. Внутрішньочеревна або внутрішньочеревна доза становить 5-12 мг/кг маси тіла на добу протягом двох тижнів. Звичайна початкова доза становить 500 мг/добу, загальна добова доза не має перевищувати 1000 мг. Підтримувальна терапія. Застосовувати перорально 800-1600 мг/добу. Індивідуальна початкова і підтримувальна дозу повинна визначатися лікарем в залежності від маси тіла і тяжкості захворювання, а також з урахуванням наявних та об'єму дозувань препарату. Тривалість терапії залежить від тяжкості та перебігу захворювання та визначається лікарем індивідуально. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи. Таблетки покрить спеціальною оболонкою, яка розчиняється тільки в кишечнику, завдяки чому адеметіонін вивільняється у дванадцятипалій кишці. Для кращого всмоктування і повного терапевтичного ефекту, таблетки слід застосовувати між прийомами їжі. Таблетку Гептрал® слід вживати з більшою безпечною перед прийомом. Якщо таблетки мають якийсь колір, який відрізняється від того, що вказано на упаковці, через порушення цілісності алюмінієвої оболонки, рекомендується утриматися від їх застосування. Для внутрішньочеревної або внутрішньочеревної застосування ліофілізованого порошку розчинити у спеціальному розчиннику, що додається. Безпечною перед застосуванням. Для внутрішньочеревного введення необхідну дозу адеметіоніну потрібно діяти розвести у 250 мл фізіологічного розчину або 5% розчину декстрози (глюкози) та проводити ін'єкцію повільно упродовж 1-2 годин. Невикористану частину розчину потрібно викинути. Адеметіонін не слід змішувати з лужними розчинами або розчинами, що містять іонів кальцію. Якщо ліофілізований порошок має якийсь колір, крім від білого до жовтуватого (через наявність трішки у флаконі або через вплив підвищеної температури), необхідно утримуватися від його застосування. Дітям. Безпечно та ефективно застосовувати адеметіонін дітям не встановлено. **Побічні реакції.** Найчастіше під час лікування адеметіоніном повідомлялося про головний біль, діарею та нудоту. Часто спостерігалися біль у м'язах, астеногія, тривожність, безсоння, сюртежі. Інші побічні реакції дія у повній інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®. Категорія ВІДБУДУ. За рецептом. Повна інформація представлена в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, таблетки кишечнозорові по 500 мг від 26.01.2021 та в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Гептрал®, порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій по 500 мг від 24.02.2021. **Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розпорядників та фармацевтів, конференцій з медичної тематики.**

Зовнішній вигляд лікарського препарату може відрізнятися від наведеного художнього зображення.  
 \*мається на увазі зникнення рівня білірубіну позитивних печінки та гепатогенної втомі, як одного з симптомів ВГХ, з 7-го дня терапії. \*\*гепатогенна втома як один із симптомів ВГХ та ХЗП. \*\*\*перемога конкурсу професійних фармацевтичних галузі України (Панацея-2024). Режим доступу: <https://panacea.ua/en/ua/panacea> (дата звернення: 28.01.2025). \*\*\*\*мається на увазі, що Гептрал отримав нагороду "Препарат року серед рецептурних препаратів" конкурсу "Панацея" 2024 (https://panacea.ua/news/panacea-2024-post-release (доступ 12.12.2024)).  
 АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартаттрансамінотрансфераза; БГХ — внутрішньочеревної холестази; ХЗП — хронічне запалення печінки

1. Florelli G et al. S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. *Current Therapeutic Research* 1999; 60(6): 335-348.  
 2. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology J*

Gastroenterol 1990; 99:211-215. 3. Nourredin, Mazen & Sander-Struckmeier, Sunje & Mato, José. (2020). Early treatment efficacy of S-adenosylmethionine in patients with intrahepatic cholestasis: A systematic review. *World Journal of Hepatology*, 12, 46-63. 10.4254/wj.v12.i2.46. 4. "Роківана печіноча" и адеметіонін / Н. Б. Губергіна, П. Г. Фоміно, О. А. Голубова, Г. М. Лукашівна, Н. В. Велєва, А. Н. Алібаєва / *Современная гастроэнтерология*. - 2014. - № 4. - С. 106-120. 5. Manzillo, C., Piscino, F., Surrenti, C. et al. Multicentre Double-Blind Placebo-Controlled Study of Intermittent and Oral S-Adenosyl-L-Methionine (SAMe) in Cholestatic Patients with Liver Disease. *Drug Invest J (Suppl 4)*. 90-108 (1992). <https://doi.org/10.1007/BF0328369>. 6. Swain M, Jones D. Fatigue in chronic liver disease: New insights and therapeutic approaches // *Wiley Online Library*. - 2018. <https://doi.org/10.1111/nv.13919>. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Гептрал® (HEPTRAL®).

За додатковою інформацією звертайтеся до ТОВ АББІТТ Україна 01010, м. Київ, вул. Князя Острозького, 32/2, 7-й поверх, UKR232926-3 тел.: +38 044 498 60 80, факс: +38 044 498 60 81

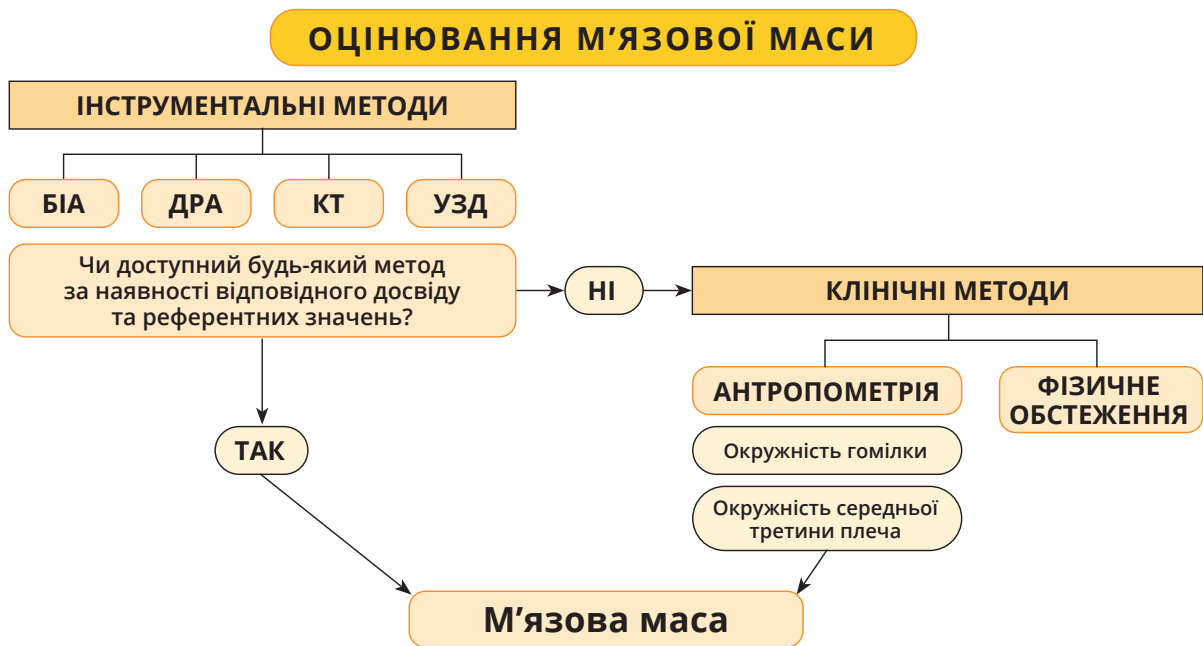


Рис. 3. Діагностичний алгоритм GLIM для мальнуртриції

### ТЕРАПЕВТИЧНА СТРАТЕГІЯ ПРИ САРКОПЕНІЇ: РЕКОМЕНДАЦІЇ ESPEN

#### □ Роль харчування та фізичної активності

На конгресі ESPEN 2025 було представлено сучасні підходи до профілактики й лікування мальнуртриції та саркопенічного ожиріння. Підкреслюється, що терапевтична стратегія в осіб із саркопенією має бути спрямована на покращення складу тіла: зменшення жирової маси при одночасному збереженні/збільшенні м'язової маси, підвищенні м'язової сили та покращенні якості м'язової тканини. Важливу роль у цьому процесі відіграють зменшення жирової інфільтрації м'язів і відновлення мітохондріальної функції.

Основою немедикаментозного лікування є модифікація способу життя, котра включає корекцію харчування та регулярну фізичну активність. У пацієнтів похилого віку рекомендується уникати надмірно жорсткого обмеження калорійності раціону, оскільки це може негативно впливати на масу скелетних м'язів, нутритивний статус і мінеральну щільність кісткової тканини. Орієнтовна енергетична потреба для таких пацієнтів становить 25-30 ккал/кг/добу.

Дієтотерапія передбачає достатнє споживання високоякісного білка. Зазвичай рекомендують 1-1,2 г/кг/добу при первинній саркопенії, близько 1 г/кг ідеальної маси тіла при саркопенічному ожирінні та до 1,0-1,7 г/кг/добу в пацієнтів з МАСХП і саркопенією. Перевагу віддають джерелам білка, що містять лейцин. Якщо адекватне споживання

білка з їжею неможливе, можуть застосовуватися пероральні білкові добавки. Важливим також є своєчасне усунення дефіцитів вітамінів і мінералів, а також потенційне застосування антиоксидантів, довголанцюгових жирних кислот, вітаміну D, креатину й амінокислот з розгалуженим ланцюгом.

Регулярні фізичні навантаження є ще одним ключовим компонентом терапії. Вони сприяють мітохондріальному біогенезу, зменшують хронічне низькоградієнтне запалення та покращують чутливість до інсуліну. Скелетні м'язи при цьому виступають метаболічно активною тканиною, що бере участь у регуляції енергетичного обміну, а в умовах саркопенії можуть також відігравати роль у детоксикації аміаку. Підтримання та відновлення м'язової маси значною мірою залежать від поєднання адекватного білкового забезпечення з регулярною фізичною активністю.

#### □ Фармакотерапія

Попри значний прогрес у вивченні саркопенії, на сьогодні не існує схвалених фармакологічних препаратів, спеціально розроблених для лікування саркопенії при МАСХП. Вивчаються потенційні підходи, серед яких корекція дефіциту вітаміну D, застосування сучасних препаратів проти ожиріння, гормональної терапії, селективних модуляторів андрогенних рецепторів, метформіну, агоністів греліну та препаратів, що впливають на сигнальні шляхи міостатину. Додатковим методом лікування тяжкого ожиріння залишається бариатрична хірургія, однак її вплив на перебіг саркопенії потребує подальшого вивчення.

## ГЕПАТОГЕННА ВТОМА: БИЧ ХВОРИХ ІЗ САРКОПЕНІЄЮ ТА МАСХП

За відсутності ефективної фармакотерапії ключове значення у веденні пацієнтів з МАСХП мають зміни способу життя. Проте їх реалізацію часто ускладнює гепатогенна втома. Однією з особливостей клінічного перебігу МАСХП є те, що захворювання може тривалий час залишатися безсимптомним, а серед небагатьох неспецифічних проявів іноді відзначають патологічну втому, не пов'язану з фізичним навантаженням і таку, яка не зникає після відпочинку. Вона може супроводжуватися загальною слабкістю й абдомінальним дискомфортом, а іноді клінічні прояви стають помітними вже на стадії прогресування хвороби до цирозу або гепатоцелюлярної карциноми.

Порушення функції печінки, зокрема цитоліз і ВПХ, можуть впливати на центральну нервову систему через зниження синтезу нейромедіаторів, як-от серотонін і дофамін, а також через порушення нейротрансмісії в головному мозку, що пов'язують з розвитком патологічної втоми. Водночас формування втоми може бути зумовлене й периферичними механізмами, пов'язаними з порушенням функції скелетних м'язів (рис. 4). До них належать мітохондріальна дисфункція, уповільнене відновлення після м'язового ацидозу, порушення метаболізму лактату та зниження ефективності м'язової роботи.

