



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 4 (64) 2023 р.

12 750 примірників*
Передплатний індекс 37632



Міжнародні рекомендації

Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою

Читайте на сторінці 19



Доктор медичних наук, професор
Наталія Спринчук

Застосування гормону росту за різних форм низькорослості в дітей

Читайте на сторінці 3



академік НАМН України
Юрій Антипкін

Консенсусні положення щодо надання допомоги дітям із вродженими порушеннями статевого розвитку

Читайте на сторінці 12



Клінічні рекомендації

Гіпогонадізм у дорослих чоловіків та віковий андрогенодефіцит

Читайте на сторінці 23



L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію
50/75/100/125/150 мкг
БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵ проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ



Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;
1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;
1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;
1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;
допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколят (тип А), гліцериди довголанцюгової парвальної.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане.

Побічні реакції. Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидко підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИНУ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ:

добровільний зоб з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; заміна терапії при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного функціонального стану; супресивна та заміна терапії раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдотомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Обсяг задово уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/01 та № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ Р.Л. № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

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

- Інструкція для медичного застосування препарату L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
- L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
- L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
- L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA_THY_02-2022_V1_PRESS. Матеріал затверджено 04.02.2022.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, на конференціях та симпозиумах для медичних та фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.:(044) 494-3388, факс:(044) 494-3389





Генотропін®

соматропін



БІЛЬШЕ
35
РОКІВ¹

Новий
показ

Генотропін® має визнану довгострокову ефективність та безпеку у лікуванні порушень росту у дітей^{2,3,4}

Маючи доведений профіль ефективності та безпеки, Генотропін® продовжує отримувати підтвердження надійними реальними даними з найбільшої бази даних пацієнтів з розладами ГР у дітей.^{1,2}

Ідіопатична низкорослість



Синдром Шерешевського-Тернера



Малий зріст для гестаційного віку



Хронічна ниркова недостатність



Синдром Прадера-Віллі



Дефіцит гормону росту у дітей



Література: 1. Ranka M, et al. *Horm Res Paediatr* 2017;87(1):30-41. 2. Maghnie M, et al. *Presented at ESPE congress, 22-26 September 2021, Stockholm, Sweden*. 3. Stockholm Y and Kras W. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018;88(4):515-526.

4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Генотропін зареєстрована Наказом МОЗ України 04.02.2020 № 236 Р/з НР/ЛМ/11798/01/1, UA/11798/01/02, 03.08.2023 р. Зміни внесено Наказом МОЗ України від 30.10.2023 № 1866.

ГЕНОТРОПІН® (соматотропін) порошок ліофілізований для розчину для ін'єкцій; 5,3 мг: 1 попередньо наповнена ручка, що містить 1 двокамерний картридж (передня камера з порошком та задня камера з розчинником), у картонній коробці.
Коротка інструкція для медичного застосування препарату.
Показання до застосування: Діти. Порушення росту через недостатню секрецію гормону росту (дефіцит гормону росту). Порушення росту, пов'язане із синдромом Тернера або хронічною нирковою недостатністю. Порушення росту (величина стандартного відхилення поточного зросту менше -2,5 і величина стандартного відхилення генетично зумовленого зросту менше -1) у дітей низького зросту, які народилися меншими за норму для свого гестаційного віку, зі стандартним відхиленням у масі та/або довжині тіла менше -2, і не змогли досягти вікової норми зросту (величина стандартного відхилення швидкості росту менше 0 протягом останнього року) до досягнення ними 4 років і більше. Синдром Прадера-Віллі, з метою покращення росту і будови тіла. Діагноз синдрому Прадера-Віллі слід підтвердити відповідними генетичними тестами. Генотропін® показаний для лікування ідіопатичної низкорослості, тобто низкорослості без дефіциту гормону росту, визначеної за коефіцієнтом стандартного відхилення < -2,25 (темпи зростання, при яких малоімовірно є досягнення нормального діапазону зросту у дорослому віці), у дітей з незкритими епіфізарними зонами росту, у яких діагностична оцінка виключає інші причини низкорослості, що потребують спостереження або лікування іншими засобами. **Дорослі.** Замісна терапія для дорослих з вираженим дефіцитом гормону росту. Пацієнти з дефіцитом гормону росту тяжкого ступеня, пов'язаним із множинним гормональним дефіцитом внаслідок відомої патології гіпоталамуса або гіпофіза, а також пацієнти, які мають дефіцит хоча б одного з гормонів гіпофіза, за винятком пролактину. Пацієнти, у яких виник дефіцит гормону росту в дитячому віці внаслідок спадкових, генетичних, набутих або невідомих причин (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. Соматропін заборонено призначати при наявності будь-яких ознак активності пухлини. Внутрішньочерепні пухлини повинні бути неактивні, а також перед початком терапії гормону росту потрібно закінчити протипухлинну терапію. При наявності будь-яких ознак пухлинного росту лікування слід припинити. Генотропін® не слід застосовувати для стимуляції росту дітям із закритими епіфізарними зонами росту. Лікування препаратом Генотропін® протипоказано пацієнтам, які перебувають у гострому критичному стані внаслідок ускладнення операції на відкритому серці, на черевній порожнині, у результаті множинної травми, гострої дихальної недостатності або інших подібних станів. **Спосіб застосування та дози:** дозування та режим застосування слід підбирати індивідуально. Ін'єкцію слід виконувати підшкірно та змінювати місце введення для запобігання ліпоатрофії. **Затримка росту через недостатню секрецію гормону росту у дітей.** Зазвичай рекомендується доза 0,025-0,035 мг/кг маси тіла на добу або 0,7-1,0 мг/м² площі поверхні тіла на добу. **Синдром Прадера-Віллі, з метою покращення росту і будови тіла в дітей.** Зазвичай слід призначати по 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1,0 мг/м² площі поверхні тіла на добу). Не слід перевищувати добову дозу 2,7 мг. **Затримка росту через синдром Тернера.** Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу або 1,4 мг/м² площі поверхні тіла на добу. **Ідіопатична низкорослість.** Рекомендована доза становить до 0,47 мг/кг маси тіла на тиждень, тобто до 0,067 мг/кг маси тіла на добу. **Затримка росту в пацієнтах із хронічною нирковою недостатністю.** Рекомендована доза становить 0,045-0,050 мг/кг маси тіла на добу (1,4 мг/м² площі поверхні тіла на добу). **Затримка росту в низьких дітей, які народилися малими для свого гестаційного віку.** Зазвичай рекомендується доза 0,035 мг/кг маси тіла на добу (1 мг/м² площі поверхні тіла на добу) до досягнення остаточно зросту. **Дорослі пацієнти з дефіцитом гормону росту.** Для пацієнтів, які продовжують терапію гормону росту після виникнення дефіциту гормону росту в дитячому віці, рекомендована доза становить 0,2-0,5 мг на добу. Для пацієнтів, у яких дефіцит гормону росту виник у дорослому віці, терапію слід розпочинати з низької дози: 0,15-0,3 мг на добу. Дозу слід поступово збільшувати залежно від індивідуальних потреб пацієнта, що визначається концентрацією ІФР-1 (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Побічні реакції:** найчастішими небажаними явищами були: парестезія (дорослі), синдром крапального каналу (дорослі), артралгія (дорослі), міалгія (дорослі), скрутість кінцівок (дорослі), артралгія (діти), периферичні набряки (дорослі), реакція в місці ін'єкції (діти); нечасто: периферичні набряки (діти). Загалом ці побічні реакції слабко чи помірно виражені, виникають протягом перших місяців лікування та зникають спонтанно або після зниження дози. Частота цих побічних реакцій залежить від дози препарату та віку пацієнта. Можливо, частота обернено пропорційна віку пацієнта, коли виникла недостатність гормону росту (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Особливості застосування:** соматропін може знижувати чутливість до інсуліну. Для пацієнтів із цукровим діабетом після початку терапії соматропіном може бути потрібна корекція дози інсуліну. У пацієнтів із гіпопитуїтаризмом, які отримують стандартну замісну терапію, необхідно ретельно контролювати можливий вплив терапії гормону росту на функцію щитовидної залози. Якщо жінка, яка застосовує соматропін, починає пероральну терапію естрогенами, можливо, потрібно буде зменшення дози соматропіну, щоб уникнути надлишку гормону росту та/або побічних ефектів. У разі тяжкого або частого головного болю, порушень зору, нудоти та/або блювотки рекомендується провести офтальмоскопію для виявлення набряку зорового нерва. Досвід застосування пацієнтам віком від 80 років обмежений. Лікування пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід завжди поєднувати з низькокалорійною дієтою. Перед початком лікування соматропіном у пацієнтів із синдромом Прадера-Віллі слід провести оцінку щодо наявності ознак обструкції верхніх дихальних шляхів, а також під час сну або респіраторних інфекцій. Перед початком лікування дітей, які народилися малими для свого гестаційного віку, слід виключити можливість впливу інших медичних причин або засобів лікування на порушення росту. У разі хронічної ниркової недостатності функція нирок до початку лікування має бути нижче 50% від норми (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Взаємодія з іншими лікарськими засобами:** одночасне застосування з глюкокортикоїдами пригнічує стимулюючий вплив препаратів соматропіну на швидкість росту (Більш детально дивись повну інструкцію лікарського засобу). **Фармакологічні властивості:** соматропін сильний метаболічний гормон, який відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів, вуглеводів і білків. Соматропін продукується в клітинах *Escherichia coli* шляхом технології рекомбінантних ДНК. У дітей з недостатністю ендогенного гормону росту соматропін прискорює лінійний ріст скелета та швидкість росту. Як у дорослих, так і в дітей соматропін підтримує нормальну будову тіла завдяки підвищенню засвоєння нітрогену, прискоренню росту скелетних м'язів і мобілізації жиру в організмі. Крім стимуляції ліполізу, соматропін зменшує надходження тригліцеридів у жирові депо. Концентрації ІФР-1 (інсуліноподібного фактора росту, тип 1) і ІФР35-3 (зв'язуючого білка інсуліноподібного фактора росту, тип 3) у сироватці крові підвищуються під впливом соматропіну. **Категорія відпуску:** За рецептом. **Термін придатності:** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2-8°C в оригінальній упаковці для захисту від світла. Відновлений розчин може зберігатися при температурі 2-8°C протягом 28 днів у оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. Перед використанням препарату необхідно ознайомитися з інструкцією для застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначено для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. **Рестраційне посвідчення:** № UA/11798/01/01; UA/11798/01/02. Затверджено Наказом МОЗ України № 236 від 04.02.2020 р. Зміни внесено 30.10.2023 р. Наказом МОЗ України № 1866.

PF-GEN-LKR-0037



За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Пфайзер Експорт Бі. Бі." в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Грінченка, 4в. Тел. (044) 391-60-50.
З питань медичної інформації звертайтеся на електронну адресу MedInfo.Ukraine@pfizer.com

Застосування гормону росту за різних форм низькорослості в дітей

У листопаді 2023 р. в Чернівцях відбулося чергове засідання освітнього проєкту «Школа ендокринолога» з онлайн-трансляцією по всій Україні. У рамках заходу було розглянуто актуальні питання, які стосуються ендокринологічних захворювань та їхніх ускладнень, консервативного та хірургічного лікування таких станів, а також ведення хворих із супутньою патологією. Цього разу йшлося не лише про найпоширеніші ендокринологічні захворювання, з якими мало не щодня стикаються лікарі у своїй рутинній практиці, а й про більш рідкісні патології. Зокрема, про різні форми низькорослості в дітей і можливості терапії цих станів. На жаль, діагностика захворювання нерідко запізнюється, а низькорослість тягне за собою цілу низку психологічних і соціальних проблем. Саме цій темі була присвячена доповідь доктора медичних наук, професора, завідувача відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» Наталі Андріївни Спринчук.

Ключові слова: ендокринологічні захворювання, гормон росту, інсуліноподібний фактор росту, низькорослість, ідіопатична низькорослість.



Н.А. Спринчук

Проблема низькорослості

Протягом життя людина з низькорослістю стикається з певними психологічними та соціальними проблемами, зокрема:

- 56% помилково вважають, що вік молодший;
 - 48% зазнають булінгу;
 - 27% відчувають інше ставлення до них дорослих та інших дітей;
 - 26% відчувають соціальний дискомфорт;
 - 25% уникають участі у змаганнях та масових заходах.
- Крім того, низькорослість має **значний емоційний вплив**:
- 63% турбує їх зріст;
 - 38% непокояться з приводу їх відмінностей від однолітків;
 - 33% мають низьку самооцінку;
 - 21% переживають щодо свого подальшого розвитку;
 - 21% перебувають у пригніченому стані і відчувають образи;
 - 18% збентежені.

Отже, з огляду на значний травматичний вплив на якість життя пацієнтів із низькорослістю, вибір – лікувати чи не лікувати цей стан за наявності показань – не залишає сумнівів: лікувати!

Дефіцит ГР (ДГР) є клінічним синдромом, зумовленим зменшенням синтезу ГР або зниженням чутливості тканин до нього. ДГР може виникнути в будь-якому віці, є результатом як вроджених, так і набутих розладів, може бути як ізольованим, так і складовою множинної недостатності гіпофіза.

До вроджених причин ДГР належать: мутації генів, що кодують ГР, ГР-рецептор, рецептор рилізінг-гормону ГР (РГГР) і різні фактори транскрипції.

Іншою групою причин можуть бути структурні дефекти гіпоталамо-гіпофізарної ділянки: синдром «порожнього» турецького сідла, септо-оптична дисплазія, гіпоплазія гіпофіза, внутрішньочерепні пухлини, черепно-мозкові травми (ЧМТ), інфекція центральної нервової системи (ЦНС), інфаркт (синдром Шихана), інфільтративне/гранулематозне захворювання (саркоїдоз, гістіоцитоз, туберкульоз) та ін.

Лікування гіпоталамо-гіпофізарних уражень (променева терапія та хіміотерапія) також може спричинити ДГР.

Критерії відбору для діагностики недостатності ГР у дітей

Якщо раніше показанням до призначення обстеження і подальшої терапії були явні генетичні порушення (наприклад, синдром Шерешевського–Тернера) і дефіцит соматотропного гормону, то сьогодні критерії відбору таких дітей значно розширилися, а саме:

- антропометричні показники: дефіцит росту – нижче $-2,0$ SD (SD – standard deviation, стандартне відхилення) від популяційної медіани для заданих хронологічного віку і статі;
- швидкість росту – важливий кумулятивний показник динаміки росту в часі – становить $<1,0$ SD. Виникає в дітей з органічними ураженнями і проявляється як зупинка раніше нормальної динаміки росту в будь-якому віці;
- кістковий вік – відставання більш ніж на 2 роки.

Визначення рівня інсуліноподібного фактора росту-1 – перший крок у діагностиці ДГР

Визначення рівня інсуліноподібного фактора росту-1 (ІФР-1) може використовуватись як скринінговий тест діагностики ДГР завдяки високій специфічності (72%) і тому, що рівень ІФР-1 практично не змінюється впродовж доби.

Рівень ІФР-1 напряму залежить від віку, статі та стадії статевого дозрівання і може знижуватись у разі ДГР, неповноцінного харчування, некомпенсованої патології печінки, нирок та інших паренхіматозних органів тощо.

Тому, коли ми бачимо, що є зниження рівня ІФР-1, – це ще не означає, що є зниження рівня ГР і потрібні подальші дослідження.

Діагностика недостатності ГР

Визначення базального рівня ГР сироватки та нічного піку мало інформативні, але можуть бути корисними. Більш інформативним є **визначення спонтанних викидів ГР** – протягом доби кожні 3-5 год до 20 нг/мл, час напіввиведення гормону становить 10-20 хвилин. Це дуже корисний метод дослідження за наявності протипоказань до проведення стимуляційних тестів або в разі відмови батьків від їх проведення. Катетер встановлюють на кілька годин і кожні 30 хв здійснюють забір крові. У разі спонтанного викиду ГР його вдається зафіксувати.

Стимуляційні тести – золотий стандарт діагностики. Для його проведення застосовують інсулін, аргінін, глюкагон, грелін (масиморелін), клонідин. У нормі рівень ГР піднімається до ≥ 10 нг/мл.

Треба зазначити, що на сьогодні поняття часткової недостатності ГР, яке застосовували раніше, відсутнє. Можливі індивідуальні коливання його рівня, тому точка відхилення становить 10 нг/мл. Варто пам'ятати, що ЧМТ, субарахноїдальний крововилив і променева терапія можуть мати транзиторні наслідки, тому стимуляційні тести проводять не раніше ніж через 12 міс після події.

Ще один показник, який можна використовувати для диференційної діагностики справжньої недостатності ГР з його дефіцитом за наявності соматичних причин, – це **визначення рівня ІФР-1-зв'язувального білка 3** (ІФР-1-ЗБ-3), який регулюється ГР, напряму корелює з рівнем ІФР-1, але, на відміну ІФР-1, менше залежить від індексу маси тіла (ІМТ).

Діагностика недостатності ГР у період пубертату

Діагностика недостатності ГР у період пубертату лишається дискусійним питанням, але останнім часом все більше рекомендацій пропонують призначати статеві стероїди перед провокаційним тестом на ДГР у хлопчиків віком понад 11 років і дівчаток віком понад 10 років із прогнозованим ростом у межах -2 SD із метою запобігання некоректному лікуванню ГР дітей із конституціональною затримкою росту. Найліпші доступні докази існують для хлопчиків, але їх екстраполюють і на дівчат.

Розумним підходом для дівчаток буде призначення перорально 2 мг (1 мг для маси тіла <20 кг) β -естрадіолу (не етинілестріолу) два вечори поспіль перед тестом. У хлопчиків можна застосовувати тестостерон в/м у дозі 50-100 мг депопрепарату за тиждень перед тестом.

Ця рекомендація стосується пацієнтів, які раніше не отримували препарати ГР, а також тих пацієнтів, які мають біологічний статус, подібний до пубертатного – старше 10 років. Якщо біологічний статус менший (6-7 років), а хронологічний більший (10-11 років), то призначати ці препарати є недоцільним.

У процесі діагностики необхідно враховувати чинники, які здатні впливати на рівень ГР. Так, основними фізіологічними стимуляторами секреції та вивільнення ГР є глибокий сон, фізичне навантаження, голод і гіпоглікемія, стрес, статеві стероїди, амінокислоти (аргінін, лейцин).

До факторів, які пригнічують секрецію ГР, належать ожиріння, глюкокортикоїди, глюкоза, гіпотиреоз, ІФР-1 (негативний зворотний зв'язок), β -адренергічні стимулятори та вільні жирні кислоти.

Редіагностика недостатності ГР

Редіагностику проводять не завжди і не всім пацієнтам. Потреба в ній може виникати:

- у постпубертатному періоді та в дорослих для уточнення або підтвердження діагнозу;
- за умови ізольованої недостатності ГР та після опромінення;
- через місяць після відміни лікування препаратами рекомбінантного ГР (рГР).

При діагностуванні ізольованої соматотропної недостатності ГР у дитинстві діагноз у дорослих підтверджується в 30-50% випадків. Важливість і необхідність терапії ізольованої соматотропної недостатності ГР в дорослих, яка в них була свого часу діагностована в дитинстві, уже доведені.

Діагностику не проводять пацієнтам:

- із множинною недостатністю аденогіпофіза (вроджена, генетична або післяопераційна) за умови рівня ІФР-1 <-2 SDS (standard deviation score, коефіцієнт стандартного відхилення);
- зі вродженими вадами гіпоталамо-гіпофізарної ділянки за рівня ІФР-1 <-2 SDS;
- з ідіопатичним ізольованим ДГР за рівня ІФР-1 <-2 SDS.

Тест на толерантність до інсуліну є золотим стандартом діагностики ДГР у дорослих і в перехідний період. Гранічний рівень ГР 5,6 мкг/л мав найвищу діагностичну точність для прогнозування стійкого ДГР із чутливістю 77%, специфічністю 93%, правильністю діагнозу 87%.

Тест зі стимуляцією глюкагоном є перспективною альтернативою в дорослих, але не був схвалений під час перехідного періоду.

Лікування недостатності ГР у дітей

Основною метою лікування недостатності ГР у дітей є досягнення оптимального кінцевого зросту. Тому до закриття епіфізарних зон призначають рГР у дозі 0,025-0,033 мг/кг/добу. Як правило, ця доза є достатньою в переважній більшості випадків і не потребує подальшого титрування під час вибору ефективного препарату з доведеною ефективністю, до яких належить соматропін – Генотропін® (Pfizer, США).

З метою контролю ефективності лікування рекомендують визначати рівень ІФР-1 і швидкість росту кожні 3-4 місяці.

Біологічно неактивний ГР

У разі біологічно неактивного ГР (БНГР) низькорослість поєднується з нормальним або навіть підвищеним рівнем соматотропного гормону (СТГ), але зменшенням чутливості периферичних тканин до дії ГР, тому призначення препаратів ГР буде неефективним, а час і кошти пацієнта будуть витрачені даремно. У цьому разі призначають препарати соматомедину, який, на жаль, поки не зареєстрований в Україні.

Лабораторними критеріями БНГР є: рівень СТГ нормальний або підвищений, рівень ІФР-1 значно нижчий, обов'язковий критерій – відсутність соматичної патології та нормальний ІМТ. Також діагноз підтверджує позитивний тест на чутливість до ГР (4-денна проба). Його проводять для диференційної діагностики синдрому БНГР з нечутливістю рецепторів до ГР. Вводять ГР у дозі 0,033 мг/кг/добу протягом 4 днів увечері, на 1-й і 5-й день уранці визначають рівень ІФР-1. Пробу вважають позитивною в разі підвищення рівня ІФР-1 у ≥ 2 рази.

Продовження на стор. 8.

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, для медичних і фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях і спеціалізованій пресі для медичних і фармацевтичних працівників.

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

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

суванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добоових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексфолиативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

** Згідно даних роздрібною аудиту Системи дослідження ринку «Фармакслопер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за 2022 р. UA-Jod-02-2023-V1-Press. Останній перегляд 03.02.2023.

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



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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Йодний статус і рекомендації з прийому добавок із йодом до та під час вагітності і при грудному вигодовуванні

Проблема йододефіциту у вагітних і жінок, що годують груддю, є надзвичайно актуальною через його потенційно негативний вплив на здоров'я матері та нерorozвиток дитини. Недостатній прийом йоду в цей період може призводити до тиреоїдних порушень у матері, а також впливати на розвиток плода й подальше здоров'я дитини під час її зростання та розвитку.

Ключові слова: дефіцит йоду, вагітність, лактація, калію йодид, концентрації йоду в сечі, тиреоглобулін.

Потреба в йоді під час вагітності та лактації

Достатнє споживання йоду з їжею має важливе значення для синтезу гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Під час вагітності вироблення гормонів ЩЗ зростає на 50 відсотків, що збільшує добову потребу в йоді [2]. Підвищена активність дейодинази 3 типу в плаценті посилює розщеплення тироксину (Т4) до неактивної форми зворотного трийодтироніну (Т3). Крім того, більша швидкість клубочкової фільтрації призводить до збільшення ниркової екскреції йоду на 30-50%, яка починається з кінця першого триместру і зберігається протягом усієї вагітності [3]. За достатнього споживання йоду ЩЗ здатна адаптуватися до потреб вагітності. Однак у регіонах із дефіцитом йоду його загальні запаси протягом вагітності прогресивно зменшуються, що позначається на концентрації йоду в сечі (urinary iodine concentration – UIC) [4].

В осіб із дефіцитом йоду вагітність може спричинити виснаження інтра-тиреоїдних запасів йоду, що, своєю чергою, може призвести до гіпотироксинемії, підвищення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ) і збільшення об'єму ЩЗ (5). Потреба в йоді залишається підвищеною в жінок, які годують груддю, оскільки тканина молочної залози в період лактації виділяє симпортер натрію/йоду, який активно концентрує йод у грудному молоці (6).

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) та Інститут медицини (ІМ) Сполучених Штатів Америки надали рекомендації щодо споживання йоду під час вагітності та після пологів. ВООЗ рекомендує вживати цей мікроелемент у дозі 150 мкг/добу всім невагітним дорослим, збільшуючи споживання до 250 мкг/добу під час вагітності та лактації [7]. ІМ США також рекомендує споживання йоду в дозі 150 мкг/добу для невагітних дорослих, 220 мкг/добу під час вагітності та 290 мкг/добу під час лактації [8].

Вплив йододефіциту на вагітну жінку і плід

Жінки з тяжким дефіцитом йоду під час вагітності мають підвищений ризик розвитку акушерських ускладнень, у тому числі викиднів, мертвородження, вроджених аномалій розвитку та перинатальної смертності [9].

Дослідження в регіонах із тяжким дефіцитом йоду продемонстрували зв'язок між йодною недостатністю та втратою плода на пізніх термінах вагітності та післяпологовою смертністю (22). Діти в популяціях із найсильнішим йододефіцитом (де жінки споживають <20-25 мкг йоду/добу) можуть народжуватися з кретинізмом, який характеризується тяжкими інтелектуальними порушеннями, глухонімотою та спастичністю м'язів (23).

Оскільки тиреоїдні гормони необхідні для нормального нерorozвитку плода, дефіцит йоду під час вагітності також пов'язаний із несприятливими наслідками щодо розвитку нервової системи. Ембріогенез ЩЗ переважно завершується приблизно на 10-12-му тиж вагітності. Приблизно на 18-20-му тиж вагітності в сироватці крові плода можна виявити ТТГ гіпофіза і починається вироблення гормонів ЩЗ плода [24]. Отже, у першій половині вагітності нервовий розвиток плода залежить від материнського Т4, який проникає крізь плаценту. У регіонах із тяжким дефіцитом йоду гіпотироксинемія може розвинути як у матері, так і у плода. Повідомляли про незворотні неврологічні порушення, які розвинулися через недостатній для стимуляції міграції нейронів і мієлінізації мозку плода рівень тиреоїдних гормонів [25].

Недавні дослідження вивчали зв'язок між легким і помірним дефіцитом йоду під час вагітності та наслідками для дитини. Так, Hynes та співавт. оцінювали наслідки від легкого до помірного дефіциту йоду в матері на когнітивні здібності дитини [26]. UIC у вагітних жінок, що взяли участь у дослідженні, оцінювана при середньому гестаційному віці 24,6 тиж, становила 81 мкг/л. Жінки з UIC <150 мкг/л під час вагітності частіше народжували дітей із низькими показниками грамотності та умінням рахувати у віці 9 років. Коли досліджували популяцію спостерігали до досягнення дітьми 15-річного віку, показники мови та орфографії залишалися нижчими в групі з материнською UIC <150 мкг/л, незважаючи на те що після народження діти споживали достатню кількість йоду [27]. Bath та співавт. оцінювали когнітивний розвиток дітей у Великій Британії залежно від йодного статусу матері. Вони виявили, що UIC у матері <150 мкг/г креатиніну в першому триместрі вагітності була пов'язана з підвищеним ризиком субоптимальної оцінки за вербальною і читальною шкалою IQ-тесту у віці 8 і 9 років відповідно, з лінійною залежністю доза-відповідь між споживанням йоду матір'ю і наслідками для дитини [28].

Оцінка йодного статусу населення

Існує кілька методів оцінки йодного статусу населення. Найпоширенішим є визначення UIC. Оскільки понад 90% йоду, що надходить в організм з їжею, виводиться нирками, UIC відображає нещодавнє споживання йоду [9]. Індивідуальне споживання йоду сильно варіює від дня до дня і навіть від години до години [10]. Тому, хоча порогові значення медіанної UIC для популяцій і встановлені, вона не є підтвердженням біомаркером для оцінки хронічного йодного статусу окремих осіб. Було продемонстровано, що визначення UIC в разовій порції сечі в популяціях приблизно відповідають UIC у добовій сечі [11]. Середню UIC <100 мкг/л вважають ознакою йододефіциту в загальній популяції, а середні значення <150 мкг/л відповідають дефіциту йоду в популяції вагітних жінок [12].

