



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади



№ 2 (62) 2023 р.

12 750 примірників*
Передплатний індекс 37632



Академік НАМН України

Микола Тронько

**Фундаментальна
ендокринологія.
Шлях від експерименту
до клінічної імплементації**

Читайте на сторінці **8**



Доктор медичних наук

Любов Соколова

**Оновлення рекомендацій
ADA 2023:
основні акценти**

Читайте на сторінці **12**



Кандидат медичних наук

Марина Бобрик

**Дискусійні питання
діагностики
тиреїдної дисфункції**

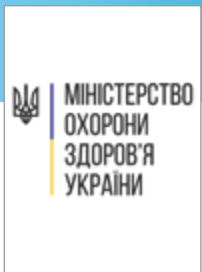
Читайте на сторінці **14**



Доктор медичних наук,
професор
Олег Чабан

**Війна,
яка виснажила нас усіх.
Як відновити жагу
до життя?**

Читайте на сторінці **28**



**Стандарти
медичної допомоги**

Ожиріння в дорослих

Читайте на сторінці **22**



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-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ/ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE)

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ/ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE)

Склад:

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 довголанцюгові парціальні.

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 швидкому 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:

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

Обов'язково уважно ознайомтеся 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.
Глінкер Берг 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 № 2313.
5. 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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**





Берлітіон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА



Відчуї РІЗНИЦЮ

ТУРБОТА ПРО ЧУТЛИВІСТЬ⁴ ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Широкий вибір доз та форм¹⁻³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



Інформація про рецептурний лікарський засіб, для розміщення у спеціальних виданнях, призначених для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містять етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітіон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітіон®300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тіоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходяться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітіон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препаратів БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 20.10.2021 №2272 РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 №803 РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 21.09.2021 №1994 РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД. 2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітіон® 600 КАПСУЛИ. 4. Aetov AS and The SYDNEY Trial. The Sensory Symptoms of Diabetic Polyneuropathy are Improved with alpha-lipoic acid. Diabetes Care 2003, 26:3.770-776.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Альфа-ліпоева кислота і метаболізм глюкози: всебічне дослідження біохімічних і терапевтичних властивостей

Альфа-ліпоева кислота (АЛК) являє собою природну сполуку з різноманітними біохімічними функціями. Вона діє як хелатор металів, відновлює ендогенні антиоксиданти, такі як вітаміни С і Е, і є модулятором сигнальної трансдукції кількох шляхів [1]. Багато досліджень вказують на потенційну роль АЛК у регуляції метаболізму глюкози, підкреслюючи її вплив на чутливість до інсуліну [2], його секрецію [3], зниження рівня циркулюючих ліпідів [4] і зростання вмісту оксиду азоту [5]. АЛК також відіграє певну роль у поліпшенні перебігу периферичної діабетичної полінейропатії [6]. Тому її широко призначають у разі цукрового діабету (ЦД) як 1, так і 2 типу [7, 8], діабетичної нейропатії та інших станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю (ІР), зокрема метаболічного синдрому (МС), синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) та ожиріння [9-11]. Антиоксидантні властивості АЛК, а також її роль у метаболізмі глюкози та модулюванні чутливості до інсуліну і його секреції оцінювали в безлічі експериментальних і клінічних досліджень.

Ключові слова: альфа-ліпоева кислота, інсулінорезистентність, метаболізм глюкози, профілактика діабету, ускладнення діабету.

АЛК і оксидативний стрес

АЛК має властивості як прямого, так і непрямого антиоксиданту: вона поглинає гідроксильні радикали, хлорноватисту кислоту, синглетний кисень і пероксильні радикали [12, 13]. Вона також збільшує вміст внутрішньоклітинного глутатіону та аскорбату [14, 15], таким чином опосередковано посилюючи антиоксидантну здатність клітини та хелатуючи залізо й мідь [16]. Вплив АЛК на клітинний метаболізм і окислювальний стрес, імовірно, має кілька системних наслідків на метаболізм глюкози.

АЛК і метаболізм глюкози

Вплив АЛК на засвоєння глюкози

Деякі дослідження останніх років продемонстрували, що як АЛК, так і дигідроліпоева кислота (ДГЛК), можуть збільшувати поглинання глюкози [2, 17, 18]. Зокрема, Eason та співавт. продемонстрували, що поглинання глюкози збільшувалося на 300%, коли м'язи мишей із «вимкненим» геном лептину (лінія ob/ob), яких використовують як модель тяжкої ІР, інкубували лише з АЛК, тоді як за інкубування м'язів виключно з інсуліном жодних змін не відбувалося [17].

Подальші дослідження підтвердили цей ефект, було вивчено кілька молекулярних шляхів. Один із цих шляхів полягає в активації каскаду рецепторів до інсуліну. Лікування R (+) АЛК стимулює активність фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) і фосфорилування субстрату інсулінового рецептора-1 (IRS-1) в адипоцитах 3T3-L1 [18]. Фосфорилування субстрату рецептора до інсуліну полягає в активації внутрішньоклітинних медіаторів і подальший транслокації транспортера глюкози 4 типу (GLUT4) [18]. Diesel та співавт. виявили ділянку прямого зв'язування для АЛК в домені тирозинкінази інсулінового рецептора в гепатоцитах, що свідчить про стабілізаційну функцію петлі А, яка бере участь у зв'язуванні аденозинтрифосфату (АТФ) [18].

Таким чином, АЛК можна вважати інсуліноміметичним засобом [1], оскільки зв'язок інсулінового рецептора (ІР) і фосфорилування IRS-1 може згодом призвести до транслокації GLUT4 і збільшення поглинання глюкози.

Konrad та співавт. описали два механізми, за допомогою яких АЛК індукує

поглинання глюкози: АЛК посилює фосфорилування PI3K і протеїнкінази В (АКТ), які призводять до транслокації GLUT4, а також підвищує активність p38 MAPK, яка зумовлює активацію GLUT4 [2]. Тому активність GLUT4, схоже, є елементом кількох гіпотез, оскільки активація каскаду інсулінових рецепторів також вторинно призводила б до збільшення поглинання глюкози GLUT4.

Крім того, АЛК виявляє різний вплив на експресію АМФ-активованої протеїнкінази (АМРК) у периферичних тканинах, таких як скелетні м'язи та гіпоталамус. Триденне застосування АЛК збільшує поглинання глюкози, оцінене за допомогою еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту, призводить до зниження вмісту лактату в плазмі та підвищує активність α -2 АМРК у скелетних м'язах [20], одночасно знижуючи активність АМРК у гіпоталамусі [21].

АМРК — це датчик клітинного палива, активація якого пов'язана з продукуванням АТФ шляхом окислення жирних кислот. Крім того, він може індукувати транслокацію GLUT4 до клітинної мембрани та відіграє важливу роль у мітохондріальному біогенезі [22, 23]. АЛК, схоже, діє через ті самі механізми, що й метформін, який також може активувати АМРК у гепатоцитах і скелетних м'язах [24].

Крім того, усередині клітини АЛК може виконувати додаткові функції, пов'язані з метаболізмом глюкози, зокрема впливати на мітохондріальний біогенез і активність ендоплазматичного ретикулуму (ЕР). Фактично, АЛК стимулює експресію мітохондріальних маркерів, таких як TFAM, PPAR γ і PGC1 α , у клітинах C2C12 (лінія клітин м'якоблестів) і експресію гена, що кодує типові антиоксидантні ферменти, такі як глутатіонпероксидаза (GPX1) і супероксиддисмутаза 1 (SOD1) [25].

Отже, вплив АЛК на GLUT4 є основним механізмом збільшення поглинання глюкози, що робить АЛК інсуліноміметиком. Додатковий вплив АЛК на мітохондрії та ЕР ще більше поліпшує чутливість до інсуліну.

Вплив АЛК на метаболізм глюкози не обмежується периферичним інсуліноміметичним ефектом, оскільки деякі дані свідчать про те, що вона також впливає на бета-клітини.