### □ S-аденозилметіонін для корекції гепатогенної втоми

Одним з метаболічних механізмів, що може бути залучений у формування гепатогенної втоми

при хронічних захворюваннях печінки (ХЗП) та внутрішньопечінковому холестази (ВПХ), є порушення обміну S-аденозилметіоніну (SAMe). Перебіг ХЗП та ВПХ часто супроводжується дефіцитом цієї сполуки, що призводить до порушення низки біохімічних реакцій. SAMe є універсальним донором метильних і сульфатних груп і відіграє центральну роль у клітинному метаболізмі. Він бере участь у реакціях метилювання ДНК, РНК, білків і фосфоліпідів клітинних мембран, а також у синтезі гормонів і нейромедіаторів, зокрема дофаміну, серотоніну та мелатоніну. SAMe залучений у процеси транссульфурування й амінопропілювання, котрі забезпечують синтез глутатіону, таурину та поліамінів.

Зниження рівня SAMe при ХЗП призводить до порушення цих метаболічних шляхів і може супроводжуватися зменшенням синтезу фосфоліпідів клітинних мембран, зниженням антиоксидантного захисту через дефіцит глутатіону, мітохондріальну дисфункцію та накопичення ліпідів у печінці.

У доклінічних і клінічних дослідженнях доведено, що SAMe сприяє відновленню функціональної активності гепатоцитів через вплив на кілька ключових метаболічних механізмів. Зокрема, його дія пов'язана з посиленням синтезу глутатіону й антиоксидантного захисту, участю в синтезі фосфатидилхоліну клітинних мембран і покращенням ліпідного та вуглеводного обміну, що сприяє зменшенню накопичення жиру в печінці. Крім того, SAMe може зменшувати процеси фіброзоутворення, а також чинити проти-запальні, імуномодулювальні та нейропротекторні ефекти, пов'язані з участю в синтезі нейромедіаторів.

Клінічну ефективність адеметіоніну в зменшенні проявів астеничного синдрому в пацієнтів

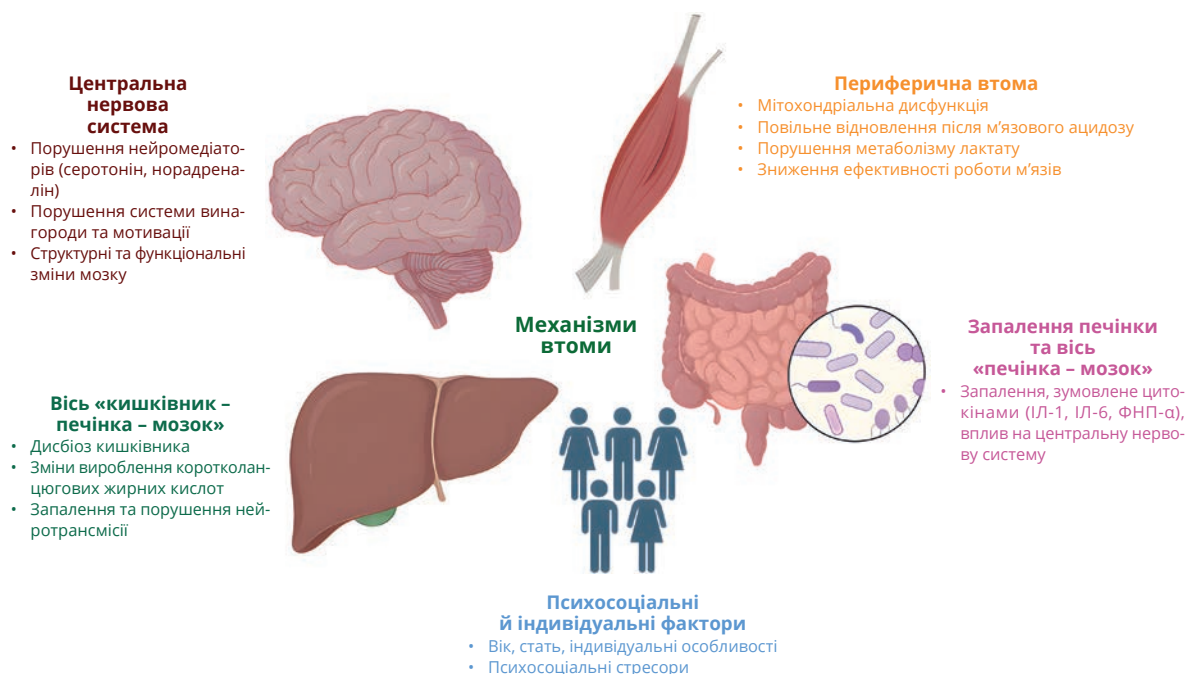


Рис. 4. Основні механізми розвитку гепатогенної втоми

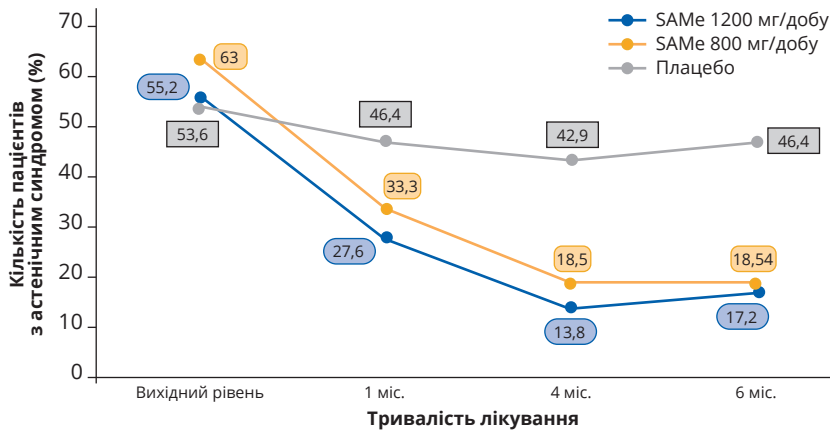


Рис. 5. Динаміка астеничного синдрому у хворих на НАСГ на тлі приймання різних доз Гептрал® і плацебо

з неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ) яскраво продемонстровано в рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні. Пацієнтів з НАСГ (n=84) рандомізували для 4-місячного приймання SAMe у дозах 1200 або 800 мг/добу чи плацебо з подальшим 2-місячним періодом спостереження.

Терапія SAMe супроводжувалася зменшенням активності цитолітичного та холестатичного синдромів. На цьому тлі відзначали й істотне зниження вираженості астеничного синдрому. У групах приймання SAMe частка пацієнтів з астенею поступово зменшувалася протягом лікування та подальшого спостереження, тоді як у групі плацебо істотної динаміки не спостерігали (рис. 5). Найвираженіше зниження астеничних проявів відзначали при застосуванні адеметіоніну в дозі 1200 мг/добу.

Отримані результати свідчать: застосування SAMe може сприяти зменшенню вираженості патологічної втоми в пацієнтів з НАСГ та ВПХ, що має важливе клінічне значення, оскільки астеничний синдром часто ускладнює дотримання рекомендацій щодо фізичної активності та змін способу життя.

Треба зазначити, що ефективність SAMe значною мірою залежить від стабільності та якості активної речовини. Однією з важливих характеристик SAMe-вмісних препаратів є їхній ізомерний склад. SAMe являє собою рацемічну суміш S- та R-ізомерів, але клінічну активність пов'язують саме з S-ізомером, частка якого має переважати в препараті. У разі нестабільності активної форми можливе перетворення S-ізомерів на неактивні R-ізомери з подальшим розпадом молекули та втратою фармакологічної

активності. Саме тому навіть незначну кількість продуктів деградації розглядають як небажану.

Зважаючи на зазначені особливості, значну увагу привертає технологія виробництва SAMe-вмісних препаратів. Зокрема, оригінальний препарат адеметіоніну Гептрал® виробляється за запатентованою технологією у вигляді стабільної солі SAMe, що забезпечує високий вміст активного S-ізомеру – не менш ніж 80-85% в активній речовині на момент виробництва. Важливо, що активна речовина виготовляється відповідно до швейцарських стандартів якості, тоді як виробництво готового лікарського засобу здійснюється на фармацевтичних підприємствах у Франції й Італії.

## ВИСНОВКИ

Саркопенія є поширеним патологічним станом серед хворих на МАСХП, її недооцінювання може суттєво знижувати ефективність лікування. Поєднання з ожирінням формує фенотип саркопенічного ожиріння, що асоціюється з несприятливішим прогнозом і потребує міждисциплінарного підходу до діагностики та терапії. Лікування саркопенії залишається складним завданням, оскільки ефективність дієтотерапії та фізичної активності може варіюватися, а їх реалізація в частини пацієнтів ускладнюється гепатогенною втомою, котра часто супроводжує ХЗП і може посилюватися за наявності ВПХ. В осіб з МАСХП, саркопенічним ожирінням і ВПХ доцільним може бути застосування SAMe (Гептрал®), який впливає на ключові метаболічні процеси в печінці та м'язовій тканині, сприяє зменшенню гепатогенної втоми й потенційно полегшує реалізацію змін способу життя.

### Література

1. Abenavoli L, Statsenko M, Scarlata G.G.M., et al. Sarcopenia and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a narrative review. *Livers*. 2024; 4 (4): 495-506. doi: 10.3390/livers4040005.
2. Altamirano-Barrera A, Barranco-Fragoso B, Méndez-Sánchez N. Management strategies for liver fibrosis. *Annals of Hepatology*. 2017; 16 (1): 48-56.
3. Anstee Q.M., et al. S-adenosylmethionine (SAMe) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *Journal of Hepatology*. 2012; 57: 1097-1106.
4. Baranovsky A.V., et al. Clinical perspectives in gastroenterology and hepatology. 2016; 1: 3-11.
5. Bertolini A. Bile acids and their receptors: modulators and therapeutic targets in liver inflammation. 2024; 44: 547-564.
6. Crisjan D. Sarcopenia in MASLD — Eat to Beat Steatosis, Move to Prove Strength. 2025.
7. Francque S.M., Marchesini G., Kautz A., et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a patient guideline. *JHEP Reports*. 2021 Sep 17; 3 (5): 100322. doi: 10.1016/j.jhep.2021.100322.
8. He N. Relationship between sarcopenia and cardiovascular diseases in the elderly: an overview. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2021.
9. Isley S., Johnson E., Swain M.G., et al. Fatigue in cholestatic liver disease: a review of mechanisms and non-pharmacological management. *Curr. Hepatology Rep*. 2025; 24 (31).
10. Luque-Urbano M.R., Fernández-Ramos D., Lopez-Otsoa F., et al. S-adenosylmethionine deficit disrupts very low-density lipoprotein metabolism promoting liver lipid accumulation in mice. *Journal of Lipid Research*. 2025.
11. Mao H., et al. Hepatoprotective effect of S-adenosylmethionine in the treatment of intrahepatic cholestasis through Jarnesoid X receptor mechanism in rats. *Journal of Biomolecular Research & Therapeutics*. 2019; 8: 176.
12. Mato J.M., Martínez-Chantar M.L., Lu S.C. S-adenosylmethionine metabolism. *Annals of Hepatology*. 2013; 12 (2): 183-189.
13. Mirzai S. Sarcopenic obesity and cardiovascular disease: an overlooked but high-risk syndrome. *Current Obesity Reports*. 2024.
14. Swain M.G. Fatigue in chronic liver disease: new insights and therapeutic approaches. *Liver International*. 2018.
15. Dayal U. MAFLD: exploring the systemic effects beyond liver. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*. 2025.
16. Xing Z., Tu B.P. Mechanisms and rationale of SAMe homeostasis. *Trends in Biochemical Sciences*. 2025.
17. Li Z. Methionine metabolism in chronic liver diseases: an update on molecular mechanism and therapeutic implication. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2020.
18. Анохіна Г.А., Харченко В.В., Динчик О.Б. Роль запалення та метаболічних порушень у прогресуванні хронічних захворювань печінки: профілактика та лікування. *Здоров'я України*. 2018; 15-16: 60-62.
19. Пубердирі Н.Б. «Річкова циточка» адеметіонін. Сучасні аспекти терапії. 2014; 4: 106-120.
20. Поєвський О.О. Статус сучасної немедикаментозної лікування метаболічно-асоційованого стеатотичної хвороби печінки: дієта та фізична активність. *Освітньо-практичний журнал Gastro Practice*. 2024; 4: 18-23.