Медіану UIC ≥ 100 мкг/л визначено ВООЗ достатньою для матерів, що годують [12]. Однак Dold та співавт. нещодавно повідомили, що UIC може бути недостатньою для оцінки забезпечення йодом цієї категорії, натомість точнішим параметром

для оцінки йодного статусу в цій популяції може бути концентрація йоду в грудному молоці [13]. Дослідники запропонували використовувати в жінок, які годують виключно груддю, як нормальний референтний показник діапазон концентрації йоду в грудному молоці 60-465 мкг/кг.

Ще один біомаркер йодного статусу населення – це вимірювання рівня тиреоглобуліну, білка, який синтезується і виділяється ЩЗ. Як недостатнє, так і надмірне споживання йоду пов'язане з підвищенням рівня тиреоглобуліну в сироватці крові. Уміст тиреоглобуліну можна визначити як у сухих плямах крові (СПК), так і в сироватці крові (14). Було зазначено, що рівень тиреоглобуліну відображає зміни в споживанні йоду населенням швидше за інші методи, такі як оцінка поширеності зобу (15).

Відомо, що концентрація сироваткового тиреоглобуліну в неонатальному періоді збільшується через підвищення рівня ТТГ [16]; у регіонах із дефіцитом йоду цей показник у новонароджених ще вищий. Референтні діапазони вмісту тиреоглобуліну були встановлені для популяції дітей шкільного віку [17]. Однак референтні діапазони для вагітних або немовлят не встановлені. Потенційна проблема у використанні тиреоглобуліну як біомаркера в дорослій популяції полягає у високій поширеності антитіл до тиреоглобуліну в дорослих, що робить визначення вмісту тиреоглобуліну ненадійним [18].

Скринінг рівня ТТГ у новонароджених використовують у багатьох країнах для виявлення вродженого гіпотиреозу; скринінг також може бути корисним для оцінки йодного статусу населення. ЩЗ новонароджених містить менше йоду, ніж ЩЗ дорослих, також відомо, що вона характеризується вищими показниками обміну йоду. Коли споживання йоду низьке, ЩЗ новонародженого потребує підвищення рівня ТТГ для підтримання вироблення тиреоїдних гормонів. Таким чином, у немовлят із дефіцитом йоду в перші дні життя рівень ТТГ підвищується [9] – явище, відоме як транзиторна гіпертиреотропіемія [12]. У понад 3% немовлят зазвичай неонатальний уміст ТТГ у п'ятковій крові в регіонах із дефіцитом йоду становить >5 мМО/л [12]. Однак на значення ТТГ у новонароджених можуть впливати чинники, не пов'язані зі споживанням йоду матір'ю, як-от спосіб пологів, час взяття проби, застосування йодовмісних антисептиків у матері або новонародженого та методи визначення рівня ТТГ [19]. Оскільки здатність ЩЗ компенсувати неадекватне споживання йоду характеризується індивідуальною варіабельністю, ТТГ – недостатньо чутливий індикатор оцінки йодного статусу в усіх популяціях населення, за винятком новонароджених [20].

Поширеність зобу також можна використовувати для оцінки споживання йоду населенням. Історично зоб визначали як збільшення ЩЗ, за якого при пальпації об'єм кожної частки ЩЗ був більшим за останню фалангу великих пальців обстежуваного. Однак пальпація ЩЗ має низьку чутливість і специфічність [9]. УЗД залози стало кращим методом оцінки зобу. ВООЗ встановила нормальний об'єм ЩЗ за даними УЗД з поправкою на площу поверхні тіла для дітей віком 6-12 років [21], але

Продовження на стор. 6.

Йодний статус і рекомендації з прийому добавок із йодом до та під час вагітності і при грудному вигодовуванні

Продовження. Початок на стор. 5.

такі нормальні діапазони не були встановлені для вагітних або немовлят.

Ефекти додаткового прийому йоду під час вагітності Тяжкий дефіцит йоду

У 1960-х роках було остаточно встановлено, що дефіцит йоду є основною причиною ендемічного кретинізму, коли Phagoah та співавт. провели рандомізоване клінічне дослідження (РКД) з оцінки впливу додаткового прийому жінками до зачаття йодованої олії в регіоні Східної Нової Гвінеї із сильним дефіцитом йоду і повідомили, що за допомогою цього підходу можна ліквідувати кретинізм [36]. Також було продемонстровано, що додатковий прийом йодованої олії в регіонах із тяжким дефіцитом йоду супроводжувався зниженням ризику дитячої смертності, викидня, мертвородження і передчасних пологів [9].

Зроблений у Китаї метааналіз показав, що додатковий прийом йоду або збагачення ним певних продуктів загального вжитку в регіонах із тяжким його дефіцитом можуть збільшити середній IQ населення на 7-12 балів [37]. Bougma та співавт. виявили, що дефіцит йоду в утробі або в період раннього дитинства пов'язаний зі зниженням IQ на 7,4 бала у 5-річних дітей [38]. Учені також повідомили про позитивний зв'язок між початком додаткового прийому йоду до або під час вагітності і розвитком розумових здібностей дитини.

Донедавна Норвегію вважали країною з належним йодним статусом населення, утім з'явилися докази випадків дефіциту йоду у вагітних жінок через зміни режиму харчування [29]. Abel а співавт. досліджували взаємозв'язок між споживанням йоду матір'ю в другому триместрі вагітності і нервовим розвитком дитини в норвезькій когорті з 33 047 пар мати-дитина [30]. Виявлено, що як недостатні (<160 мкг/добу), так і занадто високі (>200 мкг/добу) рівні споживання йоду матір'ю (встановлені за допомогою опитувальників про частоту споживання їжі) пов'язані з погіршенням розвитку дрібної моторики, поведінковими проблемами і затримкою мовлення в дітей віком 3 роки.

Зв'язок між споживанням йоду під час вагітності і діагнозом «синдром дефіциту уваги та гіперактивності» (СДУГ) у дитини або симптомами СДУГ досліджували на 29 245 парах мати-дитина з тієї самої когорти (31). Низьке, але не надмірне споживання йоду матір'ю було пов'язане з вищим ризиком розвитку симптомів СДУГ у 8-річному віці.

Дефіцит йоду легкого і помірного ступеня

Ефективність додаткового прийому йоду в популяціях із легким і помірним його дефіцитом вивчена недостатньо [39]. Багато інтервенційних досліджень були нерандомізованими або не мали належної сили доказів. Rebagliato та співавт. оцінювали зв'язок між споживанням йоду матір'ю та когнітивним і психомоторним розвитком дитини і не виявили жодних ефектів у дітей ні в однорічному віці, ні у віці 4-5 років [40, 41]. Moleti та співавт. провели проспективне когортне дослідження в регіоні Сицилії (Італія) з помірним дефіцитом йоду і виявили, що ризик недостатньої функції ЩЗ після пологів у жінок, які вживали йодовану сіль протягом 2 років до вагітності, був на 82,5% нижчим порівняно з жінками, які почали вживати йодовану сіль лише під час вагітності [42].

Нерандомізовані дослідження, проведені в Іспанії, не продемонстрували жодного впливу додаткового споживання йоду матір'ю на показники розумового

розвитку дітей віком 6-18 міс [43, 44, 48]. Velasco та співавт. [43] повідомили про кращі показники психомоторного розвитку в 133 немовлят, чії матері отримували 300 мкг/добу йодиду калію під час вагітності, порівняно з 61 дитиною контрольної групи, але недоліки дизайну дослідження ускладнюють однозначність висновків.

У невеликому дослідженні Moleti та співавт. (45) оцінювали вплив використання матерями, які приймали або не приймали левотироксин (LT4), добавок із йодом у різному дозуванні на IQ у дітей і виявили, що йодний статус матері впливав на IQ дитини сильніше, ніж рівень гормонів ЩЗ.

На сьогодні було проведено 7 європейських РКД, що вивчали вплив використання дієтичних добавок із йодом у регіонах із легким і помірним дефіцитом йоду (екскреція йоду із сечею 36-109 мкг/л) в Італії [46, 47], Іспанії [48], Данії [49, 50], Бельгії [51] та Німеччині [52]. Ці дослідження проводили з використанням різних доз і форм випуску препаратів йоду. В усіх цих дослідженнях повідомляли про значне збільшення UIC у жінок, які приймали добавки з йодом, були різними, але в більшості досліджень вони були нижчими або такими самими, як у жінок контрольної групи. В одному з італійських досліджень [46] порівнювали рівень ТТГ у жінок, які отримували різні дози йоду (50 і 200 мкг щоденно), і не виявили різниці. Три РКД виявили збільшення об'єму ЩЗ у жінок, які не отримували добавки з йодом, але не в тих, хто їх використовував [53, 47, 51].

Ефекти додаткового прийому йоду під час лактації

Щитоподібна залоза немовлят характеризується високою швидкістю метаболізму йоду [9], і задоволення харчових потреб дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, повністю залежить від умісту йоду в грудному молоці.

Недостатній прийом йоду матерями, що годують, було зафіксовано навіть у країнах з обов'язковим йодуванням солі (56), тому в деяких регіонах актуальним є призначення добавок із йодом додатково до фортифікаційних програм (57).

Однак Dold та співавт. нещодавно провели перехресне багаточетрове дослідження, щоб визначити, чи може йодування солі ефективно задовольнити потреби матері й дитини в йоді від зачаття до 2-річного віку [58]. Дослідники виявили, що при йодуванні солі в дозі приблизно 25 мг/кг, за умови, що основна частина споживаної солі є йодованою, жінки, що годують груддю, та їхні діти отримували достатньо йоду для задоволення потреб.

Актуальні рекомендації

Загальне йодування солі вважають найефективнішою стратегією оптимізації споживання йоду населенням [60]. Однак у багатьох регіонах світу, зокрема у США та в більшості європейських країн, ця стратегія не була прийнята.

Утім навіть у регіонах, де є належні програми загального йодування солі, вагітні, чії потреби в йоді вищі, можуть споживати його недостатньо (61). Саме тому багато медичних товариств, зокрема Американська асоціація

щитоподібної залози (62), Американське товариство ендокринологів (63), Терапевтичне товариство США (64), Американська академія педіатрії (65) і Європейська асоціація щитоподібної залози (66), наразі рекомендують добавки йоду для жінок, які вагітні, годують груддю або планують вагітність. Це також рекомендують уряди таких країн, як Австралія та Нова Зеландія (67).

ВООЗ надає рекомендації щодо використання добавок із йодом, базуючися на використанні йодованої солі в домогосподарствах. Вагітним і жінкам, що годують, у регіонах, де споживання йодованої солі в домогосподарствах становить <90%, а середня UIC – <100 мкг/л, рекомендовано додатково використовувати добавки з йодом у вигляді калію йодиду з цільовим споживанням йоду 250 мкг/добу [6]. Як альтернатива у популяціях із тяжким йододефіцитом, де щоденний прийом добавок неможливий, розглядається річна доза 400 мг йодованої олії [12].

Оптимально, щоб забезпечити адекватні інтраутеринні запаси йоду в матері до вагітності, прийом добавок із йодом варто розпочинати принаймні за три місяці до зачаття. Успішність використання добавок із йодом вагітними та жінками, що годують, у різних регіонах була різною, з низькими показниками охоплення в областях, де освітні заходи, проведені серед медичних працівників або широкої громадськості, були неефективними [68-70].

Практичні аспекти

- Загальнопопуляційне йодування солі дає можливість успішно оптимізувати рівень йоду серед населення.
- Наразі не існує біомаркерів для оцінки йодного статусу в конкретної людини. Для оцінки популяційних рівнів найчастіше використовують медіани CIU.
- У регіонах, де медіана CIU під час вагітності становить від 150 до 250 мкг/л, добавки йоду не потрібні.
- У регіонах, де медіана CIU у вагітних жінок становить <150 мкг/л, рекомендовано щодня приймати 150 мкг добавок йоду у формі йодиду калію.
- Йодний статус у популяціях жінок, що годують, треба оцінювати як за медіанними CIU, так і за медіанним умістом йоду в грудному молоці. Якщо потрібно призначити добавки йоду, прийом їх матір'ю є ефективнішим, ніж дитиною.

Висновки

Адекватне споживання йоду матір'ю має критичне значення для нервового розвитку плода. Необхідно ретельно контролювати рівень йоду серед вразливих груп населення, у тому числі у вагітних і жінок, що годують. Нині немає біомаркерів для оцінки йодного статусу в окремих людей. Тому рекомендації створені на основі рівнів йоду в популяції. Відомо, що тяжкий дефіцит йоду може виявляти негативний вплив на перебіг вагітності та нейро-розвиток дитини. Цим несприятливим наслідком можна запобігти за допомогою загальнопопуляційних фортифікаційних програм або використання добавок із йодом.

Нещодавні обсерваційні дослідження показали, що на нейророзвиток дитини може вплинути навіть легкий дефіцит йоду в матері. З урахуванням поточних даних, призначення добавок для вагітних жінок рекомендується в регіонах із медіаною CIU <150 мкг/л.

Список літератури – у редакції.

Підготувала Ганна Кирпач

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Йодний статус і рекомендації з прийому добавок із йодом

до та під час вагітності і при грудному вигодовуванні

Проблема йододефіциту у вагітних і жінок, що годують груддю, є надзвичайно актуальною через його потенційно негативний вплив на здоров'я матері та нейророзвиток дитини. Недостатній прийом йоду в цей період може призводити до тиреоїдних порушень у матері, а також впливати на розвиток плода й подальше здоров'я дитини під час її зростання та розвитку. 5-6

Діагностика, профілактика і лікування дефіциту вітаміну D у дорослих:

Консенсус українських експертів

Зростаюча актуальність проблеми дефіциту вітаміну D у населення України, велика кількість наукових робіт, присвячених вивченню дефіциту вітаміну D, його наслідків і можливостей подолання, а також активне і, на жаль, часто безконтрольне застосування вітаміну D, передусім у період епідемії COVID-19, – усе це разом зумовило гостру потребу українських фахівців у чітких рекомендаціях та обґрунтуванні призначення цього вітаміну як здоровим особам, так і пацієнтам різних вікових категорій. 9

Гіпогонадізм у дорослих чоловіків та віковий андрогенодефіцит

Клінічні рекомендації Італійського товариства андрології й сексуальної медицини та Італійського товариства ендокринології

Оновлені рекомендації щодо менеджменту вікового андрогенодефіциту (пізнього гіпогонадізму) у чоловіків. Рекомендації розроблені з використанням системи GRADE. 23-25

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Застосування левотироксину в лікуванні гіпотиреозу: історичний ракурс

Загальний вплив щитоподібної залози на організм визначається не лише принципом зворотного зв'язку між щитоподібною залозою та центральною нервовою системою, але й активністю дейодинази в тканинах-мішенях серед інших систем органів. 10-11

Вплив вітаміну D на імунopatологічні процеси

в разі тиреоїдиту Хашимото: від теорії до практики

Окрім ролі вітаміну D у здоров'ї кісток дослідження підтвердили його плейотропні ефекти на практично всі системи та процеси в організмі, зокрема на регулювання настрою, імунної функції, зниження ризику хронічних серцево-судинних захворювань та ін. 17

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою

Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023

Ці стандарти лікування діабету містять поточні гайдлайни з клінічної практики та призначені для надання принципів лікування цукрового діабету, загальних цілей лікування і рекомендацій, а також інструментів для оцінки якості лікування. 19-22

РІДКІСНА ПАТОЛОГІЯ

Застосування гормону росту за різних форм низькорослості в дітей

Освітній проєкт «Школа ендокринолога». У рамках заходу розглянуто важливі питання, які стосуються ендокринологічних захворювань та їх ускладнень, консервативного та хірургічного лікування таких станів, а також ведення хворих із супутньою патологією. Зокрема, про різні форми низькорослості дітей, можливості діагностики і терапії цих станів, а також пов'язані з ними психологічні і соціальні проблеми.

Н. А. Спринчук 3, 8

Консенсусні положення щодо надання допомоги дітям із вродженими

порушеннями статевого розвитку

Конференція «Консенсусні положення щодо надання допомоги дітям із вродженими порушеннями статевого розвитку». Стан дитини або підлітка з порушеннями статевого розвитку є надзвичайно рідкісним і складним випадком, який може оцінити лише досвідчений клініцист із достатнім розумінням цієї патології. Лікар повинен не лише мати у своєму арсеналі знання про патофізіологічні особливості, а й володіти сучасними методиками лікування цих станів.

Ю.Г. Антипкін, Ю.В. Давидова, В.Ф. Петербургський та ін. 12-14

Медична газета «Здоров'я України».

Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Редакційна колегія

- К.М. Амосова**, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України
О.Я. Бабак, д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет
О.М. Біловол, академік НАМН України, д. мед. н., професор кафедри внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету
Г.М. Бутенко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України»
Б.М. Венцівський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
Ю.В. Вороненко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, ректор Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
С.І. Герасименко, д. мед. н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
І.І. Горпинченко, д. мед. н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології
Д.І. Заболотний, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАМН України»
Д.Д. Іванов, д. мед. н., професор, завідувач кафедри нефрології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.М. Коваленко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
В.В. Корпачов, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Б.М. Маньковський, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
Ю.М. Мостовой, д. мед. н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
В.І. Паньків, д. мед. н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
О.М. Пархоменко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»
Н.В. Пасечнікова, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»
С.С. Страфун, д. мед. н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»
М.Д. Тронько, д. мед. н., професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, віце-президент НАМН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
Ю.І. Феценко, д. мед. н., професор, академік НАМН України, директор ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»
Н.В. Харченко, д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології, дієтології та ендоскопії Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика
В.І. Цимбалюк, д. мед. н., професор, академік НАМН України, президент НАМН України
В.П. Черних, д. фарм. н., д. хім. н., професор, член-кореспондент НАН України
Л.О. Яшина, д. мед. н., професор, завідувач відділення діагностики, клінічної фармакології і терапії захворювань легень ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України»

Видавець ТОВ «Медичний журнал «Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія»

Медична газета «Здоров'я України».
 Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»
 Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР Сергій Черкасов

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР Анна Артюх

Адреса для листів:

вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контакти:

Редакція artukh.kiai@gmail.com

Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Підписано до друку: грудень 2023 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»

Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.

Замовлення № 0514

Загальний наклад 12 750 прим.

Свідоцтво KB №14878-3849P від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37632

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів. За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Застосування гормону росту за різних форм низькорослості в дітей

Продовження. Початок на стор. 3.

Остаточний діагноз встановлюють у разі медико-генетичного підтвердження, оскільки нерідко спостерігають змішані форми БНГР та нечутливості рецепторів до нього, тому в разі позитивної 4-денної проби призначають препарати рГР у дозі 0,35-0,05 мг/кг/добу з індивідуальним титруванням.

Низькорослість і пубертат

Відсутність ростового «стрибка» у дітей під час статевого дозрівання потрібно розцінювати як прояв часткової соматотропної недостатності (необхідне проведення тестів на стимуляцію ГР), навіть якщо до цього періоду зріст відповідав нормальним показникам. У такому разі показано призначення препаратів ГР, починаючи з пубертату.

У США отримано схвалення на застосування вищих доз гормону в пацієнтів із ДГР під час статевого розвитку (індивідуальне титрування ГР) від 0,3 мг/кг/тиж (0,043 мг/кг/добу) до 0,7 мг/кг/тиж (0,1 мг/кг/добу). Це дуже висока доза, однак за умови регулярної оцінки показників і своєчасного титрування вона може бути виправдана, особливо в разі ідіопатичної низькорослості (ІН).

Ідіопатична низькорослість

Під ІН розуміють зріст нижче -2 SD відносно віку і статі. Існують форми ІН – сімейна і не сімейна із затримкою пубертату та без неї.

Критеріями ІН є нормальні довжина та маса тіла під час народження, відсутність диспропорцій у будові тіла, хронічних системних захворювань (з боку серця, легень, нирок та ін.), психоемоційних (стресових) чинників, аліментарних факторів і ферментопатій, інших ендокринопатій.

Для діагностики проводять дослідження функції СТГ (нормальна), рівня ІФР-1 (нормальний або на нижній межі норми), пробу на продукування ІФР-1 до ГР (слабо позитивна).

Під час диференційної діагностики треба звернути увагу на непропорційну низькорослість.

Наявність диспропорцій є показанням для проведення молекулярних досліджень найпоширеніших скелетних дисплазій (FGFR3, SHOX, NPR2, COMP, COL9A1, COL9A2, COL9A3, MATN3), оскільки такі пацієнти погано відповідають на терапію ГР через знижену чутливість рецепторів (переважно периферичних) до ГР.

Якщо низькорослість є пропорційною і має пренатальне походження, необхідно проаналізувати хромосомотатії та синдроми. Каріотипування показано для виключення хромосомотатій. Якщо є підозра на специфічний синдром із відомим молекулярним дефектом, треба провести молекулярне дослідження для його підтвердження. Якщо немає підозри на конкретний діагноз, можуть бути показані загально-геномні асоційовані дослідження або дослідження екзомів.

Скринінгові дослідження для уточнення ІН:

- лабораторні: загальний аналіз крові, рівень креатиніну, електролітів, бікарбонатів, фосфату кальцію, альбуміну, тиреотропного гормону (ТТГ), Т4 вільного та ІФР-1;
- рекомендується скринінг на целіакію та ферментопатії. Рівень СТГ у таких пацієнтів у нормі, рівень ІФР-1 знижений, і, як правило, виявляють підвищення вмісту аланінамінотрансферази (АЛТ). Правильна корекція ферментопатій у цьому випадку забезпечує дуже швидкий результат;
- каріотип треба визначати в усіх дівчат із незрозумілим низьким зростом, а також у низьких хлопчиків із супутніми аномаліями статевих органів;
- необхідно проводити рентгенологічне дослідження кистей та оцінювати рентген-вік. Це дає вказівки на потенціал

росту дитини і звужує диференційну діагностику. Гормональна недостатність завжди супроводжується відставанням біологічного віку, тоді як для генетичних порушень це не характерно – відставання біологічного віку відсутнє або незначне;

- обстеження скелета потрібно проводити в пацієнтів із підозрою на хондродисплазію з аномальними пропорціями тіла або з SDS росту, значно нижчим за середній зріст батьків. Пацієнта має проконсультувати ортопед.

Лікування ІН

При лікуванні ІН рекомендовано призначити ГР кожній дитині зі зростом <-2,25 SD. Однак у клінічній практиці доводиться стикатися з тим, що ця точка відхилення вже запізнилася і в такому разі не вдається досягти тих результатів, на які можна було б розраховувати, якщо почати терапію при затримці росту <-2 SD. У деяких країнах саме цей показник є точкою відхилення і показанням для початку терапії.

Дослідження показали, що застосування ГР збільшує середній зріст у корогата, але спостерігають помітну індивідуальну варіабельність, у тому числі є особи, які не реагують на лікування.

Подальшу оцінку користі застосування ГР пропонують проводити за SDS росту та психосоціальним станом протягом 12 міс після початку його застосування та оптимізації дози.

Розпочинати лікування ГР пропонують із дози 0,24 мг/кг/тиж (0,035 мг/кг/добу), деяким пацієнтам потрібна доза до 0,47 мг/кг/тиж (0,067 мг/кг/добу).

Золотим стандартом терапії низькорослості є препарат Генотропін® (Соматропін [походження рДНК] для ін'єкцій), нову інструкцію якого було перероблено і затверджено в жовтні 2023 року. Препарат показаний для лікування ІН, тобто низькорослості без ДГР, визначеної за SDS <-2,25 (темпи зростання, за яких досягнення нормального діапазону зросту в дорослому віці є малоймовірним), у дітей із незакритими епіфізарними зонами росту, в яких діагностична оцінка виключає інші причини низькорослості, що потребують спостереження або лікування за допомогою інших засобів.

Питання безпеки застосування ГР

При проведенні терапії ГР слід проводити скринінг можливих негативних проявів і безпеки лікування в усіх категоріях реципієнтів, а саме:

- визначення рівнів ІФР-1 як моніторинг адекватності дози ГР;
- зниження дози ГР, якщо рівні ІФР-1 перевищують референтний діапазон для віку та стадії статевого дозрівання;
- оцінка функції надниркових залоз і щитоподібної залози після початку терапії ГР і розгляд питання про призначення або підвищення доз гідрокортизону і/або левотироксину;
- оцінка та контроль метаболізму глюкози;
- консультації щодо ризику неоплазії;
- рекомендації щодо можливих несприятливих наслідків: внутрішньочерепної гіпертензії, епіфізеолізу головки стегнової кістки, прогресування наявного сколіозу (у пацієнтів із 3-4-ю стадією, необхідно порадитися з ортопедом на початку терапії, щоб уникнути прогресування захворювання).

Прийом ГР скасовують у таких випадках: злоякісні пухлини, швидкість росту менш ніж 2-2,5 см/рік (низька чутливість до ГР, наявність автоантитіл до ГР, закриті зони росту), кістковий вік у хлопчиків >16 років, у дівчат >15 років, досягнення бажаного зросту.

Зниження дози рГР необхідне в разі серйозних негативних проявів, маніфестації цукрового діабету, загострення внутрішньочерепної гіпертензії тощо.

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР)

Ще одна патологія, яка є причиною великої кількості питань і дискусій, – це ЗВУР, щодо якої було досягнуто консенсусу у 2023 р. (International Consensus Guidelines on Small for Gestational Age: Etiology and Management From Infancy to Early Adulthood, 2023). Цю міжнародну настанову розроблено експертами в галузі малого гестаційного віку (SGA) 10 педіатричних ендокринних товариств з усього світу. Усі експерти проголосували за сильні сторони рекомендацій, які дають нове та клінічно значуще уявлення про етіологію ЗВУР, у тому числі нові знання про епігенетичні причини. Наведено віддалені наслідки ЗВУР, нові варіанти лікування, у тому числі з використанням агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (аГРГ) на додаток до ГР. Для діагностики ЗВУР рекомендовано проводити точну антропометрію з використанням національних діаграм зросту.

Диференційна діагностика та лікування ЗВУР

Дітей віком 2 роки зі ЗВУР та стійким низьким зростом <-2,5 SDS або дітей віком 3-4 роки зі зростом <-2 SDS потрібно направляти на діагностичне обстеження (рівні СТГ, ІФР-1). Якщо причина ЗВУР була пов'язана не з плодом, а з плацентарною недостатністю через патологію в матері, такі діти досить швидко відновлюються і наздоганяють у розвитку своїх однолітків. У разі дисморфічних ознак, серйозних вад розвитку, мікроцефалії, інтелектуальної недостатності та/або наявності ознак скелетної дисплазії треба розглянути можливість генетичного тестування.

Застосування ГР у дозі 0,033-0,067 мг/кг/добу рекомендовано в разі стійкого низького зросту в дітей віком 3-4 роки. Треба розглянути можливість додавання аГРГ до ГР на початку статевого дозрівання протягом 2 років, якщо очікуваний зріст дорослої людини буде нижче за -2,5 SDS. Усім дорослим особам молодого віку, народженим зі ЗВУР, потрібна консультація, щоб вести здоровий спосіб життя для запобігання кардіометаболічним ускладненням.

Застосування препаратів ГР в разі передчасного статевого розвитку

Проблема передчасного статевого дозрівання полягає в тому, що діти мають високорослість і є вищими за своїх однолітків, але якщо прорахувати кінцевий зріст, він буде низьким, тому що в таких дітей дуже швидко закриваються зони росту. Інша проблема в цій категорії пацієнтів – необхідність тривалого (декілька років) призначення аГРГ, що уповільнює процес статевого дозрівання, але знижує концентрацію ГР і такі діти згодом можуть відставати в рості.