Вплив АЛК на бета-клітини підшлункової залози

У кількох дослідженнях останніх двох десятиліть вивчали зміни секреції інсуліну під час прийому АЛК. Більшість із них досліджували вплив АЛК *in vitro* в присутності речовин, токсичних для бета-клітин, таких як олеїнова кислота (ОК), яка може порушувати функцію мітохондрій, секрецію інсуліну [26], та 2-дезоксид-Д-рибоза (dRib), яка індукує апоптоз і окислювальний стрес у бета-клітинних лініях [27]. Так, в одному з досліджень було показано, що попередня обробка АЛК (10 мМ) запобігала індукованому ОК зниженню секреції інсуліну в клітинах MIN6 [28] і дозозалежно відновлювала низькі рівні мРНК інсуліну в клітинах HIT-T15, стимульованих dRib [29]. Ці дослідження показують, що в бета-клітинах підшлункової залози (ПШЗ) АЛК діє як антидот по відношенню до токсичних речовин, які знижують секрецію інсуліну.

Ця гіпотеза також була підтверджена експериментами *in vivo*. У нещодавньому дослідженні одночасне введення ліпополісахариду S (LPS; індуктор хронічного підгострого запалення печінки, який також може порушувати секрецію інсуліну ПШЗ) [30] і АЛК не призвело до змін чутливості до інсуліну [31], яку оцінювали за допомогою еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту [32], але сприяло відновленню першої та другої фаз секреції інсуліну [33], порівняно з контрольною групою, де вводили лише LPS. Крім того, АЛК достовірно збільшувала секрецію інсуліну острівцями ПШЗ та знижувала вміст активних форм кисню [34].

Подальші дослідження показують, що АЛК може виявляти захисний ефект у разі ушкодження ПШЗ, спричиненого циклоспорином А [35] і вальпроєвою кислотою [36]. Циклоспорин А є потужним імуносупресивним препаратом, який входить до переліку можливих етіологічних причин посттрансплантаційного ЦД (ПТЦД).

Крім того, нещодавнє дослідження Azzam та співавт. дає можливість припустити, що ліпоева та аскорбінова кислоти чинять значний інгібуючий вплив на агрегацію фібрил аміліну [37], який за фізіологічних умов міститься в гранулах бета-клітин разом з інсуліном. Таким чином, і АЛК, і аскорбінова кислота можуть відігравати захисну роль у разі перевантаження β -клітин, що корелює з рівнями аміліну в плазмі в разі ЦД 2 типу [38]. Крім того, АЛК успішно протидіє іншим механізмам амілоїдозу, таким як утворення β -амілоїдних фібрил [39].

Отже, вплив АЛК на секрецію інсуліну залежить від окислювального балансу клітини або наявності інших речовин. Моделі *in vitro* та *in vivo* вказують на роль у профілактиці або ослабленні патогенетичних механізмів, що призводять до ЦД 1 та 2 типу, діабету, пов'язаного із захворюваннями печінки, та ПТЦД.

Роль АЛК у лікуванні ЦД та його ускладнень

Ураховуючи позитивний вплив АЛК на чутливість до інсуліну та захисну дію на ушкоджені бета-клітини, безліч клінічних досліджень оцінювали терапевтичну ефективність і безпеку АЛК в лікуванні ЦД та його ускладнень.

АЛК та ІР

Хоча дослідження серед людей показали обмежений вплив АЛК на рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), дослідження, проведені з використанням еуглікемічного гіперінсулінемічного клемп-тесту, у разі ЦД 2 типу продемонстрували підвищену чутливість до інсуліну як після гострого парентерального введення АЛК [40], так і після перорального її застосування впродовж місяця [41, 42].

Таким чином, АЛК може бути ефективною у фазах, де переважає порушення чутливості до інсуліну. Цей амбівалентний ефект спостерігали в разі предіабету, який також характеризується ураженням бета-клітин [43].

Таким чином АЛК не впливала на масу тіла, відсоток жиру в організмі, артеріальний тиск і рівень глюкози порівняно з плацебо, але знижувала рівень інсуліну в плазмі та індекс НОМА [44].

Роль АЛК у лікуванні діабетичної нейропатії

Систематичні огляди та метааналізи [45, 46] підтвердили сприятливий вплив АЛК на перебіг діабетичної полінейропатії (ДПН). АЛК у дозі ≥ 600 мг, що вводиться внутрішньовенно або перорально, поліпшує оцінку за шкалою загальної оцінки симптомів (TSS) і шкалою нейропатичних порушень (NIS) у пацієнтів із ДПН [45, 46].

Було показано, що АЛК зменшує вираженість нічного болю, парестезій, атрофії м'язів і труднощів під час ходьби. Кращі результати були отримані в пацієнтів із рівнем HbA_{1c} < 7% порівняно з пацієнтами з рівнем HbA_{1c} > 7% [47].

Вплив АЛК не обмежується лише зменшенням симптоматики ДПН. Дійсно, АЛК можна вважати єдиним засобом

Продовження на стор. 4.

Альфа-ліпоєва кислота і метаболізм глюкози: всебічне дослідження біохімічних і терапевтичних властивостей

Продовження. Початок на стор. 3.

лікування, який впливає на патогенез захворювання, тоді як інші — ліганди $\alpha 2\delta$, трициклічні антидепресанти та опіоїди — є лише засобами для симптоматичного лікування болю. Цей механізм може бути пов'язаний із посиленням кровопостачання нервів і поліпшенням дистальної нервової провідності завдяки антиоксидантній дії [48, 49]. Систематичний огляд, що охопив 15 статей, досліджував вплив внутрішньовенного застосування АЛК у дозі 300–600 мг/добу протягом 2–4 тиж на швидкість проведення імпульсу по рухових (MNCV) і чутливих нервах (SNCV) [50].

Прояви вегетативної діабетичної нейропатії дуже різні, оскільки можуть залучатися різні системи. Діабетична автономна нейропатія серця (ДАНС), наприклад, може проявлятися тахікардією, зниженою варіабельністю серцевого ритму, подовженням інтервалу QT, ортостатичною гіпотензією та зниженою симпатико-адренергічною відповіддю на гіпоглікемію. ДАНС є фактором ризику серцево-судинної захворюваності та смертності від усіх причин [51]. У дослідженні Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie Studie [52] застосування АЛК у пацієнтів із ЦД і ДАНС супроводжувалося поліпшенням варіабельності серцевого ритму, тоді як QTc зменшився, але незначно.

АЛК та автоімунний інсуліновий синдром

Автоімунний інсуліновий синдром (АІС) є рідкісною причиною ендемічної гіперінсулінемічної гіпоглікемії. Уперше він був описаний у 1970 р. в Японії Хіратою та його колегами. Відтоді було виявлено кілька випадків, і сьогодні повідомляється, що АІС є третьою за поширеністю причиною спонтанної гіпоглікемії в Японії [53].

АІС характеризується високими титрами інсулінових автоантитіл (ІАА), які зв'язуються з інсуліном і проінсуліном. Таким чином вони запобігають дії інсуліну, призводячи до транзиторної фази гіперглікемії та тривалої секреції інсуліну та С-пептиду ПШЗ. Коли ІАА від'єднуються від інсуліну, виникає гіпоглікемія [54]. Вона може бути тривалою і навіть більш небезпечною, ніж у пацієнтів з інсуліновою.