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

## ЧАСТИНА 2

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Королюк

### Вплив хірургічного лікування на патологію кісток, пов'язану з ПГПТ

Єдиним радикальним методом лікування ПГПТ є хірургічне видалення уражених ПЩЗ. Серед інших критеріїв (табл. 2) тяжкі ураження кісток з патологічними переломами, остеопорозом і рівнем кальцію в сироватці крові  $>0,25$  ммоль/л (1 мг/дл) вище верхньої межі норми є вагомим показанням до операції. Основними цілями паратиреоїдектомії є відновлення нормального рівня кальцію, усунення симптомів гіперкальціємії, зниження ризику переломів і ниркових ускладнень. За умови проведення досвідченим хірургом операція є успішною в понад 95% випадків із частотою ускладнень  $<1\%$ ; інтраопераційний моніторинг ПТГ може бути корисним для оцінювання успішності резекції.

Відразу після операції спостерігається нормалізація рівнів ПТГ і кальцію; протягом кількох місяців знижується активність ремоделювання кісток і відзначається стійке покращення симптомів. У ретроспективному дослідженні оцінювали МЩКТ та ризик переломів після операції; незалежно від статі спостерігалось значне, хоча й тимчасове підвищення МЩКТ стегнової кістки протягом 2 років, однак через 5 років показники знижувалися нижче початкового рівня; втім, підвищення МЩКТ хребців було значним і стійким протягом 8 років. Інше дослідження показало виражене тривале покращення ремоделювання та структури губчастих кісток через 3 роки після операції. Кращий ефект у поперековому відділі хребта порівняно зі стегном пояснюється тим, що губчастим кісткам притаманне активніше ремоделювання, а отже, кращі умови для більшої та швидшої мінералізації після успішної операції. Результати досліджень щодо змін показника TBS суперечливі: одні демонструють покращення, інші не виявляють змін, що може пояснюватися різницею в складі досліджуваних груп, тяжкістю хвороби чи розміром вибірки.

Покращення МЩКТ після паратиреоїдектомії супроводжується істотним зниженням ризику переломів. У великому ретроспективному дослідженні з медіаною спостереження 6,5 років встановлено, що паратиреоїдектомія незалежно асоціюється з меншою частотою переломів (коефіцієнт ризику 0,68). Серед 1569 пацієнтів з ПГПТ операція зменшила 10-річний ризик перелому стегна на 8%, перелому руки – на 3% за відсутності впливу на переломи хребців, таза й інших ділянок нижніх кінцівок. Ризик переломів не асоціювався з рівнями кальцію та ПТГ. В іншому великому когортному дослідженні за участю понад 210 000 пацієнтів віком  $>65$  років, серед яких 30% виконано паратиреоїдектомію протягом року після встановлення діагнозу, було виявлено, що операція асоціювалася з нижчим ризиком перелому стегна (коефіцієнт ризику 0,76) та будь-якого перелому (коефіцієнт ризику 0,78) порівняно з консервативним лікуванням. Абсолютне зниження ризику було значущим через 1, 2, 5 і 10 років після операції та зберігалось навіть після врахування таких чинників, як лікування остеопорозу, приймання цинакальцету чи стероїдів.

Відповідно, паратиреоїдектомія має клінічно значущий позитивний вплив на зниження ризику переломів у пацієнтів з ПГПТ.

### ● Фіброзно-кістозний остеїт

Ретроспективне дослідження, що включало 51 пацієнта з ПГПТ та фіброзно-кістозним остеїтом після паратиреоїдектомії, виявило ранню ремінералізацію та приріст маси губчастих кісток, але не компактних кісток. Через 3 місяці після операції ділянки кістозних уражень, бурих пухлин і переломів були надмірно щільними. Маркери кісткового обміну показали швидке зниження рівня  $\beta$ -Cross Lap у сечі (CTX – С-кінцеві телопептиди колагену 1-го типу, що утворюються при розщепленні кісткової матриці остеокластами)

в перший тиждень після операції та раннє підвищення ЛФ і остеокальцину, які зменшувалися через 6-9 місяців після втручання. В описі клінічного випадку видалення аденоми ПЩЗ сприяло нормалізації біохімічних показників, збільшенню МЩКТ та зникненню бурих пухлин. Описано також спонтанну регресію орбітальної пухлини через 2 роки після паратиреоїдектомії. У ретроспективному дослідженні спостерігалися нормалізація рівнів ПТГ і кальцію, а також цілковите зникнення бурих пухлин у середньому через 12 місяців (діапазон – 2-24 місяці) після операції.

### ● Нормокальціємічний ПГПТ

За відсутності гіперкальціємії лікування залежить від ураження органів-мішеней. Пацієнти без значних кісткових чи ниркових змін мають перебувати під спостереженням. Успішна паратиреоїдектомія нормалізує рівень ПТГ; у пацієнтів з остеопорозом через 1 рік після операції підвищувалася МЩКТ хребців і стегнової кістки. За браком доказів сучасні настанови не рекомендують рутинну операцію при нкПГПТ.

### ● Безсимптомний ПГПТ

Тривалі спостереження показали, що після паратиреоїдектомії біохімічні показники (рівні ПТГ і кальцію в сироватці крові, кальцію в сечі) залишалися нормальними, а МЩКТ зростала й утримувалася вище початкових рівнів протягом 15 років незалежно від часу проведення паратиреоїдектомії. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) підтвердили значуще підвищення МЩКТ у поперековому відділі хребта та шийці стегнової кістки після операції порівняно зі спостережною тактикою. Систематичний огляд і метааналіз показали високоякісні докази біохімічного вилікування 96,1% пацієнтів з бсПГПТ після паратиреоїдектомії, а також значуще підвищення МЩКТ поперекових хребців і стегнової кістки. Водночас дані щодо ризику переломів і якості життя після операції залишаються невизначеними або низької якості. Інший систематичний огляд 8 РКД (447 дорослих з ПГПТ, переважно без симптомів) показав, що паратиреоїдектомія, ймовірно, значно підвищує відсоток вилікування порівняно зі спостереженням, але її вплив на серйозні побічні події мінімальний або відсутній, вплив на МЩКТ невизначений. У проспективній когорті 177 жінок з ПГПТ паратиреоїдектомія сприяла значному підвищенню МЩКТ у всіх ділянках скелета через 1 рік після операції. Приріст МЩКТ відзначався незалежно від початкової остеопенії чи остеопорозу, але в жінок з найбільшим приростом МЩКТ передопераційні рівні СТХ та N-кінцевого пропептиду проколагену 1-го типу (P1NP) були вищими.

У скандинавському проспективному РКД порівнювали впливи паратиреоїдектомії та спостереження в пацієнтів з бсПГПТ. Через 5 років у групі

оперативного втручання відзначено приріст МЩКТ у всіх ділянках ( $p < 0,05$  у поперековому відділі хребта), за винятком дистальної третини променевої кістки, а також зменшення рівнів P1NP ( $p > 0,05$ ) та СТХ ( $p < 0,05$ ). У групі спостереження МЩКТ знизилася в усіх ділянках, за винятком поперекового відділу хребта, що, на думку авторів, може бути зумовлено високою поширеністю прогресивного остеоартрозу хребта в досліджуваній групі. Десятирічне спостереження підтвердило позитивний вплив операції на МЩКТ поперекових хребців; у групі спостереження МЩКТ зменшилося в усіх ділянках. Дані щодо переломів були нульові; смертність і ризику серцево-судинних і ниркових ускладнень у групі спостереження не зростили. Отже, спостереження може бути безпечним варіантом для цієї категорії пацієнтів.

Метааналіз 5 РКД і 30 когортних досліджень (понад 238 000 пацієнтів, серед яких 73 778 – після паратиреоїдектомії) показав, що оперативне втручання знижує ризик переломів (особливо стегна) порівняно зі спостереженням, хоча приріст МЩКТ не був відповідним, що свідчить про інші механізми впливу. Автори відзначили проблеми достовірності через включення різних типів досліджень. Інший метааналіз порівнював впливи операції та медикаментозного лікування в пацієнтів з бсПГПТ: після операції рівні кальцію й ПТГ значно знизилися, тоді як у групі фармакотерапії рівні кальцію повернулися до початкових показників (імовірно, через низьку прихильність). У пацієнтів на фармакотерапії показники МЩКТ поперекових хребців, стегнової кістки та кульшового суглоба були нижчими, ніж у прооперованих. Протягом близько 3,5 років спостереження різниці в частоті переломів між групами не було.

Є також дані про значне зростання показника TBS у пацієнтів з бсПГПТ через 24 місяці після паратиреоїдектомії, тоді як за консервативного ведення TBS мав тенденцію до зниження. Зменшення TBS корелювало з ризиком хребцевих переломів незалежно від МЩКТ.

Тож у пацієнтів з бсПГПТ паратиреоїдектомія забезпечує достовірне біохімічне вилікування та приріст МЩКТ в ділянках поперекового відділу хребта й шийці стегнової кістки. Дані щодо зниження ризику переломів залишаються суперечливими.

### ● ПГПТ, пов'язаний з MEN1

Хірургічне втручання є методом вибору для пацієнтів з гіперкальціємією, спричиненою генетичним ПГПТ. Однак асинхронне ураження кількох залоз, що асоціюється з високими показниками рецидивної гіперкальціємії (20-60% у пацієнтів з MEN1 проти 4% за спорадичного ПГПТ), ускладнює втручання. Щодо післяопераційного стану кісток, є дані про середнє покращення МЩКТ шийки стегна на 5%, поперекового відділу хребта на 3% після операції. Інше

повідомлення підтверджує статистично незначущий приріст кісткової маси після паратиреоїдектомії в усіх досліджуваних ділянках.

### ● Синдром голодних кісток

Синдром голодних кісток є рідкісним, але серйозним ускладненням після успішної паратиреоїдектомії в пацієнтів з тяжким ураженням кісток. Характеризується швидкою, глибокою та тривалою гіпокальціємією, гіпофосфатемією, гіпомагніємією після операції внаслідок різкого зниження резорбції й посилення мінералізації кісток. Може потребувати внутрішньовенного введення кальцію. Лікування включає кальцій, вітамін D та магній, але універсальної стратегії немає. Дефіцит вітаміну D вважався фактором ризику, але передопераційна його корекція не запобігала ускладненню. До факторів ризику відносять: високі рівні ЛФ, ПТГ, кальцію, сечовини; старший вік; наявність бурих пухлин чи фіброзно-кістозного остейту; великі або атипові пухлини; тривала операція. Деякі дані свідчать про можливий захисний ефект передопераційного призначення бісфосфонатів, але через ризик посилення гіпокальціємії та відсутність РКД їх профілактичне застосування не схвалене.

### Вплив фармакотерапії на асоційоване з ПГПТ ураження кісток

Через відсутність фармакотерапії, що забезпечує вилікування, нехірургічне лікування застосовується за наявності симптомів у пацієнтів, яким не показана операція, при складнощах локалізації збільшених ПЩЗ або в разі відмови від операції. Крім того, фармакотерапію можна розглядати за бсПГПТ. Вплив фармакотерапії на кістковий метаболізм узагальнено в таблиці 3.

**ТАБЛИЦЯ 3. Вплив фармакологічних засобів на кістковий метаболізм у разі ПГПТ**

Лікарський засіб	Кальцій сироватки крові	ПТГ	Маркери ремоделювання кістки	МЩКТ
Бісфосфонати (алендронат)	=	=	↓	↑
Деносумаб	=, ↓	=, ↑	↓	↑
Цинакальцет	↓↓	↓	↑, ↓	=
Естроген	↓	=	↓	=, ↑
Ралоксифен	↓, =	=	↓	↑
Цинакальцет + алендронат	↓↓	↓	×	↑
Цинакальцет + деносумаб	↓↓	↓	↓	↑
Кальцій	=	↓	×	↑*
Аналоги вітаміну D	=	=, ↓	×	×

Примітки. \* У безсимптомних хворих на ПГПТ з дієтою з низьким вмістом кальцію. ↓ – зменшення; ↑ – збільшення; ↓↓ – значне зниження; = – незначна зміна; × – немає даних.