Препарати ГР рекомендовано призначити пацієнтам, що застосовують аГРГ, за умови зниження швидкості росту в результаті зменшення концентрації ГР та ІФР-1. Рекомендовані дози – такі самі, як і в разі ДГР. Підсумовуючи, наводимо зручну схему ведення пацієнтів із порушеннями росту залежно від рівня ІФР-1 в процесі діагностики (див. рис.).

Новинки в лікуванні ДГР

Наразі в Україні проходить реєстрацію пролонгований препарат ГР для щотижневого введення – Енжела® (соматрогон) (Pfizer, США).

Дефіцит ГР є найпоширенішим дефіцитом гормону гіпофіза в дітей, його основними клінічними ознаками є низький зріст і низька швидкість росту. Точна своєчасна діагностика і лікування є критично важливими для поліпшення результатів у дітей із ДГР. Дотримання щоденної терапії ГР є неоптимальним, що впливає на результати лікування, тому застосування пацієнтами препаратів ГР тривалої дії має вищий комплаєнс і сприяє поліпшенню клінічних результатів.

Соматрогон (Енжела®) – нова молекулярна структура, що містить 3 копії СТР (carboxyl-terminal peptide) з бета-ланцюгом рГР, таким чином збільшуючи період напіврозпаду, що дає можливість застосовувати препарат 1 раз на тиждень. Дослідження фази 2 і 3 продемонстрували подібну річну швидкість росту, досягнуту за допомогою застосування соматрогону 1 раз на тиждень і соматропіну 1 раз на добу. Найпоширенішими побічними ефектами, пов'язаними з лікуванням, були реакції в місці ін'єкції. Щотижневе введення соматрогону загалом добре переносилося пацієнтами з ДГР. Технологія СТР дає можливість використовувати соматрогон (Енжела®) у пролонгованому дозуванні. **Період напіввиведення соматрогону становить 28,2 год, тоді як період напіврозпаду рГР – 2-3 год. Механізм дії – подібний до такого рГР.**

Висновки

- ✓ Життя з низькорослістю зумовлює значні психологічні проблеми.
- ✓ Дітям з ІН та ЗВУР, поряд із ДГР, схвалено застосування препаратів ГР.
- ✓ В Україні тільки Генотропін® показаний для лікування ІН у дозі від 0,035 до 0,067 мг/кг/добу.
- ✓ Застосування препаратів ГР пролонгованої дії в дітей із низькорослістю демонструє клінічну ефективність завдяки більш високій прихильності педіатричної популяції до лікування.

Підготувала Ірина Чумак

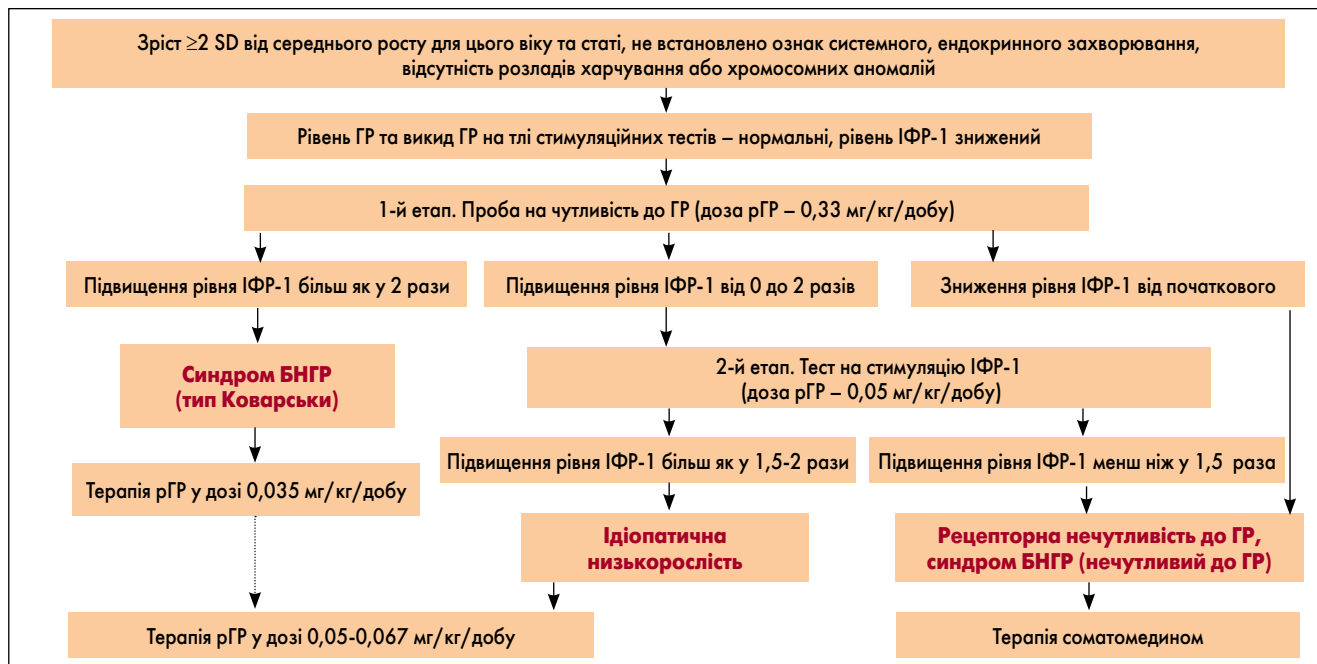


Рис. Проба на генерацію ІФР-1 до ГР

Діагностика, профілактика і лікування дефіциту вітаміну D у дорослих: Консенсус українських експертів

Зростаюча актуальність проблеми дефіциту вітаміну D у населення України, велика кількість наукових робіт, присвячених вивченню дефіциту вітаміну D, його наслідків і можливостей подолання, а також активне і, на жаль, часто безконтрольне застосування вітаміну D, передусім у період епідемії COVID-19, – усе це разом зумовило гостру потребу українських фахівців у чітких рекомендаціях та обґрунтуванні призначення цього вітаміну як здоровим особам, так і пацієнтам різних вікових категорій. На початку 2023 року на сторінках спеціалізованого науково-практичного журналу «Біль. Суглоби. Хребет» від ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» увазі читачів уперше було представлено Консенсус українських експертів щодо діагностики, профілактики та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих (далі – Консенсус). Консенсус був анонсований членом редакційної колегії, президентом Європейської асоціації вітаміну D (European Vitamin D Association, EVIDAS) професором Павлом Плутовським.

Консенсус є міждисциплінарним, у його розробці взяли участь провідні українські фахівці різних галузей медицини, документ містить якісний аналіз сучасної міжнародної доказової бази щодо дефіциту вітаміну D та ефективності й безпеки лікування цього стану, а також результати українських епідеміологічних досліджень, які демонструють позитивні тенденції в подоланні дефіциту вітаміну D в Україні.

Документ створювали з використанням методу Дельфі, голосування проводили за допомогою платформи SurveyMonkey®. Після затвердження складу консенсусної групи, узгодження порядку формування та структури Консенсусу, формулювання і корекції основних положень, двох раундів голосування сформовано основні положення Консенсусу, за які група успішно проголосувала. П'ятнадцять авторів статті – це 15 експертів, які брали участь у голосуванні. Остаточні 14 положень Консенсусу подані нижче. З повною версією Консенсусу можна ознайомитися на сторінках видання журналу «Біль. Суглоби. Хребет» (посилання буде наведено нижче).

Основні положення Консенсусу

1. Дефіцит і недостатність вітаміну D у дорослого населення України є значно поширеними, у зв'язку з чим необхідно збільшити обізнаність громадськості та медичного персоналу щодо його скелетних і позаскелетних ефектів, груп ризику, які потребують скринінгу та моніторингу рівня 25(OH)D, адекватних доз і схем для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D.

2. Рівень загального 25(OH)D у сироватці крові рекомендований як лабораторний маркер для діагностики дефіциту вітаміну D.

Критерії забезпеченості організму вітаміном D:

- <20 нг/мл (<50 нмоль/л) – дефіцит вітаміну D;
- ≥20 нг/мл (≥50 нмоль/л) і <30 нг/мл (<75 нмоль/л) – недостатність вітаміну D;
- 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) – достатній рівень вітаміну D;
- >50–60 нг/мл (>125–150 нмоль/л) – безпечний, але не цільовий рівень вітаміну D;
- >60–100 нг/мл (>150–250 нмоль/л) – зона невизначеності з потенційними перевагами чи ризиками;
- >100 нг/мл (>250 нмоль/л) – надлишок / зона токсичності вітаміну D.

3. Визначення сироваткового рівня 25(OH)D у дорослих не рекомендовано без чітких показань, а скринінг дефіциту вітаміну D треба розглянути в таких осіб чи за умови таких захворювань/станів:

- літні люди (≥60 років);
- літні особи з підвищеним ризиком падінь і малотравматичними переломами в анамнезі;
- іммобілізовані особи та пацієнти під час тривалої госпіталізації;
- вагітні та жінки, що годують груддю;
- особи з ожирінням (індекс маси тіла ≥30 кг/м²);
- особи з темною пігментацією шкіри;
- остеопороз;
- остеомаліція;
- біль у кістках і м'язах;
- гіперпаратиреоз;
- хронічна хвороба нирок (ХХН);
- синдроми мальабсорбції (наприклад, запальні захворювання кишечника, стани після баріатричних операцій, муковісцидоз, ентерит після опромінення та ін.);
- печінкова недостатність;
- тривалий прийом лікарських засобів із негативним впливом на метаболізм вітаміну D (наприклад,

протисудомні препарати, глюкокортикоїди, ліки від СНІДу, протигрибкові засоби, засоби гіпохолестеринемічної дії та ін.);

- хронічні автоімунні захворювання (наприклад, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак та ін.);
- гранулематозні захворювання (наприклад, саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз, кокцидіомікоз та ін.);
- цукровий діабет;
- онкологічні захворювання.

4. В осіб із дефіцитом вітаміну D рівень 25(OH)D потрібно інтерпретувати разом із визначенням рівня кальцію, фосфору, магнію, лужної фосфатази, паратгормону і креатиніну сироватки крові.

5. Для профілактики та лікування дефіциту вітаміну D рекомендований пероральний прийом холекальциферолу (вітамін D₃), як альтернатива (вегетаріанство, веганство тощо) – ергокальциферолу (вітамін D₂). З метою підвищення прихильності до прийому вітаміну D рекомендовано використання різних режимів прийому (щодня, щотижня).

6. Здоровим особам дорослого віку без захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендовано прийом добавок вітаміну D із жовтня по квітень у дозі 800–2000 МО/добу (залежно від маси тіла) через зниження синтезу ендogenous вітаміну D у шкірі.

7. Прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/добу протягом року рекомендовано літнім людям, іммобілізованим особам і пацієнтам під час тривалої госпіталізації з обмеженням функціональної активності.

8. Жінкам, які планують вагітність, доцільно розглянути прийом вітаміну D у дозі 800–2000 МО/добу чи продовжити його прийом протягом усієї вагітності та лактації.

9. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, рекомендований індивідуальний підбір профілактичної дози вітаміну D (3000–5000 МО/добу) для досягнення оптимальної концентрації 25(OH)D.

10. Особам без захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, з діагностованим дефіцитом вітаміну D його лікування потрібно розпочинати з більших доз вітаміну D (4000–7000 МО/добу) порівняно з профілактичними дозами, рекомендованими для загальної популяції.

11. Особам із захворюваннями та станами, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, для лікування дефіциту вітаміну D рекомендовані вищі його дози (до 10000 МО/добу) порівняно з дозами, рекомендованими здоровим дорослим особам без інших чинників ризику.

12. Лікування дефіциту вітаміну D треба розпочинати за рівня 25(OH)D у крові <20 нг/мл (<50 нмоль/л) і проводити протягом 4–12 тиж залежно від його тяжкості та інших чинників ризику до досягнення цільового рівня 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) із подальшим використанням для підтримання оптимального статусу вітаміну D дози 800–2000 МО/добу.

За недостатності вітаміну D (25(OH)D <30 нг/мл чи <75 нмоль/л) рішення про додаткове його призначення необхідно приймати індивідуально залежно від потреби швидкої корекції дефіциту вітаміну D та інших показань.

13. Активні метаболіти вітаміну D не рекомендовані для лікування його дефіциту особам без захворювань і станів, які впливають на метаболізм вітаміну D в організмі, проте рекомендовані хворим із хронічним

гіпарпаратиреозом чи порушеннями кістково-мінерального обміну, пов'язаними з ХХН.

14. Пацієнтам з остеопорозом і його ускладненнями перед початком антиостеопоротичної терапії рекомендовано визначати рівень 25(OH)D у крові з метою запобігання її неефективності та підвищення профілю безпеки.

У разі виявлення дефіциту вітаміну D перед початком антиостеопоротичної терапії потрібна його корекція, за нормального рівня вітаміну D рекомендовано його прийом у дозі 800–2000 МО/добу в поєднанні з кальцієм (1000 мг/добу елементарного кальцію) протягом усього курсу антиостеопоротичного лікування.

Пацієнтам із підвищеним ризиком падінь чи переломів (за українською версією FRAX) рекомендований прийом 800–2000 МО/добу вітаміну D протягом року.

Повну версію статті дивіться: «Біль. Суглоби. Хребет», Volume 13, № 2, 2023 (<http://www.mif-ua.com/archive/article/52907>)



АВТОРИ ДОКУМЕНТУ

Григор'єва Н.В., д. мед. н., професор, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Тронько М.Д., академік НАМН України, д. мед. н., професор, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Коваленко В.М., академік НАМН України, д. мед. н., професор, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Комісаренко С.В., академік НАМН України, д. мед. н., професор Інституту біохімії імені О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

Татарчук Т.Ф., д. мед. н., професорка, член-кореспондент НАМН України, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Дєдхун Н.В., д. біолог. н., професор, ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», м. Київ

Великий М.М., д. біолог. н., професор, Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України, м. Київ

Страфун С.С., д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Комісаренко Ю.І., д. мед. н., професор, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Калашніков А.В., д. мед. н., професор, ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Орленко В.Л., д. мед. н., ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Паньків В.І., д. мед. н., професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ

Швець О.В., к. мед. н., Національний університет біоресурсів і природокористування України, м. Київ

Гогунська І.В., д. мед. н., ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України», м. Київ

Регада С.І., к. мед. н., ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ

Застосування левотироксину в лікуванні гіпотиреозу: історичний ракурс

Гомеостаз щитоподібної залози (ЩЗ) регулюється складною системою негативного зворотного зв'язку [1]. Секреція тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом стимулює вироблення ЩЗ двох основних гормонів: трийодтироніну (Т3) і тироксину (Т4), причому на частку Т4 припадає майже 80% від загальної кількості. Ці гормони впливають практично на кожну систему органів людини. Т3 є активним гормоном, а Т4 перетворюється на Т3 дейодиназами в тканинах-мішенях (рис. 1) [2]. Рівні Т3 і Т4 в крові, своєю чергою, регулюють вироблення ТТГ. Таким чином, загальний вплив ЩЗ на організм визначається не лише принципом зворотного зв'язку між ЩЗ та центральною нервовою системою, але й активністю дейодинази в тканинах-мішенях серед інших систем органів [1].

Ключові слова: левотироксин, тироксин, гіпотиреодизм, щитоподібна залоза, історія медицини.

Гіпотиреоз – стан дефіциту гормонів ЩЗ, його діагностують переважно за рівнем циркулювального ТТГ в сироватці крові [3-5]. У разі аномального зниження рівня гормонів ЩЗ гіпофіз стимулює вироблення ТТГ, і його вміст у крові збільшується. Важливо зазначити, що ця залежність не є лінійною і зниження рівня циркулювального вільного Т4 (FT4) наполовину стимулювало би збільшення секреції ТТГ аж у 100 разів [6]. З цієї причини діагностика гіпотиреозу ґрунтується переважно на визначенні сироваткового рівня ТТГ, при цьому рівні інших гормонів ЩЗ використовують для підтвердження діагнозу [3-5].

Підвищення рівня ТТГ у сироватці крові вище певного референтного значення (зазвичай приблизно 0,4-4 мМО/л), визначеного в популяції, яка, як вважають, не страждає на дисфункцію ЩЗ, свідчить про наявність гіпотиреозу. «Субклінічний гіпотиреоз» – це стан, за якого рівень ТТГ у сироватці крові підвищений, але рівні гормонів ЩЗ нормальні [7].

Сучасне лікування гіпотиреозу засноване на замісній гормональній терапії левотироксином (LT4) – синтетичною формою Т4 [3-5]. Ретельне титрування дози LT4 з часом нормалізує рівень ТТГ і забезпечує достатнє відновлення функції ЩЗ у більшості пацієнтів із гіпотиреозом. Питання терапевтичного застосування Т3 в цій групі хворих залишається дискусійним. Дану клінічну проблему досліджують вже понад два століття. В рамках цієї статті представлено стислий огляд історії розробки LT4 для лікування гіпотиреозу.

Визначення ролі щитоподібної залози

Ранні спостереження

Згідно з історичними записами проблема клінічних наслідків гіпотиреозу виникла давно. Однією

з найпоширеніших причин, що призводять до недостатньої активності ЩЗ та розвитку зобу, є дефіцит йоду, найбільш характерний для гірських і горбистих регіонів через низький уміст цього мікроелементу у воді [9-11]. Зв'язок між ризиком розвитку зобу і споживанням води з гірських джерел було описано у Стародавньому Китаї ще в 1600 р. до н. е., як і спроби обробки води паленою губкою або морськими водоростями. Своє відображення проблема зобу отримала в європейському образотворчому мистецтві; це можна побачити на картинах епохи Відродження, таких як «Гротескна голова» Леонардо да Вінчі та «Поклоніння пастухів» Моретто да Брешия [13-15].

Ендемічний характер зобу в деяких регіонах пояснює поширеність цієї хвороби та її місце в античному мистецтві [16]. Записи про цю хворобу можна знайти в близькосхідних та аюрведичних текстах перших століть до н. е. [17]. Були зроблені спостереження за високою поширеністю зобу в багатьох інших гірських регіонах [9-11], що в 1966 р. стало темою дослідження, опублікованого в журналі The Lancet щодо поширеності так званої «Дербіширської шиї» в регіоні, розташованому на південній частині Пеннінських пагорбів у Мідлендсі в Англії [18]. Однак настільки ранні спостереження за людьми із зобом, у тому числі опис лікування цих пацієнтів препаратами, отриманими з йодовмісної губки або морських водоростей, не були засновані на розумінні фізіологічної ролі ЩЗ.

Перші цеглинки в основу фундаменту розуміння важливості ЩЗ для підтримання здоров'я загалом, було закладено лише в другій половині XIX століття. З'явилися описи поодиноких випадків кретинізму – клінічних наслідків нелікованого вродженого гіпотиреозу. Так, у 1849 р. було описано два випадки пухлин шиї в дітей із кретинізмом. Одного з пацієнтів помістили в «Притулок для ідіотів», другого віднесли до категорії немовлят із серйозною затримкою росту [19]. Невдовзі після цього обидва померли.

Обмежений прогрес у XIX ст.

У 1871 р. доктор Фагг описав «спорадичний кретинізм» – ендемічний стан у селі на південному заході Англії, який був «подібним до кретинізму альпійських країн і, як і він, часто асоціювався із зобом та глухонімотою» [20]. Заходи громадської охорони здоров'я, у тому числі поліпшення харчування і зниження числа кровноспоріднених шлюбів, виправили ситуацію. Сер Вільям Уїзі Галл у 1874 р., описуючи погіршення психічного та фізичного статусу жінки, в якій розвинувся кретинізм у зрілому віці, повідомив, що це, мабуть, перші поздовжні дані про клінічні наслідки дефіциту ЩЗ (узагальнено Пірсом [21]).

Вільям Орд у 1878 р. представив детальніші дані, описуючи випадок, коли психічний і медичний стан жінки серйозно погіршився протягом семирічного періоду через неліковану хворобу ЩЗ, що призвело до смерті пацієнтки [22]. Цікаво, що доктор Орд порівняв зовнішні патологічні зміни в пацієнта з тими, що їх було описано згаданим вище сером Вільямом Галлом. Тоді ж доктор Орд увів відомий донині термін «мікседема» для опису слизового набряку. Незабаром, у 1885 р., Гірш описав випадки зоба та кретинізму в Німеччині, найбільш поширені в гірських районах, ніж у багатих на йод прибережних регіонах [23].

Проте не було реального розуміння зв'язку між кретинізмом і функцією ЩЗ, незважаючи на результати, отримані в ході експериментів над тваринами після тиреоїдектомії (і в одному випадку – повторної пересадки ЩЗ в інші частини тіла) [24, 25]. Це нерозуміння не завадило деяким лікарям видаляти зоб, щоб зменшити тиск на шию: один із хірургів у 1883 р. відмовився від виконання повної тиреоїдектомії з цією метою, оскільки це призводило до небажаного розвитку «спорадичного кретинізму» [26]. Доктор Орд обговорив, але значною мірою проігнорував можливий взаємозв'язок між описаними ним симптомами і можливою дисфункцією ЩЗ, зазначивши, що (посилаючися на вищезгадану роботу Фагге), «хоча зоб був більш-менш пов'язаний з ендемічним кретинізмом, ЩЗ насправді була відсутня або атрофована при спорадичному кретинізмі, що спостерігається в цій країні» [22]. Поняття набутого і вродженого гіпотиреозу з'явилися багато років потому.

На шляху до розуміння функції щитоподібної залози

Розуміння ймовірної важливості йоду в патогенезі зобу зростало з 1820 по 1870 рік, у тому числі треба згадати обмежені випробування з цією метою препаратів йоду [27-29]. Одна така спроба у Франції провалилася через проблеми з ятрогеним тиреотоксикозом на тлі надмірного лікування, а також опір із боку авторитетних медичних спільнот і бажання деякого з потенційних пацієнтів зберегти зоб, що забезпечувало звільнення від примусового призову до французької армії [27].

У Франції в 1851 р. вперше була опублікована гіпотеза про важливість застосування йоду, а потім опис спостереження в Лондоні, який демонстрував розвиток мікседеми після тиреоїдектомії [30]. З 1890 р. відбулися успішні випробування ін'єкцій екстрактів ЩЗ овець людям із мікседемою [3]. В одному звіті було показано, що пацієнт із прогресуючою мікседемою чудово реагував на лікування екстрактом ЩЗ овець і прожив ще 28 років до своєї смерті у віці 74 роки [31]. У подальшому перегляді в 1893 р. 100 історій пацієнтів із мікседемою та кретинізмом використовували такі фрази, як «повна трансформація» та «пацієнт перестав бути пацієнтом», щоб описати вражаючу ефективність екстракту ЩЗ овець для цих пацієнтів [32]. Нарешті сформувались уявлення не лише про чіткий зв'язок між мікседемою та дисфункцією ЩЗ, але й про те, як її лікувати. Однак подальший прогрес потребував подальших досліджень.

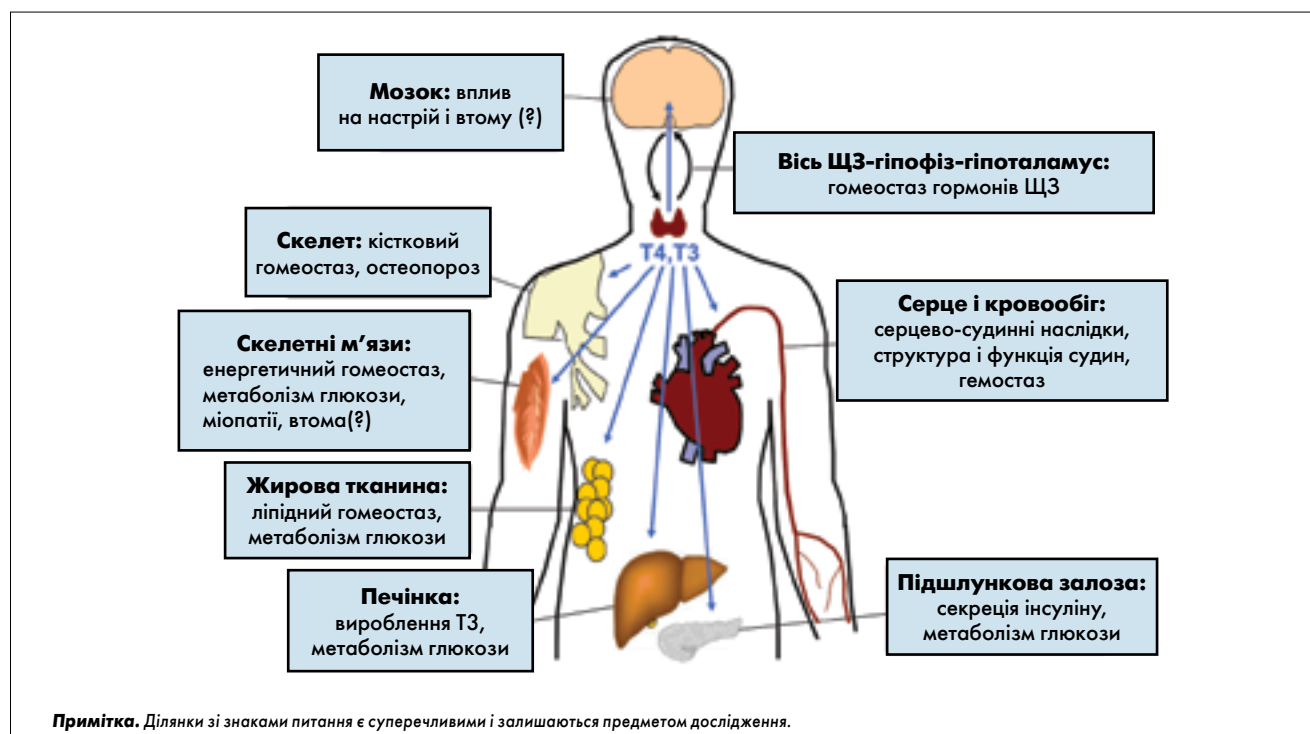


Рис. 1. Огляд основних тканин-мішеней для гормонів ЩЗ

Поворотним моментом в історії досліджень ЩЗ стало відкриття «тиреойодину» – йодовмісної речовини, яка міститься в ЩЗ, що її було виявлено Бауманном у 1895 р. [33]. Це спостереження допомогло об'єднати в єдину схему більш ранні спостереження за йодом і функцією ЩЗ, описані вище. Інші дослідники підтвердили та розширили цю роботу, виявивши інші йодовмісні речовини в ЩЗ до того, як Кендалл у 1914 р. виділив Т4 з екстракту ЩЗ [35]. Глибокі метаболічні ефекти від введення цієї сполуки тваринам заклали основу для сучасного розуміння ЩЗ як залози внутрішньої секреції.

Встановлення LT4 як стандарту лікування гіпотиреозу

У попередні десятиліття було проведено велику корисну роботу, пов'язану з необхідністю ретельного підбору дози екстракту ЩЗ для збереження прийняттого балансу між ефективністю і безпекою, а також принципів, яких ми дотримуємося і сьогодні [36], хоча прогрес у створенні терапії на основі LT4 на початку ХХ ст. був повільним. Т4 не синтезували *de novo* до 1927 року (із демонстрацією того, що клінічну дію виявляє левоізмер тироксину) [37].

Синтезувати LT4, придатний для комерційного використання з фармацевтичною метою, почали лише в 1946 р. [38]. Цей препарат було синтезовано у вигляді кислоти, що зумовлювало низьку біодоступність. Ситуація поліпшилася завдяки виробництву в 1949 р. більш розчинної натрієвої солі [39]. Тим часом для лікування мікседеми або гіпотиреозу продовжували використовувати екстракти ЩЗ, оскільки спроби отримати Т4 з ЩЗ тварин призводили до утворення дуже малої кількості продукту.