У 2007 р. Uchigata та співавт. опублікували звіт про перший випадок АІС, спричиненого АЛК [55]. На сьогодні за допомогою комплексного пошуку літератури можна знайти дані про 49 випадків [56]. Більшість із них було зареєстровано в Японії, тоді як у Європі найчастіше такі випадки реєстрували в Італії. Патогенез АІС, спричиненого АЛК, до кінця не з'ясований. Схоже, що певні люди можуть бути сприйнятливими до розвитку захворювання після введення речовин, що містять сульфгідрильні групи, таких як АЛК. Наявність людського лейкоцитарного антигену HLA-DR4 [57] і, зокрема, алелей DRB1*04:06 і DRB1*04:03 (більшість європейських випадків) асоціюється з підвищеним ризиком розвитку АІС. В Японії 97% пацієнтів з АІС є HLA-DR4-позитивними, а 43% також

DRB1*04:06-позитивними [58]. В Європі переважаючим алелем є DRB1*04:03. Ця різниця також пов'язана з різною поширеністю цих двох алелей: в Японії поширеність алеля DRB1*04:06 коливається від 5,3% до 13,2%, в Європі — від 0,1 до 1%, а алеля DRB1*04:03 становить 1,6–12,3% і 0,4–3,9% відповідно [59]. До того як було виявлено АІС, індукований АЛК, з розвитком цього синдрому були асоційовані інші сульфгідрильні сполуки, такі як метимазол [60]. Завдяки відновним властивостям, які надають сульфгідрильні групи, ці сполуки можуть лінеаризувати α -ланцюг інсуліну шляхом розщеплення його дисульфідного зв'язку. Таким чином приховані фрагменти людського інсуліну будуть експозиціюватися та розпізнаватися Т-лімфоцитами, спричинюючи імунну відповідь і, зрештою, вироблення антитіл. Matsushita та співавт. [61] виявили фрагмент інсуліну (TSICSLYQLE) з найвищою спорідненістю до DRB1*04:06. HLA-DRB1*04:03 тісно пов'язаний із HLA-DRB1*04:06, і було зроблено припущення, що HLA-DRB1*04:03 є еволюційним попередником HLA-DRB1*04:06 [62]. Цікаво, що алель DRB1*04:03 захищає від ЦД 1 типу [63] і первинної недостатності надниркових залоз [64], тоді як DRB1*04:03 і DRB1*04:06 можуть спричиняти пухирчатку [65]. Нині точна взаємодія АЛК і метимазолу з інсуліном у разі АІС невідома, але можна стверджувати, що для розвитку захворювання необхідні як відновне середовище, так і генетична схильність.

У звітах про випадки захворювання час до появи АІС після початку прийому АЛК коливається від 1 тиж до 4 міс (7–120 днів) без очевидного зв'язку між дозою і тривалістю лікування. Епізоди гіпоглікемії, як правило, спостерігають після прийому їжі, але вони можуть розвиватися і натще. Рівень інсуліну при цьому був значно підвищений, а рівень С-пептиду нормальний або високий. Після осадження поліетиленгліколем (PEG) відновлення інсуліну є низьким (5–10%) порівняно з контрольними зразками (70%) [66]. Причина високих рівнів С-пептиду досі залишається невідомою. С-пептид може перехресно реагувати з тими ж ІАА, а також може «неправильно» визначатися деякими імунологічними аналізами як «вільний» С-пептид [54]. Крім того, початкова транзиторна гіперглікемія — унаслідок зв'язування інсуліну з антитілами — у суб'єкта, в якого зазвичай спостерігається еуглікемія, може стимулювати бета-клітини та призводити до вивільнення С-пептиду. Тяжкість гіпоглікемії пов'язана з титрами антитіл та їх афінністю: антитіла з низькою афінністю частіше спричинюють гіпоглікемію [54, 67]. Проте в деяких клінічних ситуаціях ІАА не є патогенетичними. У дослідженні пацієнтів із ЦД 2 типу антитіла до інсуліну були виявлені у 48 зі 118 пацієнтів (40,7%), які отримували інсулінотерапію, і виявлені у 7 з 263 пацієнтів, які раніше не отримували інсулін (2,7%) [68].

АІС зазвичай зникає після усунення тригера. Фахівці не дійшли консенсусу ні з приводу того, чи потрібно проводити

лікування АІС, ні щодо того, яку терапію при цьому використовувати. В усіх описаних випадках гіпоглікемічні явища зникали через співставний період часу (від тижня до 3 міс) [56]. Таким чином, введення препаратів не є обов'язковим, а залежить від вираженості симптомів і загального клінічного стану пацієнта. Однак встановлення пристрою для швидкого моніторингу рівня глюкози (FGM) може бути розумним варіантом для моніторингу можливого повторення епізодів гіпоглікемії в майбутньому [69].

Нещодавно Європейська комісія звернулася до Європейського агентства з безпеки харчових продуктів (EFSA) з проханням переглянути наявні дані про можливий зв'язок між прийомом АЛК та розвитком АІС і попросила надати поради щодо споживання харчових продуктів, збагачених АЛК. EFSA дійшла висновку, що додавання АЛК до харчових продуктів, імовірно, може призвести до підвищеного ризику розвитку АІС в осіб із певними генетичними поліморфізмами. З іншого боку, не було виявлено жодного зв'язку між споживанням продуктів із природним умістом АЛК і розвитком АІС. Крім того, на основі наявних даних неможливо визначити дозу АЛК, нижче якої не очікується виникнення АІС. Імовірно, це пов'язано з автоімунним патогенезом захворювання.

Отже, ризик розвитку АІС у разі прийому АЛК у загальній популяції низький. Щодо профілактики цього стану, то лише прицільна оцінка анамнезу пацієнта може допомогти виявити будь-які патології, що мають спільні HLA-алелі, які сприяють виникненню АЛК-індукованого АІС, наприклад пухирчатку.

Висновки

АЛК чинить плейотропну дію на метаболізм глюкози. Сполука широко призначається для лікування інсуліно-резистентних станів, таких як СПКЯ і ДПН, завдяки достатній кількості доказів на користь її ефективності та безпеки за цих станів.

Не виключено, що АЛК можна використовувати для профілактики зниження чутливості до інсуліну, яке може роками передувати розвитку ЦД. Дослідження застосування АЛК при СПКЯ підтверджують цю гіпотезу. Наприклад, для пацієнтів із надлишковою масою тіла та ожирінням, що страждають на СПКЯ, характерна підвищена секреція інсуліну та знижена чутливість до нього, вони мають підвищений ризик розвитку ЦД. Відомо, що сімейний анамнез є фактором ризику розвитку цього захворювання, і було показано, що АЛК поліпшує чутливість до інсуліну та знижує рівень глікемії, особливо в пацієнтів, які мають родичів із діабетом. Іншою сферою застосування АЛК з лікувальною метою є ДПН. АЛК виявляє сприятливий вплив як на патогенез захворювання, так і на вираженість болю.

Останніми роками було отримано приблизно 50 повідомлень про АІС, спричинений АЛК, однак, схоже, що цей стан виникає лише в генетично схильних осіб. Лікарі мають знати ранні симптоми та ознаки цієї патології, адже в разі будь-якої гіпоглікемії в людини, яка приймає АЛК, необхідно виключити АІС.