Незалежно від вибору препарату слід дотримуватися загальних заходів: адекватна гідратація,

щоб запобігти загостренню гіперкальціємії; уникнення тіазидних діуретиків (підвищують реабсорбцію кальцію в нирках) і препаратів літію (підвищують ПТГ); достатній рівень кальцію в раціоні, корекція дефіциту вітаміну D (цільовий рівень 25(OH)D >20-30 нг/мл).

Серед лікарських засобів найвивченішими є пероральні бісфосфонати, зокрема алендронат. Вони знижують маркери кісткового ремоделювання й підвищують МЩКТ у ділянках стегнової кістки, кульшового суглоба та хребців, хоча рівні кальцію та ПТГ залишаються незмінними; даних щодо зниження ризику переломів немає. Для внутрішньовенних бісфосфонатів доказів ефективності при ПГПТ поки що немає. Деносумаб показав позитивний вплив на МЩКТ у шийці стегна, кульшовому суглобі та поперековому відділі хребта, а також на показник TBS. Цинакальцет ефективно знижує рівні кальцію та ПТГ, але не впливає на МЩКТ. Гормональна терапія та селективні модулятори естрогенових рецепторів здатні підвищувати МЩКТ і зменшувати маркери ремоделювання кісток, але їхній вплив на кальцій і ПТГ мінімальний.

Нижче обговорюватимуться відповідні дані щодо впливу фармакотерапії на ураження кісток унаслідок ПГПТ.

### ● Бісфосфонати

Бісфосфонати – аналоги пірофосфатів, потужні інгібітори резорбції кістки, що інактивують остеокласти через блокаду ферменту фанезилдифосфатсинтази в холестериновому шляху, пригнічуючи ізопренілювання. Антирезорбтивна активність обґрунтовує їх використання при ПГПТ.

Найдослідженішим є алендронат. У 12 дослідженнях тривалістю до 2 років показано зниження кальцію та ПТГ у перші 6 місяців з подальшим поверненням до початкових рівнів; стабільне зниження біохімічних маркерів кісткового обміну; приріст МЩКТ переважно в губчастих кістках (поперековий відділ хребта, стегнова кістка) з мінімальним або відсутнім ефектом у дистальному відділі променевої кістки з переважно кортикальною структурою. Позитивний вплив алендронату на кістковий метаболізм підтверджено при всіх клінічних варіантах ПГПТ (класичному, легкому, нкПГПТ та бсПГПТ). Це робить його корисною альтернативою паратиреоїдектомії для пацієнтів з остеопорозом.

Застосування ризедронату продемонструвало значне гостре зниження кальцію в сироватці крові за відсутності впливу на МЩКТ та мінералізацію кістки.

Цікаво, що збільшення МЩКТ не супроводжувалося зниженням ризику переломів. Ретроспективний аналіз ефективності хірургічного лікування або застосування бісфосфонатів (алендронат у 92% випадків) порівняно зі спостереженням у 6272 пацієнтів з ПГПТ виявив, що підвищення МЩКТ внаслідок лікування

бісфосфонатом не демонструвало переваг щодо ризику переломів. Ба більше, ризик переломів навіть збільшувався в тих, хто приймав бісфосфонати. Проте такі результати можуть бути зумовлені старшим віком і нижчою початковою МЩКТ у пацієнтів, які отримували бісфосфонати, порівняно з пацієнтами, які не лікувалися (середній вік – 71 проти 65 років; медіана МЩКТ – 0,56 проти 0,66 відповідно); крім того, не було даних щодо початкової поширеності переломів. У нещодавньому систематичному огляді та метааналізі також не спостерігалось значущого впливу бісфосфонатів на ризик переломів.

● **Деносумаб**

Деносумаб – моноклональне антитіло людини, націлене на RANKL. Його застосування не лімітує швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), що важливо для літніх людей і пацієнтів з тяжким ураженням нирок. Деносумаб є безпечним і ефективним варіантом лікування для жінок після менопаузи з ПГПТ та легкою-помірною хронічною хворобою нирок (ХХН). Після 24 місяців лікування спостерігалось значне підвищення МЩКТ; крім того, в підгрупі з ХХН зафіксовано значне зниження рівня кальцію порівняно з підгрупою без ХХН. Ризик гіпокальціємії, особливо тяжкої, вищий на пізніх стадіях ХХН (3b-5) і в осіб з нижчими початковими рівнями кальцію.

Через 24 місяці лікування деносумабом жінок з остеопорозом унаслідок ПГПТ спостерігалось значуще підвищення МЩКТ у стегновій кістці, кульшовому суглобі та хребцях порівняно з початковими показниками, а також порівняно з пацієнтами з первинним остеопорозом за відсутності змін у сироваткових рівнях ПТГ, кальцію й ЛФ. У нещодавньому РКД лікування деносумабом достовірно підвищило МЩКТ у хребцях і кульшовому суглобі та знизило біохімічні маркери ремоделювання; в поєднанні із цинакальцетом деносумаб покращив біохімічні показники в пацієнтів з ПГПТ.

Впливи деносумабу й алендронату на кістковий метаболізм у пацієнтів з ПГПТ порівнювали в метааналізі. Деносумаб забезпечував швидке, але короткочасне зниження кальцію в сироватці крові; алендронат мав триваліший ефект (до 12 місяців), який зникав через 24 місяці. Обидва препарати не мали стійкого впливу на рівень ПТГ. Лікування деносумабом упродовж 12 місяців достовірно підвищувало МЩКТ у поперековому відділі хребта та шийці стегнової кістки. У ретроспективному дослідженні деносумаб 1 раз на 8 місяців виявився не менш ефективним за успішну паратиреоїдектомію щодо покращення МЩКТ та перевершував операцію щодо впливу на TBS хребта. Хоча впливу на рівні кальцію не продемонстровано, деносумаб може бути успішним містком до паратиреоїдектомії, забезпечуючи швидкий контроль

гіперкальціємії в тяжких випадках. Водночас його слід застосовувати з обережністю через ризик гіпокальціємії, особливо за наявності таких чинників ризику, як ниркова недостатність, тривалий гіперпаратиреоз, рак ПЩЗ та дефіцит вітаміну D. Описано випадок вираженої гіпофосфатемії в пацієнта з нкПГПТ, що підкреслює необхідність адекватної корекції кальцію та вітаміну D.

● **Кальциміметики**

Цинакальцет – перший препарат цієї групи, підвищує чутливість CaSR до циркулювального кальцію в клітинах ПЩЗ, знижуючи секрецію ПТГ і рівень кальцію. Спершу схвалений для лікування ВГПТ, згодом він став альтернативою паратиреоїдектомії при ПГПТ. Показання до його застосування при гіперпаратиреозі узагальнено в таблиці 4.

**ТАБЛИЦЯ 4. Терапевтичні показання до застосування цинакальцету в пацієнтів з гіперпаратиреозом**

ПГПТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Протипоказання чи небажаний пацієнт для паратиреоїдектомії, незважаючи на відповідність критеріям</li> <li>• Постійний або повторюваний ПГПТ після паратиреоїдектомії</li> <li>• Гіперкальціємія при карциномі ПЩЗ</li> <li>• Множинна гіперплазія або ПГПТ за синдрому MEN1</li> </ul>
ВГПТ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кінцева стадія ниркової недостатності або терапія діалізом</li> <li>• ВГПТ після трансплантації нирок</li> </ul>

Великі дослідження підтвердили ефективність цинакальцету в нормалізації кальцію та зниженні ПТГ у пацієнтів з ПГПТ. У метааналізах показано: препарат добре переноситься, знижує та нормалізує рівні кальцію майже в 90% випадків, що супроводжується значним підвищенням фосфату. Попри зниження ПТГ, лише в 10% пацієнтів спостерігається його нормалізація. У багатоцентровому проспективному дослідженні PRIMARA (303 пацієнти з ПГПТ) 60% досягли зниження кальцію  $\geq 1$  мг/дл ( $\geq 0,25$  ммоль/л) після 1 року лікування в дозі 30 мг/добу (медіана); основними побічними ефектами були легкі шлунково-кишкові симптоми. Цинакальцет ефективний за різних форм ПГПТ незалежно від ступеня тяжкості. У низьких дозах (30 мг/добу) лікування добре переноситься та може бути містком до операції в разі тяжкої гіперкальціємії й ураження кісток, у групах ризику виникнення післяопераційного синдрому голодних кісток. Додатково він впливає на рівні фосфору та кальцію в сечі, але на сьогодні немає доказів його позитивного впливу на покращення МЩКТ. Тому при вираженій кістковій патології доцільно поєднувати цинакальцет з антирезорбтивними засобами.

За даними досліджень, цинакальцет зменшує об'єм ПЩЗ при ВГПТ завдяки апоптозу паратиреоїдних клітин. У пацієнтів з ПГПТ 6-місячне лікування цинакальцетом зменшувало розмір аденом на ~29%, описано навіть випадки спонтанної ремісії.

У разі ПГПТ, асоційованого з MEN1, частіше спостерігаються післяопераційні рецидиви й ускладнення; тому цинакальцет ефективний за персистенції ПГПТ та за наявності протипоказань до операції. У РКД за участю 15 пацієнтів з гіперпаратиреозом унаслідок MEN1 цинакальцет нормалізував сироваткові рівні кальцію, підвищував рівні фосфату та знижував ПТГ після 3 місяців терапії; в половини пацієнтів рівень ПТГ нормалізувався. Даних щодо здатності цинакальцету змінювати розміри ПЩЗ або впливати на МЩКТ немає.

### ● Гормональна замісна терапія

Оскільки ПГПТ найчастіше трапляється в жінок після менопаузи, як фармакотерапію розглядали естрогени. Короткочасне застосування етинілестрадіолу чи норетистерону в пацієнок з легким ПГПТ сприяло зниженню рівнів кальцію в сироватці крові та сечі, а також маркерів резорбції кісток, але не впливало на рівні ПТГ. У 2-річному РКД за участю 42 жінок кон'юговані естрогени з медроксипрогестероном зменшували маркери кісткового метаболізму й рівні кальцію в сечі та значно підвищували МЩКТ в усіх ділянках. Побічні ефекти були легкими (масталгія, кровотечі). У 4-річному продовженні (23 пацієнтки з початкової когорти) відзначено невелике зниження кальцію в сироватці крові, зменшення маркерів ремоделювання кістки та приріст МЩКТ порівняно з плацебо (7,4 та 7,5% у шийці стегна й поперековому відділі хребта, 7% на передпліччі, 4,6% загалом у тілі). Початкове зниження рівня кальцію в сечі не зберігалось протягом 4 років.

### ● Ралоксифен

Ралоксифен – селективний модулятор естрогенових рецепторів (SERM), що діє як агоніст естрогенів у метаболізмі кісток і ліпідів та як антагоніст у молочній залозі й матці. Це єдиний SERM, досліджений у разі ПГПТ. У 3 жінок у постменопаузі з легким безсимптомним ПГПТ терапія ралоксифеном у добових дозах 60 або 120 мг протягом 1 року сприяла підвищенню МЩКТ (поперековий відділ хребта +3,4%, шийка стегна +2,5%), істотному зниженню сироваткових рівнів кальцію та фосфату й рівнів дезоксипроліну та кальцію в сечі; але наприкінці дослідження рівні іонізованого кальцію й ПТГ повернулися до початкових значень. У більшому РКД (n=18) також відзначено зниження кальцію та NTX у сироватці крові, проте інші показники (ПТГ, фосфат, кальцитріол, ЛФ) не змінювалися; ефекти зникали після скасування препарату. Після скасування ралоксифену зміни кальцію та кісткових маркерів повертаються до попередніх значень. Порівняно з алендронатом ралоксифен слабше знижував кальцій, але обидва препарати однаково підвищували МЩКТ у поперековому відділі хребта після 12 місяців лікування.

### ● Кальцій і вітамін D

Вищий рівень кальцію в раціоні пригнічує секрецію ПТГ, проліферацію клітин ПЩЗ та знижує ризик ПГПТ, що доведено в масштабному проспективному дослідженні тривалістю 22 роки. Обережна суплементация кальцію в пацієнтів з бсПГПТ і низьким споживанням кальцію зменшує ПТГ і покращує стан шийки стегна за даними DXA без істотного підвищення рівнів кальцію в крові та сечі. Проте через ризик гіперкальціємії/гіперкальціурії слід дотримуватися рекомендованих настановами норм і проводити ретельний моніторинг під час суплементации.