Наявність із 1940-х років LT4 фармацевтичної якості не завадила широкому використанню екстрактів ЩЗ тварин, які панували аж до другої половини ХХ ст., незважаючи на такі проблеми, як широкий уміст гормонів ЩЗ (або їх відсутність) та обмежений термін зберігання [10, 11].

Відкриття в 1970 р. периферичного перетворення Т4 на Т3 незалежно від ЩЗ [40] (нині відомо, що воно опосередковується родиною специфічних ферментів дейодиназ [41]) допомогло розв'язати побоювання лікарів, що монотерапія LT4 може призвести до виснаження фізіологічних запасів Т3 [10]. Важливим проривом також стала розробка практичних тестів для визначення функції ЩЗ.

Тест на загальний рівень Т4 було уперше розроблено в 1960 р., а комерційні тести на ТТГ і Т3 (відкриті в 1952 р. [42]) – у середині 1970-х. Зараз доступні чутливі та специфічні аналізи для визначення рівнів Т4 або Т3 (вільного або зв'язаного з білком), ТТГ та інших біомаркерів за допомогою радіоімунологічного аналізу або технології рідинної

хроматографії з тандемною мас-спектрометриєю (LC-MS/MS) [43]. Зокрема, тести на ТТГ III покоління сьогодні доволі чутливі щодо визначення рівня ТТГ <0,01 мМО/л, що дає можливість використовувати їх для діагностики субклінічного гіпо- або гіпертиреозу [44]. Наявність точних тестів на гормони ЩЗ полегшило діагностику її дисфункції та керування титрування дози: дійсно, поява точних тестів визначення функції ЩЗ показала, що багато пацієнтів із гіпотиреозом отримували надмірне лікування, у результаті чого дозу LT4 зменшували наполовину або більше [10].

Терапія гіпотиреозу на основі LT4 продовжує вдосконалюватися. LT4 вважають препаратом із «вузьким терапевтичним індексом», що вказує на те, що навіть незначна зміна рівня LT4 може спричинити клінічно важливі біологічні наслідки. Це призвело до того, що останніми роками регуляторні органи встановлюють все жорсткіші критерії виробництва таблеток LT4 щодо точності та відтворюваності дози, а також стабільності активного компонента з часом [45-47]. Ці нові критерії потребували перегляду виробництва наявних таблеток LT4 відповідно до нових стандартів якості [48, 49], що мало сприяти точнішому підбору дози підтримувальної терапії в пацієнтів із гіпотиреозом. Ці розробки затвердили LT4 як стандарт медичної допомоги при лікуванні гіпотиреозу.

Гіпотиреоз – це поширене захворювання, яке вражає приблизно 3-11% місцевого населення. Повідомляють, що LT4 посідає друге місце серед найчастіше виписуваних препаратів амбулаторним пацієнтам у США: у 2020 р. понад 20 млн пацієнтів отримали майже 99 млн рецептів [50].

Дивлячись у майбутнє – що з приводу замісної терапії Т3?

Комбіноване лікування LT4 і Т3 (ліотиронін) пацієнтів із гіпотиреозом було поширеним приблизно до 1970 р., оскільки передбачали, що це максимально природно імітує природну функцію ЩЗ. Відкриття периферичних йодтироніндейодиназ нівелиювало передбачувану потребу в цьому підході, поряд із результатами спостережень, які вказували на достатність монотерапії LT4 у більшості пацієнтів із гіпотиреозом. Крім цього були проведені порівняльні дослідження щодо комбінованого застосування LT4-Т3 і монотерапії LT4, без явної переваги комбінованого лікування. Однак під час повторної оцінки цих досліджень було виявлено методологічні недоліки, у тому числі набір пацієнтів без явного дефіциту Т3 (або поліморфізму дейодинази, що призводить до периферичного дефіциту Т3), відмінності в ступені залишкової функції ЩЗ на початку дослідження та відсутність відповідних

інструментів, специфічних для дисфункції ЩЗ, для реєстрації змін симптомів і результатів, про які повідомляють пацієнти [51-54]. Також широка варіабельність періодів напіврозпаду доступних препаратів Т4 у плазмі крові (дні) і Т3 (години) ускладнює їх одночасне застосування у вигляді одноразової добової дози (як у разі монотерапії LT4). Для вирішення цих питань будуть потрібні нові, належним чином сплановані дослідження, в ідеалі із застосуванням препарату Т3 з довшим періодом напіврозпаду [2, 55].

Більшість випадків гіпотиреозу можна адекватно контролювати за допомогою монотерапії LT4, як описано вище. Однак деяка частка пацієнтів, які отримували LT4, продовжують повідомляти про симптоми, притаманні гіпотиреозу, незважаючи на те що рівень ТТГ перебуває в межах референтних значень [56]. Ретельне обстеження може виявити причину збереження симптомів у більшості пацієнтів, але не в усіх. Зміна активності дейодиназ, частково зумовлена застосуванням LT4, може змінювати відносну доступність Т4 і Т3 у периферичних тканинах-мішенях, що, імовірно, лежить в основі збереження симптомів гіпотиреозу в деякого з пацієнтів [57, 58]. Такі спостереження підвищили інтерес до використання комбінацій LT4-Т3. Чинне європейське керівництво підтримує проведення випробувань у цьому напрямі для окремих пацієнтів із симптомами гіпотиреозу, які зберігаються, незважаючи на оптимальне лікування LT4. Знову ж таки, необхідні подальші клінічні дослідження для кількісної оцінки переваг такого підходу.

Ключові невідірені дослідницькі питання

Сьогодні на порядку денному для майбутніх досліджень ЩЗ стоять два питання: чи пов'язаний генетичний поліморфізм щодо дейодиназ із клінічно значущими змінами здатності терапії на основі LT4 відновлювати нормальну функцію ЩЗ у людини з гіпотиреозом; роль Т3 (якщо така є) в терапії гіпотиреозу. Зв'язок між дисфункцією ЩЗ та супутніми станами потребує подальшого дослідження: наприклад, низький рівень Т3 часто спостерігається в пацієнтів із серцевою недостатністю і може сприяти патофізіології цього розладу [59]. До того ж у кожного пацієнта може бути своя унікальна «задана точка» гомеостазу ЩЗ, і можливо, що рівень одного або кількох гормонів ЩЗ не відповідатиме референтним значенням, але це не супроводжуватиметься будь-якими клінічними проявами і порушенням гомеостазу ЩЗ у конкретного пацієнта [60]. Однак інші автори поставили під сумнів існування цих точок, продовжуючи наполягати на визначенні еутиреозу як маркера здоров'я ЩЗ. Зрештою, лікування субклінічного гіпотиреозу та міра, якою цей стан пов'язаний із тяжкими несприятливими клінічними результатами, є постійною проблемою досліджень [62]. Особливо це стосується людей похилого віку з помірним підвищенням рівня ТТГ, що, імовірно, є результатом природного вікового процесу, а не справжньої патології ЩЗ [63].

Висновок

Руйнівні наслідки нелікованої дисфункції ЩЗ були очевидні вже давно. Клінічні дослідження, проведені за останні два століття, спочатку пов'язували зоб і кретинізм із йодним статусом, а потім із дисфункцією ЩЗ (рис. 2). Дослідження, проведені в першій половині ХХ ст., заклали основу для сучасного розуміння ролі гормонів ЩЗ у здоров'ї та хворобах, з якими ми нині стикаємося, але лише у 1950-х роках з'явився синтетичний LT4 як основа лікування гіпотиреозу. Сьогодні монотерапія LT4 для нормалізації циркулювального рівня ТТГ є стандартом терапії гіпотиреозу. А майбутні дослідження, без сумніву, удосконалять цей метод лікування захворювань ЩЗ.

Реферативний огляд статті George J. Kahaly, Ulrike Gottwald-Hostalek Use of levothyroxine in the management of hypothyroidism: A historical perspective, *Front. Endocrinol.*, 02 November 2022.

Підготувала Ірина Чумак

Повну версію дивіться: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.1054983/full>

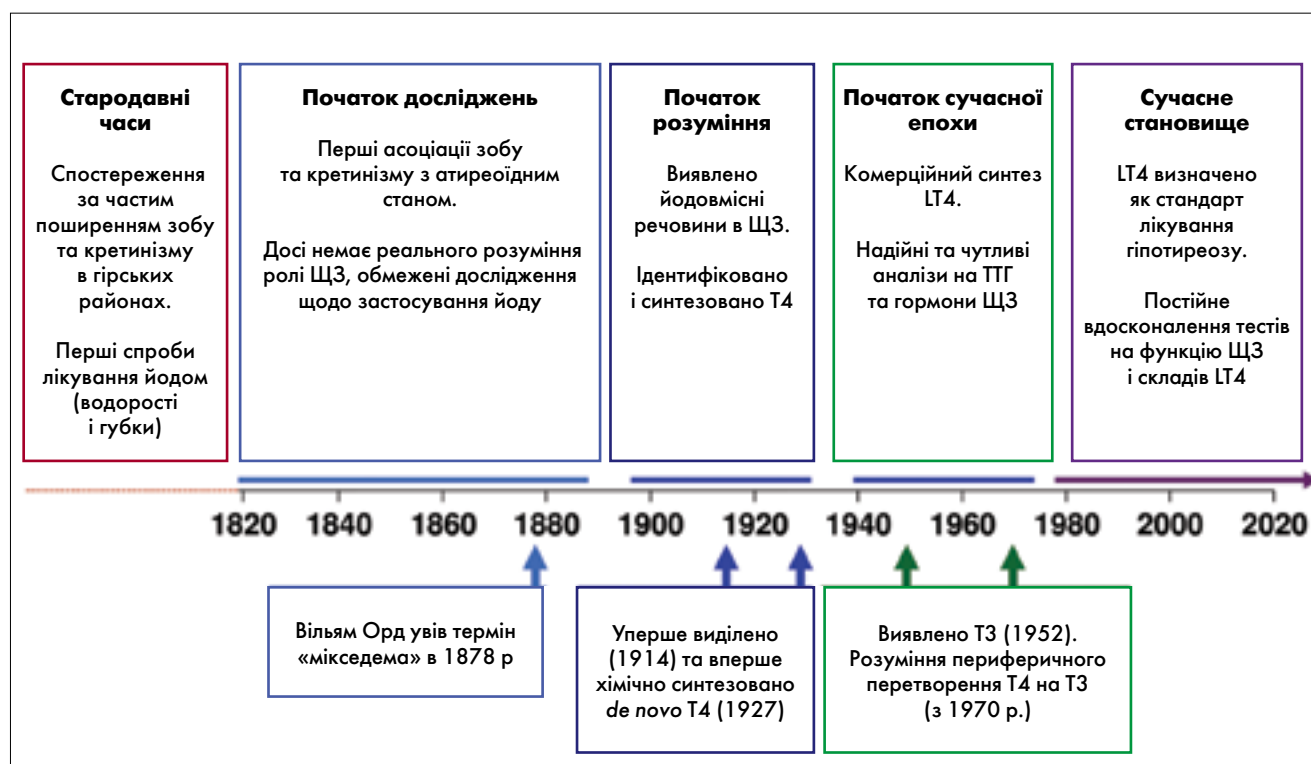


Рис. 2. Ключові події в історії вивчення левотироксину (LT4) Т3, трийодтиронін; Т4, тироксин; ТТГ, тиреотропін / тиреотропний гормон.

Консенсусні положення щодо надання допомоги дітям із вродженими порушеннями статевих розвитку

За матеріалами конференції

Стан дитини або підлітка з порушеннями статевих розвитку (ПСР) є надзвичайно рідкісним і складним випадком, який може оцінювати лише досвідчений клініцист із достатнім розумінням цієї патології. Лікар повинен не лише мати у своєму арсеналі знання про патофізіологічні особливості, що лежать в основі ПСР, а й володіти сучасними методиками лікування цих станів. У рамках конференції «Консенсусні положення щодо надання допомоги дітям із вродженими порушеннями статевих розвитку», яка пройшла в онлайн-форматі, були висвітлені надзвичайно важливі питання щодо дітей з особливостями розвитку статевої системи, підходів до замісної гормональної терапії та необхідності мультидисциплінарного ведення пацієнтів із такими ознаками.

Ключові слова: порушення статевих розвитку, адреногенітальний синдром, аномалії статевих хромосом, синдром Клайнфельтера, синдром Тернера



Відкриваючи конференцію, зі вступним словом до присутніх звернувся академік НАМН України, президент Асоціації педіатрів України, директор ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Юрій Геннадійович Антипкін, який привітав учасників заходу й побажав їм плідної роботи.

На жаль, не зміг бути присутнім на конференції президент Української асоціації клінічних ендокринологів, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, доктор медичних наук, професор Микола Дмитрович Тронько. Його привітання було зачитане Ю.Г. Антипкіним.

Вроджені ПСР у дітей завжди були й залишаються важливою та складною медико-соціальною проблемою. Частота ПСР у популяції педіатричних пацієнтів є невисокою: майже всі нозологічні одиниці, такі як синдром Шерешевського – Тернера, тестикулярна фемінізація, дисгенезія гонад, належать до орфанних захворювань, в основі яких лежать генетичні та гормональні порушення. Клінічні симптоми в пацієнтів із ПСР зазвичай проявляються в різні вікові періоди, від перших днів життя і до повноліття. При різних хромосомних та генетичних аномаліях указані синдроми можуть мати схожий клінічний перебіг, тому встановлення точного діагнозу викликає в клініцистів певні труднощі.

Найбільш поширеною патологією, яка безпосередньо пов'язана з ПСР, є вроджена дисфункція кори надниркових залоз. У міжнародних клінічних настановах щодо діагностики та лікування цієї патології зазначено про необхідність проведення двоетапного неонатального скринінгу: перший скринінг охоплює визначення 17-оксипрогестерону в ранньому неонатальному періоді, а другий передбачає проведення рідинної хроматографії, яка поліпшує діагностичну цінність першого скринінгу. Наразі в Україні проводиться лише перший скринінг. За наявними даними, в останні три роки першим скринінгом було охоплено 65-89% новонароджених. Однією з причин недостатнього охоплення скринінгом новонароджених є нерегулярність державних закупівель тест-систем для проведення таких досліджень.

Відповідно до сучасних міжнародних рекомендацій, менеджмент педіатричних пацієнтів із ПСР потребує залучення мультидисциплінарної команди фахівців, проведення генетичного та цитогенетичного досліджень. На підставі отриманих даних визначається стратегія менеджменту, яка передбачає призначення медикаментозної терапії й, за необхідності, хірургічної корекції. Однією з важливих проблем менеджменту пацієнтів цієї групи є той факт, що встановлення діагнозу ПСР є дороговартісним. Так, генетичне тестування доступне лише

в комерційних (приватних) медичних лабораторіях. Висока вартість діагностичних процедур при ПСР має пряму асоціацію з пізньою діагностикою цієї патології та, відповідно, невчасно призначеним лікуванням.

Ще одним важливим питанням менеджменту педіатричних пацієнтів із ПСР є той факт, що в усіх дітей, народжених із неправильно будовою зовнішніх статевих органів, як правило, виникає хромосомна перебудова. Вони потребують проведення каріотипування й консультації висококваліфікованих фахівців (ендокринолога, уролога/гінеколога, генетика), які мають досвід менеджменту пацієнтів цієї групи. Такий підхід дає можливість встановити правильний діагноз і, відповідно, визначити найбільш оптимальну тактику менеджменту, яка в подальшому забезпечить нормальну соціальну адаптацію пацієнта з ПСР.

Як уже зазначалося вище, проблема ПСР у більшості випадків належить саме до орфанної патології, але має певні, притаманні лише їй особливості, як соціальні, так і правові. При цьому, урахувавши рідкісність ПСР у популяції, а також делікатність самої патології, часто такі пацієнти залишаються поза увагою фахівців. Тому ключовою метою конференції є привернення уваги медичної спільноти до проблеми ПСР, у тому числі й поліпшення надання медичної допомоги пацієнтам цієї групи.

У рамках конференції були запропоновані сучасні алгоритми менеджменту пацієнтів із ПСР, засновані на рекомендаціях профільних медичних організацій, а також на досвіді багатьох країн світу.



Спільну доповідь «Сучасні підходи до діагностики, лікування та реабілітації дітей із вродженими порушеннями статевих розвитку» представили експерт Комітету з біоетики Ради Європи, доповідач комітету з гендерних питань, завідувач відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України», доктор медичних наук, професор Юлія Володимирівна Давидова та завідувач відділу дитячої урології ДУ «Інститут урології НАМН України», доктор медичних наук Володимир Федорович Петербургський. Співкери зазначили, що дитячий ендокринолог найчастіше є першою контактною особою при виявленні ПСР, але зазвичай такі стани потребують залучення мультидисциплінарної команди. Тому в доповіді були висвітлені останні рекомендації на основі положень Товариства ендокринологів Великої Британії щодо ПСР (Society for Endocrinology UK



Guidance on the initial evaluation of a suspected difference or disorder of sex development, Revised 2021).

Група станів, які належать до ПСР, є типовим прикладом, коли існує значний дефіцит інформації про етіологію, довгостроковий результат лікування та спостереження за пацієнтами. Серед ПСР найчастіше діагностують адреногенітальний синдром (АГС), який є аутосомно-рецесивним розладом, що виникає внаслідок мутації гена CYP21A2 і призводить до дефіциту 21-гідроксилази. Захворювання уражає одного з 15 тис новонароджених, характеризується різними рівнями порушення синтезу мінералокортикоїдів і глюкокортикоїдів, надмірною стимуляцією андрогенного впливу та вірилізацією жіночої статі.

Виділяють 3 клінічні фенотипи АГС, що є результатом різних ступенів порушення гена 21-гідроксилази:

- проста вірилізація;
- некласичний АГС;
- сільутратна форма.

У доповіді було представлено опис клінічного випадку внутрішньоутробної діагностики гіперплазії надниркових залоз у плода на 23-му тижні гестації (Esser T., Chaoui R. Enlarged adrenal glands as a prenatal marker of congenital adrenal hyperplasia: a report of two cases. 2004). При генетичній діагностиці батьків в обох було виявлено носійство патологічного гена CYP21B, що зумовило розвиток вродженого захворювання в дитини. Цей клінічний випадок підтверджує генетичну етіологію захворювання та необхідність проведення скринінгу на вроджену дисфункцію кори надниркових залоз. У 2014 р. була запропонована неінвазивна пренатальна діагностика вродженої гіперплазії надниркових залоз із використанням безклітинної фетальної ДНК у плазмі матері (New M.I. et al., 2014). При позитивному результаті рекомендовано розпочати прийом дексаметазону з метою гальмування розвитку порушень статевої системи.

Алгоритм діагностики відхилення розвитку статевих органів базується на рекомендаціях, опублікованих у журналі «Дитяча урологія» (Lyn S. et al. Prenatal management of disorders of sex development. Journal of Pediatric urology). У разі пренатального виявлення відхилення статевих розвитку рекомендовано провести експертне ультразвукове дослідження (УЗД) і дослідження фетальної ДНК. Послідовність етапів діагностики та встановлення причин патології залежить від діагнозу та розвитку плода.

1. Ізольоване ПСР (варіанти):

- хлопчик із затримкою внутрішньоутробного розвитку: визначення мозаїцизму, інших хромосомних аномалій;
- нормальний розвиток плода: жіночої статі (амніоцентез, каріотипування, профіль стероїдів), чоловічої статі (геномне секвенування, визначення гена андрогенового рецептора).

2. Інші вроджені вади:

- оцінка стану нирок нефрологом;

- інші дослідження: метаболіти показників сечовивідної системи матері, амніоцентез, каріотипування, профіль стероїдів, генетичне консультування.

Згідно з останніми рекомендаціями Європейської асоціації урології щодо педіатричної урології (EAU, Guidelines on Paediatric Urology, 2022), лікування, яке має змінити статеві характеристики дитини, у тому числі її статеві залози, геніталії або внутрішні статеві органи, проводиться на основі права на самовизначення і за принципом вільної та інформованої згоди. Стерилізація та інше лікування дітей з ПСР без їхньої інформованої згоди має бути заборонене, за винятком випадків, коли є безпосередня загроза життю дитини. EAU рекомендовано включити до мультидисциплінарної команди для роботи з новонародженими із ПСР наступних лікарів: акушера-гінеколога, генетика, неонатолога, дитячого і дорослого ендокринолога, психолога, експерта з біоетики та соціальних працівників.

Виділяють такі види ПСР:

- група 46XX: надмірна вірилізація і маскулінізація жінки (XX), переважна більшість випадків зумовлена класичним АГС із різними ступенями маскулінізації. Серед усіх станів ПСР пацієнтів 46XX з АГС приблизно 80%. У цій групі потенційно можуть бути життєзагрозливі стани після народження, що зумовлено втратою організмом солі і потребує надання екстреної медичної допомоги;
- група 46XY: недостатня вірилізація і маскулінізація чоловіка (XY). Ця гетерогенна група охоплює частковий синдром нечутливості до андрогенів (PAIS), а також синдром повної андрогенної нечутливості (CAIS), що за старою класифікацією мав назву «тестикулярна фемінізація»;
- група мозаїцизму статевих хромосом (45X, 45X/46XY, 47XXY), що складається з кількох варіантів, серед яких найважливішою є змішана гонада дисгенезія. За цієї патології пацієнт має переважно чоловічий фенотип та асиметричні статеві органи. В овотестикулярній групі ПСР в однієї особи можуть бути наявні яєчники і тканини яєчка, що означає присутність обох статей одночасно. Ця група поєднує різну варіабельність фенотипу;
- негормональна/нехромосомна група ПСР, що охоплює новонароджених із клоакальною екстрофією, пацієнтів з афалією або мікропенісом (нормально сформований статевий орган із розтягнутою довжиною <2,5 стандартного відхилення).

Доповідачі представили клінічні ознаки ПСР, оскільки першочерговим кроком ведення таких пацієнтів є розпізнавання симптомів захворювання і негайне спрямування новонародженої дитини до третинного педіатричного центру. Для діагнозу «уявний хлопчик» характерні: тяжка гіпоспадія, пов'язана з роздвоєною мошонкою, неопущене яєчко/яєчка з гіпоспадією, двосторонні непальповані яєчка в доношеній дитині чоловічої статі. Для діагнозу «уявна дівчинка» характерні: гіпертрофія клітора будь-якого ступеня, непальповані статеві залози, вульва з одним отвором. Ситуація невизначеності можлива при неоднозначності будови геніталій.

Лабораторне обстеження осіб із ПСР передбачає:

- визначення рівня 17-оксипрогестерону;
- дослідження електролітного складу крові;
- гормональне дослідження: рівні лютеїнізуючого й фолікулостимулювального гормонів, кортизолу, адренкортикотропного гормону, тестостерону;
- визначення стероїдів у сечі;
- каріотипування геному;
- комплексне УЗД;
- генітограму;
- тест стимуляції хоріонічним гонадотропіном для підтвердження наявності тестикулярної тканини;
- дослідження зв'язування андрогенів;
- ендоскопію.

Спікери наголосили, що не можна відкладати діагностику і лікування будь-якого новонародженого

з неоднозначними статевими органами, оскільки втрата солі в дівчинки 46XX з АГС може бути загрозливою для життя.

Надзвичайно актуальними залишаються питання стосовно присвоєння статі. Важливо зберігати відкрите і повне спілкування з батьками, особою, яка має ПСР, проводити навчання і психологічну підтримку сімей для адаптації дитини та налагодження соціальних контактів.

Сьогодні рекомендована відстрочена тактика підходу до оперативної корекції, за винятком життєзагрозливих станів. Ця рекомендація спрямована на детальне обговорення, встановлення недоліків і переваг кожного варіанта хірургічних операцій. Мета хірургічного втручання полягає в тому, щоб зробити неоднозначні зовнішні статеві органи сумісними з визначеною статтю, запобігти процесам затримки сечі або інфікування, зберегти статеві й репродуктивні можливості пацієнта. Наразі відсутні докази щодо профілактичного видалення дискордантних структур, причому важливо повідомити батькам, що функціональний результат є важливішим за косметичний. Досі існують суперечки щодо оптимальних термінів операції, однак рекомендації Американської академії педіатрії вказують на терміни генітопластики у віці від 2 до 6 міс; до того ж багато дитячих урологів також рекомендують ранню фемінізуючу генітопластику (Gardner M. et al., 2018).

Видалення статевих залоз необхідне для зниження ризику пухлин гонад і запобігання контрсексуальним змінам статевого дозрівання. Ризик пухлини зародкових клітин підвищується при ПСР, але варіює залежно від типу патології: найвищий ризик серед пацієнтів із дисгенетичними статевими залозами, що містять Y-хромосомний матеріал, і нижчий – для 46XY-станів, що виникають у результаті помилок у біосинтезі або дії тестостерону. Контрсексуальні зміни відбуваються, коли дія гормонів статевого дозрівання суперечить статевій ідентичності людини. Щоб запобігти зміні зовнішніх ознак (від жінки до чоловіка або навпаки), статеві залози можуть бути видалені до настання статевого дозрівання, за умови достатньої впевненості, що гендерна ідентичність чітко встановлена і пацієнт повністю усвідомлює наслідки процедури. Якщо потрібен додатковий час для підтвердження стабільності гендерної ідентичності або компетентності у згоді, можна призначити лікування агоністами гонадотропін-релізінг-гормону, щоб зупинити пубертатний розвиток (Gardner M., Sandberg D.E. et al., 2018).



Тему «Правові проблеми людей інтерсексу» висвітлювала у своєму виступі спеціалістка з медичного права, заступниця міністра охорони здоров'я України у 2014-2015 рр. **Наталія Олександрівна Лісневська.**

Спікер зазначила, що дедалі частіше замість терміну «порушення статевого розвитку» використовується визначення «інтерсекс-люди». Це особи, які народжуються зі статевими ознаками, такими як хромосоми, статеві залози або статеві органи, які, за нормами Управління Верховного комісара ООН із прав людини, не відповідають типовим бінарним уявленням про чоловічі та жіночі тіла. Інтерсекс-люди часто стикаються із соціальною стигматизацією та дискримінацією, особливо коли яскраво проявляються зовнішні ознаки інтерсекс-варіації.

Рада Європи виділяє декілька проблемних пунктів в урегулюванні питань прав і можливостей людей інтерсексу:

- рівні права на отримання медичної допомоги;
- виділення інтерсексу як вилікового медичного стану, але такого, що може підлягати лікуванню за усвідомленою згодою;
- рівні права в отриманні правової допомоги та захисту;
- самовизначення у присвоєнні статі шляхом доступу до інформації, медичної документації, лікарських консультацій та підтримки.

Одним із наріжних питань є юридична заборона медичних втручань без згоди пацієнта. У 2015 р. Мальта стала першою країною, яка заборонила медичні втручання, що виконуються без отримання згоди пацієнта, згідно із «Законом про гендерну ідентичність та вираження статі». Закон визнає право на тілесну цілісність та фізичну автономію, чітко забороняючи модифікацію статевих ознак дітей унаслідок соціальних факторів. Натомість у 2016 р. МОЗ Чилі призупинило непотрібне (неургентне) нормалізаційне лікування для інтерсекс-дітей, як-от незворотні операції, до досягнення дитячого віку, коли вони зможуть приймати рішення самостійно. У 2017 р. правозахисні неурядові організації Amnesty International та Human Rights Watch опублікували основні звіти про права дітей з інтерсекс-станами.