Література

- Rochette L., Ghibu S., Richard C., Zeller M., Cottin Y., Vergely C. Direct and indirect antioxidant properties of alpha-lipoic acid and therapeutic potential. *Mol. Nutr. Food Res.* 2013;57:114–125. doi: 10.1002/mnfr.201200608.
- Konrad D., Somwar R., Sweeney G., Yaworsky K., Hayashi M., Ramlal T., Klip A. The antihyperglycemic drug alpha-lipoic acid stimulates glucose uptake via both GLUT4 translocation and GLUT4 activation: Potential role of p38 mitogen-activated protein kinase in GLUT4 activation. *Diabetes.* 2001;50:1464–1471. doi: 10.2337/diabetes.50.6.1464.
- Targonsky E.D., Dai F., Koshkin V., Karaman G.T., Gyulkhandanyan A.V., Zhang Y., Chan C.B., Wheeler M.B. α -lipoic acid regulates AMP-activated protein kinase and inhibits insulin secretion from beta cells. *Diabetologia.* 2006;49:1587–1598. doi: 10.1007/s00125-006-0265-9.
- Ghelani H., Razmovski-Naumovski V., Nammi S. Chronic treatment of (R)- α -lipoic acid reduces blood glucose and lipid levels in high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced metabolic syndrome and type 2 diabetes in Sprague-Dawley rats. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2017;5: e00306. doi: 10.1002/prp2.306.
- Jones W., Li X., Qu Z.C., Perriotti L., Whitesell R.R., May J.M. Uptake, recycling, and antioxidant actions of α -lipoic acid in endothelial cells. *Free Radic. Biol. Med.* 2002;33:83–93. doi: 10.1016/S0891-5849(02)00862-6.
- Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Hasche H., Lobisch M., Schütte K., Kerum G., Malessa R. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: A 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). *ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care.* 1999;22:1296–1301. doi: 10.2337/diacare.22.8.1296.
- Mezza T., Cinti F., Cefalo C.M.A., Pontecorvi A., Kulkarni R.N., Giaccari A. β -Cell Fate in Human Insulin Resistance and Type 2 Diabetes: A Perspective on Islet Plasticity. *Diabetes.* 2019;68:1121–1129. doi: 10.2337/db18-0856.
- Mezza T., Cefalo C.M.A., Cinti F., Quero G., Pontecorvi A., Alfieri S., Holst J.J., Giaccari A. Endocrine and Metabolic Insights from Pancreatic Surgery. *Trends Endocrinol. Metab.* 2020;31:760–772. doi: 10.1016/j.tem.2020.07.003.
- Genazzani A.D., Shefer K., Della Casa D., Prati A., Napolitano A., Manzo A., Despini G., Simoncini T. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2018;41:583–590. doi: 10.1007/s40618-017-0782-z.
- Muscogiuri G., Policola C., Priolella A., Sorice G., Mezza T., Lassandro A., Della Casa S., Pontecorvi A., Giaccari A. Low levels of 25(OH)D and insulin-resistance: 2 unrelated features or a cause-effect in PCOS? *Clin. Nutr.* 2012;31:476–480. doi: 10.1016/j.clnu.2011.12.010.
- Moffa S., Mezza T., Cefalo C.M.A., Cinti F., Impronta F., Sorice G.P., Santoro A., Di Giuseppe G., Pontecorvi A., Giaccari A. The Interplay between Immune System and Microbiota in Diabetes. *Mediat. Inflamm.* 2019;2019:9367404. doi: 10.1155/2019/9367404.
- Kagan V.E., Shvedova A., Serbinova E., Khan S., Swanson C., Powell R., Packer L. Dihydrolipoic acid-A universal antioxidant both in the membrane and in the aqueous phase. Reduction of peroxyl, ascorbyl and chromanoxyl radicals. *Biochem. Pharmacol.* 1992;44:1637–1649. doi: 10.1016/0006-2952(92)90482-X.
-
- Cappellani D., Sardella C., Campopiano M.C., Falorni A., Marchetti P., Macchia E. Spontaneously remitting insulin autoimmune syndrome in a patient taking alpha-lipoic acid. *Endocrinol. Diabetes Metab. Case Rep.* 2018;2018:1. doi: 10.1530/EDM

Реферативний огляд статті Umberto Capese et al. Alpha-Lipoic Acid and Glucose Metabolism: A Comprehensive Update on Biochemical and Therapeutic Features, *Nutrients* 2023.

Підготувала Ганна Кирпач

Повну версію дивіться:
<https://www.mdpi.com/2072-6643/15/1/18>

З М І С Т

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ

Альфа-ліпоева кислота і метаболізм глюкози: всебічне дослідження

біохімічних і терапевтичних властивостей

Багато досліджень вказують на потенційну роль альфа-ліпоевої кислоти у регуляції метаболізму глюкози, підкреслюючи її вплив на чутливість до інсуліну, його секрецію, зниження рівня циркулюючих ліпідів і зростання вмісту оксиду азоту. Тому її широко призначають у разі цукрового діабету як 1, так і 2 типу, діабетичної нейропатії та інших станів, що супроводжуються інсулінорезистентністю, зокрема метаболічного синдрому, синдрому полікістозних яєчників та ожиріння. 3-4

Фундаментальна ендокринологія.

Шлях від експерименту до клінічної імплементації

За прогнозами Американської діабетичної асоціації, до 2045 року захворюваність на цукровий діабет (ЦД) збільшиться на 48%. А наслідки ЦД дійсно масштабні і катастрофічні. На черговому засіданні «Школи ендокринолога» йшлося про основні напрями науки і перспективи розвитку фундаментальних досліджень та про клітинні технології лікування ЦД і генну терапію. 8-9

М.Д. Тронько, О.І. Ковзун 8-9

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Субклінічний гіпотиреоз, наслідки і рекомендації щодо лікування:

загальний огляд та оновлення останньої літератури

Тиреоїдний гомеостаз регулюється складною взаємопов'язаною низкою систем зворотного зв'язку. У цій системі зміна рівнів циркулюючих гормонів щитоподібної залози за принципом зворотного зв'язку впливає на швидкість секреції тиреотропного гормону. Доцільність використання левотироксину пацієнтами з явним гіпотиреозом не викликає сумнівів. 10-11

Дискусійні питання діагностики тиреоїдної дисфункції

У статті розглянуті підходи до інтерпретації неklasичних результатів лабораторних тестів, рішення клінічної задачі в разі синдромів резистентності до тиреоїдних гормонів, а також роль реверсивного трийодтироніну в діагностиці цих порушень. 14-15

М.І. Бобрик 14-15

Вплив добавок вітаміну D та селену на перебіг автоімунного захворювання

щитоподібної залози – хвороби Хашимото

Хвороба Хашимото (ХХ) – це автоімунне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ), пов'язане з її гіпофункцією, лімфоцитарною інфільтрацією та підвищенням титрів антитиреоїдних антитіл, особливо до тиреоглобуліну і тиреопероксидази. ХХ – це Т-лімфоцит-опосередкований імунний розлад із постійним ушкодженням ЩЗ, зумовленим взаємодією факторів довкілля з певними генами у сприйнятливих пацієнтів. Одними з таких факторів є рівні вітаміну D, йоду та селену. Представлений у статті огляд літератури базується на електронному пошуку в базі даних PubMed і Google Scholar. 16-17

Дефіцит йоду та йодна профілактика: огляд та оновлені дані

Йод – необхідний мікроелемент для щитоподібної залози (ЩЗ), де відбувається синтез тиреоїдних гормонів. Тироксин (Т4) є основним гормоном, який безпосередньо синтезується ЩЗ. З іншого боку, трийодтиронін (Т3), фізіологічно активний гормон, або виробляється безпосередньо ЩЗ, або ж утворюється в результаті периферичного дейодування циркулюючого Т4 за допомогою ферменту дейодинази, до складу якого входить селен. 18-19

G. Lisco, A. De Tullio, D. Triggiani, R. Zupo та ін. 18-19

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. Венцківський, 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. Пасєчнікова, 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. Фещенко, 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**

Свідоцтво KB №14878-3849P від 15.01.2009 р.
Передплатний індекс 37632

Адреса для листів:
вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.
E-mail: zu@health-ua.com; www.health-ua.com

Контакти:

Редакція artuykh.kiai@gmail.com
Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com
Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com
Підписано до друку: червень 2023 р.

Газету віддруковано: ТОВ «ПРИНТ-ІНК»
Офіс 1, вул. Зодчих, 50-а, м. Київ, 03162.
Замовлення № 0233
Загальний наклад **12 750** прим.

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.

Лантус® СолоСтар®

Аналог інсуліну тривалої дії¹ зі зручним алгоритмом титрації для пацієнтів та лікарів²



Для лікування ЦД
у дорослих, підлітків
та дітей віком від 2 років¹



Менша імовірність
виникнення
гіпоглікемії*¹

Інформація** про лікарський засіб ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 ОД./мл.