Поширеність недостатності вітаміну D у пацієнтів з ПГПТ вища, ніж у загальній популяції; крім того, зазвичай знижується загальний рівень 25(OH)D, тоді як рівень вільного 25(OH)D може бути подібним або навіть вищим, аніж у здорових людей. Дефіцит вітаміну D підвищує ризик гіпокальціємії/гіпоПТ після операції, потреби в кальцієвій підтримці та тривалій госпіталізації. Крім того, дефіцит вітаміну D асоціюється з більшою масою ПЩЗ, вищими рівнями ПТГ, кальцію й ЛФ, зниженням МЩКТ та гіршою геометрією кульшового суглоба в жінок після менопаузи. Водночас дані щодо зв'язку рівня вітаміну D з нефролітіазом, остеопорозом чи мікроархітектурою кістки суперечливі.

Клінічні дослідження та метааналізи дають неоднозначні результати щодо впливу суплементации вітаміну D: у пацієнтів з легким ПГПТ застосування добавок вітаміну D в осіб з його дефіцитом не забезпечувало значущих змін ПТГ, кальцію й фосфату в сироватці крові та рівнів кальціурії. Інший метааналіз указує на значуще зниження рівнів ПТГ й ЛФ без гіперкальціємії та гіперкальціурії. Отже, суплементация вітаміну D у пацієнтів з ПГПТ та дефіцитом вітаміну D є безпечною, але потребує ретельного моніторингу, із цільовим рівнем 25(OH)D 20-30 нг/мл.

### ● Комбіноване лікування

Результати досліджень щодо застосування бісфосфонатів після паратиреоїдектомії суперечливі. У РКД, що порівнювало застосування золедронової кислоти та плацебо після операції, через 2 роки відзначено вищу МЩКТ у шийці стегнової кістки й поперековому відділі хребта та нижчі маркери ремоделювання кістки в групі, де використовували золедронову кислоту. У великій когорті (n=1737) бісфосфонати підвищували МЩКТ, але зменшували позитивний вплив паратиреоїдектомії на ризик переломів. Інші дослідження не показали додаткової користі від бісфосфонатів після паратиреоїдектомії. Як указувалося вище, передопераційне застосування бісфосфонатів може знижувати ризик синдрому голодних кісток.

Антирезорбтивні препарати + цинакальцет: комбінація алендронату з цинакальцетом у 10 пацієнтів

віком >50 років з явним ПГПТ і зниженням МЩКТ сприяла швидкому зниженню гіперкальціємії та гіперкальціурії, нормалізації сироваткових рівнів кальцію й ПТГ, підвищенню МЩКТ поперекових хребців (+9,6%); монотерапія цинакальцетом не впливала на МЩКТ. У РКД з деносумабом і цинакальцетом обидва препарати значно підвищували МЩКТ поперекових хребців і стегнової кістки; монотерапія деносумабом краще впливала на МЩКТ дистального відділу передпліччя. Було доведено, що деносумаб ефективно знижує ремоделювання кістки, а в поєднанні із цинакальцетом безпечно покращує біохімічний профіль пацієнтів з ПГПТ.

Отже, паратиреоїдектомія залишається найефективнішим варіантом щодо зниження ризику переломів. Бісфосфонати після паратиреоїдектомії покращують МЩКТ, але не знижують ризику переломів. Комбінація бісфосфонатів із цинакальцетом позитивно впливає на МЩКТ та рівень кальцію.

### КАРЦИНОМА ПЩЗ

Менш ніж 1% спорадичних випадків ПГПТ спричинені карциномою ПЩЗ. Карцинома може виникати спорадично або бути проявом генетичних синдромів НРТ-ЈТ, MEN1, MEN2A та сімейного гіперпаратиреозу. Наприклад, близько 15% пацієнтів з НРТ-ЈТ мають рак ПЩЗ. Пацієнти з карциномами зазвичай молодші, ніж з аденомами. Етіологія невідома, однак описані мутації генів HRPT2/CDC73, mTOR, KMT2D. Специфічні фактори ризику спорадичних карцином не визначені, але в анамнезі часто виявляють променеви терапію ділянки шиї, вторинний/третинний гіперпаратиреоз або аденому/гіперплазію ПЩЗ.

Зазвичай карцинома має повільний перебіг і низький ризик віддалених метастазів. Це функціональні пухлини з явним гіперпаратиреозом і гіперкальціємією, що проявляються загальними симптомами, ураженням кісток і нирок, аритміями та когнітивними розладами. Нормальний рівень кальцію в крові не виключає злоякісності. Описано також декілька випадків патологічних переломів як перших проявів хвороби. Рідкісні нефункціональні варіанти діагностуються пізно, після виникнення локальних або віддалених метастазів, оскільки в таких випадках ПТГ і кальцій тривало залишаються в межах норми.

Точний діагноз зазвичай встановлюють після хірургічного видалення пухлини. Підозру на карциному викликають дуже високі рівні ПТГ (>1000 пг/мл) і кальцію (>14 мг/дл), великі ураження ПЩЗ з ознаками «злоякісності» при ультразвуковому дослідженні, осиплість голосу чи дисфагія, тяжкі ураження органів-мішеней. Тонкоголова біопсія не рекомендована через ризик дисемінації.

Золотим стандартом лікування є резекція пухлини en bloc, але часті рецидиви потребують повторних операцій. У дослідженні NEKAR (n=83) рецидиви відзначено в 32 випадках; скелетні ускладнення – у ~23%, ниркові – у ~40%. Прогноз загалом сприятливий, але класичні ад'ювантні методи (променеви терапія, хіміотерапія) малоефективні. При неоперабельних пухлинах ключове значення має контроль гіперкальціємії, яка є основною причиною смертності.

### Ураження кісток за карциноми ПЩЗ

Ураження кісток за карциноми ПЩЗ загалом подібне до інших форм ПГПТ, але більшість пухлин гормонально активні та призводять до тяжкої гіперкальціємії. Гіперкальціємічна криза трапляється частіше, ніж при аденомах, і потребує невідкладної допомоги. На момент установлення діагнозу 80-90% пацієнтів уже мають ураження органів (нирок, кісток). У понад 40% спостерігається фіброзно-кістозний остеїт із субперіостальною резорбцією, ураження черепа на кшталт «сіль/перець» і бурі пухлини, що можуть імітувати метастази. Без лікування патологічні переломи виникають майже в 90% пацієнтів. У великому ретроспективному дослідженні в пацієнтів з карциномою спостерігалися значно вищі рівні кальцію, ПТГ і маркерів ремоделювання кістки, нижчі показники МЩКТ кульшового суглоба та шийки стегнової кістки порівняно з пацієнтами з аденомами або гіперплазією ПЩЗ.

### Вплив хірургічного лікування при карциномі ПЩЗ

Основним методом лікування карциноми ПЩЗ є хірургічний. Золотим стандартом за підозри на злоякісність є радикальна резекція пухлини з широкими краями та видаленням усіх уражених структур. Відсутність точного діагнозу до чи під час операції ускладнює лікування, збільшує ризик рецидиву та потреби повторного втручання. Частим ускладненням після повної резекції пухлини є синдром голодних кісток, тому слід ретельно контролювати рівні кальцію та ПТГ. Успішне видалення пухлини сприяє зменшенню кісткових уражень, нормалізації біохімічних показників, підвищенню МЩКТ у стегнової кістці та поперекових хребцях, регресу рентгенологічних ознак і навіть зникненню бурих пухлин.

### Вплив фармакотерапії при карциномі ПЩЗ

Захворюваність і смертність за карциноми ПЩЗ насамперед зумовлені гіперкальціємією. Пацієнтів з тяжкою гіперкальціємією чи кризою треба стабілізувати перед операцією. При неоперабельних або метастатичних пухлинах потрібна фармакотерапія хронічної гіперкальціємії. Крім гідратації та діуретиків, застосовують бісфосфонати (памідронат, золедронат), кальцитонін, октреотид, кортикостероїди, які дають

тимчасовий ефект. Низка засобів не застосовується через нефротоксичність, зокрема мітраміцин, плікаміцин, нітрат галію. Деносумаб показав стійку ефективність у контролі гіперкальціємії при резистентності чи протипоказаннях до інших препаратів.

### ● Цинакальцет

У багатоцентровому дослідженні за участю 29 неоперабельних пацієнтів з карциномою ПЩЗ поступове підвищення добової дози до 360 мг, яку розділяли на 4 прийоми, забезпечило значне та стійке зниження кальцію в сироватці крові (від  $12,7 \pm 0,8$  до  $9,9 \pm 0,9$  мг/дл) без істотних змін рівнів ПТГ й ЛФ. За неоперабельних, метастатичних чи рецидивних форм черезшкірне введення етанолу в пухлинні ураження сприяло тимчасовому зниженню ПТГ і кальцію в сироватці крові.

### ● Імуноterapia

Імуноterapia – новий метод лікування гіперкальціємії при метастатичній карциномі ПЩЗ, вперше описана в 1999 р. Бардвеллом і Гарві. Використання синтетичних пептидів ПТГ (людських, бичачих) стимулювало утворення антитіл, які блокували дію високих рівнів ПТГ. У пацієнтів з тяжкою гіперкальціємією та резистентністю до стандартної терапії повторне введення синтетичних пептидів ПТГ забезпечувало клінічне й біохімічне покращення: зниження кальцію, нормалізацію ПТГ, регрес бурих пухлин, зменшення метастазів. Іноді після комбінації імуноtherapiї та хірургічного втручання досягали тривалої ремісії.

Останнім часом застосовуються інгібітори імунних контрольних точок. У пацієнтів з метастатичною карциномою ПЩЗ лікування пембролізумабом або ніволумабом сприяло біохімічній відповіді,







зменшенню метастазів і виживанню без прогресування від 1 до 3 років. Наприклад, у жінки 46 років з метастазами через 12 років після первинної резекції карциноми ПЩЗ пембролізумаб нормалізував біохімічні показники; згодом їй було виконано хірургічну резекцію олігометастатичної хвороби черевних лімфатичних вузлів, що забезпечило щонайменше 3 роки без прогресування. У чоловіка 60 років із синдромом Лінча застосування пембролізумабу впродовж 4 місяців через тяжкий імунний коліт сприяло повній біохімічній відповіді та зменшенню легневих метастазів; виживання без прогресування тривало щонайменше 2 роки. У жінки 64 років з рефрактерною гіперкальціємією внаслідок метастатичного ураження мозку та скелета через 6 місяців після першої хірургічної резекції імуноterapia ніволумабом забезпечила зникнення гіперкальціємії з виживанням без прогресування принаймні 1 рік.

## ВИСНОВКИ

- Через високий рівень ПТГ у пацієнтів з ПГПТ посилюється ремоделювання кісток, порушується мінералізація, знижується мінеральна щільність кортикальних і трабекулярних кісток і підвищується ризик переломів.
- Успішна паратиреоїдектомія залишається основним методом лікування ПГПТ, що сприяє відновленню МЩКТ і зниженню ризику переломів; однак антирезорбтивні засоби (бісфосфонати, деносумаб) можуть зменшити резорбцію кісток і відновити МЩКТ.

Основні ефекти доступних на сьогодні методів лікування ПГПТ підсумовуються в таблиці 5.

**ТАБЛИЦЯ 5. Докази щодо терапевтичних ефектів різних методів лікування ПГПТ**

	Кальцій крові 	Площинна МЩКТ 	Об'ємна МЩКТ 	Маркери ремоделювання кістки 	Текстура кістки 	Ризик переломів 
<b>ПГПТ</b>	↑	↓ (компактна кістка)	↓ (губчаста кістка)	↑	↓	↑ (компактна + губчаста кістка)
Паратиреоїдектомія	N	↑ (хребці)	↑ (хребці)	N	?	↓ (компактна + губчаста кістка)
Алендронат	↔	↑ (компактна + губчаста кістка)	↑ (компактна + губчаста кістка)	↓	?	?
Деносумаб	↓ ↔	↑ (компактна + губчаста кістка)	↑ (компактна + губчаста кістка)	↓	↑	?
Цинакальцет	N	↔	?	?	?	?
Ралоксифен	↓	↑ (губчаста кістка)	?	↓	?	?
Цинакальцет + алендронат	↓	↑ (хребці)	?	↓	?	?
Цинакальцет + деносумаб	↓	↑ (хребці, кульшовий суглоб)	↑ (хребці)	↓	?	?