Основним міжнародним напрямом роботи щодо людей інтерсексу є боротьба з медикалізацією та патологізацією цих осіб. Ця точка зору, згідно з якою інтерсекс-характеристики мають бути зафіксовані як розлади і підлягають корекції, призвела до проведення неузгоджених процедур, що порушують права людини на самовизначеність, фізичну недоторканність та автономію. Стигматизація медичної допомоги проявляється у відмові в доступі до послуг, медикаментів або страхового покриття відповідно до клінічних протоколів. Наприклад, існує практика проведення певних процедур (скринінг раку молочної залози), доступних тільки для фізичних осіб, зареєстрованих як одна стать. Це є явним порушенням права на медичну допомогу.

Більшість країн вимагають, щоб стать дитини була юридично зареєстрована протягом 30 днів від народження, оскільки цей статус має відображення в юридичних документах (свідоцтві, паспорті). У деяких країнах, наприклад у Новій Зеландії, трансгендерні люди можуть змінити стать у паспорті за допомогою простої декларації, однак закон не вказує на те, що інтерсекс-люди можуть отримати доступ безпосередньо до цього процесу. Заклик до створення категорії «третя стать» є досить спірним. Австралія – приклад країни, де є неавтоматизований рамковий механізм: будь-яка інтерсекс-особа може обрати гендерний маркер «X» на підставі сертифікату від лікаря або психолога.



Доповідь «Сучасні аспекти психологічної допомоги дітям із вродженими порушеннями статевого розвитку та їхнім родинам» представила лікар-психолог відділення акушерських проблем екстрагенітальної патології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О.М. Лук'янової НАМН України» **Вікторія**

Володимирівна Баранова.

Доповідач зауважила, що, крім самої дитини з ПСР, батьки також повідомляють про підвищений рівень стресу, тривоги, депресії та зниження якості життя. Подібно до інших хронічних захворювань, батьки дітей із ПСР виявляють надмірну опіку і сприймають свою дитину як вразливу та слабку. Більш серйозними є ситуації уявної або реальної стигматизації, яку також відчують батьки дітей із ПСР, особливо з генотипом 46XY. Потреба у психологічній підтримці посилюється, коли діти демонструють крос-гендерну поведінку (Wisniewski A.B. et al., 2017).

У 2005 р. було рекомендовано застосовувати нову термінологію, засновану на загальному терміні «розлади статевої диференціації» (disorders of sex development, DSD). Це доволі широке поняття, оскільки охоплює будь-яку проблему, визначену при народженні, за якої статеві органи є нетиповими щодо хромосом або статевих залоз. Вважається, що ПСР є значним фактором ризику емоційного дистресу батьків та подальшого дезадаптивного психосоціального і сексуального розвитку дитини. Тому доповідач акцентувала увагу на основних періодах життя дитини та її потребах у кожному з них.

Продовження на стор. 14.

Консенсусні положення щодо надання допомоги дітям із вродженими порушеннями статевих розв'язків

Продовження. Початок на стор. 12.

Стадії психосексуального розвитку особистості:

- 1) оральна (0-18 міс). У цей період дитина повністю залежить і сприймає світ через батьків, особливо важливим є зв'язок із матір'ю. Оральна стадія пов'язана із задоволенням біологічних потреб, відчуттям захисту та спокою. Якщо відбувається фіксація на даному етапі, у майбутньому можуть виникати проблеми з різними видами залежності (куріння, алкоголь, розлади харчової поведінки) та агресивністю;
- 2) анальна стадія (18 міс – 3 роки). Основна увага на цьому етапі приділяється самостійному контролю фізіологічних потреб: управлінню сечовим міхуром і випорожненням. Батьки мають підтримувати дитину і допомагати їй відчувати себе здатною до контролю, бути продуктивною. Ця стадія особливо важлива у дітей із ПСР, оскільки анатомічні особливості будови статевої системи можуть ускладнювати розвиток навичок і створювати для батьків труднощі у вихованні та донесенні до дитини інформації;
- 3) фалічна стадія (3-6 років). Характеризується підвищеною увагою до геніталій, коли діти починають виявляти відмінності між чоловіками та жінками. На цьому етапі важливо надати психологічний супровід як дитині, так і родині, пояснити дитині всю інформацію відповідно до клінічної ситуації, уникаючи неправдивих даних, приховування інформації, та сприяти соціалізації дитини, щоб у неї сформувалася думка, що її відмінності не є перешкодою для ведення повноцінного життя;
- 4) латентна стадія (6-12 років). У цей період у дитини формується еґо і суперєґо, вона відвідує навчальний заклад, стає зацікавленою у стосунках з однолітками. Стадія надзвичайно важлива для розвитку соціальних і комунікативних здібностей, впевненості у собі. На цьому етапі стає можливим проведення окремих консультацій із дитиною, оскільки вона розуміє, що має певні особливості, і може потребувати підтримки та допомоги;
- 5) генітальна стадія (від періоду статевого дозрівання до 22 років). Заключний етап психосексуального розвитку, коли формується інтерес до протилежної статі й визнання сексуальності. Важливо надавати особі з ПСР індивідуальні консультації стосовно сексуального життя та репродуктивного здоров'я.

Отже, принцип раннього психологічного втручання, психологічний супровід протягом життя та гармонізація сімейних відносин є ключовими етапами діагностики й надання допомоги дітям із ПСР та їхнім родинам.



Темі «Медичні показання для зміни статі у дітей із порушенням статевого дозрівання» присвятила свою доповідь завідувач відділення дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук Наталя Андріївна Спринчук.

Кількісні або якісні аномалії статевих хромосом (повні або мозаїчні), які зумовлюють порушення закладання гонад, впливають на подальше статеве диференціювання і призводять до різних форм ПСР. Різноманітні дислокації статевих хромосом спричиняють такі стани:

- 47XXY – синдром Клайнфельтера та його варіанти;

- 45X – синдром Тернера і мозаїчні варіанти;
- 45X/46XY – змішана дисгенезія гонад;
- 46XX/46XY – химеризм, овотестіс.

Своєю чергою, ПСР із каріотипом 46XY охоплює 3 категорії:

- порушення розвитку гонад (яєчок) – чистий гонадальний дисгенез (синдром Сваєра);
- порушення синтезу або дії андрогенів – синдром тестикулярної фемінізації;
- інші причини, у тому числі гіпогонадотропний гіпогонадізм, крипторхізм та ізольована гіпоспадія.

Фенотипічні прояви відповідають ступеню зниження активності чоловічих статевих гормонів.

ПСР із каріотипом 46XX поділяють на 2 категорії:

- порушення розвитку гонад (яєчників) – дисгенезія гонад;
- вторинні порушення з надлишком андрогенів, що призводять до вірилізації в пацієнтів:
 - вроджена гіперплазія кори наднирників із дефіцитом 21-гідроксилази як найбільш поширена патологія;
 - ендогенний надлишок андрогенів під час вагітності при аденомі наднирників, дермоїдній кісті, метастатичній карциномі тощо;
 - екзогенні стероїди, медичні препарати з андрогенною дією (даназол, прогестини, калійзберігаючі діуретики тощо).

Визначення статі при ПСР відбувається за такими критеріями:

- фенотип та функціональні можливості зовнішніх і внутрішніх статевих органів;
- ризик розвитку пухлини статевих органів;
- потенціал фертильності;
- психосексуальні проблеми (гендерна ідентичність і сексуальна орієнтація).

Щодо хірургічного втручання, то в неонатальному періоді операції проводять тільки в разі неминучої загрози здоров'ю дитини (атрезія, карцинома). Клітеропластика є дискусійною, її проводять рідко, за винятком вірилізованих пацієнтів жіночої статі з 4-5-м ступенем збільшення клітора за Прадером. Оптимальний час для фемінізуючої генітопластики сьогодні остаточно не встановлений. Чоловіки з недостатньою вірилізацією зазвичай мають гіпоспадію, що потребує хірургічної корекції, яку доцільно проводити у віці від 6 до 18 місяців. Новий підхід ведення ПСР передбачає відкладення планових оперативних втручань до того часу, поки пацієнти самі не зможуть брати участь у прийнятті рішень.

Лікування при вродженій гіперплазії кори наднирників передбачає застосування глюкокортикостероїдів, мінералокортикоїдів (за необхідності), проведення поетапної хірургічної фемінізуючої корекції при виражених симптомах андрогенізації в дівчаток. У хлопчиків ця патологія проявляється прискореним статевим розвитком, оскільки гормональні порушення відбуваються за гомозиготним типом.

При синдромі Тернера присутня повна або часткова моносомія за X-хромосою, проте існують мозаїчні варіанти хромосомних аномалій; лабораторні показники при цьому характерні для первинного гіпогонадізму. Лікування передбачає призначення препаратів гормону росту до 15 років за кістковим віком, замісну гормональну терапію, при Y-варіанті – гонадектомію проводити з моменту встановлення діагнозу через високий ризик розвитку малігнізації.

Химеризм визначає стан, коли в одній особі гістологічно підтверджена наявність оваріальної й тестикулярної тканин, каріотип зазвичай 46XX/46XY, можливі різні мозаїчні транслокації. При цьому варіанті ПСР зовнішні статеві органи сформовані

неправильно, є високий ризик малігнізації гонад у постпубертатному періоді. Спікер зазначила, що рівні статевих гормонів можуть не відрізнятися від фізіологічних. Лікування передбачає проведення гонадектомії в допубертатному періоді, замісну гормональну терапію в пубертатному віці та зміну статі за необхідності.

При гонадальному дисгенезі, як правило, спостерігається жіночий фенотип: каріотип 46XX (точкові мутації X-хромосоми), 46XY – синдром Сваєра. Гонади за цього стану дисгенетичні, не містять ооцитів і фолікулів, матка і труби недорозвинені. Основним клінічним проявом є первинна аменорея, лабораторно – ознаки первинного гіпогонадізму. Тому лікування передбачає замісну гормональну терапію в пубертатному віці, при варіанті 46XY – проведення гонадектомії. Змішаний гонадальний дисгенез також передбачає проведення гонадектомії через ризик малігнізації та призначення гормональної терапії та, за необхідності, зміну статі. При повній формі синдрому тестикулярної фемінізації, коли фенотип є жіночим від народження, показана гонадектомія з призначенням естрогенів у період пубертатії. При неповній формі – підходи до лікування визначають індивідуально, за необхідності може бути проведена зміна статі, оскільки пацієнт має каріотип 46XY.



У рамках конференції також відбувся виступ керівниці відділу біоетики (DGI – Управління з прав людини), секретаря Комітету з біоетики Ради Європи Лоренс Львофф (Laurance Lwoff), яка акцентувала увагу на проблемі комплексної допомоги дітям із ПСР та роботі над питанням захисту їхніх прав, зокрема доступу до проведення діагностики і, за необхідності, лікування відповідно до міжнародних стандартів і нормативів.

Одним з основних завдань Ради Європи сьогодні є захист прав людини, у тому числі й дітей. У 1989 р. була прийнята Конвенція ООН «Про права дитини», яка являє собою міжнародний документ, що визначає права дітей у державах-учасниках, зокрема право дитини «на відкрите майбутнє». У 2017 р. Парламентська асамблея Ради Європи ухвалила постанову щодо необхідних нормалізуючих хірургічних процедур, а також інших лікувальних заходів, які можуть бути проведені дітям без їхньої згоди. Зокрема, цей документ передбачає відкладення будь-якої інтервенції, якщо відсутній ризик для життя дитини, до моменту, коли дитина зможе самостійно прийняти рішення.

Ключова ідея полягає у важливості залучення мультидисциплінарної команди фахівців до ведення пацієнтів цієї групи. Важливо не забувати, що рішення, яке буде прийнято командою фахівців, матиме вирішальний вплив на подальше життя дитини з ПСР.

Соціальна взаємодія дитини є одним із найважливіших аспектів її розвитку. Тому підхід до такої соціально вразливої категорії, як діти з ПСР, має передбачати вдосконалення знань і міждисциплінарну взаємодію при наданні їм медичної та психологічної допомоги. Адже здоров'я – це не лише відсутність хвороби, а й набагато ширше поняття, що передбачає фізичний, психічний і соціальний комфорт, тобто саме те, що є ключовими умовами для оптимального росту та розвитку дітей.

Підготувала Катерина Пашинська

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ / ДОСЛІДЖЕННЯ

Ліки від артриту можуть пригнічувати прогресування діабету 1 типу

Працівники Інституту медичних досліджень Сент-Вінсента (SVI) у Мельбурні показали, що ліки від ревматоїдного артриту можуть пригнічувати прогресування діабету 1 типу. Перше у світі дослідження на людях, опубліковане в журналі *New England Journal of Medicine*, під керівництвом професора SVI Томаса Кея показало, що препарат під назвою барицитиніб може безпечно й ефективно підтримувати власне вироблення інсуліну в організмі та пригнічувати прогресування діабету 1 типу в людей, які почали лікування протягом 100 днів після встановлення діагнозу.

Коли діабет 1 типу вперше діагностовано, усе ще присутня певна кількість клітин, що виробляють інсулін. Дослідники хотіли побачити, чи зможуть захистити імунну систему від подальшого її руйнування. Вони зазначили, що барицитиніб безпечний і ефективний у сповільненні прогресування цукрового діабету 1 типу в людей, яким нещодавно було поставлено діагноз. Дослідження показало: якщо почати прийом препарату досить рано після встановлення діагнозу, потрібно буде значно менше інсуліну в подальшому.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване випробування на людях препарату барицитиніб відстежувало рівень глюкози в крові та вироблення інсуліну в 91 учасника протягом одного року. З них 60 отримували барицитиніб, а 31 – плацебо. Усі учасники дослідження були віком від 10 до 30 років і почали випробування впродовж 100 днів після діагностування діабету 1 типу. Хворі продовжували приймати призначену інсулінотерапію протягом усього терміну спостереження. Дослідники відстежували загальну добову дозу інсуліну учасників, кількість інсуліну, що виробляється ендogenous, рівень глюкози в крові та рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c), який є показником середнього рівня глюкози крові за останні 2-3 місяці.

Барицитиніб блокує фермент, який зазвичай допомагає передавати сигнали, що регулюють імунну систему та запалення. Зараз препарат призначають для лікування ревматоїдного артриту, який є іншим аутоімунним захворюванням. Вважається, що цей засіб подібним чином пригнічує імунну відповідь, яка налаштована на клітини, що виробляють інсулін, у людей із нещодавно діагностованим діабетом 1 типу. Він затримує появу повномасштабних симптомів захворювання, поліпшуючи контроль рівня глюкози та зменшуючи ймовірність шкідливого довгострокового впливу на здоров'я.

Джерело: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2306691>

Інженери розробили вібраційну капсулу, яка може допомогти в лікуванні ожиріння

Коли людина багато їсть, її шлунок посилає сигнали до мозку, які забезпечують відчуття ситості, що допомагає зрозуміти: час припинити споживання їжі. Шлунок, наповнений рідиною, також може надсилати схожі сигнали, тому людям, які дотримуються дієти, часто радять випивати склянку води перед їжею. Інженери Массачусетського технологічного інституту винайшли новий спосіб скористатися цим явищем, застосовуючи капсулу для ковтання, яка вібрує у шлунок. Ці вібрації активують ті самі рецептори розтягування, що й при наповненні шлунку.

Коли шлунок наповнюється, спеціалізовані клітини, які називаються механорецепторами, відчують це розтягування і посилають сигнали в мозок через блукаючий нерв. У результаті нервова система стимулює вироблення інсуліну, а також таких гормонів, як С-пептид, Руу і GLP-1. Усі ці сполуки працюють разом, щоби допомогти людям перетравити їжу, відчуття ситості і припинити їсти. Водночас знижується рівень греліну – гормону, що викликає відчуття голоду.

Дослідники відстежували рівні гормонів у періоди, коли пристрій вібрував, і визначили, що зберігаються закономірності виділення гормонів, які спостерігаються після прийому їжі, навіть коли тварини голодували. Потім перевірили вплив цієї стимуляції на апетит. Виявили, що коли таблетка була активована приблизно 20 хв, перш ніж тваринам запропонували їжу, вони споживали в середньому на 40% менше, ніж зазвичай.

Поточна версія таблетки вібрує протягом приблизно 30 хв після потрапляння у шлунок, але дослідники планують вивчити можливість пристосувати її для перебування у шлунок впродовж більш тривалого часу, де її можна вмикати та вимикати бездротово за потреби. У дослідженнях на тваринах таблетки проходили через травний тракт протягом 4-5 днів. Ученим ще багато чого потрібно дізнатися про механізми, які впливають на масу тіла людини, але, якщо подальші дослідження засвідчать, що цю технологію можна безпечно використовувати на людях, такі таблетки можуть запропонувати мінімально інвазивний спосіб лікування ожиріння.

Джерело: <https://www.science.org/doi/10.1126/sciadv.adj3003>

Майбутнє здоров'я серця: дослідники розробляють вакцину для зниження рівня холестерину

За даними Центру з контролю та профілактики захворювань (CDC), майже двох з п'яти дорослих американців мають високий рівень холестерину. Такий стан без лікування та зміни способу життя може призвести до серцевих захворювань та інсульту, які є двома головними причинами смерті у США. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, серцево-судинні захворювання щороку забирають майже 18 млн життів у всьому світі. Нова вакцина, розроблена дослідниками з Медичної школи Університету Нью-Мексико, може кардинально змінити ситуацію, забезпечивши недорогий метод зниження «поганого» холестерину.

Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ) – основні переносники холестеролу в організмі. Холестерол, що входить до їх складу, вважається шкідливим, оскільки при його надлишку підвищується ризик появи в артеріях бляшок, які збільшують загрозу закупорки судин та розвитку інсульту або інфаркту.

У нещодавньому дослідженні, опублікованому в *prj Vaccines*, команда під керівництвом доктора філософії Брайса Чакеріана повідомляє, що вакцини знижують рівень холестерину ЛПНЩ майже так само ефективно, як дорогий клас препаратів, відомих як інгібітори PCSK9. Зараз застосовують різні методи лікування, як-от статини, які використовують приблизно 200 млн людей в усьому світі, і моноклональну ін'єкцію PCSK9. Це новий препарат, спрямований на білок PCSK9 – молекулу, що утворюється в печінці й циркулює в крові та регулює метаболізм холестерину ЛПНЩ. Чим більше PCSK9 виробляє організм, тим вищим буде рівень холестерину ЛПНЩ. Двічі на місяць ін'єкції для блокування цього білка знижують поганий холестерин приблизно на 60%, але такі препарати дорогі та потребують попереднього дозволу лікаря первинної медичної допомоги або кардіолога.

Доктор Чакеріан, використовуючи розроблену ним технологію вакцинної платформи, співпрацював із дослідниками з усієї країни, щоби створити нову вакцину, яка спеціально націлена на PCSK9. «Вакцина створена на основі неінфекційної вірусної частинки, – пояснив він. – Це лише оболонка вірусу, і виявляється, що ми можемо використовувати її для розроблення вакцин проти будь-чого». Чакеріан сказав, що він приклеїв крихітні шматочки PCSK9 до поверхні цих вірусних частинок. Імунна система після вакцинації виробляє сильну відповідь антитіл проти цього білка. У тварин, яких щепили, побачили значне зниження рівня холестерину – до 30%, і це позитивно корелюватиме зі зниженим ризиком серцево-судинних захворювань. За оцінками дослідників, вакцина може бути дешевше 100 доларів за дозу, оскільки вона виготовлена з простих і недорогих біологічних матеріалів. Ефект від лікування триватиме до року.

Протягом останніх 10 років вакцину випробовували на мишах і мавпах і здобули позитивні результати. Чакеріан зазначив, що наступним кроком буде пошук фінансування для переходу на виробництво вакцин і клінічні випробування на людях. Цей процес може зайняти кілька років і коштувати мільйони доларів, але розроблення безпечної та доступної вакцини цього варте.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41541-023-00743-6>

Встановлено, що схуднення значно змінює мікробіом і впливає на мозкову діяльність

У всьому світі понад мільярд людей страждають на ожиріння. Одним із методів схуднення є періодичне обмеження енергії (IER), коли дні відносного голодування чергуються з днями звичайного харчування. На відміну від постійного сталого дефіциту калорій, а отже, й енергії, організм то отримує необхідну кількість їжі, то має обмеження. Під керівництвом Цян Цзена, наукового співробітника Інституту управління охороною здоров'я лікарні PLA у Пекіні, було вивчено, що дієта IER змінює вісь мозок–кишечник–мікробіом. Такі зміни в мікробіомі кишечника та в активності пов'язаних ділянок мозку під час і після втрати ваги є динамічними і довготривалими.

Автори використовували метабеном (усі гени мікрофлори) зразків випорожнень, аналізи крові та функціональному магнітно-резонансному томографію для вивчення змін у складі кишкової мікрофлори, крові і фізіологічних параметрах, а також активності мозку в учасників. Вони були в середньому віком 27 років, з ІМТ від 28 до 45 та дотримувалися дієти IER для схуднення.

Насамперед учасники пройшли «фазу висококонтрольованого голодування» тривалістю 32 дні, коли вони отримували персоналізовану їжу, розроблену дієтологом, калорійність якої поступово знижувалася до однієї чверті їхнього основного споживання енергії. Потім вони провели 30 днів у «фазі неконтрольованого голодування», де їм дали список рекомендованих продуктів: жінки харчувалися на 500 калорій на добу, показник для чоловіків був на 100 калорій більшим. Цим дослідники хотіли вивчити вплив екстремальних дієт на організм.

До кінця дослідження маса тіла добровольців зменшилася в середньому на 7,6 кг, або на 7,8%. У них знизилася артеріальний тиск і рівень глюкози в плазмі крові натще, загальний холестерин, ЛПВЩ і ЛПНЩ, а також активність ключових ферментів печінки. Це свідчить про те, що IER допомагає зменшити супутні захворювання, пов'язані з ожирінням, такі як гіпертонія, гіперліпідемія та дисфункція печінки. Автори спостерігали зниження після IER активності ділянок мозку, які беруть участь у регуляції апетиту та залежності. У кишковому мікробіомі кількість бактерій *Faecalibacterium prausnitzii*, *Parabacteroides distasonis* і *Bacterokles uniformis* різко зросла, тоді як кількість кишкової палички знизилася.

Подальші аналізи показали, що велика кількість бактерій *Escherichia coli*, *Soprococcus comes* і *Eubacterium hallii* негативно пов'язана з активністю нижньої лобової звивини, яка, як відомо, відіграє ключову роль у виконавчій функції, у тому числі із бажанням схуднути. Навпаки, велика кількість бактерій *P. distasonis* і *Flavoinfractor plautii* позитивно корелювала з активністю ділянок мозку, пов'язаних з увагою, руховим гальмуванням, емоціями та навчанням. Ці результати свідчать про те, що зміни в мозку та мікробіомі під час і після втрати ваги пов'язані або тому, що вони спричиняють одна одну, або тому, що на них впливає невідомий інший фактор. Зараз дослідники прагнуть вивчити, як отримані знання застосувати практично для людей із ожирінням, які прагнуть назавжди здобути ідеальну і здорову вагу.

Джерело: <https://www.news-medical.net/news/20231204/Weight-loss-leads-to-dynamical-changes-in-brain-function-and-gut-microbiome.aspx>

ТИЖНЕВИЙ курс D₃ в КАПСУЛІ



Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/01, UA/18050/01/02, UA/18050/01/03, від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Відеїн-КВ - ТУ У 10.8-35251822-017:2020.



GMP STANDART



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Вплив вітаміну D на імунopatологічні процеси в разі тиреоїдиту Хашимото: від теорії до практики

Жиророзчинний вітамін D відіграє вирішальну роль у здоров'ї кісток і регулюванні гомеостазу кальцію в організмі. Існує дві основні форми вітаміну D: вітамін D₂ (ергокальциферол) і вітамін D₃ (холекальциферол). Вітамін D₂ міститься в деяких рослинних продуктах, тоді як вітамін D₃ синтезується в шкірі під впливом сонячного світла [1]. Біологічно активна форма вітаміну D, кальцитріол, також відомий як 1,25-дигідроксикальціол (1,25(OH)₂D) зв'язується з рецепторами вітаміну D (РВД) у різних тканинах по всьому тілу, у тому числі в кістках, кишечнику, нирках, для регулювання метаболізму кальцію і фосфатів. У кишечнику кальцитріол підвищує всмоктування кальцію і фосфору, а в нирках – реабсорбцію кальцію і виведення фосфату [2]. Окрім ролі вітаміну D у здоров'ї кісток дослідження підтвердили його плейотропні ефекти на практично всі системи та процеси в організмі, зокрема на регулювання настрою, імунної функції, зниження ризику хронічних серцево-судинних захворювань (ССЗ) та ін. [3-6].

Ключові слова: вітамін D, тиреоїдит Хашимото, автоімунні розлади, цитокіни, антитиреоїдні антитіла.

Адекватний рівень вітаміну D необхідний для профілактики скелетно-м'язових [7] і серцево-судинних захворювань ССЗ [8], деменції [9, 10], раку [11], автоімунних [4] і метаболічних [12] розладів, синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) [11, 13] і навіть захворювань нирок [14]. Приклади плейотропних ефектів вітаміну D та їхнє клінічне значення за різних патологій наведено в таблиці.

Результати нещодавнього об'єднаного аналізу, який узагальнив дані 7,9 млн учасників, проведеного Суї та співавт. [15], показали, що 15,7% світової популяції страждає на дефіцит вітаміну D. Водночас інші дослідження показують, що поширеність дефіциту вітаміну D в Європі може досягати 40%, а тяжкого дефіциту вітаміну D – 13% [16].

Досягнення належного рівня вітаміну D лише завдяки харчуванню або сонячному світлу може стати проблемою для численних груп високого ризику дефіциту вітаміну D, до яких належать, серед інших, люди віком понад 65 років, представники негроїдної раси, онкологічні хворі, пацієнти із синдромом мальабсорбції, ССЗ, діабетом, ожирінням та автоімунними патологіями, зокрема із тиреоїдитом Хашимото (ТХ) [17, 18].

Роль вітаміну D у разі тиреоїдиту Хашимото

Тиреоїдит Хашимото – автоімунне захворювання щитоподібної залози (АІЗЩЗ) зі складною етіопатологією, яка охоплює генетичні механізми (наприклад, гени головного комплексу гістосумісності, ГКГ) і чинники довкілля, зокрема перенесені інфекції, прийом ліків і куріння, а також рівень таких мікроелементів, як йод, залізо і селен [19, 20]. Із захворюваністю 0,3-1,5 випадку на 1 тис осіб ТХ є найпоширенішою причиною гіпотиреозу в районах із високим вмістом йоду [21].

Виявлено, що ядром автоімунного процесу в разі ТХ є порушення толерантності до тиреоїдних автоантигенів, що призводить до руйнування ЩЗ шляхом інфільтрації CD4⁺-Т-клітинами, макрофагами і плазматичними клітинами, які виробляють автоантитіла проти тиреоїдної пероксидази (анти-ТПО) і тиреоглобуліну (АТТГ) [22]. Саме тому виявлення

підвищених титрів цих антитіл зазвичай використовують для діагностики ТХ [23].

Незважаючи на численні дослідження імунopatології, ТХ залишається невиліковним захворюванням із непередбачуваним перебігом, яке часто призводить до лімфоцитарної деструкції ЩЗ та потреби в замісній терапії тиреоїдними гормонами протягом усього життя [24, 25].

Утім деякі дослідження показали, що корекція модифікованих чинників ризику може поліпшити імунологічні та клінічні наслідки в пацієнтів із ТХ. Ці втручання передбачають, зокрема, корекцію харчування, контроль стресу та прийом добавок вітаміну D [26-29].