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін; 1 мл розчину для ін'єкцій містить 3,6378 мг інсуліну гларгіну, що еквівалентно 100 ОД, інсуліну гларгіну; 1 картридж містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що відповідає 300 ОД, інсуліну гларгіну; допоміжні речовини: цинку хлорид, м-крезол, гліцерин (85 %), кислота хлористоводнева концентрована, натрію гідроксид, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10 А Е04. **Спосіб застосування та дози.** Дозування: Лантус® СолоСтар® містить інсулін гларгін — аналог інсуліну тривалої дії. Препарат вводять один раз на день у будь-який час доби, але щоразу в один і той самий час. Режим дозування препарату Лантус® СолоСтар® (доза та час введення) слід підбирати індивідуально. Пацієнтам, хворим на цукровий діабет II типу, Лантус® СолоСтар® також можна застосовувати одночасно з пероральними протидіабетичними лікарськими засобами. Сила дії цього лікарського засобу виражається в одиницях. Ці одиниці застосовуються винятково для препарату Лантус® СолоСтар® і відрізняються від МО чи одиниць, в яких виражається сила дії інших аналогів інсуліну. Діти і підлітки. Безпечність і ефективність інсуліну Лантус® СолоСтар® були доведені при його застосуванні підліткам та дітям віком від 2 років. Застосування препарату Лантус® СолоСтар® дітям віком до 2 років не вивчалося. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу препарату. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія (спостерігається дуже часто), як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введення інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. **Важливість.** Клінічних даних, отриманих у ході контрольованих клінічних досліджень, стосовно застосування інсуліну гларгіну у період вагітності немає. Значний обсяг даних щодо застосування цього препарату вагітним жінкам (більш ніж 1000 випадків вагітності), які отримали під час постмаркетингового спостереження, вказує на те, що інсулін гларгін не має шкідливого впливу на перебіг вагітності, а також не спричиняє ані вад розвитку у плода/новонародженого, ані токсичного впливу на нього. **Годування груддю.** На сьогодні невідомо, чи виділяється інсулін гларгін у грудне молоко. Виникнення будь-яких метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовляти із грудним молоком, не очікується, оскільки інсулін гларгін є пептидом, який у шлунково-кишковому тракті людини розщеплюється на амінокислоти. Однак жінки, які годують груддю можуть потребувати корекції дози препарату та діти. **Категорія відпуску.** За рецептом.

*Внаслідок більш стабільного надходження в організм базального інсуліну при застосуванні препарату ЛАНТУС® СолоСтар® слід очікувати меншої імовірності виникнення гіпоглікемії у нічний час, тоді як у ранні ранкові години гіпоглікемія є більш імовірною.

1.Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 ОД./мл. РП UA/8106/01/01. Наказ МОЗ України №1053 від 20.06.2022

2.Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, Anderten H, Borck A, Pegelow K, Bramlage P, Pfohl M. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. Diabetes Obes Metab. 2019 Feb;21(2):439-443. doi: 10.1111/dom.13535. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30226296.

**Інформація подана скорочено. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу ЛАНТУС® СолоСтар®, розчин для ін'єкцій, 100 ОД./мл.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Перед використанням препарату обов'язково ознайомтесь з повною інструкцією для медичного застосування препарату.

ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». Україна, 01033, м. Київ, вул. Жилянська, 48-50А тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. MAT-UA-2200865-1.0-12/2022

sanofi

З М І С Т

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Війна, яка виснажила нас усіх. Як відновити жагу до життя?

Сьогодні медикам потрібно не лише розуміти спектр усіх можливих психічних порушень, з якими можуть звертатися пацієнти під час і після війни, але й знати, як допомогти собі, щоб не «згоріти» на роботі і не впасти в депресію. Саме ця проблема стала темою доповідей, що прозвучали в рамках циклу науково-практичних вебінарів «Ментальне здоров'я».

М. М. Селюк, О.В. Селюк, О.С. Чабан 26-28

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Оновлення рекомендацій ADA 2023: основні акценти

У грудні 2022 року Американська діабетична асоціація опублікувала оновлені «Стандарти надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2023 р.». У них було враховано результати найсучасніших наукових і клінічних досліджень. До Стандартів увійшли важливі практичні рекомендації з менеджменту діабету і предіабету. Ще одне ключове оновлення стосується місця агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 в терапії цукрового діабету, які наразі рекомендовано як першу ін'єкційну терапію для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу.

Л.К. Соколова 12-13

Цукровий діабет 1 типу в дорослих:

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Частина 2: Гострі ускладнення, ведення вагітних із ЦД 1 типу

Продовжуємо знайомити з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу в дорослих», а саме з методами медичної допомоги при гострих ускладненнях ЦД 1 типу. 31-34

У ФОКУСІ – ПАЦІЄНТ

Практичні аспекти сучасної інсулінотерапії в Україні

в умовах викликів сьогодення

Поширеність діабету як в Україні, так і в усьому світі потребує постійного удосконалення методів і засобів лікування цієї складної хронічної патології. У рамках нової рубрики «У фокусі – пацієнт» доктор медичних наук Л.К. Соколова відповіла на низку питань щодо недавніх змін законодавчої бази в ендокринології, базових вимог до інсулінотерапії та критеріїв її ефективності як для фахівця, так і, звичайно, для пацієнта, а саме – які можливості для хворих на діабет відкривають сучасні препарати інсуліну.

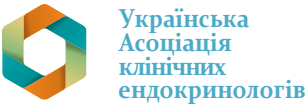
Л.К. Соколова 21

МЕТАБОЛІЧНІ ПРОБЛЕМИ

Ожиріння в дорослих

Стандарти медичної допомоги.

Ведення пацієнта з ожирінням або надлишковою масою тіла спрямоване на розуміння індивідуальних життєвих обставин і первинних причин ожиріння, що дає можливість розробити персоналізовані плани з їх подальшою інтеграцією в довгострокове терапевтичне спостереження таких осіб. 22-25



www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
facebook.com/EndoSchool

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)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.Л. Шупика

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. Тронько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

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

ФАХ УЧАСНИКІВ:
ендокринологи, терапевти,
лікарі загальної практики

Календар*
ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2023:

– 21-24 лютого	м. Київ	044 33 77 951
– 18-22 квітня	м. Ужгород	www.lavconsult.com.ua
– 12-16 червня	м. Івано-Франківськ	www.fb.com/EndoSchool
– 06-09 вересня	м. Львів	www.endotime.com.ua
– 01-04 листопада	м. Одеса	endoschool@ukr.net

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками у залі).
Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) - дати можуть бути відкореговані
Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням епід. та військової ситуації у країні
Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ МОЗ

До ЕСОЗ вноситимуть дані про категорію інсулінозалежних пацієнтів

Для забезпечення більш коректного та ефективного призначення інсулінів та їх подальшого відшкодування за програмою реімбурсації з 1 липня поточного року в плані лікування інсулінозалежних пацієнтів обов'язково вказуватиметься їхня категорія.

Вона визначатиметься на основі даних про проведену клінічну оцінку. Тобто лікарі почнуть фіксувати в електронній системі охорони здоров'я (ЕСОЗ) електронні медичні записи про оцінку стану інсулінозалежних пацієнтів на основі огляду пацієнта, наявних електронних медичних записів, аналізу його медичної історії, документації тощо.

Запис про клінічну оцінку щодо категорії інсулінозалежного пацієнта створює лікар-ендокринолог. На час воєнного стану цю функцію може також виконувати лікар первинної медичної допомоги в разі призначення інсуліну пацієнтам.

Надалі, під час створення призначення інсуліну за програмою реімбурсації в плані лікування пацієнта, практикуючий лікар посилатиметься на запис про клінічну оцінку.

Ця вимога є обов'язковою та передбачається **Порядком реімбурсації лікарських засобів.**

Нововведення не вплине на лікувальний процес пацієнта, процес отримання інсулінів за рецептом також не змінюється.

Водночас зауважимо, що до 1 липня лікарі мали пройти відповідне навчання та почати активно використовувати функціонал клінічної оцінки в ЕСОЗ для отримання необхідної практики та досвіду.

Щоб своєчасно підготуватися до змін і підвищити рівень кваліфікації, вони можуть пройти навчальний курс щодо роботи з новим функціоналом в ЕСОЗ на платформі Академії НСЗУ.

Фундаментальна ендокринологія.

Шлях від експерименту до клінічної імплементації

У травні 2023 року в Ужгороді відбулося чергове засідання «Школи ендокринолога». Саме з Ужгорода і взяв початок цей проєкт 7 років тому. За цей період було проведено 35 великих науково-освітніх заходів. Усі вітчизняні ендокринологи добре знайомі зі Школою і беруть у ній активну участь, тому що кожне засідання – це завжди цікава програма з результатами сучасних досліджень із діагностики та терапії ендокринних патологій. За роки свого існування Школа зробила чималий крок уперед, давши можливість лікарям-практикам отримувати відповіді на свої питання і допомогу у веденні складних пацієнтів.



За традицією засідання розпочав науковий керівник проєкту, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), президент Асоціації клінічних ендокринологів України, доктор медичних наук, професор Микола

Дмитрович Тронько. У своїй доповіді він передусім зазначив, що, незважаючи на розвиток медицини, поширеність деяких захворювань не лише не знижується, але й продовжує зростати в усьому світі. Це такі патології, як цукровий діабет (ЦД) і онкопатологія щитоподібної залози (ЩЗ).