Примітки. ↑ – підвищення; ↓ – зниження; ↔ – відсутність змін; N – нормалізація; ? – відсутні або непереконливі дані.

### 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.



МИ РОБИМО СКЛАДНЕ  
ЗРОЗУМІЛИМ,  
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!

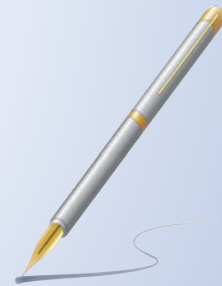
# DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

*Ексклюзивно*

*Професійно*

*Сучасно*



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ  
ВАШИХ ДІЙ  
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: [doctorstar7111@gmail.com](mailto:doctorstar7111@gmail.com)  
<https://doctorstar.com.ua>

# ІННОВАЦІЇ В ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНИХ ВИРАЗОК: СУЧАСНІ БІОМАТЕРІАЛИ, БІОСЕНСОРИ ТА СМАРТ-СИСТЕМИ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Цукровий діабет (ЦД) давно вийшов за межі суто метаболічної проблеми: через значну поширеність з ним регулярно стикаються лікарі різних спеціальностей, а його ускладнення визначають прогноз та якість життя пацієнта.

При неконтрольованому перебігу ЦД порушення мікро- та макроциркуляції, нейропатія, імунна дисрегуляція впливають не лише на внутрішні органи, а й на периферичні тканини, створюючи умови для розвитку діабетичних виразок на нижніх кінцівках (ДВНК).

Саме ДВНК становлять істотну частку тягаря ускладнень: за даними літератури, з ними протягом життя стикається майже 7% хворих на ЦД 1-го та 2-го типів [11]. ДВНК істотно погіршують якість життя й асоціюються із частими та тривалими госпіталізаціями внаслідок інфікування, розвитку гангрени, необхідністю виконання ампутації [6] та збільшенням ризику смерті [8]. На практиці ведення таких пацієнтів залишається складним: рани часто загоюються повільно, рівень глікемії може бути далеким від цільового, а локальне мікросередовище виразки підтримує хронічне запалення й персистенцію інфекції.

Усе це сприяє стрімкій появі інноваційних способів лікування ДВНК. Поряд із класичними принципами активно застосовуються сучасні біоматеріали, біосенсори та смарт-системи, що дають змогу моніторувати стан рани й у перспективі забезпечувати терапію «на вимогу».

## ЦД ТА РАНОВИЙ ПРОЦЕС: ЗНАЧУЩІ ОСОБЛИВОСТІ

Загоєння будь-якої рани у хворих на ЦД має свої особливості. Якщо в типовій ситуації рана проходить послідовні етапи – гемостаз, запалення, проліферацію та ремоделювання (рис. 1), то при ЦД цей сценарій часто збивається вже на ранніх кроках [3]. Найуразливішою ланкою є фаза запалення: вона може затягуватися через персистивну гіперглікемію, оксидативний стрес, порушення мікроциркуляції, нейропатію, недостатній ангіогенез і високий ризик бактерійної контамінації [2, 4].

Порушення детоксикації активних форм кисню та синтезу оксиду азоту спричиняє прогресування нейропатії; ішемія на тлі мікроангіопатії обмежує доставлення кисню й нутрієнтів у ранове ложе. Гіперглікемія та метаболічні зсуви порушують імунну

відповідь: ефективність нейтрофілів/макрофагів знижується, запалення стає більш тривалим і деструктивним (рис. 2). Це створює умови для персистування інфекції та формування біоплівки, що додатково підтримують хронізацію [9].

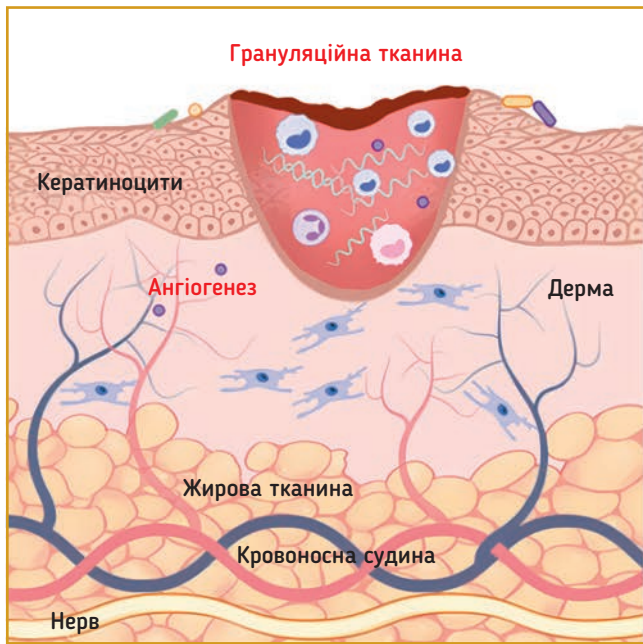
У результаті рана довше залишається в «режимі оборони», підтримуючи надлишкову активність протеаз і медіаторів запалення, що гальмує формування зрілої грануляційної тканини й епітелізацію [9].

Згідно із сучасними поглядами на ведення ДВНК ефективне загоєння потребує не лише нормалізації рівня глікемії та закриття рани, але й забезпечення низки умов у рановому ложі, що можна забезпечити за допомогою сучасних пов'язок. Вони мають підтримувати вологе середовище та контрольовану абсорбцію ексудату, забезпечувати газопроникність і механічний захист, створювати бар'єр для мікроорганізмів, бути нетоксичними для здорових тканин, а також бажано мати протизапальні властивості та бути зручними в застосуванні [3, 4]. Це особливо важливо при веденні ДВНК, оскільки надмірне пересушування, травматичне зняття, мікробний ріст, формування біоплівки легко зводять нанівець прогрес загоєння.

## ПОВ'ЯЗКИ: ВІД «ПРОСТИХ І ПАСИВНИХ» ДО СМАРТ-ТЕХНОЛОГІЙ

Лікування виразок на шкірних покривах, незалежно від епохи й технологій, завжди має два послідовні етапи: очищення рани та її закриття за допомогою пов'язки. Протягом століть погляди на ядро ранової хірургії – первинну хірургічну обробку – залишалися майже незмінними: огляд і знеболення, санація (дебридмент) з видаленням сторонніх тіл і нежиттєздатних тканин, промивання, створення чистого ложа для загоєння, резекція країв, гемостаз і антисептика. Значних змін зазнав останній етап –

Загоєння рани у звичайних умовах



Загоєння рани при ЦД

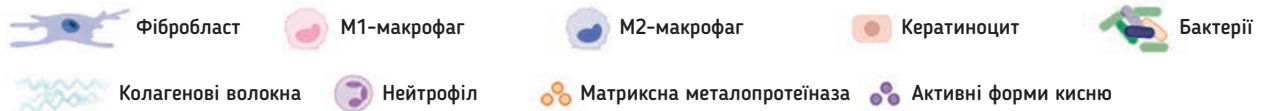
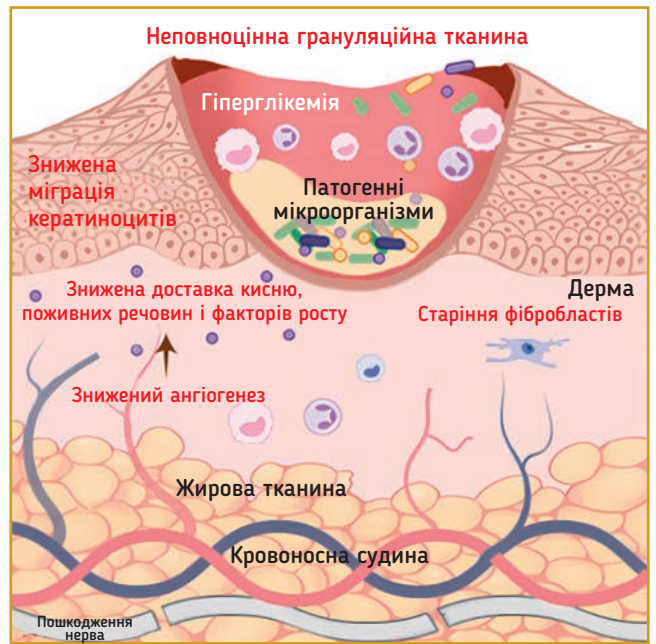


Рис. 1. Особливості загоєння ран у звичайних умовах і на тлі ЦД [4]

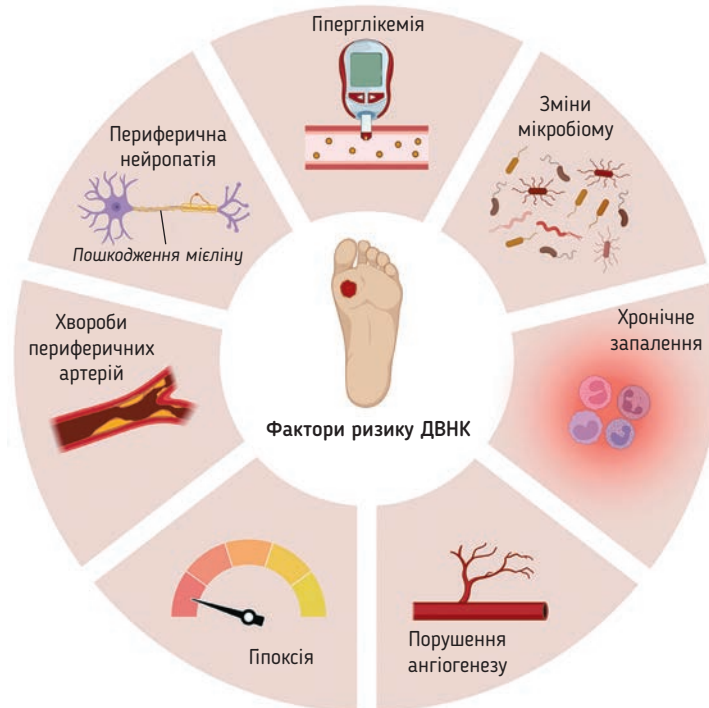


Рис. 2. Фактори ризику ДВНК [3]

накладання пов'язки або дренивання. Фокус змістився від принципу простого закриття рани до керування її локальним середовищем. Тепер пов'язка має особливе «технічне завдання»: контролювати ексудат, підтримувати баланс вологості, добре виконувати бар'єрну функцію та забезпечувати ефективне зниження ризику інфекційних ускладнень [2-4].

Становлення десмургії починалося зі спроб знайти в природному оточенні речовини з антибактерійними, антисептичними та ранозахисними властивостями. Спочатку із цією метою використовували вино й оцет, смоли та мед, мох і павутину, глину та листя рослин, льон і полотно. Усі вони, відповідно до свого часу, вирішували ключову проблему: зменшували

контамінацію та створювали хоча б мінімальний бар'єр між раною й зовнішнім середовищем.

Протягом довгих років ранова медицина використовувала принцип «що сушіше, то краще». Класичні пов'язки, насамперед марлеві, були визнані універсальним інструментом догляду за раною: доступні та прості, вони добре вбирають ексудат, дають змогу проводити часті огляди й заміну. Сухий метод має очевидні практичні переваги: він сприяє зменшенню мацерації, дає змогу пасивно контролювати ексудат і здійснювати механічне очищення під час перев'язки. Але ці самі переваги мають і зворотний бік. Суха марля легко прилипає до ранового ложа, а при знятті може травмувати грануляції й епітелій, провокувати повторну кровоточивість і відкидати загоєння назад. Пересушування змінює локальні репаративні процеси: клітини мігрують гірше, а формування нової епітеліальної тканини сповільнюється. Отже, суха пов'язка добре виконує роль пасивного захисника, проте рідко стає справжнім союзником активної репарації.