Зв'язок між вітаміном D, захворюваністю на ТХ і рівнями антитіл

Широкомасштабні дослідження, у тому числі систематичні огляди та метааналізи, підтверджують зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і ТХ. Метааналіз обсерваційних досліджень Taheriniya та співавт. [30] виявив нижчий рівень вітаміну D у пацієнтів із ТХ проти загальної популяції, що перекується з результатами, отриманими в метааналізах Wang та співавт. [31] і Stefanic і Tokic [32]. У дослідженнях Kim та співавт. [33, 34] дефіцит вітаміну D був достовірно пов'язаний із вищою поширеністю автоімунних захворювань ЩЗ. Інші дослідження показали, що низький рівень 25(OH)D корелює з поширеністю ТХ серед дітей і підлітків [35], а також пацієнтів з ожирінням [36]. Крім того, деякі дослідження продемонстрували зв'язок між рівнями 25(OH)D у сироватці крові та клінічними проявами ТХ, наприклад тяжкістю гіпотиреозу та поширеністю легких когнітивних порушень [37].

Крім кореляції між статусом вітаміну D і поширеністю ТХ у кількох дослідженнях оцінювали зв'язок між рівнями вітаміну D й антитиреоїдних антитіл. У порівняльному дослідженні Aktaş та співавт. [38] спостерігали негативний кореляційний зв'язок між рівнем 25(OH)D і рівнем анти-ТПО у 130 пацієнтів із ТХ. Результати, отримані Bozkurt та співавт. [39], також

продемонстрували, що тяжкість дефіциту вітаміну D корелює з тривалістю ТХ, об'ємом ЩЗ та рівнем антитіл.

Імуномодулювальний потенціал вітаміну D у разі ТХ

Вплив вітаміну D на імунну систему не викликає сумніву, оскільки безліч мононуклеарних клітин периферичної крові, у тому числі Т- і В-клітини та антигенпрезентувальні клітини (АПК), мають рецептори до нього на своїй поверхні [40]. Через геномні шляхи кальцитріол впливає на транскрипційну активність генів, які беруть участь у функціонуванні імунних клітин, і регулює клітинну диференціацію, клітинний цикл, запрограмовану смерть клітин, відповідь на стрес і боротьбу з інфекціями.

Крім того, вітамін D відіграє значну роль у запобіганні автоімунним процесам [4, 41, 42]. Так, він знижує регуляцію ГКГ II класу та костимулювальних молекул, що експресуються на дендритних клітинах (ДК), які є основними АПК, таким чином запобігаючи надмірній активації Т-клітин [43]. Вітамін D також пригнічує продукування цитокінів ДК і сприяє експресії протизапальних цитокінів, таких як інтерлейкін 10 (ІЛ-10) [44]. У Т-клітинах вітамін D пригнічує проліферацію та диференціювання CD4⁺-Т-клітин (Т-хелперів, Th-клітин) і сприяє їх диференціації в Th2-клітини, що сприяє підтриманню балансу Th1/Th2 [45]. Вітамін D також пригнічує розвиток Th17-клітин і сприяє диференціації регуляторних Т-клітин (Tregs), які запобігають посиленню автоімунної відповіді шляхом секреції протизапальних цитокінів [46]. В-клітини, які виробляють антитіла, також експресують рецептори до вітаміну D. Було виявлено, що вітамін D впливає на В-клітини в різний спосіб, як-от інгібування наївної диференціації або дозрівання В-клітин до плазматичних клітин, що може зменшити вироблення автоантитіл [47].

Rui та співавт. [5] запропонували чотири потенційні механізми, за допомогою яких вітамін D може сприяти пригніченню імунного процесу в разі ТХ:

- Запобігання ДК-залежній активації Т-клітин.
- Зниження експресії гена ГКГ II класу в ЩЗ.
- Вплив на В-клітини.
- Відновлення співвідношення Th17/Tregs.

Зміни імунологічних параметрів і прогноз у разі ТХ після прийому вітаміну D

У кількох дослідженнях вивчали імунологічні та загальні зміни після прийому вітаміну D у пацієнтів із ТХ, у більшості з яких спостерігали значне поліпшення імунних маркерів після втручання. Так, Krysiak та співавт. [48-50] провели дослідження серед різних популяцій пацієнтів із ТХ у Польщі (наприклад, чоловіки з ТХ та алопецією [48], чоловіки з ТХ і дефіцитом тестостерону [49] та жінки з ТХ та еутиреозом [49,50]), в яких дослідники оцінювали рівні анти-ТПО та АТТГ після 6 міс щоденного прийому 2000-4000 МО вітаміну D. У цих дослідженнях концентрація 25(OH)D зростає (часто досягаючи рівнів >30 нг/мл, що є адекватним відповідно до польських, а також центрально-європейських рекомендацій [51, 52]), а рівень антитиреоїдних антитіл значно знизився. Зниження титру антитіл також спостерігали в осіб із нормальним вихідним рівнем вітаміну D. Крім того, дослідники виявили багато чинників, що впливають на ефекти вітаміну D на рівень антитиреоїдних антитіл. Так, безглютенна дієта пригнічує зниження рівня антитиреоїдних антитіл під впливом вітаміну D, імовірно, через меншу кількість в їжі ненасичених жирних кислот, заліза та кальцію, що порушує належне всмоктування вітаміну D у кишечнику [53]. Це є ще одним аргументом проти використання безглютенної дієти в разі автоімунних захворювань, не пов'язаних

із целиацією [54, 55]. Інші дослідження за участю різних популяцій також показали зниження рівнів антитиреоїдних антитіл після прийому вітаміну D. Наприклад, у дослідженні Mazokorakis та співавт. [56] спостерігали достовірне зниження рівнів анти-ТПО та АТТГ у разі використання добавок із вітаміном D у дозах від 1200 до 4000 МО щодня протягом 4 міс (з метою підтримання належного рівня 25(OH)D у сироватці крові, тобто 40 нг/мл). Заслужують на увагу також результати дослідження Sinsek та співавт. [57], яке продемонструвало значне зниження рівнів анти-ТПО та АТТГ у турецьких пацієнтів із ТХ і хворобою Грейвса вже через місяць після щоденного прийому вітаміну D. Метааналіз Zhang та співавт. [58] також показав, що добавки вітаміну D знижують титри анти-ТПО та АТТГ, особливо за умови тривалості прийому понад 3 місяці.

Дуже цікавими виявилися результати територіальної програми, проведеної в Канаді. У дослідженні взяли участь 11017 осіб, які отримували вітамін D для досягнення концентрації 25(OH)D >100 нмоль/л (>40 нг/мл). Після 12 міс спостереження дослідники виявили значне зниження рівнів антитиреоїдних антитіл [59]. Серед пацієнтів, які мали підвищений вихідний рівень антитиреоїдних антитіл, 77,5% досягли меж референтного діапазону АТТГ і 42,2% анти-ТПО. Крім того, сироватковий рівень 25(OH)D ≥ 125 нмоль/л були пов'язані зі зниженням ризику підвищення рівнів антитиреоїдних антитіл на 32%.

Варто зазначити, що досягнення належної концентрації вітаміну D було пов'язано зі значним поліпшенням функції ЩЗ, у тому числі зниженням рівня тиреотропного гормону і тяжкості симптомів. Цей ефект був особливо помітним в осіб із субклінічним гіпотиреозом, захворюваність на який знизилася на 72% під час подальшого спостереження.

Таким чином, вітамін D показаний пацієнтам із ТХ як для контролю імунологічних параметрів, так і для поліпшення прогнозу та якості життя. Щодо вибору дози, то найчастіше в описаних дослідженнях вітамін D застосовували в дозі 2000 МО, яка дає можливість достатньо ефективно впливати на імунологічні параметри ТХ, з мінімальним ризиком передозування та виникнення системних побічних ефектів.

Висновки

Зв'язок між низьким рівнем вітаміну D і зростанням захворюваності на ТХ підтверджено багатьма масштабними дослідженнями, систематичними оглядами та метааналізами. Доведено також негативну кореляцію між рівнями вітаміну D і титрами антитиреоїдних антитіл, а також тяжкістю клінічних проявів та ускладнень у разі ТХ. Дослідження впливу добавок вітаміну D на пацієнтів із ТХ показали багатообіцяючі результати, при цьому в більшості випробувань спостерігали значне поліпшення імунологічних маркерів після втручання. Таким чином, додавання вітаміну D у дозі 2000 МО до комплексної схеми лікування ТХ обґрунтоване результатами епідеміологічних і контрольованих клінічних досліджень. Таке втручання потенційно корисне і щодо поліпшення імунологічних параметрів, і в аспекті тяжкості клінічного перебігу та прогнозу титрів із ТХ.

На українському фармацевтичному ринку вітамін D представлений під торговою назвою Відеїн виробництва АТ «Київський вітамінний завод». Препарат виробляється з високоякісної сировини, доступний у таблетованій формі в дозуванні 1000, 2000, 4000 і 20 000 МО. Різноманіття дозувань покриває потреби пацієнтів із різними показаннями до призначення вітаміну D і є зручним інструментом для лікаря щодо індивідуального підходу в лікуванні. Новинкою від компанії АТ «КВЗ» є Відеїн 20 000, таке дозування містить тижневу дозу вітаміну D в одній капсулі, що дає пацієнту можливість застосовувати препарат 1 раз на тиждень, а не щодня. Це важливо і для лікаря, адже такий режим поліпшує прихильність до терапії і, відповідно, її ефективність.

Список літератури – у редакції.

За матеріалами Lebedzinski F. et al. Impact of Vitamin D on Immunopathology of Hashimoto's Thyroiditis: From Theory to Practice. Nutrients, 2023. 15. 3174.

Підготувала Ганна Кирпач



Таблиця. Приклади можливих плейотропних ефектів вітаміну D та їхнє потенційне клінічне значення

Група захворювань	Ефекти вітаміну D	Профілактика захворювань
Хвороби опорно-рухового апарату [7]	• Стимулювання проліферації остеобластів. • Регулювання синтезу DMP1 і BSP. • Активізація синтезу м'язових протеїнів	• Рахіт, остеопороз і переломи. • Саркопенія
ССЗ [8]	• Регулювання метаболізму кальцію, у тому числі його внутрішньоклітинної концентрації. • Регулювання РААС	• Порушення роботи кардіоміоцитів. • Гіпертонія
Захворювання мозку [9, 10]	• Регулювання розвитку дофамінергічної системи. • Зниження індукованої амілоїдом цитотоксичності	• Шизофренія. • Хвороба Альцгеймера, деменція
Рак [11]	• Інгібування VEGF. • Блокування клітинного циклу на стадії G0/G1	• Рак простати. • Меланома. • Рак голови та ший
Імуноопосередковані захворювання [4]	• Запобігання надмірній активації Т-клітин. • Гальмування розвитку Т-хелперів 17. • Сприяння диференціюванню регуляторних Т-клітин	• РА. • АІЗЩЗ. • СЧВ. • РС
Порушення обміну речовин [12]	• Зниження інсулінорезистентності. • Регулювання адипогенезу.	• Цукровий діабет. • Ожиріння
Захворювання жіночої репродуктивної системи [11, 13]	• Стимуляція вироблення прогестерону. • Зниження інсулінорезистентності	СПКЯ
Захворювання нирок [14]	Профілактика ниркового фіброзу, апоптозу та запалення	ХХН

Примітки. АІЗЩЗ – автоімунні захворювання ЩЗ; BSP – кістковий сіалопротеїн; ХХН – хронічна хвороба нирок; DMP – кислий фосфопроєктин матриксу дентину; РС – розсіяний склероз; РА – ревматоїдний артрит; РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СЧВ – системний червоний вовчак; VEGF – фактор росту ендотелію судин.

ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ ПОЛІНЕЙРОПАТІЇ



**1 таблетка містить
альфа-ліпоєвої кислоти
600 мг**

Склад: 1 таблетка містить альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти 300 мг або 600 мг. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до тіоктової кислоти або до будь-якого з компонентів лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Добова доза становить 600 мг тіоктової кислоти (2 таблетки по 300 мг або 1 таблетка по 600 мг), які слід застосовувати у вигляді одноразової дози за 30 хвилин до першого прийому їжі. Одночасне вживання їжі ускладнює всмоктування. **Діти.** Альфа-ліпон не слід призначати дітям, оскільки щодо цієї вікової категорії відсутній достатній досвід клінічного застосування. Виробник: ПАТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Альфа-ліпон - РП МОЗ України № UA/4766/01/02 з 30.11.2020



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

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

Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою

Рекомендації Американської діабетичної асоціації, 2023



«Стандарти лікування діабету» Американської діабетичної асоціації (ADA) містять поточні гайдлайни з клінічної практики та призначені для надання принципів лікування ЦД, загальних цілей лікування і рекомендацій, а також інструментів для оцінки якості лікування. Члени Комітету з професійної практики ADA, що являє собою міждисциплінарний експертний комітет, несуть відповідальність за оновлення Стандартів медичної допомоги щороку або частіше, за необхідності. Докладний опис стандартів, заяв і звітів ADA, а також систему оцінки доказів рекомендацій ADA щодо клінічної практики і повний список членів Комітету з професійної практики можна знайти в розділі «Вступ та методологія».

Діабетична ретинопатія

Рекомендації

1. Оптимізувати контроль глікемії для зменшення ризику або уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії (ДР). **A**
2. Оптимізувати показники артеріального тиску (АТ) і моніторинг рівнів ліпідів у сироватці крові для зменшення ризику або уповільнення прогресування ДР. **A**

Діабетична ретинопатія є високоспецифічним судинним ускладненням цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу, поширеність якого тісно пов'язана як із тривалістю захворювання, так і з рівнем глікемічного контролю [1]. ДР в розвинених країнах є найчастішою причиною появи нових випадків сліпоти серед дорослих віком 20–74 роки. Глаукома, катаракта та інші захворювання очей у хворих на ЦД розвиваються раніше і частіше. Окрім тривалості ЦД чинниками, що підвищують ризик розвитку ретинопатії або пов'язані з нею, є хронічна гіперглікемія, нефропатія, гіпертензія та дисліпідемія [2–6].

Ступінь ретинопатії потрібно оцінювати під час інтенсифікації цукрознижувальної терапії, наприклад із застосуванням антагоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), оскільки швидке зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) може бути пов'язане з початковим погіршенням перебігу ретинопатії [11].

Скринінг

Рекомендації

3. Дорослі з ЦД 1 типу мають пройти первинне розширене та комплексне обстеження очей в офтальмолога або оптометриста впродовж 5 років після встановлення діагнозу. **B**
4. Люди із ЦД 2 типу мають пройти початкове розширене та комплексне обстеження очей в офтальмолога або оптометриста під час діагностики захворювання. **B**
5. Якщо під час одного або кількох щорічних офтальмологічних оглядів не виявлено ознак ретинопатії, а глікемія добре контролюється, можна розглянути можливість проведення скринінгу кожні 1–2 роки. За наявності будь-якого ступеня ДР подальші розширені обстеження сітківки в офтальмолога або оптометриста треба повторювати принаймні 1 раз на рік. Якщо ретинопатія прогресує або є ризик втрати зору, обстеження потрібні частіше. **B**
6. Програми, в яких застосовують фотографію сітківки (із дистанційним зчитуванням або використанням валідованого інструменту оцінки), можуть бути відповідними стратегіями для поліпшення доступу до скринінгу ДР. Такі програми мають забезпечувати шляхи для своєчасного направлення на комплексне обстеження очей за наявності показань. **B**
7. Жінок дітородного віку з ЦД 1 або 2 типу, які планують вагітність або вагітних, варто проконсультувати щодо ризику розвитку і/або прогресування ДР. **B**
8. Жінки з ЦД 1 або 2 типу мають пройти офтальмологічне обстеження перед вагітністю та в першому триместрі, а також проходити моніторинг кожного триместру та впродовж року після пологів, залежно від ступеня ретинопатії. **B**

Профілактичний ефект терапії та той факт, що в пацієнтів із проліферативною ДР (ПДР) або макулярним набряком захворювання може бути безсимптомний перебіг, є переконливим на користь скринінгу для виявлення ДР. Швидка діагностика дає можливість провести сортування пацієнтів і вчасно втрутитися, що може запобігти втраті зору в безсимптомних осіб, незважаючи на прогресуючу діабетичну хворобу очей.

Скринінг ДР проводять із використанням перевірених підходів і методів. Молоді люди з ЦД 1 або 2 типу також мають ризик розвитку ускладнень і потребують скринінгу на ДР [12].

У разі виявлення ДР під час скринінгу рекомендують негайно звернутися до офтальмолога. Подальші обстеження за наявності ЦД 1 або 2 типу в осіб із мінімальною ретинопатією або без неї, як правило, повторюють щороку. Огляди кожні 1–2 роки після одного або кількох звичайних оглядів очей можуть бути економічно вигідними. У популяції з добре контрольованим ЦД 2 типу існував незначний ризик розвитку тяжкої ретинопатії впродовж 3 років після звичайного обстеження, а в імітаційному моделюванні було виявлено, що менш часті проміжки потенційно ефективні для скринінгу ДР в осіб без неї [13, 14]. Однак важливо регулювати інтервали скринінгу на основі наявності специфічних чинників ризику виникнення та прогресування ретинопатії. За прогресування ретинопатії або наявності таких чинників ризику, як неконтрольована гіперглікемія, прогресуюча початкова ретинопатія або діабетичний макулярний набряк, необхідні частіші огляди в офтальмолога.

Фотографія сітківки з дистанційним зчитуванням експертами має великий потенціал для надання послуг скринінгу в регіонах, де кваліфіковані офтальмологи недоступні [15–17]. Високоякісні фотографії очного дна можуть виявити найбільш клінічно значущу ДР. Інтерпретацію зображень має виконувати кваліфікований офтальмолог. Фотографія сітківки також може підвищити ефективність і знизити витрати, тоді як досвід офтальмологів можна використовувати для складніших обстежень і терапії [15, 18, 19].

ЦД 1 типу

Через те що ретинопатія, за оцінками, розвивається щонайменше через 5 років після виникнення гіперглікемії, пацієнти з ЦД 1 типу мають пройти початкове розширене та комплексне обстеження очей впродовж 5 років після встановлення діагнозу [21].

ЦД 2 типу

Пацієнти з ЦД 2 типу, які, можливо, мали недиагностований діабет упродовж багатьох років і в яких є значний ризик розвитку поширеної ДР на момент встановлення діагнозу, мають пройти первинне розширене та комплексне обстеження очей під час встановлення діагнозу.

Вагітність

Пацієнтки, в яких розвивається гестаційний ЦД, не потребують обстеження очей під час вагітності, оскільки не мають підвищеного ризику розвитку ДР під час вагітності [22]. Водночас жінок дітородного віку з ЦД 1 або 2 типу, які планують вагітність або завагітніли, необхідно проконсультувати щодо базової поширеності та ризику розвитку і/або прогресування ДР.

Лікування

Рекомендації

9. Негайно направляйте пацієнтів із будь-яким ступенем діабетичного макулярного набряку, непроліферативною ДР середнього або тяжкого ступеня (попередником ПДР) або будь-якою ПДР до офтальмолога, який має знання та досвід у лікуванні ДР. **A**
10. Панретинальна лазерна фотокоагуляція показана для зниження ризику втрати зору в пацієнтів із ПДР високого ризику та, у деяких випадках, із непроліферативною ДР тяжкого ступеня. **A**
11. Інтравітреальні ін'єкції антивазкулярного ендотеліального фактора росту є розумною альтернативою традиційній панретинальній лазерній фотокоагуляції для деяких пацієнтів із ПДР, а також знижує ризик втрати зору в цих осіб. **A**
12. Інтравітреальні ін'єкції антивазкулярного ендотеліального фактора росту показані як лікування першої лінії в більшості випадків діабетичного макулярного набряку, який вражає фовеальний центр і погіршує гостроту зору. **A**
13. Макулярна фокальна/сітчаста фотокоагуляція та інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів (КС) є доцільними методами лікування стійкого діабетичного макулярного набряку, незважаючи на попередню терапію антивазкуляричним ендотеліальним фактором росту, або тоді, коли такий підхід не застосовується. **A**
14. Наявність ретинопатії не є протипоказанням до терапії ацетилсаліциловою кислотою (АСК) з метою кардіопротекції, оскільки АСК не підвищує ризик крововиливу в сітківку. **A**

Двома основними мотивами скринінгу на ДР є запобігання втраті зору та втручанням в лікування, у разі коли можна запобігти втраті зору або повернути його.

Фотокоагуляційна хірургія

Дані двох великих досліджень – дослідження ДР (DRS) в осіб із ПДР та дослідження раннього лікування ДР (ETDRS) у пацієнтів із макулярним набряком – надають найсильнішу підтримку терапевтичним перевагам фотокоагуляційної хірургії.

Панретинальну лазерну фотокоагуляцію все ще широко використовують для лікування ускладнень ДР, які охоплюють неоваскуляризацію сітківки та її негативні наслідки.

У ході ETDRS було доведено, що м'якша техніка макулярної фокальної/секторальної лазерної фотокоагуляції є ефективною для лікування клінічно значущого макулярного набряку, спричиненого ЦД, але нині вона є методом лікування другої лінії [26].

Лікування антисудинним ендотеліальним фактором росту

Дані DRCR Retina Network (раніше Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) та інших досліджень демонструють, що інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF засобів ефективні щодо регресу проліферативного захворювання та призводять до негірших або

Продовження на стор. 20.

Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою

Продовження. Початок на стор. 19.

навіть кращих результатів щодо гостроти зору в порівнянні з панретинальною лазерною коагуляцією впродовж двох років спостереження [27, 28].

FDA схвалило препарати афліберсепт і ранібізумаб для лікування пацієнтів із ДР. Наразі тривають дослідження інших новітніх методів лікування ретинопатії, за допомогою тривалого інтравітреального введення фармакологічних агентів.

Було продемонстровано, що анти-VEGF-терапія непроліферативної ДР зменшує ризик подальшого розвитку неоваскуляризації сітківки та діабетичного макулярного набряку, але не поліпшує зорові результати впродовж двох років терапії, тому така терапія не рекомендована для рутинного використання в разі ДР [29].

Макулярна лазерна фотокоагуляція або інтравітреальні ін'єкції КС є адекватними методами лікування стійкого діабетичного макулярного набряку, незважаючи на попередню терапію анти-VEGF. Обидва методи також є адекватними способами лікування осіб, яким не показана анти-VEGF-терапія через такі системні стани, як вагітність.

Додаткова терапія

Показано, що зниження рівня АТ зменшує прогресування ретинопатії, хоча жорсткі цілі (рівень систолічного АТ <120 мм рт. ст.) не приносять додаткової користі [8]. В осіб із дисліпідемією прогресування ретинопатії може бути уповільнено застосуванням фенофібрату, особливо в разі початкової дуже легкої непроліферативної ДР [34, 35].

Нейропатія

Скринінг

Рекомендації

- Усі люди з ЦД мають проходити обстеження на наявність діабетичної периферичної нейропатії (ДПН), починаючи з моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу та через 5 років після виявлення ЦД 1 типу, а потім принаймні 1 раз на рік. **B**
- Дослідження дистальної симетричної полінейропатії має охоплювати ретельний збір анамнезу та оцінку температурної чутливості або чутливості до уколу (функція дрібних волокон) і відчуття вібрації за допомогою камертона 128 Гц (для оцінки функції великих волокон). Усі люди з ЦД мають щороку проходити дослідження з використанням 10-грамової монофіламентної нитки для виявлення ризику утворення виразок та ампутації стоп. **B**
- Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії потрібно оцінювати в осіб із ЦД, починаючи від моменту встановлення діагнозу ЦД 2 типу та через 5 років після виявлення ЦД 1 типу, надалі принаймні 1 раз на рік і за наявності інших мікросудинних ускладнень, зокрема ураження нирок і ПДН. Скринінг може охоплювати питання про ортостатичне запаморочення, синкопе або суху потріскану шкіру на кінцівках. Критеріями наявності вегетативної нейропатії є ортостатична гіпотензія, тахікардія в стані спокою або ознаки периферичної сухості або потрісканості шкіри. **E**

Діабетичні полінейропатії – це гетерогенна група розладів із різноманітними клінічними проявами. Раннє розпізнавання та належне лікування нейропатії в людей із ЦД є вкрай важливим. Пункти, про які потрібно знати:

- Діабетична нейропатія є діагнозом винятку. Недіабетичні нейропатії можуть виявлятися в осіб із ЦД і піддаватися лікуванню.
 - До 50% випадків ДПН можуть мати безсимптомний перебіг. Якщо не розпізнавати та не проводити профілактичний догляд за стопами, люди з ЦД ризикують отримати травми, а також діабетичні виразки стопи з подальшою ампутацією.
 - Розпізнавання та лікування вегетативної нейропатії може полегшити симптоми, зменшити наслідки та поліпшити якість життя.
- Спеціальне лікування для усунення основного ушкодження нерва сьогодні є недоступним. Контроль глікемії може ефективно запобігти розвитку ДПН та діабетичної автономної нейропатії серця (ДАНС) у разі ЦД 1 типу, а також помірно уповільнювати їх прогресування за ЦД 2 типу, проте не зупиняє втрату нейронів [36-38]. Лікування інших модифікованих чинників ризику (у тому числі показники ліпідів та АТ) може допомогти запобігти прогресуванню ДПН у разі ЦД 2 типу та зменшити прогресування захворювання за ЦД 1 типу [39-41]. Терапевтичні стратегії (фармакологічні і нефармакологічні) для полегшення ДПН з больовим синдромом і симптомів вегетативної нейропатії можуть суттєво зменшити біль і поліпшити якість життя [42].

Діагностика

Діабетична периферична нейропатія

Пацієнти з тривалістю ЦД 1 типу впродовж 5 років і всі особи з ЦД 2 типу мають шороку обстежуватися на ДПН, при цьому враховують дані анамнезу і результати простих клінічних тестів [42]. Симптоми відрізняються залежно від класу ураження сенсорних волокон. Найпоширенішими ранніми симптомами, зумовленими ураженням дрібних волокон, є біль і дизестезія (неприємні відчуття печіння та поколювання). Залучення в патологічний процес великих волокон може спричинювати оніміння та втрату захисної чутливості (loss of protective sensation, LOPS). LOPS вказує на наявність дистальної сенсомоторної полінейропатії та є чинником ризику утворення діабетичної виразки стопи. Для оцінки функції дрібних і великих волокон, а також захисного відчуття можна використовувати такі клінічні тести:

- Функція дрібних волокон: укол шпилькою та температурна чутливість.
 - Функція великих волокон: рефлексії на нижніх кінцівках, відчуття вібрації, монофіламент масою 10 г.
 - Захисне відчуття: тест із монофіламентом 10 г.
- Вищезазначені тести дають змогу не лише виявити дисфункції, але й передбачити майбутній ризик розвитку ускладнень. Потреба в електрофізіологічному дослідженні чи

направленні до невролога є не частою, за винятком виявлення нетипових клінічних ознак або ж сумнівного діагнозу.

В усіх осіб із ЦД і ДПН треба взяти до уваги й іншу можливу етіологію нейропатії, таку як токсини (наприклад, алкоголь), нейротоксичні ліки (наприклад, хіміотерапія), дефіцит вітаміну B₁₂, гіпотиреоз, захворювання нирок, злоякісні пухлини (наприклад, множинна міелома, бронхогенна карцинома), інфекції (наприклад, ВІЛ), хронічна запальна демієлінізуюча нейропатія, спадкові нейропатії та васкуліт [43].