За прогнозами ADA, до 2045 року захворюваність на ЦД збільшиться на 48%. А наслідки ЦД дійсно масштабні і катастрофічні: інсульти та інфаркти кожні 2 хв, ампутація нижньої кінцівки кожні 5 хв, смерть – кожні 6,5 хвилини.

Це надзвичайно актуальна і пріоритетна проблема не лише для медичної спільноти, тому науковці активно продовжують вивчати нові можливості в лікуванні цього захворювання та контролі над ним.

Пропонуємо до уваги читачів розгорнуте резюме доповіді професора М.Д. Тронька.

Основні напрями фундаментальної ендокринології

- Молекулярні механізми дії гормонів; системи внутрішньоклітинного сигналювання.
- Патогенетичні аспекти генезу ЦД та інших ендокринних захворювань.
- Інноваційні технології в лікуванні ЦД.
- Онкоендокринологія: пошук ефективних онко-маркерів, таргетна терапія шляхом блокування ланок сигнальних шляхів проліферативного спрямування.

Основні розробки фактично проводяться за чотирма напрямками:

- удосконалення препаратів інсуліну шляхом створення його аналогів за допомогою генно-інженерної технології;
- удосконалення способів доставки інсуліну завдяки розробці аерозольних форм для введення за допомогою спеціальних інгаляторів або розробці персональних форм, попередньо іммобілізованих у полімерному гідрогелі;
- використання стовбурових клітин як практично необмеженого джерела фізіологічного заміника первинних острівців Лангерганса;
- використання секретому та екзосом стовбурових клітин для лікування ЦД.

Одним із перспективних напрямів можна вважати застосування в разі ЦД стовбурових клітин. Вони мають дві унікальні фундаментальні особливості: здатність до самовідновлення та диференціювання. Джерела отримання мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) можуть бути різними, зокрема кістковий мозок, молочні зуби, жирова тканина і пуповина. Їхній терапевтичний потенціал величезний.

Клітинні технології в разі ЦД 1 типу

Отже, який саме спектр клітинних технологій є можливим при ЦД 1 типу:

- трансплантація острівців підшлункової залози (Edmonton Protocol);
- трансплантація стовбурових клітин для регенерації острівців підшлункової залози: трансплантація клітин, направлено диференційованих *in vitro*, і трансплантація клітин, які диференціюються *in vivo*;
- використання секретому та екзосом стовбурових клітин для лікування діабету;
- клітинна терапія ускладнень ЦД. Сьогодні широко вивчають і формують основу для їх застосування в клінічній практиці;
- клітинна терапія ускладнень ЦД 1 типу;
- відновлення серцево-судинної системи;
- відновлення судин сітківки;
- поліпшення трофіки в разі нейропатії;
- реваскуляризація нирок;
- відновлення нейронів головного мозку та реваскуляризація мікроциркулярного русла;
- реваскуляризація в разі розвитку діабетичної стопи.

Ефективність МСК

МСК здатні:

- мігрувати до травмованих/уражених ділянок;
- впливати на регенерацію тканин завдяки секретії трофічних факторів і паракринних медіаторів;
- завдяки цитокінам та імуномодулювальним речовинам, які виділяють, мати імуносупресивні властивості.

Доставка МСК у тканини-мішені може бути здійснена шляхом безпосереднього нанесення на рану, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або внутрішньоартеріальної ін'єкцій.

За даними дослідження ефективності використання аутологічних клітин стромально-васкулярної фракції жирової тканини для лікування критичної ішемії кінцівок у хворих на ЦД, було показано що через 6 тиж у більшості пацієнтів знижується інтенсивність болю, поліпшуються показники фізичного та емоційного стану зі збереженням ефекту до 3 місяців.

Об'єктивно реєстрували підвищення рівня інсуліну, зниження показників глікованого гемоглобіну і збільшення васкуляризації нижніх кінцівок.

Наявні проблеми клітинної терапії ЦД 1 типу

- Клітини-замінники мають бути здатними синтезувати, накопичувати і виділяти інсулін у разі потреби (насамперед у відповідь на зміни рівня глікемії).
- Проліферативна здатність клітин-замінників має бути добре контрольованою для виключення можливої гіперінсулінемічної гіпоглікемії за рахунок збільшення маси В-клітин *in vivo*.
- Пересаджені клітини мають уникнути деструкції імунною системою реципієнта.

Але дослідники продовжують працювати над вирішенням цих проблем, і, можливо, у недалекому майбутньому з'являться шляхи їх подолання.

ЩЗ і радіація

Вплив радіації на ЩЗ – це друга актуальна проблема, яку не можна лишити поза увагою, особливо з урахуванням аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС). Було виявлено чіткий взаємозв'язок між зростанням частоти раку ЩЗ (РЩЗ) і трагедією, що сталася. Науковий комітет ООН позначив РЩЗ ключовою проблемою, що виникла на тлі аварії на ЧАЕС.

Дослідники виявили участь у патогенезі РЩЗ таких мутацій, як Braf, RAS, RET, TERT. У патогенезі папілярного РЩЗ беруть участь мутації трьох сайтів гена RET, які призводять до активації Ras-Raf-MAP-сигнального каскаду. Індукована радіацією транслокація ділянки гена RET/PTC1 характерна для папілярного раку, а RET/PTC3 – для солідно-фолікулярної форми (рак у дітей віком до 16 років). На сьогодні описано вже приблизно 12 таких транслокацій, але основними в патогенезі РЩЗ все ж є PTC1 і PTC3. Мутацію BRAF частіше спостерігають у пацієнтів віком більш як 30 років, і найчастіше – на тлі папілярної карциноми (24%).

З 2014 року стартував спільний американсько-український проєкт зі створення банку тканин із метою проведення повногеномної характеристики радіогенного РЩЗ. Набрано 500 зразків тканин папілярних карцином у пацієнтів, які народилися до і після аварії на ЧАЕС. Згідно з цими даними, вдалося скласти спектр мутацій у разі спонтанного і радіогенного РЩЗ.

Спонтанний папілярний РЩЗ: точкові мутації BRAF – 29-69%, перебудови Ret – 13-43%, точкові мутації RAS – 0-21%. Радіогенний папілярний РЩЗ: точкові мутації BRAF – 0-16%, перебудови Ret – 50-86%, точкові мутації RAS – 0-10%.

Ключові напрями подальших досліджень

- Вивчення часової динаміки ризику раку та впливу модифікуючих факторів у період 13-30 років після опромінення.
- Нові моделі для врахування невизначеностей індивідуальних добових оцінок під час аналізу доза-ефект.
- Молекулярно-біологічні та генетичні дослідження на основі матеріалів проєкту.
- Об'єднаний аналіз даних білорусько-американської та українсько-американської когорти.

Ендокринні прояви COVID-19

SARS-Cov-2-інфекція уражає та ушкоджує багато органів і систем людини. У пацієнтів із COVID-19 були діагностовані різні прояви з боку ендокринної системи, у тому числі з боку ЩЗ, що вказує на можливий причинно-наслідковий зв'язок між цими станами.

Механізм розвитку синдрому нетиреоїдного захворювання ЩЗ (NTIS), зумовленого COVID-19

У патогенезі NTIS можуть брати участь різні механізми. На тлі COVID-19 вісь гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ

зазнає серйозного вірусного ураження, яке переважно опосередковується прозапальними цитокінами і тягне за собою цілий каскад змін, спричинений порушенням негативного зворотного зв'язку.

Клінічні процеси, що посилюються після інфікування SARS-CoV-2 у хворих на ЦД

ЦД є загальноприйнятим чинником ризику, який сприяє не лише тяжкості перебігу захворювання і смертності пацієнтів із COVID-19, але й пов'язаний із розвитком поліорганної недостатності, що свідчить про двосторонню взаємодію між COVID-19 і діабетом. Діабет і асоційовані з ним ускладнення в пацієнтів із COVID-19 пов'язані з подальшим вивільненням глюкокортикоїдів, катехоламінів і прозапальних цитокінів, які спричиняють потужний вплив на гіперглікемію через потенційні механізми зв'язку між COVID-19 і діабетом.