Саме така особливість сухих пов'язок зумовила роботу над пов'язками нового покоління. Уже розроблено функціональні пов'язки за концепцією вологого загоєння, при якій акцент зміщується із «закрити» на «керувати мікросередовищем». На практиці це означає використання матеріалів, які підтримують оптимальну вологість, температуру та рН, забезпечують газообмін, знижують бактерійне навантаження, а ще локально доставляють протимікробні чи протизапальні агенти та навіть підлаштовуються під стан рани.

Нині технології крокують далі – створюються «інтелектуальні» пов'язки. Їхня ідея проста: мікросередовище хронічної рани може суттєво змінюватися

в інтервалах між перев'язками, тому контролювання її лише під час огляду дає недостатню, вибіркочку картину. За 1-3 доби, які минають до наступної перев'язки, під пов'язкою можуть коливатися рН та об'єм/склад ексудату, змінюватися активність оксидативного стресу, протеолітична активність і бактерійне навантаження, а також формуватися біоплівки. Ці процеси не завжди помітні при поверхневому огляді, але саме вони визначають, чи рана переходить до грануляції й епітелізації, чи знову триває хронічне запалення та зростають інфекційні ризики. Тому інтелектуальна пов'язка має не тільки реєструвати ключові сигнали (рН, температуру, кількість ексудату, біомаркери запалення/інфекції), але й відповідати на них, наприклад, зміною кольору, сигналізуванням медперсоналу або початком вивільнення відповідних лікарських засобів. У такій концепції пов'язка продовжує обрану лікувальну стратегію між перев'язками, даючи змогу контролювати стан рани не епізодично, а майже безперервно.

## СМАРТ-БИОМАТЕРІАЛИ: АКЦЕНТ НА ГІДРОГЕЛІ

Сучасна концепція вологого загоєння зміщує акцент із «закрити рану» на «керувати умовами»: підтримувати оптимальні вологість, температуру та рН, мінімізувати зовнішню контамінацію й забезпечувати нетравматичну зміну пов'язки. Однак за діабетичних виразок цього часто недостатньо: на тлі хронічного запалення, оксидативного стресу, порушеного ангіогенезу та високого ризику інфекції потрібні матеріали, які не лише підтримують середовище, а й активно модулюють ключові патогенетичні ланки.

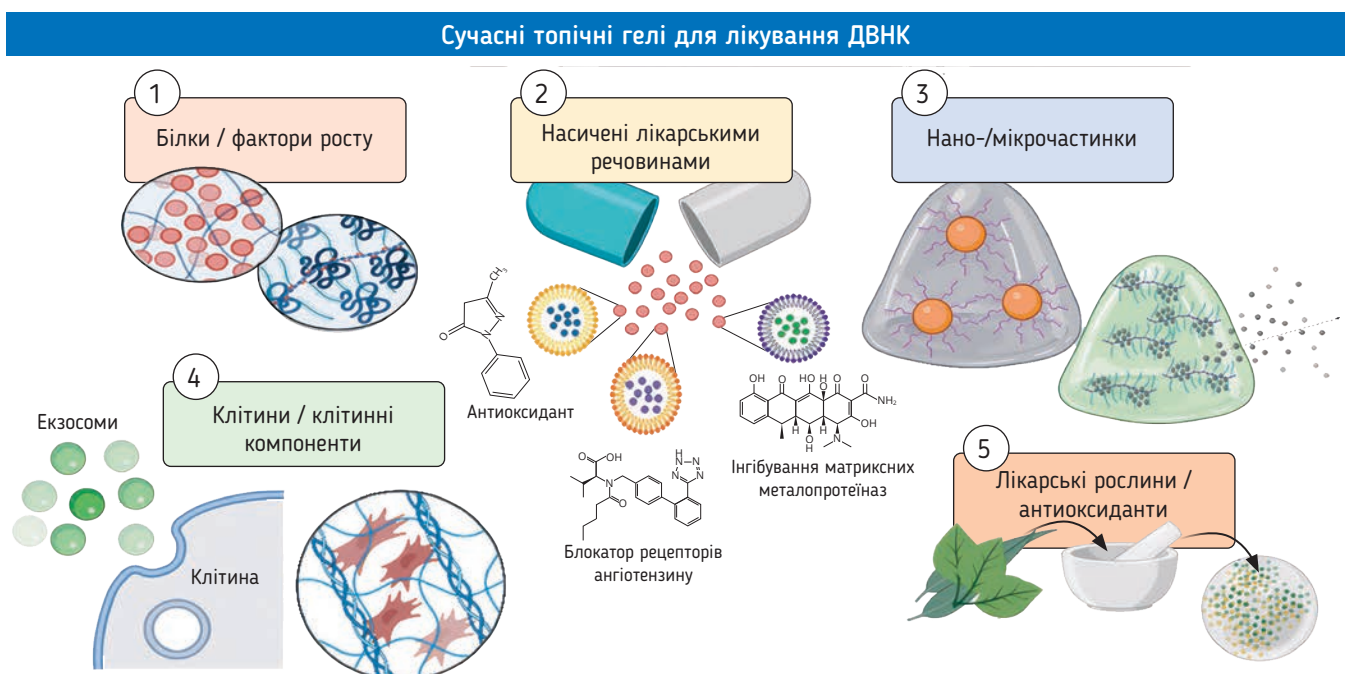


Рис. 3. Сучасні топічні гелі для лікування ДВНК [1]

Тому розробляються інноваційні біоматеріали, що забезпечують протимікробний захист, контролюють запалення та підтримують регенерації. Одним з найперспективніших рішень вважають смарт-біоматеріали, передусім гідрогелі: вони біосумісні, утримують вологу, можуть бути прозорими для візуального контролю та слугують матрицею для локального доставлення активних речовин [1, 5]. Завдяки цьому гідрогель перетворюється з пасивного покриття на терапевтичну платформу. Гідрогелі можуть містити білки / фактори росту, ліки й лікарські рослини, клітини та клітинні компоненти, нанота мікрочастинки (рис. 3).

Гелеві покриття можуть розміщувати на природних або синтетичних матрицях (часто у вигляді композитів), і вибір матриці визначає, наскільки добре система утримує вологу, абсорбує ексудат, забезпечує газообмін, адгезію клітин і механічну стабільність [1, 5]. Природні матриці можуть бути представлені найрізноманітнішими компонентами:

- альгінат добре гелюється й утримує вологе середовище, корисний при ексудативних ранах;
- целюлоза підсилює сорбцію ексудату та стабілізує гель;
- хітозан цінують за біоадгезивність, гемостатичні та власні протимікробні властивості;
- колаген як компонент екстрацелюлярного матриксу покращує прикріплення клітин і підтримує формування грануляційної тканини;
- декстран підвищує гідратацію та зручний для хімічної модифікації;
- фібрин відтворює ранній каркас загоєння та сприяє клітинній міграції;
- желатин додає еластичності та є сприятливим субстратом для клітин;
- гіалуронова кислота підтримує міграцію клітин і модуляцію запалення;
- пектин покращує гелеутворення й бар'єрні властивості [3].

Водночас природні полімери часто мають слабші механічні характеристики, тому їх зшивають або комбінують із синтетичними матрицями. Синтетичні полімери (полі-ε-капролактон, поліетиленгліколь/поліетиленоксид, полімолочна кислота, полівініловий спирт, повідон) дають відтворювану якість і керовану міцність/деградацію:

- полі-ε-капролактон забезпечує каркас і міцність, але потребує підвищення гідрофільності;
- поліетиленгліколь формує гідрофільні гелі з прогнозованою реологією;
- полімолочна кислота зручна для контрольованої деградації та доставлення агентів;
- полівініловий спирт посилює механіку та стабільність гелю;

- повідон покращує змочуваність і адгезію, а також підходить для систем із пролонгованим вивільненням [3].

Активні агенти, які вбудовують у гелеву матрицю, підбирають під ключові вузькі місця діабетичної рани: мікробне навантаження, персистивне запалення, дисбаланс протеаз, оксидативний стрес і дефіцит репаративних сигналів. Для контролю інфекції використовують антибіотики (вони локально знижують бактерійну контамінацію, а матриця забезпечує їх утримання в рані та пролонговане вивільнення) й антисептики / йодовмісні комплекси, що дають ширший протимікробний ефект. Додатково застосовують протимікробні пептиди, які можуть зменшувати ризик персистенції біоплівки. Для корекції мікросередовища використовують антиоксиданти та «поглиначі» активних форм кисню: вони зменшують оксидативний стрес, який гальмує проліферацію клітин і підтримує хронічне запалення. Окремою мішенню є протеолітичний дисбаланс: інгібітори матриксної металопротеїнази або матеріали, що знижують надмірну активність протеаз, допомагають зберігати позаклітинний матрикс і фактори росту [1, 5]. Для стимуляції репарації до гелів додають фактори росту (підсилюють ангіогенез, проліферацію фібробластів і реепітелізацію), але вони потребують додаткової стабілізації носієм і контрольованого вивільнення. У складніших рішеннях застосовують клітинні компоненти, які забезпечують паракринні сигнали для імуномодуляції та регенерації, а матриця підвищує їхню локальну біодоступність. Нарешті, нано-/мікрочастинки можуть виступати як носії для антибіотиків/антиоксидантів або як самостійні біоактивні добавки (наприклад, із протимікробними властивостями), забезпечуючи керованіше доставлення та триваліший ефект у рані [3].

### СМАРТ-МОНІТОРИНГ ЗА ДОПОМОГОЮ ГІДРОГЕЛЕВИХ БІОСЕНСОРІВ

Окрім створення різноманітних біоматеріалів активно розробляють гідрогелеві біосенсори, адже при веденні діабетичних виразок потрібно не лише застосовувати оптимальне покриття, а й учасно помітити, що рана переходить у несприятливу фазу: зростає ризик інфекції, посилюється запалення, погіршується перфузія, формується хронізація. Так виник окремий напрям: стратегії смарт-моніторингу, де гідрогель працює не лише як вологе середовище, а і як платформа для біосенсорів.

Суть підходу полягає в інтегруванні в пов'язку сенсорних компонентів, які вловлюють зміни мікросередовища рани (рН, глюкоза, температура, вологість тощо) та перетворюють їх на сигнал, придатний для швидкої інтерпретації. Це може бути проста кольорова індикація або спеціальний індикатор для кількісного

зчитування пристроєм/камерою, який потім передає інформацію в цифрову систему.

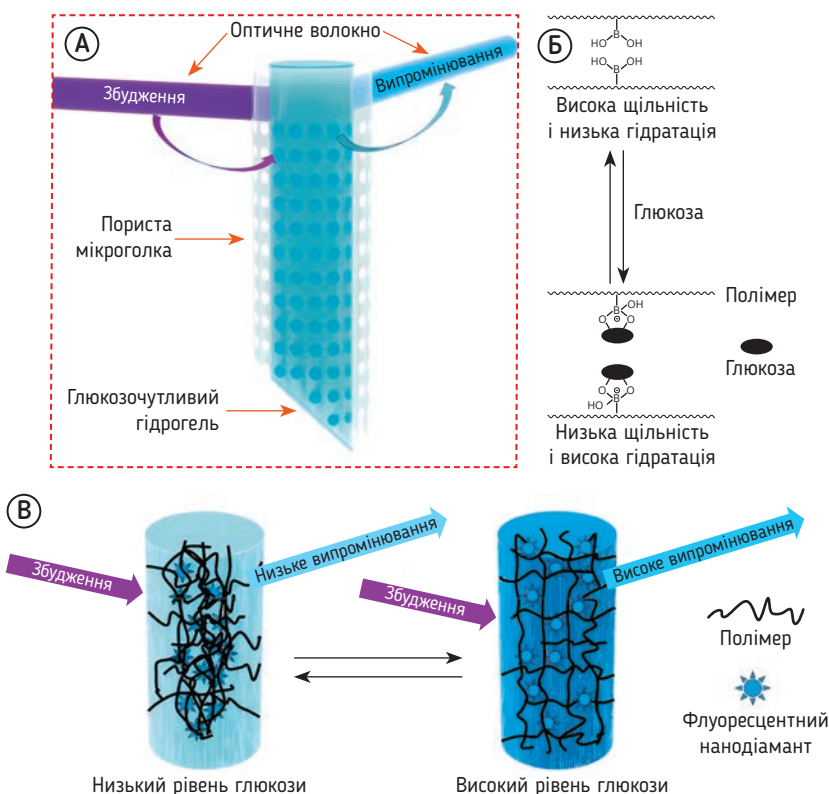
Візуальні (колориметричні) сенсори являють собою найпростіший тип гідрогелевих сенсорів. Вони швидко реагують на зміни в рані за допомогою індикатора, який змінює колір у відповідь на коливання рН або інший показник. Їхня велика перевага полягає в простоті оцінювання результату – досить візуального огляду або погляду через камеру смартфона. Напівкількісний сигнал, залежність від освітлення, «зашумленість», які створюють ексудат і домішки, є типовими недоліками цього типу сенсорів.