Діабетична автономна нейропатія

Пацієнти, які страждають на ЦД 1 типу впродовж 5 років, і всі особи з ЦД 2 типу мають проходити щорічне обстеження на наявність вегетативної нейропатії [42]. Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії необхідно ретельно виявляти під час збору анамнезу та фізикального обстеження. Основними клінічними проявами діабетичної вегетативної нейропатії є тахікардія в стані спокою, ортостатична гіпотензія, гастропарез, закрепи, діарея, нетримання калу, еректильна дисфункція, нейрогенний сечовий міхур і судомоторна дисфункція з підвищеним або зниженим потовиділенням. Скринінг симптомів вегетативної нейропатії передбачає запитання щодо симптомів ортостатичної непереносимості (запаморочення, відчуття втрати свідомості або слабкості під час стояння), синкопе, непереносимості фізичних навантажень, закрепи, діареї, затримки сечі, нетримання сечі або зміни потовиділення. Подальше обстеження може бути розглянуте за наявності симптомів та залежатиме від ураженого кінцевого органа, також проводять серцево-судинні вегетативні тести, оцінку потовиділення, дослідження уродинаміки, спорожнення шлунка або ендоскопію/колоноскопію. Порушення контррегуляторних реакцій на гіпоглікемію в разі ЦД 1 і 2 типу може призвести до неусвідомлення гіпоглікемії, але не пов'язане безпосередньо з вегетативною нейропатією.

Лікування

Рекомендації

- Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб запобігти або стримати розвиток нейропатії в людей із ЦД 1 типу **A** та для уповільнення прогресування нейропатії в людей із ЦД 2 типу **C**. Оптимізувати показники АТ і контроль рівнів ліпідів у сироватці крові, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування діабетичної нейропатії. **B**
- Оцінка та лікування болю, пов'язаного з ДПН **B**, і симптомів вегетативної нейропатії для поліпшення якості життя. **E**
- Габапентиніди, інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну, трициклічні антидепресанти та блокатори натрієвих каналів рекомендують як початкові фармакологічні засоби лікування нейропатичного болю в разі ЦД. **A** Зверніться до невролога або фахівця з болю, якщо не вдається досягти контролю болю в рамках практики лікаря. **E**

Глікемічний контроль

Доведено, що підтримання рівня глюкози в межах референтних значень на ранніх стадіях ЦД ефективно стримує або запобігає розвитку ДПН та ДАНС у людей із ЦД 1 типу [47-50]. Хоча докази користі майже нормального глікемічного контролю не такі переконливі, як для ЦД 2 типу, деякі дослідження продемонстрували помірне уповільнення прогресування захворювання без відновлення втрачених нейронів [38, 51]. Конкретні стратегії зниження рівня глюкози можуть мати різні ефекти. У проведеному post hoc-аналізі учасники, зокрема чоловіки з ЦД 2 типу, які отримували інсулінові сенсорибілізатори в дослідженні BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes), мали меншу частоту дистальної симетричної полінейропатії впродовж 4 років, ніж ті, хто отримував інсулін/сульфонілсечовину [52]. Крім того, нещодавні дані дослідження Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) продемонстрували суттєву користь інтенсивного контролю рівня глюкози та АТ для профілактики ДАНС у разі ЦД 2 типу [53].

Ліпідний контроль

Дисліпідемія є ключовим чинником у розвитку нейропатії в людей із ЦД 2 типу та чинником ризику розвитку нейропатії в осіб із ЦД 1 типу [54, 55]. Хоча докази зв'язку між рівнями ліпідів і розвитком нейропатії за ЦД 2 типу стають все очевиднішими, оптимальне терапевтичне втручання не визначено. Є докази позитивних ефектів фізичної активності, втрати ваги та бариатричної хірургії в осіб із ДПН, але використання традиційної гіполіпідемічної фармакотерапії (такої як статини або фенофібрату) не є ефективним у лікуванні ДПН або запобіганні її розвитку [56].

Контроль артеріального тиску

Існує безліч причин для контролю АТ в людей із ЦД, але тепер до цього списку додано прогресування нейропатії (особливо за ЦД 2 типу). Незважаючи на те що результати багатьох досліджень підтверджують роль артеріальної гіпертензії в розвитку нейропатії, нещодавно проведений метааналіз даних 14 країн у міжнародному дослідженні поширеності та лікування діабету та депресії (INTERPRET-DD) показав, що артеріальна гіпертензія є незалежним ризиком розвитку ДПН.

Нейропатичний біль

Нейропатичний біль може бути доволі інтенсивним і, відповідно, впливати на якість життя, обмежувати рухливість і сприяти депресії та соціальній дисфункції [58]. На сьогодні немає переконливих доказів щодо підтримання контролю глікемії або способу життя як терапії нейропатичного болю в разі ЦД або предіабету – зрештою залишається фармакологічне втручання [59]. Нещодавно опублікований гайдлайн Американської академії неврології (The American Academy of Neurology; AAN) рекомендує, щоб

початкове лікування болю також зосереджувалося на лікуванні розладів сну та настрою через підвищену частоту цих проблем в осіб із ДПН [60].

Є низка фармакологічних методів лікування болю в разі ЦД. В оновленому звіті AAN припускають, що габапентиноїди, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (СІЗЗС), блокатори натрієвих каналів, трициклічні антидепресанти (ТЦА) і засоби з подвійним механізмом дії СІЗЗС/опіоїдів можна розглядати для лікування болю в разі ДПН [60]. Ці рекомендації AAN є доповненням до нещодавно опублікованої монографії про біль ADA, хоча існують певні розбіжності, зокрема щодо препаратів із подвійним механізмом дії СІЗЗС/опіоїдів [61]. Нещодавно проведене пряме дослідження показало терапевтичну еквівалентність ТЦА, СІЗЗС та габапентиноїдів у лікуванні болю в разі ДПН [62]. Випробування також підтвердило роль комбінованої терапії в порівнянні з монотерапією болю при ДПН.

Габапентиноїди

Габапентиноїди являють собою кілька лігандів субодиниці $\alpha 2$ - δ кальцієвого каналу. Вісім досліджень високої якості та сім – середньої підтверджують роль прегабаліну в лікуванні болю при ДПН. Проведене одне високоякісне дослідження та багато невеликих досліджень підтверджують роль габапентину в лікуванні болю при ДПН.

СІЗЗС

До СІЗЗС належать дулоксетин, венлафаксин і десвенлафаксин. Два дослідження високої якості та п'ять – середньої підтверджують роль дулоксетину в лікуванні болю при ДПН. Проведене високоякісне дослідження підтверджує роль венлафаксину в лікуванні болю при ДПН. Лише одне випробування середньої якості підтверджує ймовірність ролі десвенлафаксину в лікуванні болю при ДПН [60].

Тапентадол і трамадол

Тапентадол і трамадол є опіоїдними анальгетиками центральної дії, які виявляють свою анальгетичну дію як через агонізм μ -опіоїдних рецепторів, так і через інгібування зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну. СІЗЗС/опіоїди є, імовірно, ефективними в лікуванні болю при ДПН. Однак використання будь-яких опіоїдів для лікування хронічного нейропатичного болю несе в собі ризик звикання, якого варто уникати.

Трициклічні антидепресанти

Проводили дослідження із застосування ТЦА в лікуванні болю, при цьому більшість релевантних даних було отримано в ході випробувань амітриптиліну, а саме в ході двох досліджень середньої та високої якості, що показали їх ефективність у лікуванні болю при ДПН [60, 62]. Антихолінергічні побічні ефекти можуть обмежувати дозу та використання ТЦА особами віком ≥ 65 років.

Блокатори натрієвих каналів

До блокаторів натрієвих каналів належать ламотриджин, лакосамід, окскарбазепін і вальпроєва кислота. П'ять досліджень середньої якості підтверджують роль блокаторів натрієвих каналів у лікуванні болю при ДПН [60].

Капсаїцин

FDA схвалило використання капсаїцину для лікування болю при ДПН за допомогою 8% пластиру, про що повідомляли у проведеному дослідженні високої якості. Також є відомості про дослідження середньої якості із застосуванням 0,075% крему капсаїцину. У пацієнтів, які мають протипоказання до пероральної фармакотерапії або які віддають перевагу місцевому лікуванню, варто розглянути можливість місцевого застосування капсаїцину.

Карбамазепін і α -ліпоева кислота

Карбамазепін і α -ліпоева кислота* можуть бути ефективними і взяті до уваги при виборі лікування ДПН із больовим синдромом [41, 54, 56].

Догляд за стопами

Рекомендації

- Виконуйте всебічне обстеження стопи щонайменше 1 раз на рік для виявлення чинників ризику утворення виразок із подальшою ампутацією. **A**
- Обстеження має охоплювати огляд шкіри, оцінку деформації стопи, неврологічне обстеження (тестування із 10-грамовим монофіламентом із щонайменше однією іншою провокацією: укол шпилькою, температура, вібрація) і перевірка судин, у тому числі з пульсом на ногах і стопах. **B**
- Особи з ознаками втрати чутливості, передвиразковими ураженнями або ампутаціями мають проходити перевірку стоп під час кожного візиту. **A**
- Зібрати анамнез щодо виразки, ампутації, стопи Шарко, ангіопластики або судинної хірургії, паління, ретинопатії та ниркової хвороби, а також оцінити поточні симптоми нейропатії (біль, печіння, оніміння) та судинної хвороби (втома ніг, кульгавість). **B**
- Початковий скринінг на захворювання периферичних артерій має охоплювати оцінку пульсу на нижніх кінцівках, час наповнення капілярів, почервоніння, блідості на підйомі та часу наповнення вен. Особи з наявністю в анамнезі втоми ніг, кульгавості та болю в стані спокою, що полегшується в разі зміни положення; зниженням чи відсутністю пульсу на тильних артеріях мають бути направлені на визначення кістково-плечового індексу і, за необхідності, оцінку стану судин. **B**

* Сьогодні на фармацевтичному ринку України доступний препарат **Альфа-ліпон – АЛК європейської якості** від українського виробника АТ «Київський вітамінний завод». Засіб доступний у дозуванні 600 мг. Добова доза становить 600 мг (1 таблетка по 600 мг), яку потрібно приймати у вигляді одноразової дози за 30 хв до першого прийому їжі, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю рідини. АЛК – потужний антиоксидант, сфери терапевтичного застосування якого безперервно розширюються. **Альфа-ліпон** від компанії «КВЗ» є лідером на ринку, ефективність і безпека препарату підтвержені не лише результатами клінічних досліджень, а й тривалим використанням в умовах реальної клінічної практики, а обґрунтована ціна забезпечує доступність і підвищує прихильність пацієнтів до лікування. **Альфа-ліпон – №1 препарат тіоктової кислоти*** (за результатами продажів 01–10 місяців 2023 серед твердих форм препаратів тіоктової кислоти, Morigon, ProximaResearch)

- Мультидисциплінарний підхід рекомендований для осіб із виразками стоп та стопами високого ризику (наприклад, пацієнтам на діалізі, тим, хто має стопу Шарко, у кого в анамнезі були виразки чи ампутація, а також тим, хто страждає на захворювання периферичних артерій). **B**
- Направляйте осіб, які палять і мають в анамнезі ускладнення з боку нижніх кінцівок, LOPS, структурні аномалії або захворювання периферичних артерій, до спеціалістів із догляду за стопами для постійного профілактичного огляду та спостереження впродовж усього життя. **B**
- Забезпечити загальну профілактичну освіту щодо самостійного догляду за стопами для всіх людей із ЦД, зокрема тих, хто втратив захисну чутливість, щодо відповідних способів огляду стоп (пальпація або візуальний огляд за допомогою небиткого дзеркала) для щоденного спостереження за ранніми проблемами зі стопами. **B**
- Використання спеціального терапевтичного взуття рекомендовано людям із ЦД із високим ризиком утворення виразок, у тому числі LOPS, деформаціями стоп, виразками, мозолями, поганим периферичним кровообігом або ампутацією в анамнезі. **B**
- Для хронічних діабетичних виразок стопи, які не вдалося загоїти за допомогою оптимального стандартного лікування, потрібно розглянути додаткову терапію новітніми препаратами, ефективність яких було підтверджено результатами рандомізованих контрольованих випробувань. Такі рекомендації можуть передбачати терапію ран негативним тиском, використання плацентарних мембран, біоінженерних замінників шкіри, безклітинних матриць, аутологічного фібрину і лейкоцитарних тромбоцитарних плям та місцеву кисневу терапію. **A**

Виразки та ампутації стоп є досить поширеними ускладненнями, спричиненими ЦД. Це може бути наслідком кількох чинників, зокрема периферичної нейропатії, захворювань периферичних артерій (ЗПА) і деформації стоп, що, своєю чергою, є основними причинами захворюваності та смертності людей із ЦД. Раннє розпізнавання стоп із високим ризиком передвиразкових уражень і швидке лікування виразок та інших ускладнень нижніх кінцівок може відстрочити несприятливі результати або запобігти їм. Раннє розпізнавання потребує розуміння чинників, які підвищують ризик утворення виразок і ампутацій у людей із ЦД. Чинниками, пов'язаними зі стопою високого ризику, є:

- недостатній контроль глікемії;
- периферична нейропатія / LOPS;
- захворювання периферичних артерій;
- деформації стопи (вальгусна деформація першого пальця стопи, молоточкоподібні пальці, суглоб Шарко та ін.);
- передвиразкові ураження або мозолі;
- виразка в анамнезі;
- ампутація в анамнезі;
- куріння;
- ретинопатія;
- нефропатія (особливо в осіб на діалізі або після трансплантації).

Виявлення стопи високого ризику починають із детального збору анамнезу, який охоплює контроль глікемії, історію куріння, толерантність до фізичних навантажень, кульгавість або біль у спокої, а також наявність виразок або ампутацій в анамнезі. Ретельний огляд стоп необхідно проводити щороку всім хворим на ЦД і, частіше, особам із групи ризику [75].

Обстеження має передбачати огляд цілісності шкіри, оцінку LOPS за допомогою дослідження із 10-грамовим монофіламентом із щонайменше одним інструментом для неврологічної оцінки, дослідження пульсу на тильній поверхні стопи та задніх великогемілкових артерій, а також перевірку деформацій стоп, таких як вальгусна деформація першого пальця стопи, молоточкоподібні пальці і виступаючі плесневі кістки, що збільшують тиск на підошовну поверхню стопи та підвищують ризик утворення виразок. Особи з групи ризику мають проходити перевірку під час кожного візиту та мають бути направлені до спеціалістів із догляду за стопами для постійного профілактичного огляду та спостереження. У ході фізикального обстеження пацієнтів можна розділити на різні категорії та визначити частоту візитів (табл. 1.) [76].

Таблиця 1. Міжнародна робоча група із системи стратифікації ризику діабетичної стопи та відповідна частота скринінгу стоп

Категорія	Ризик утворення виразки	Характеристики	Частота оглядів ¹
0	Дуже низький	Жодних LOPS та ЗПА	Щороку
1	Низький	Або LOPS чи ЗПА	Кожні 6-12 міс
2	Помірний	LOPS + ЗПА, або LOPS + деформація стоп, або ЗПА + деформація стоп	Кожні 3-6 міс
3	Високий	LOPS або ЗПА та один із таких чинників: • виразка стопи в анамнезі; • ампутація (незначна чи значна); • термінальна стадія захворювання нирок	Кожні 1-3 міс

Адаптовано з дозволу Scharf та співавт. [76].

Примітки. ¹ – пропозиції щодо частоти обстеження базуються на експертній думці та вимогах, орієнтованих на пацієнта.

Продовження на стор. 22.

Стандарти лікування діабету: ретинопатія, нейропатія та догляд за стопою

Продовження. Початок на стор. 19.

Навчання пацієнтів

Усі пацієнти з ЦД (та їхні сім'ї), особливо ті, хто належить до групи високого ризику, мають пройти загальне навчання щодо догляду за стопами, у тому числі з відповідними стратегіями лікування [82–84]. Таке навчання мають пройти особи з уперше діагностованим ЦД у межах щорічного комплексного обстеження та пацієнти із захворюваннями високого ризику під час кожного візиту. Наявні докази свідчать про те, що, незважаючи на важливість навчання пацієнтів та їхніх родин, знання швидко забуваються і потребують регулярного закріплення [86].

Необхідно також обговорити вибір відповідного взуття та поведінку пацієнта вдома (наприклад, не ходити босоніж, уникати взуття з відкритим носком). Доведено, що терапевтичне взуття з ортопедичними засобами, виготовленими на замовлення, знижує піковий підошовний тиск [84]. У більшості досліджень зниження максимального підошовного тиску розглядають як результат, а не як профілактику утворення виразки. Певні конструктивні особливості ортезів, такі як взуття з рокерською підошвою та плесневим пристосуванням, можуть значно зменшити піковий підошовний тиск, ніж окремо взяті устілки.

Лікування

Рекомендації щодо лікування хворих на ЦД визначатимуться відповідно до їхньої категорії ризику. Людей за відсутності ризику чи групи низького ризику можна лікувати за допомогою навчання та самообслуговування. Пацієнтів із середнім і високим ризиком потрібно направляти до спеціалістів із догляду за стопами для подальшого обстеження та регулярного спостереження (див. табл. 1). Маються на увазі особи з LOPS, ЗПА і/або структурними деформаціями стопи, такими як стопа Шарко, вальгусна деформація першого пальця стопи або молоткоподібні пальці. Пацієнти з будь-якою відкритою виразкою чи набряком неясного генезу, еритемою або місцевим підвищенням температури шкіри мають бути терміново направлені до фахівця з догляду за стопами або міждисциплінарної команди.

Рекомендації щодо початкового лікування мають охоплювати щоденний огляд ніг, використання зволожувальних засобів для сухої шкіри, що лущиться, і уникнення самостійного догляду за врослими нігтями та мозолями. Добре підібране спортивне взуття або взуття для прогулянок з індивідуальними ортезами для зниження тиску має бути частиною початкових рекомендацій для людей із підвищеним підошовним тиском (що спостерігається на підошовних мозолях). Пацієнтам із такими деформаціями, як вальгусна деформація першого пальця стопи чи молоткоподібні пальці, може знадобитися спеціальне взуття, наприклад дуже глибоке. Особи зі значнішими деформаціями, наприклад у разі хвороби Шарко, можуть потребувати індивідуального виготовлення взуття.

Особливу увагу треба приділяти пацієнтам із нейропатією – з теплою на дотик, набряклою, червоною стопою, з травмою в анамнезі / без неї та за відсутності відкритої виразки. Такі особи потребують ретельного обстеження щодо можливої нейроартропатії Шарко [89]. Рання діагностика та лікування цього стану має першочергове значення для запобігання деформаціям і нестабільності, що можуть призвести до утворення виразки та ампутації. Такі пацієнти мають повністю уникати навантаження на стопи та терміново звернутися до спеціаліста з догляду за стопами для подальшого лікування. Рентгенівські знімки стопи та гомілковостопного суглоба слід виконувати всім особам із зазначеними вище клінічними ознаками. Упродовж багатьох років лікування виразок зазнало низки змін [90]. До них належать терапія негативним тиском, факторами росту, біоінженерною тканиною, ацелюлярною матричною тканиною, терапія стовбуровими клітинами, гіпербарична киснева терапія та новітня місцева киснева терапія [91–93].

Загальноприйнятим є той факт, що початкове лікування та оцінка виразки має враховувати п'ять основних принципів лікування виразки:

- Розвантаження підошовних виразок.
- Видалення некротизованої нежиттєздатної тканини.
- Реваскуляризація ішемічних ран за необхідності.
- Лікування інфекції: м'яких тканин або кісток.
- Використання фізіологічних, місцевих пов'язок.

Однак, незважаючи на дотримання вищезазначених принципів, деякі виразки хронізуються і не загоюються. У таких ситуаціях прогресивна терапія ран може відіграти свою роль. Питання про те, коли варто застосовувати передове лікування ран, було предметом багатьох дискусій, оскільки ця терапія є доволі дорогавартісною. Було встановлено, що, якщо рана не зменшується на 50% або впродовж більш ніж 4 тиж відповідного лікування (вищенаведені 5 основних принципів), потрібно розглянути можливість використання розширеної терапії [94]. Лікування хронічних ран найліпше проводити в міждисциплінарних умовах.

Розширену терапію ран можна розділити на 9 категорій [90] (табл. 2).

Місцеві фактори росту, ацелюлярні матричні тканини та біоінженерну клітинну терапію зазвичай використовують у центрах лікування ран для прискорення загоєння хронічних і більш поверхневих виразок.

Терапія ран за допомогою негативного тиску була вперше запроваджена на початку-всередині 1990-х років. Ця терапія стала особливо корисною при підготовці рани до шкірних трансплантатів і клаптів, що, своєю чергою, сприяє закриттю глибоких, великих за площею ран [95, 96]. На ринку існують різноманітні типи, від електричного до механічного, різних розмірів залежно від конкретних вимог до рани.

Електростимуляція, імпульсна радіочастотна енергія та екстракорпоральна ударно-хвильова терапія є біофізичними методами, що, імовірно, посилюють регуляцію факторів росту або цитокінів, стимулюючи загоєння ран, тоді як низькочастотний безконтактний ультразвук використовують для обробки ран.

Таблиця 2. Категорії розширеної терапії ран

Лікування ран негативним тиском
<ul style="list-style-type: none"> • Стандартний з електроживленням • Із механічним приводом
Киснева терапія
<ul style="list-style-type: none"> • Гіпербарична киснева терапія • Місцева киснева терапія • Спреї, що виділяють кисень, пов'язки
Біофізична
<ul style="list-style-type: none"> • Електростимуляція, діатермія • Імпульсні електромагнітні поля, імпульсна радіочастотна енергія • Низькочастотний безконтактний ультразвук • Екстракорпоральна ударно-хвильова терапія
Фактори росту
<ul style="list-style-type: none"> • Бекаплермін: тромбоцитарний фактор росту • Фактор росту фібробластів • Епідермальний фактор росту
Автологічні продукти крові
<ul style="list-style-type: none"> • Збагачена тромбоцитами плазма • Лейкоцитарні, тромбоцитарні, фібринові багаточарові патчі • Цільний згусток крові
Тканини ацелюлярного матриксу
<ul style="list-style-type: none"> • Ксенотрансплантат дерми <ul style="list-style-type: none"> – Бичача дерма • Ацелюлярні матриці ксенотрансплантата <ul style="list-style-type: none"> – Підслизова оболонка тонкої кишки – Матриця сечового міхура свиней – Овечий кардіальний відділ шлунка – Кінський перикард – Бичачий колаген <ul style="list-style-type: none"> - Двошарова матриця регенерації дерми • Продукти для дерми людини • Перикард людини • Тканини плаценти <ul style="list-style-type: none"> – Амніотична тканина / амніотична рідина – Пуповина
Біоінженерна алогенна клітинна терапія
<ul style="list-style-type: none"> • Двошаровий шкірний еквівалент (кератиноцити та фібробласти людини) • Дермальна замісна терапія (фібробласти людини)
Терапія стовбуровими клітинами
<ul style="list-style-type: none"> • Автогенні: стовбурові клітини кісткового мозку • Алогенний: амніотичний матрикс із мезенхімальними стовбуровими клітинами
Різноманітні активні пов'язки
<ul style="list-style-type: none"> • Гіалуронова кислота, медові пов'язки та ін. • Пов'язка октасульфат сахарози
Адаптовано з дозволу Frykberg and Banks [90].

Гіпербарична киснева терапія – це метод, що полягає в подачі кисню через камеру, індивідуальну або використовувану декількома особами, з метою підвищення оксигенації тканин для посилення перфузії та неоваскуляризації тканин, боротьби зі стійкими бактеріями та стимулювання загоєння ран.

Місцева киснева терапія останніми роками досліджувалася досить активно, зокрема декількома високоякісними РКД і принаймні п'ятьма систематичними оглядами та метааналізами, які підтверджують ефективність цієї терапії в разі хронічних діабетичних виразок стопи (DFUs) через 12 тиж [19, 20, 30–34, 91, 92, 101–105]. Доступними є три типи місцевих кисневих пристроїв, у тому числі з безперервною подачею, низьким постійним і циклічним тиском. Важливим є той факт, що апарати для місцевої кисневої терапії можуть застосовуватися пацієнтом вдома, тому в нього не має необхідності щодня відвідувати спеціалізовані центри. Дуже високий рівень участі з дуже малою кількістю зафіксованих побічних ефектів у поєднанні з поліпшеними показниками загоєння робить цю терапію ще одним привабливим варіантом для розширеного лікування ран.

Якщо діабетичні виразки стопи не загоюються, попри відповідний догляд за раною, треба назначити додаткову розширену терапію, яку найліпше проводити за участю міждисциплінарної команди. Після одужання всі особи мають бути зараховані до офіційної комплексної профілактичної програми, спрямованої на зниження частоти повторного утворення виразок і подальших ампутацій [75, 106, 107].

Реферативний огляд статті Nuha A. ElSayed, Grazia Aleppo, Vanita R. Aroda, Raveendhara R. Bannuru et al. Retinopathy, Neuropathy, and Foot Care: Standards of Care in Diabetes – 2023, Diabetes Care 2023;46(Suppl. 1): S203-215.

Підготувала **Дарина Павленко**

Повну версію дивіться: https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S203/148042/12-Retinopathy-Neuropathy-and-Foot-Care-Standards

Гіпогонадізм у дорослих чоловіків та віковий андрогенодефіцит



Клінічні рекомендації Італійського товариства андрології й сексуальної медицини та Італійського товариства ендокринології

Італійське товариство андрології й сексуальної медицини (Italian Society of Andrology and Sexual Medicine, SIAMS) та Італійське товариство ендокринології (Italian Society of Endocrinology, SIE) уповноважили групу експертів надати оновлені рекомендації щодо менеджменту вікового андрогенодефіциту (пізнього гіпогонадізму) у чоловіків. Отримані рекомендації розроблені з використанням системи GRADE. Пропонуємо до вашої уваги огляд основних положень зазначеного документа.

Ключові слова: віковий андрогенодефіцит, первинний гіпогонадізм, еректильна дисфункція, замісна терапія тестостероном

Обізнаність медичної спільноти щодо чоловічого гіпогонадізму та можливостей його лікування значуще зросла протягом двох останніх десятиліть. На додаток до «класичних» форм цього синдрому описання «пов'язаного з віком зниження рівня тестостерону», підтвержене декількома епідеміологічними дослідженнями [1-4], значно розширило коло чоловіків, в яких лікування може бути успішним. Остаточне визначення, якою мірою фізіологічне зниження концентрації тестостерону впливає на розвиток «вікових» захворювань у чоловіків, залишається предметом пильної уваги науковців [5]. Примітно, що продажі тестостерон-вмісних препаратів стрімко зросли в усьому світі [6]. Терапія тестостероном недоречно рекламувалася на телебаченні як «джерело молодості». У Північній Америці ефект прямої реклами споживачам сприяв підвищенню частоти безпідставного лабораторного вимірювання рівня тестостерону та первинного призначення тестостерон-вмісних препаратів без попередньо проведеної діагностики на предмет наявності у чоловіків гіпогонадізму [7].

З метою зупинити надмірне, необгрунтоване використання препаратів тестостерону Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) наголосило, що переваги лікування тестостероном не були чітко встановлені для чоловіків, в яких його концентрація була фізіологічно зниженою у зв'язку зі старінням [8]. FDA рекомендує призначення замісної терапії тестостероном (ЗТТ) виключно чоловікам із «класичним» гіпогонадізмом, тобто через первинний або вторинний дефіцит

тестостерону, що виникає в результаті відомих проблем із яєчками, гіпофізом або гіпоталамусом [8]. Пізніше ця концепція частково була включена до клінічних рекомендацій Ендокринологічного товариства США [9], а також Австралії [10], які відстоюють теоретичну дихотомічну різницю між органічним («класичним») і функціональним гіпогонадізмом, причому останній включає асоційований із віком дефіцит тестостерону.