Терапевтичні стратегії для лікування ускладнень і наслідків, спричинених COVID-19

Нині терапія ускладнень і наслідків COVID-19 обмежується симптоматичним лікуванням. Наразі немає ефективного лікування ускладнень або наслідків у певних системах, таких як репродуктивна. Тому більше уваги треба приділяти ефективності та безпеці застосування нових препаратів для терапії COVID-19.

Коронавірус і ЩЗ

- Рівень експресії ACE2 та TMPRSS2 високий у ЩЗ та більший, ніж у легенях.
- Аномальні імунні реакції та цитокиновий «шторм», пов'язані з COVID-19, можуть спричинити запалення ЩЗ.
- Два механізми (непрямий і прямий) можуть ураховувати зміни в ЩЗ та осі гіпоталамус-гіпофіз-ЩЗ.
- Порушення ЩЗ, пов'язані з COVID-19, можуть охоплювати тиреотоксикоз, гіпотиреоз.
- Тиреотоксикоз за відсутності болю в шиї є частим явищем у пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19.
- Низький рівень ТТГ і Т3 і тиреотоксикоз, як видається, є предикторами поганого результату в пацієнтів, госпіталізованих із приводу COVID-19.
- Плани лікування РЩЗ значно змінюються в бік більшої кількості телеконсультаций та зменшення діагностичних і терапевтичних процедур.
- Подальші дослідження необхідні для вивчення впливу обмеження запланованих клінічних заходів на результати у хворих на РЩЗ та на вразливість щодо COVID-19 (вплив обмеження як такого чи певних факторів лікування).

Нещодавні дослідження показали, що довгострокові наслідки COVID-19 охоплюють легеневі та позалегенові ускладнення та сприяють розвитку різноманітних захворювань. У постгострій фазі COVID-19 має місце підвищений ризик розвитку різних неінфекційних патологій, таких як серцево-судинні захворювання та діабет, зокрема в осіб віком ≥ 65 років, а також у пацієнтів із високим індексом маси тіла (ІМТ). На сьогодні достовірно встановлено, що захворюваність на ЦД набагато вища в осіб у перші 30 днів після гострої SARS-CoV-2-інфекції, але поки до кінця невідомо про різні молекулярні механізми, які відповідають за зростання захворюваності на діабет у разі тривалого COVID-19.

Накопичені результати останніх досліджень указують на такі механізми, які можуть бути відповідальними за збільшення частоти розвитку ЦД в пацієнтів із тривалим COVID-19: руйнування екзокринних та ендокринних клітин підшлункової залози через SARS-CoV-2-інфекцію; трансдиференціювання бета-клітин підшлункової залози через активацію сигнального шляху; індукування аутоімунітету і підвищення запалення. Однак для остаточного їх

підтвердження ці дані потребують подальших досліджень.

Резюме

COVID-19 проявляється переважно у вигляді симптомів із боку респіраторної системи, але нові докази свідчать про те, що ця інфекція впливає і на інші системи людини. Клінічні прояви мультисистемної інфекції більш непередбачувані, що ускладнює лікування COVID-19.

На сьогодні достеменно нез'ясований молекулярний механізм дії SARS-CoV-2, щоб вирішити такі три серйозні проблеми:

1. Як встановити точний діагноз якомога раніше?
2. Як ефективно контролювати поширення вірусу?
3. Як ефективно вилікувати COVID-19?

Перспективи розвитку фундаментальних досліджень з ендокринології

- Вивчення механізмів дії гормонів на рівні рецепторів та пострецепторного перенесення та посилення регуляторних сигналів агоністів, з'ясування комплексних трансрегуляторних впливів сигнальних систем.
- Розробка новітніх технологій із застосуванням стовбурових клітин, генної терапії для лікування ЦД та його ускладнень.
- Пошук молекулярних кінетичних факторів, асоційованих із підвищенням схильності до розвитку ЦД 1 та 2 типу.
- Особливості перебігу коронавірусної інфекції у хворих на ЦД.
- Удосконалення технології трансплантації тканин або клітин ендокринних залоз у терапії їх гіпофункціональних станів.



Тему клітинної терапії продовжила заступниця директора з наукової роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор Олена Ігорівна Ковзун. Спікер розповіла про молекулярні механізми дії

гормонів і дослідження механізмів дії препаратів для лікування пухлин ендокринних залоз. Це насправді важливий і сучасний напрям, особливо для Інституту ендокринології та обміну речовин, оскільки ця державна установа вже багато років займається зазначеним питанням. Зокрема, в інституті глибоко вивчають перенесення регуляторних сигналів у клітинах кори надниркових залоз. Було продемонстровано, що велика кількість агоністів адренокортикальної функції (АКТГ, пролактин, естрогені), зв'язуючися з рецепторами на поверхні адренокортикоцитів, ініціюють дуже складну систему перенесення сигналів, що охоплює різні типи протеїнкіназ і ядерні фактори транскрипції, які зрештою забезпечують можливість виконання цими клітинами своєї функції. Суттєва роль у швидкій трансдукції сигналу АКТГ в адренокортикоцитах, крім протеїнкіназ А і С, протеїнкіназ, що активуються мітогенами, належить ядерним факторам транскрипції.

Останні кілька років співробітники інституту вивчають активність сигнального каскаду PI3K/Akt у мононуклеарах периферичної крові хворих на ЦД 2 типу. У пацієнтів спостерігали зміни як на рівні субстрату інсулінового рецептора, так і на рівні двох сигнальних систем, що в підсумку призводило до синтезу білка і проліферації клітин.

Дослідникам вдалося продемонструвати, що в пацієнтів із ЦД в мононуклеарах периферичної крові відбувається істотна активація протеїнкінази Akt (фосфо-Т 308), а також значно зростає кількість фосфорильованої р70S6K1 (фосфо Т 389). При цьому

активність мітоген-активованої протеїнкінази ERK1/2 знижується як у хворих на діабет, так і в пацієнтів із ЦД і COVID-19. Також ці роботи дали можливість прогнозувати тяжкість перебігу COVID-19 у пацієнтів із ЦД, простежуючи рівні AMPK- α і IRS-1, які збільшуються у разі ЦД і значуще збільшуються у хворих на ЦД і COVID-19.

Канцерогенез ЩЗ.

Пошук і впровадження в практику нових високоефективних сполук для лікування пухлин ендокринних залоз

Прогнозувати ефективність радіоїодтерапії можна на основі вмісту тиреоїдної пероксидази (ТПО) у місцях метастазів папілярних карцином:

- $>77,5\%$ ТПО-позитивних клітин — висока ефективність терапії.
- 25-50% ТПО-позитивних клітин — імовірність розвитку вторинної радіоїодрезистентності в майбутньому.
- 0-7% ТПО-позитивних клітин і $<56\%$ тиреоглобулін-позитивних клітин — низька ефективність радіоїодтерапії.

Одним із важливих досягнень проведених досліджень стала можливість прогнозування природи пухлини до операції (злоякісна або доброякісна) залежно від асиметричності ядра. У разі невеликого відсотка асиметричних ядер, найімовірніше, має місце вузловий зоб, тоді як висока їх частка з великою ймовірністю свідчить про папілярну карциному.

Ще одним маркером, що дає можливість прогнозувати природу новоутворення, є ядерний антиген проліферувальних клітин (PCNA), інтенсивність експресії якого багаторазово збільшується в клітинах фолікулярних карцином. Також у клітинах папілярних карцином істотно збільшується рівень експресії мікроРНК 146b, що може бути додатковим критерієм у постановці діагнозу.

Крім досліджень маркерів злоякісних новоутворень ЩЗ активно ведуться дослідження дії тих чи інших субстанцій на виживання ракових клітин. І однією з таких сполук є таксол, який знижує кількість клітин анапластичного раку ЩЗ в 3-5 разів залежно від дозування.

Клітинні технології лікування ЦД. Генна терапія

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» разом з Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України досліджують застосування генної терапії стрептозотоцин-індукованого діабету в мишей.