Є ще флуоресцентні сенсори (рис. 4). Вони точніші та здатні перетворювати коливання вмісту глюкози чи рН на зміну світіння вбудованого флуорофора. Технічно таку здатність реалізують або через молекули, що вибірково зв'язують глюкозу (наприклад, боронатні групи), або через ферментні системи (часто на основі глюкозооксидази). Флуоресценція дає змогу отримувати чутливіший сигнал і відстежувати його в динаміці, а для зменшення залежності від зовнішніх умов інколи застосовують раціометричний підхід: у пов'язку вбудовують сенсор, який навмисно формує два флуоресцентні канали (наприклад, два барвники або два піки випромінювання одного зонда), й оцінюють не абсолютну яскравість, а їх співвідношення. Альтернатива – часовий режим, коли аналізують не інтенсивність, а тривалість світіння після підсвічування; це також робить результат менш чутливим до освітлення, товщини пов'язки чи кількості ексудату. Обмежують цей метод необхідність підсвічування

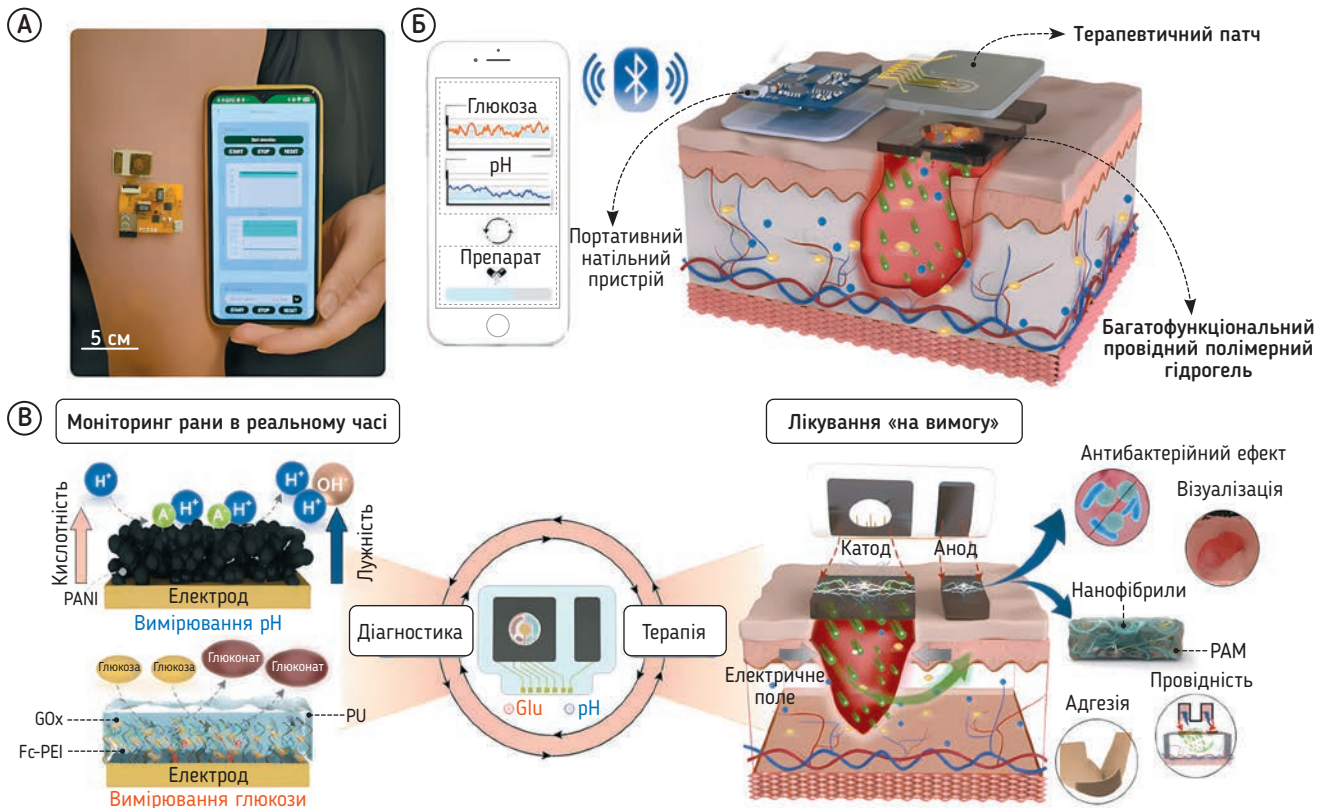
та зчитування (потрібна камера смартфона / спеціальний зчитувач), а також високі вимоги до стабільності сенсорного шару в рановому ексудаті. Поверхня сенсору також може «обростати» білками, клітинами та мікроорганізмами (інколи з формуванням біоплівки), через що сигнал слабшає або спотворюється (так званий біофулінг); інколи явище біофулінгу призводить до руйнування сенсора.

Альтернативу оптичним сенсорам становлять електрохімічні сенсори, в яких зміни глюкози переводяться в електричний сигнал. Вони бувають ензимні (з глюкозооксидазою або дегідрогеназою) та неензимні (з каталізаторами на електроді) [5]. Такі системи здатні давати кількісні значення в реальному часі й добре поєднуються з мініелектронікою; натомість потребують контролю стабільності (особливо ензимні), калібрування та захисту від біофулінгу. Часто їх інтегрують у мікроголкові платформи для стабільного доступу до інтерстиційної рідини.

Найтехнологічнішими є багатопараметричні пов'язки, котрі одночасно відстежують глюкозу, рН, температуру, вологість або механічний тиск. До їхнього складу входить натільний електронний пристрій, який збирає дані із сенсорів та отримує команди від мобільного застосунку на смартфоні, за допомогою якого подається команда щодо введення потрібного препарату (рис. 5). Такі пов'язки максимально повно відображають стан діабетичної рани, однак є значно складнішими у виготовленні й інтерпретації. Більшість таких систем поки що перебуває на етапі досліджень і пілотних розробок.



**Рис. 4. Схематичне зображення мікроголки з флуоресцентним гідрогелем на основі нанодіамантів [5]: А – схематичне зображення мікроголкового пристрою, що складається з прозорої пористої стінки та ковалентно зв'язаного флуоресцентного гідрогелю на основі нанодіамантів, для вимірювання рівня глюкози; Б – зворотне комплексоутворення між бороною кислотою та молекулами глюкози сприяє виникненню оборотних змін полімерної мережі; В – схема глюкозочутливого гідрогелю, який може змінювати флуоресцентний сигнал залежно від концентрації глюкози в рані**



**Рис. 5. Пов'язка з багатопараметричними біосенсорами [5]: А – фотографія імплантованої бездротової діагностично-терапевтичної системи; Б – схематичне зображення пов'язки: спеціальний застосунок для смартфона, натільний електронний пристрій і лікувальний патч, який безперервно моніторує стан рани та забезпечує лікування «на вимогу» шляхом іонофорезу; В – стратегія замкненого циклу (closed-loop) для моніторингу в реальному часі та лікування «на вимогу»**

Примітки. PANI – поліанілін; GOx – глюкозооксидаза; Fc-PEI – фероцен-PEI; PU – поліуретан; PAM – поліакриламід.

## ВИСНОВКИ

Класичні підходи до лікування ДВНК суттєво трансформуються: поряд з базовими принципами ведення зростає акцент на керований вплив на мікросередовище рани та персоналізацію місцевої терапії. Значні перспективи мають гідрогелі, оскільки вони поєднують біосумісність, підтримання вологого середовища з можливістю бути платформою для локального доставлення лікарських засобів з наступним їх смарт-вивільненням «за сигналом» з рани. Особливі

надії пов'язують з біосенсорами, здатними фіксувати несприятливі зміни в рані між перев'язками та підвищувати керованість лікування. У перспективі це відкриває шлях до розширення використання підходів test-and-treat і впровадження діагностично-терапевтичних систем, які здатні самостійно визначати мінімальні зміни в діабетичній рані та «на вимогу» вводити потрібні медикаменти. Загалом майбутнє ведення ДВНК видається дедалі технологічнішим з фокусом на використання біоматеріалів, смарт-моніторингу та цільової локальної терапії.

## Література

- Bardill J.R., Laughter M.R., Stager M., et al. Topical gel-based biomaterials for the treatment of diabetic foot ulcers. *Acta Biomater.* 2022; 138: 73-91. doi: 10.1016/j.actbio.2021.10.045.
- Bielska B., Miłowska K. Therapeutic potential of chitosan-based and related nanocomposite systems in wound management: a review. *Int. J. Mol. Sci.* 2025; 26: 11748. doi: 10.3390/ijms262311748.
- Da Silva J., Leal E.C., Carvalho E., Silva E.A. Innovative functional biomaterials as therapeutic wound dressings for chronic diabetic foot ulcers. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 9900. doi: 10.3390/ijms24129900.
- Han C., Singla R.K., Wang C. Application of biomaterials in diabetic wound healing: the recent advances and pathological aspects. *Pharmaceutics.* 2025; 17: 1295. doi: 10.3390/pharmaceutics17101295.
- He X., Wei Y., Xu K. Hydrogel-based treatment of diabetic wounds: from smart responsive to smart monitoring. *Gels.* 2025; 11: 647. doi: 10.3390/gels11080647.
- Lavery L.A., Reyes M.C., Najafi B., et al. The infected diabetic foot: incidence and risk factors for dehiscence after surgery for diabetic foot infections. *Wound Repair Regen.* 2025; 33: e13235. doi: 10.1111/wrr.13235.
- Liu Y., Ge L. Smart biomaterials in wound healing: advances, challenges, and future directions in intelligent dressing design. *Bioengineering (Basel).* 2025; 12: 1178. doi: 10.3390/bioengineering12111178.
- Neal L., Yates T., Shabnam S., et al. Frailty, diabetic foot ulceration and mortality in people diagnosed with type 2 diabetes: multistate analysis of primary care patients in the UK clinical practice research datalink. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2025; 113058. doi: 10.1016/j.diabres.2025.113058.
- Pauliukienė R., Štutienė K., Čemerkaitė A., Čeponis J. Predictors of unfavorable outcomes in diabetic foot ulcers. *Diagnostics (Basel).* 2025; 15: 3070. doi: 10.3390/diagnostics15233070.
- Sadeghi Moghaddam Bijari A., Alijanianzadeh M., Keshmiri Neghab H., et al. A mini-review on fibroblast-derived exosomes as wound healing stimulators. *Int. J. Hematol. Oncol. Stem Cell Res.* 2025; 19: 237-247. doi: 10.18502/ijhoscr.v19i3.19287.
- Zhang P., Lu J., Jing Y., et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Ann. Med.* 2017; 49: 106-116. doi: 10.1080/07853890.2016.1231932.

# 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 уточнюється

### НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

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

### НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

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

### ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

### ФОРМАТ:

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

### ФАХ УЧАСНИКІВ:

Ендокринологи,  
терапевти, хірурги,  
лікарі загальної практики

EndoSchool

# EndoSchool

# 2026

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

Онлайн-формат (проведення на [www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)) – дати можуть бути відредаговані

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

ДАТИ/ЛОКАЦІ 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](http://www.endotime.com.ua)



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

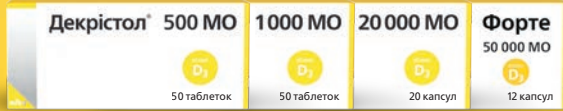
# D<sub>3</sub> Декрістол®

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 монокатаніна та вітамінорганічних речовин) за підсумками 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](http://www.dekristol.com.ua)