Однак у Південній Європі спостерігається інша картина, оскільки реклама лікарських засобів, спрямована безпосередньо на споживача, найчастіше заборонена. Перші італійські рекомендації, присвячені питанню чоловічого гіпогонадізму, зокрема вікового, були розроблені SIE у 2015 році [11]. Відтоді були опубліковані важливі багатоцентрові дослідження, які надають нові дані щодо ефективності ЗТТ за різних типів чоловічого гіпогонадізму. З огляду на різні ситуації в країнах Європи та Північної Америки, мета цих рекомендацій SIAMS та SIE полягає в тому, щоб надати оновлену доказову підтримку клініцистам, які ведуть пацієнтів із чоловічим гіпогонадізмом.

Визначення

Гіпогонадізм належить до клінічного та біохімічного синдрому, що характеризується нездатністю яєчок виробляти фізіологічну концентрацію тестостерону й/або кількість нормальних сперматозоїдів [13-16]. Чоловічий гіпогонадізм може бути пов'язаний із дисфункцією яєчок (первинний гіпогонадізм), гіпоталамо-гіпофізарною недостатністю (вторинний гіпогонадізм) або їх комбінацією (змішаний гіпогонадізм) [13, 14, 16]. Деякі

класифікації також урахують час появи симптомів (наприклад, гіпогонадізм із пізнім початком) або потенційну зворотність стану. Згідно з останньою органічний гіпогонадізм належить до незворотної форми, що зумовлена вродженими або набутими (деструктивними або структурними) порушеннями, які відбуваються на будь-якому рівні осі «гіпоталамус – гіпофіз – яєчка» [17-19], натомість як функціональний гіпогонадізм належить до потенційно зворотного порушення петлі зворотного зв'язку цієї осі. Функціональний гіпогонадізм частіше виникає в чоловіків середнього або похилого віку (>40-50 років), пов'язаний із супутніми захворюваннями (наприклад, ожирінням) й асоціюється з менш вираженим зниженням концентрації тестостерону [17-19]. Остання класифікація перестала бути загальноприйнятною і є предметом суперечок.

Клінічні прояви

Суб'єктивні та об'єктивні ознаки гіпогонадізму відрізняються залежно від часу маніфестації захворювання, його етіології та ступеня зниження концентрації тестостерону [20, 21]. У дорослих чоловіків домінуючими симптомами є сексуальні розлади (наприклад, еректильна дисфункція, зниження лібідо і нічних/ранкових ерекцій), загальна втома, порушення концентрації уваги, підвищена пітливість, погане самопочуття та депресивний настрій [13, 14, 20, 21]. Збільшення жирової та втрата м'язової маси, зменшення волоссяного покриву на тілі, гінекомастія, зменшення розміру яєчок часто спостерігають при фізикальному обстеженні. Гіпогонадізм також пов'язаний з анемією, нижчими відповідно віку концентраціями простат-специфічного антигену (ПСА) та зниженою мінеральною щільністю кісток [13, 14, 20, 21] (рис. 1).

Діагностика

Рекомендовано визначити рівні загального тестостерону та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у крові в усіх чоловіків із

клінічними проявами гіпогонадізму та прийняти пороговий показник $\leq 12,0$ нмоль/л для позначення низького рівня загального тестостерону (1, $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$)* (рис. 2).

Рекомендовано визначити рівень глобуліну, що зв'язує статеві гормони (ГЗСГ), для розрахунку індексу вільного тестостерону в усіх чоловіків із клінічними проявами гіпогонадізму та прийняти пороговий показник < 220 пмоль/л для позначення низького індексу вільного тестостерону (2, $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$).

Концентрація ЛГ $\geq 9,4$ МО/л при низькому рівні загального тестостерону або індексі вільного тестостерону свідчить про первинний гіпогонадізм. При концентраціях ЛГ $< 9,4$ МО/л вимірювання вмісту фолікулоstimулювального гормону (ФСГ) допомагає в диференціальній діагностиці між первинним і вторинним гіпогонадізмом (2, $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$).

Запропоновано встановлення діагнозу компенсованого гіпогонадізму за рівня ЛГ $\geq 9,4$ МО/л та нормальної концентрації тестостерону або індексу вільного тестостерону (експертний висновок).

Примітки

Клінічні прояви гіпогонадізму можуть виникати при різних порогових значеннях тестостерону, і через індивідуальну варіабельність у деяких пацієнтів можуть спостерігатися симптоми при рівні сироваткового тестостерону в межах нормально діапазону [22]. Тому важливо визначити рівні ГЗСГ, ЛГ, ФСГ. Наявні дані свідчать, що імуноаналізи для оцінки ГЗСГ сильно корелюють із даними, отриманими за допомогою рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією. Однак порівняння різних імуноаналізів для оцінки рівня ГЗСГ показало слабшу суперечливу кореляцію рівнів вільного і біодоступного тестостерону [40]. З іншого боку, деякі клінічні стани можуть впливати на концентрацію ГЗСГ (табл. 1), що обмежує достовірність оцінки лише загального тестостерону для правильного встановлення діагнозу гіпогонадізму.

Варіанти ЗТТ

Після виключення протипоказань рекомендовано призначити ЗТТ у чоловіків із симптомами гіпогонадізму, в яких

Продовження на стор. 24.

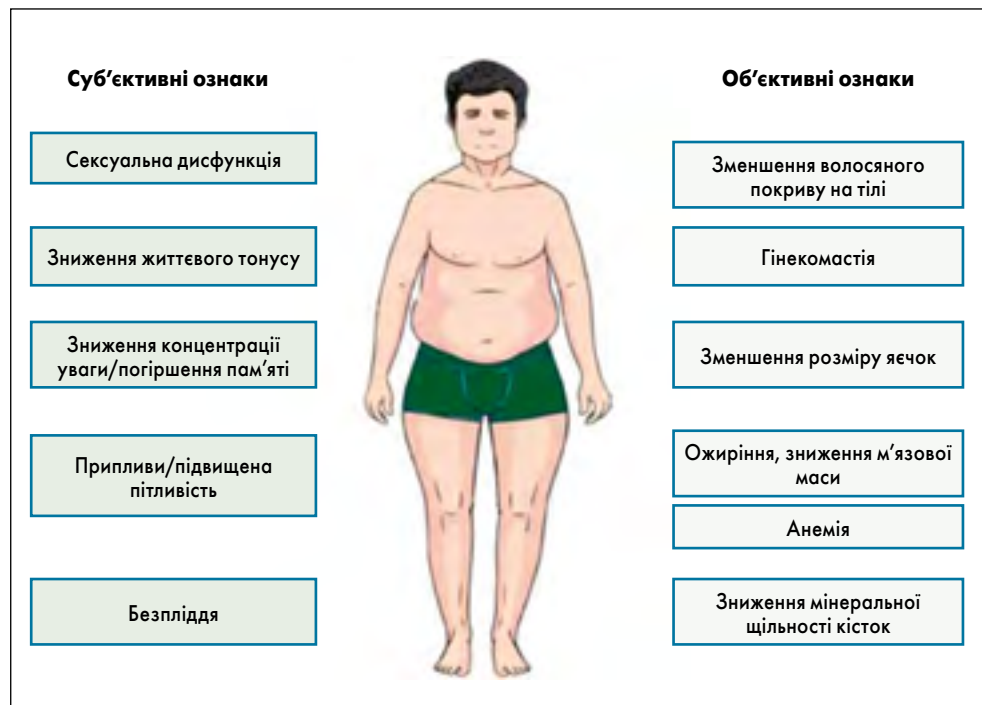


Рис. 1. Суб'єктивні та об'єктивні ознаки чоловічого гіпогонадізму дорослого віку

Таблиця 1. Основні фактори, які впливають на рівень циркулюючого ГЗСГ

Підвищення рівня ГЗСГ	<ul style="list-style-type: none"> Лікарські засоби: протисудомні, естрогени, гормони щитоподібної залози, антиретровірусні препарати Гіпертиреоз ВІЛ-інфекція Гепатит/цироз печінки Похилий вік
Зниження рівня ГЗСГ	<ul style="list-style-type: none"> Лікарські засоби: гормон росту, глюкокортикоїди, тестостерон, андрогенні анаболічні стероїди Гіпотиреоз Ожиріння Акромегалія Хвороба Кушинга Інсулінорезистентність Нефротичний синдром

* Система GRADE з оцінювання сили рекомендацій та якості доказових даних. Класифікація сили рекомендацій: цифра «1» вказує на сильну рекомендацію і пов'язана з термінологією «ми рекомендуємо»; цифра «2» позначає слабку рекомендацію й асоціюється з формулюванням «ми пропонуємо»; для чотирирівневої класифікації якості доказів використано наступні графічні позначки: $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ — докази дуже низької якості, $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ — докази низької якості, $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ — докази помірної якості, $\emptyset\emptyset\emptyset\emptyset$ — докази високої якості.

Гіпогонадізм у дорослих чоловіків та віковий андрогенодефіцит

Клінічні рекомендації Італійського товариства андрології й сексуальної медицини та Італійського товариства ендокринології

Продовження. Початок на стор. 23.

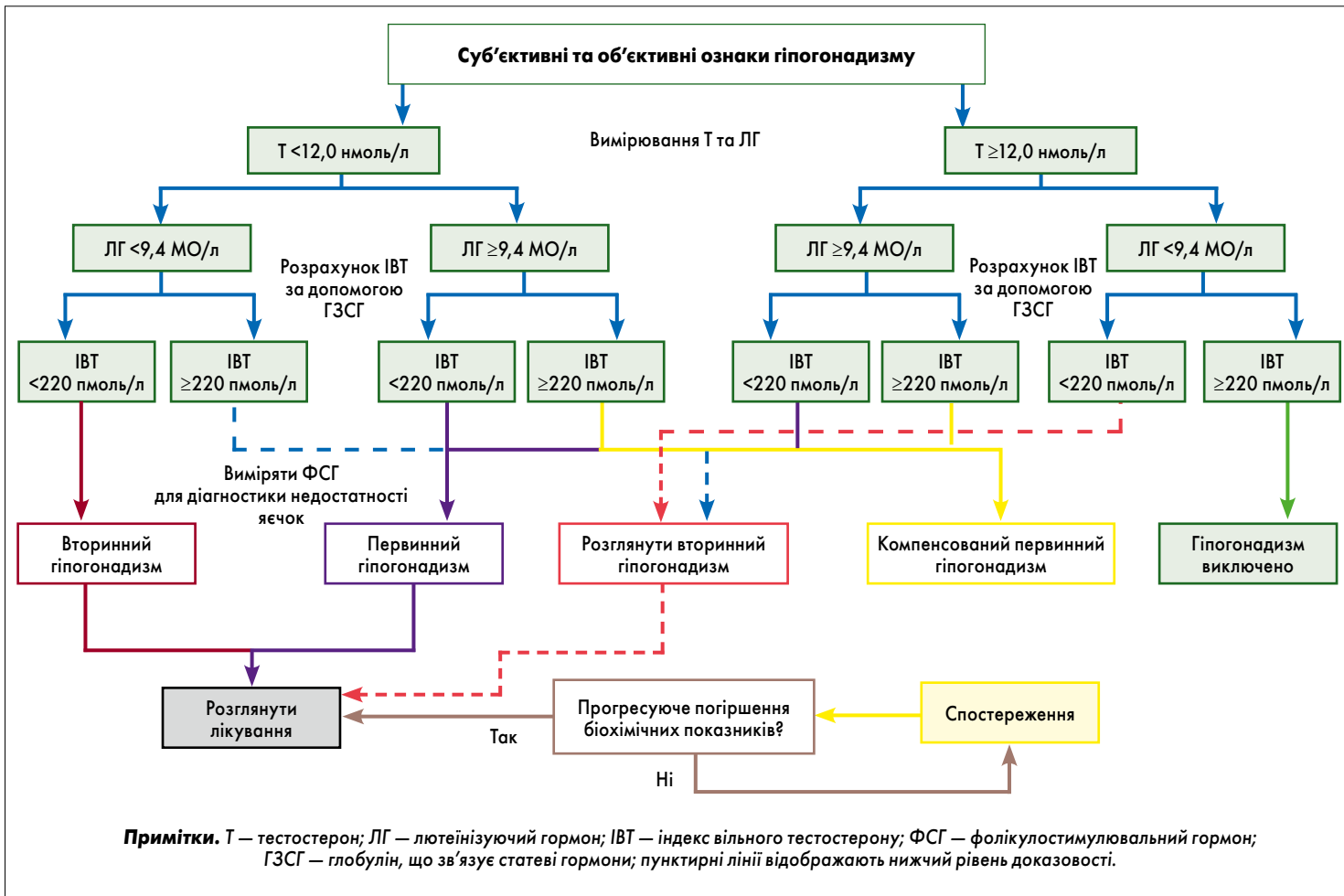


Рис. 2. Алгоритм діагностики та менеджменту гіпогонадізму у дорослих чоловіків і вікового андрогенодефіциту

не можна очікувати зворотного розвитку стану у прийнятні терміни (1, 000).

Запропоновано використовувати гелі тестостерону у літніх чоловіків із гіпогонадізмом, зокрема у разі потенційно зворотних станів (експертний висновок).

Запропоновано використовувати ін'єкційні препарати тестостерону пролонгованої дії для лікування молодих чоловіків із гіпогонадізмом, зокрема при незворотних станах (експертний висновок).

На сьогодні ін'єкційна форма тестостерону ундеканоату пролонгованої дії та гелі тестостерону є найбільш доцільними засобами для відновлення нормальної концентрації тестостерону у сироватці крові із хорошим профілем безпеки [42, 43]. Імплантація гранул тестостерону забезпечує найбільш тривалий лікувальний ефект (від 4 до 7 міс), має хороший профіль безпеки, але інвазивність процедури обмежує її широке застосування [42]. Крім того, останні, як і трансбукальні й трансназальні препарати, недоступні в Італії. Хоча безпосередні порівняння різних лікарських форм тестостерону відсутні, у літніх пацієнтів, які мають вищий профіль ризику, або при підозрі на потенційно зворотний стан, слід віддавати перевагу препаратам тестостерону у формі гелю. Останні також можуть краще імітувати циркадні коливання секреції тестостерону: вищі рівні вранці й нижчі перед сном [42]. І навпаки, при незворотному гіпогонадізмі, особливо у молодих пацієнтів, як терапію першої лінії слід розглядати ін'єкційні форми тестостерону тривалої дії. Слід зауважити, що щоденне нанесення гелю часто вважається процедурою, яка потребує багато часу й посилює страждання чоловіка від хронічного стану з можливими наслідками при тривалому дотриманні режиму лікування. Навпаки, ін'єкційні препарати тестостерону тривалої дії, що потребують

від 3 до 5 введень на рік, можуть позбавити пацієнта щоденних спогадів про хронічне невиліковне захворювання [43].

Примітки

Дані щодо ролі ЗТТ у хворих із компенсованим гіпогонадізмом відсутні. Цей стан є лише доклінічною формою явного гіпогонадізму і має підлягати ретельному спостереженню. ЗТТ слід починати тільки за появи вираженого гіпогонадізму.

Антиестрогени або інгібітори ароматази часто використовуються для лікування вторинного гіпогонадізму, особливо в осіб із ожирінням або метаболічними порушеннями [44]. Однак наявні дані обмежені, і рекомендовано проведення додаткових досліджень для підтвердження доцільності використання цих груп препаратів у чоловіків із пізнім віковим гіпогонадізмом.

Протипоказання до ЗТТ

Протипоказання з боку грудних залоз та передміхурової залози

Не рекомендовано розпочинати ЗТТ у пацієнтів з активним раком грудної або передміхурової залози (належа клінічна практика). Запропоновано не розглядати пролікований рак передміхурової залози низького ризику як абсолютне протипоказання до ЗТТ (2, 0000).

Запропоновано не розглядати легкі або помірно виражені симптоми нижніх сечових шляхів (СНСШ) як абсолютне протипоказання до ЗТТ (2, 0000).

Протипоказання з боку серцево-судинної системи

Запропоновано не розглядати серцеву недостатність легкого й помірного ступеня тяжкості як абсолютне протипоказання до ЗТТ (2, 0000).

Запропоновано не призначати ЗТТ пацієнтам із нещодавно перенесеною серйозною несприятливою серцево-судинною подією (2, 0000).

Запропоновано враховувати загальний серцево-судинний ризик та супутні захворювання, у тому числі рівень гематокриту, перед призначенням ЗТТ (2, 0000).

Запропоновано ретельно зібрати сімейний, особистий та клінічний анамнез на предмет венозної тромбоемболії перед призначенням ЗТТ (2, 0000).

Наявні докази безпечності ЗТТ із боку серцево-судинної системи помірною якости, і важливо враховувати їх у разі призначення ЗТТ для відновлення фізіологічних концентрацій тестостерону. Точна оцінка сімейного анамнезу для виключення тромбофілії/гіпофібринолізу має вирішальне значення перед початком ЗТТ.

Примітки

Наявні дані про вплив ЗТТ на серцево-судинний ризик в основному отримані з досліджень, в яких первинні кінцеві точки не пов'язані із серцево-судинними захворюваннями і дизайні яких був невідповідним для виключення такого ризику (обмежена тривалість впливу та недостатня кількість учасників).

Інші протипоказання

Не рекомендовано призначення ЗТТ чоловікам, які планують батьківство в найближчому майбутньому (1, 0000).

Запропоновано не розглядати пролікований синдром обструктивного апное сну як абсолютне протипоказання для ЗТТ (2, 0000).

Результати лікування

Зведена інформація про результати ЗТТ представлена у таблиці 2.

Статева функція

Рекомендовано призначати ЗТТ чоловікам із гіпогонадізмом, які мають знижений статевий потяг і/або еректильну дисфункцію (1, 0000).

Таблиця 2. Резюме результатів ЗТТ

Результати ЗТТ	Оцінка результату
Статева функція	
Еректильна дисфункція	↑⊕⊕
Лібідо	↑⊕⊕⊕
Еякуляція	↑⊕
ЗТТ та інгібітори ФДЕ-5	
Еректильна дисфункція	↔
Будова тіла	
Жирова маса	↓⊕
Нежирова маса	↑⊕
Індекс маси тіла	↔
Обхват талії	↔
Метаболічні параметри	
Метаболізм глюкози	↑⊕
Ліпідний профіль	↑⊕↔
Артеріальний тиск	↔
Кістки	
Кісткова маса	↑⊕
Ризик переломів	NA
Настрій/когнітивна функція	
Симптоми депресії	↑⊕
Когнітивна функція	NA
Мобільність	↑⊕

Примітка: ⊕ — довільна одиниця, що вказує: ⊕ — слабкий, ⊕⊕ — помірний, ⊕⊕⊕ — сильний ефект; ↑ — позитивний ефект; ↓ — негативний ефект; ↔ — нейтральний ефект; NA — не впливає; інгібітори ФДЕ-5 — інгібітори фосфодіестерази 5-го типу.

Оскільки еректильна дисфункція є багатофакторним розладом, запропоновано розглянути питання щодо призначення комбінованої терапії в чоловіків із гіпогонадізмом, коли це необхідно для повного усунення стану (2, 0000).

Експерти надають більшого значення ЗТТ у поліпшенні низького статевого потягу та еректильної функції в чоловіків із гіпогонадізмом (тестостерон <12 нмоль/л) і меншого значення — не такому послідовному впливу ЗТТ на інші сексуальні проблеми, у тому числі дисфункцію еякуляції.

Примітки

На сьогодні доцільність і тривалість комбінованої терапії тестостероном та інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу еректильної дисфункції залишаються нез'ясованими і потребують індивідуального підходу. Дані щодо ефективності комбінованого застосування ЗТТ та інтракавернозного введення простагландину E₁ і/або інших препаратів відсутні.

Кісткова маса

Рекомендовано призначати ЗТТ для поліпшення мінеральної щільності кісток та запобігання втраті кісткової маси у чоловіків із гіпогонадізмом (1, 0000).

Не рекомендовано призначати ЗТТ як монотерапію з метою запобігання переломам кісток у чоловіків із гіпогонадізмом та високим ризиком переломів (1, 0000).

Настрій

Не рекомендовано призначати ЗТТ як монотерапію з метою поліпшення симптомів великого депресивного розладу у чоловіків із гіпогонадізмом (1, 0000).

Когнітивна функція

Не рекомендовано призначати ЗТТ у чоловіків із гіпогонадізмом для поліпшення когнітивних функцій (1, 0000).

Слабкість і мобільність

Не рекомендовано призначати ЗТТ для поліпшення м'язової сили з клінічно значущою метою в ослаблених чоловіків із гіпогонадізмом (1, 0000).

Будова тіла та метаболічні параметри

Рекомендовано призначати ЗТТ для поліпшення будови тіла (зменшення жирової та збільшення м'язової маси) у чоловіків із гіпогонадізмом з/без метаболічного синдрому або з цукровим діабетом 2 типу (1, 0000).

Запропоновано призначати ЗТТ для поліпшення контролю глікемії натще та після навантаження глюкозою в чоловіків із гіпогонадізмом із метаболічним синдромом або предіабетом для зниження ризику розвитку цукрового діабету 2 типу (2, 0000).

Запропоновано не розглядати призначення ЗТТ для контролю дисліпідемії або поліпшення рівня глікованого гемоглобіну в пацієнтів з/без цукрового діабету 2 типу (2, 0000).

Запропоновано призначати ЗТТ для зменшення обхвату талії в чоловіків із гіпогонадізмом та метаболічним синдромом (2, 0000).

Хронічні захворювання (ниркова недостатність у термінальній стадії, ВІЛ-інфекції, запальні захворювання кишечника, хронічні легеневі захворювання)

Запропоновано не розглядати ЗТТ у чоловіків із гіпогонадізмом і хронічними

захворюваннями (ВІЛ-інфекція, хронічна обструктивна хвороба легень, термінальна стадія ниркової недостатності та запальні захворювання кишечника) для поліпшення наслідків захворювання (2, 0000).

Контроль лікування

Рекомендовано контролювати клінічні та біохімічні (гематокрит, ПСА та тестостерон) параметри кожні 3-6 міс протягом першого року лікування і не рідше одного разу на рік у подальшому (1, 0000).

Запропоновано подальше обстеження, якщо: (а) рівень ПСА >4 нг/мл і (б) виявлено аномалії передміхурової залози при пальцевому ректальному дослідженні або суттєве погіршення СНСШ (2, 0000).

Примітки

Частота контролю концентрації тестостерону в крові має визначатися залежно від типу призначеного препарату тестостерону. Для точної оцінки рівня циркулюючого тестостерону треба також вимірювати рівень ГЗСГ та індекс вільного тестостерону. Хоча рівень ПСА >4 нг/мл, як і раніше, є загальноприйнятим порогом для подальшої діагностики стану передміхурової залози, слід зазначити, що останній варіює залежно від інших показників [173]. Зокрема, ризик розвитку раку передміхурової залози підвищений у чоловіків негроїдної раси та в тих, хто має родичів першого ступеня спорідненості з раком передміхурової залози в анамнезі, а також в осіб із вихідними концентраціями ПСА >1 нг/мл віком 40 років або >2 нг/мл віком 60 років [173]. Отже, така

категорія чоловіків потребує особливої уваги під час застосування ЗТТ. Динамічне зростання рівня ПСА, що раніше вважалося маркером скасування ЗТТ та біопсії простати, піддалося критиці [174, 175]. Відповідно, рекомендації Європейської асоціації урології (European Association of Urology, EAU) пропонують вимірювати рівень ПСА в комплексі з оцінкою за Системою звітності та аналізу даних візуалізації простати (≥3 бали), які можуть допомогти у прийнятті рішення щодо подальшої тактики лікування [173].

Висновки

Нааявні дані не підтверджують вплив ЗТТ на збільшення серцево-судинного ризику, якщо чоловікам встановлено правильний діагноз, належним чином призначено ЗТТ та адекватно проведено спостереження протягом лікування. Однак необхідно наголосити, що тривалість існуючих досліджень надто обмежена (до 3 років), щоб зробити будь-які остаточні висновки. Тому експерти настійно рекомендують проводити подальші, більш тривалі, дослідження, щоб краще прояснити ризик/користь довгострокової ЗТТ у чоловіків із пізнім гіпогонадізмом.

Реферативний огляд підготувала **Марія Пригода**

За матеріалами: Isidori A. M., Aversa A. et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). J Endocrinol Invest. 2022 Dec;45(12):2385-2403.

37

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ / ДОСЛІДЖЕННЯ

Нова система доставки ліків може скоротити щоденні ін'єкції від діабету лише до трьох на рік

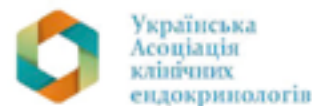
Інженери-медики зі Стенфордського університету розробили нову гідрогелеву систему доставки ліків, яка перетворює щоденні або щотижневі ін'єкції препаратів для контролю діабету (таких як Ozempic, Mounjaro, Trulicity, Victoza) на одноразові, 1 раз на 4 місяці. У новому дослідженні, опублікованому в Cell Reports Medicine, автори вважають, що така система значно покращить довгострокові результати для здоров'я пацієнтів. Згадані препарати діють, імітуючи гормон глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1).

Секрет гідрогелю полягає в унікальних фізичних характеристиках наночастинок, з яких він складається. Гідрогелі не є чимось новим – наприклад, сьогодні багато людей носять контактні лінзи, – але вони розроблені таким чином, щоби протистояти розриву та зберігати форму. Натомість новий гідрогель розроблений із застосуванням полімерів і наночастинок, які слабо зв'язані один з одним, аби триматися разом як гель, але повільно розсіюватися із часом. Ці складники утримують молекули ліків, поки гель повільно не розчиниться, вивільняючи їх.

Лікар вводить невелику порцію насиченого ліками гелю, відомого як «депо», під шкіру в зручному місці, наприклад під пахвою. Головне для інженера – розробити гідрогель таким чином, аби депо було маленьким, зручним і непомітним для пацієнта, але при цьому достатньо великим і міцним, щоби прослужити цілих чотири місяці. На сьогодні команда інженерів успішно випробувала нову систему доставки ліків на лабораторних щурах. У гризунів одна ін'єкція на основі гідрогелю поліпшує контроль рівня глюкози в крові, порівнюючи з щоденними ін'єкціями будь-якого комерційного препарату.

Незважаючи на те що цей конкретний гідрогель був розроблений спеціально для чотиримісячного режиму огляду GLP-1, дослідники кажуть, що команда успішно налаштувала часові рамки випуску від кількох днів до шести місяців. Вони додають, що такі системи використовувалися з іншими білками, вакцинами й навіть терапевтичними клітинами. Усі ці ознаки вказують на багатонадійну можливість того, що таку систему доставки ліків можна застосовувати до різних препаратів і станів пацієнта. Далі будуть тести на свинях, чия шкіра та ендокринна система найбільш схожі на людську. Якщо ці випробування підуть за планом, науковці зможуть перевірити їх на людях протягом півтора-двох років.

Джерело: [https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791\(23\)00486-X](https://www.cell.com/cell-reports-medicine/fulltext/S2666-3791(23)00486-X)



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.ciem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
НУОЗ імені П.Л. Шуплика, кафедра ендокринології

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік М.Д.Троцько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2024:

– 20-24 лютого м. Київ
– 16-20 квітня м. Ужгород
– 11-15 червня локація уточнюється
– 03-07 вересня м. Львів
– 29 жовтня - 02 листопада м. Одеса

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



Електронні версії усіх друкованих видань
Видавничого дому «Здоров'я України»
на одному сайті!



Ми у соцмережах:



[@MedicnaGazetaZdorovaUkraini](https://www.facebook.com/MedicnaGazetaZdorovaUkraini)



t.me/HealthUAcom



[@healthUAcom](https://twitter.com/healthUAcom)