Векторна конструкція:

1. Послідовність бактеріальної плазміди, що дає змогу реплікуватися в *Escherichia coli*.
2. Касети з цільовим геном, що містять повтори аденовірусу людини.

Для експресії гена проінсуліну людини використаний промотор ранніх генів цитомегаловірусу людини. Для посилення експресії цільового трансгена в касету додають субклонований енхансер 1 вірусу гепатиту В. Ефективність трансфекції клітин *in vitro* становить приблизно 70%.

Таким чином, вдалося продемонструвати, що експериментальна генна терапія стрептозотоцин-індукованого ЦД у тварин у разі використання векторної конструкції ДНК, яка містила 10 мкг ДНК, допомагає отримати найбільш високі й стійкі результати зі зниженням рівня глюкози з 25 ммоль/л до 5-7 ммоль/л. Але необхідно зазначити, що потрібні додаткові дослідження в цьому напрямі, оскільки поки не ясно, як контролювати той рівень інсуліну, який вдалося досягти завдяки синтезу генетичних конструкцій.

Підготувала Ірина Чумак

Субклінічний гіпотиреоз, наслідки і рекомендації щодо лікування: загальний огляд та оновлення останньої літератури

Тиреоїдний гомеостаз регулюється складною взаємопов’язаною низкою систем зворотного зв’язку, що діють як у межах вісі гіпоталамус-гіпофіз-щитоподібна залоза (ЩЗ), так і з багатьма органами-мішенями, на які впливають тиреоїдні гормони. У цій системі зміна рівнів циркулюючих гормонів ЩЗ за принципом зворотного зв’язку впливає на швидкість секреції тиреотропного гормону (ТТГ): збільшення концентрації тиреоїдних гормонів знижує рівень ТТГ, і навпаки. Доцільність використання левотироксину пацієнтами з явним гіпотиреозом, який зазвичай діагностують у разі підвищення в сироватці крові рівня ТТГ (вище референтного діапазону) та зниження концентрації вільного тироксину (вТ4) (нижче референтного діапазону) не викликає сумнівів [1, 2].

Ключові слова: гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, левотироксин, тиреотропний гормон, вільний тироксин, серцево-судинний ризик, вагітність, смертність.

За відсутності лікування гіпотиреозу існують довгострокові клінічні ризики, асоційовані з неконтрольованим явним гіпотиреозом. Крім симптомів гіпотиреозу вони охоплюють серцево-судинні катастрофи, дисліпідемію, зоб, безпліддя / зниження фертильності, несприятливі наслідки вагітності та психосоціальні розлади [2-6], що призводить до погіршення якості життя. Утім використання левотироксину для терапії субклінічного гіпотиреозу (СГТ), більш поширеного захворювання, що вражає до 10% загальної популяції, при якому рівень ТТГ вище верхньої межі референтного діапазону, але рівень вТ4 залишається нормальним [2, 4], є більш суперечливим [7].

Реальна клінічна потреба в лікуванні СГТ зрештою визначатиметься впливом цього стану і терапії левотироксином на вагомі клінічні наслідки. Керівні настанови Європейської асоціації щитоподібної залози (ЕТА) та Американської тиреоїдної асоціації (АТА) щодо ведення пацієнтів із СГТ датуються 2012 роком [4, 8], відтоді було проведено безліч досліджень. У цій статті розглянуто клінічні докази зв’язку СГТ з несприятливими клінічними кінцевими точками та доказову базу для використання левотироксину у вибраних категорій дорослих пацієнтів із СГТ, з акцентом на дослідженнях, опублікованих протягом останнього десятиліття.

Огляд тиреоїдного гомеостазу та лікування гіпотиреозу

Діагностика та лікування

Незначне зниження секреції гормонів ЩЗ призводить до зростання рівня ТТГ більш ніж у 100 разів [1]. На периферії специфічні дейодинази перетворюють тироксин на активний гормон трийодтиронін і забезпечують перетворення цих гормонів на інші йодовмісні молекули, які самі по собі можуть виявляти біологічну активність. Відносно значне підвищення рівня ТТГ, пов’язане з мінімальним зниженням рівнів гормонів ЩЗ, легше і точніше інтерпретувати, ніж набагато менші зміни рівнів гормонів ЩЗ. Відповідно, діагноз дисфункції ЩЗ в умовах рутинної клінічної практики залежить насамперед від рівня ТТГ у сироватці крові порівняно з референтним діапазоном, отриманим у популяції людей (в ідеалі тих, що проживають у цій місцевості) без дисфункції ЩЗ [2, 4]. Верхня та нижня межі референтного діапазону можуть дещо відрізнятись в різних лабораторіях, але зазвичай перебувають у діапазоні 0,5-4,5 мМО/л.

Для осіб, які потребують замісної терапії гормонами ЩЗ для корекції гіпотиреозу, левотироксин, синтетичний ізомер тироксину, є переважним вибором: дозу левотироксину титрують для підтримання рівня ТТГ у сироватці крові в межах референтного діапазону.

Поширеність і клінічний перебіг СГТ

СГТ – відносно поширений стан, за оцінками більшості популяційних досліджень, його поширеність становить приблизно 5-10% [9-12]. Поширеність

СГТ в загальній популяції може зменшуватися, однак, імовірно, за рахунок збільшення кількості людей із відносно незначним підвищенням ТТГ, які отримують активне лікування [13]. СГТ частіше спостерігають у жінок, ніж у чоловіків, а також в осіб похилого віку. Про сумнівність останнього факту може свідчити те, що середній рівень циркулюючого ТТГ з віком підвищується, що збільшує ймовірність того, що рівень ТТГ у похилому віці може перетнути верхню межу референтного діапазону незалежно від основної функції ЩЗ, якщо не використовувати референтний діапазон рівня ТТГ, скорегований за віком [14].

Індивідуальні варіації функції ЩЗ та можливість впливу на результат визначення рівня ТТГ супутніх захворювань (у тому числі ожиріння), ліків, що часто використовують у загальній популяції, циркулюючих макромолекул, етнічної приналежності, споживання йоду, вагітності та часу доби чи року свідчать про те, що незначні коливання рівня ТТГ біля верхньої межі референтного діапазону за відсутності клінічних ознак дисфункції ЩЗ необхідно інтерпретувати з обережністю [10, 15-17].

Одне дослідження показало, що корегування референтних діапазонів рівня ТТГ за такими характеристиками пацієнтів, як стать і вік, а також за часом доби та року призвело б до віднесення значної частки людей до категорії осіб із нормальною функцією ЩЗ, а також забезпечило б значну економію коштів завдяки уникненню непотрібного лікування [18]. Подібні спостереження змусили експертів цієї галузі вважати, що поширеність СГТ в деяких популяціях може бути завищена [10].

Вищі рівні ТТГ на тлі СГТ були пов’язані з підвищеним ризиком розвитку явного гіпотиреозу і/або зниженням можливості досягнення стану еутиреозу [19-24]. Наявність антитиреоїдних антитіл залишається стійким предиктором прогресування СГТ до явного [19, 21, 24].

Клінічні ускладнення, пов’язані із СГТ: оновлення доказової бази після виходу останньої версії міжнародних рекомендацій

Підхід

У статті оцінені результати досліджень кількох потенційних клінічно важливих

несприятливих станів, пов’язаних із СГТ, які були опубліковані після виходу у 2013 р. Настанови ЕТА щодо менеджменту субклінічного гіпотиреозу [4]. Короткий огляд доказової бази, наведеної в настанові 2013 року, подано в таблиці 1 [4] (інформація про лікування СГТ під час вагітності була взята з окремої настанови ЕТА, опублікованої в 2014 р. [5]).

Серцево-судинні фактори ризику

Дисліпідемія. Загалом нові дані рандомізованого дослідження та, особливо, метааналізи підтверджують попередні висновки про порушення ліпідного профілю в людей із СГТ. Ці дослідження також припускають, що використання левотироксину в зазначеній популяції помірно поліпшуватиме показники ліпідного профілю, що може сприяти зниженню ризику несприятливих серцево-судинних наслідків.

Ожиріння. Із часу публікації Європейських рекомендацій щодо менеджменту субклінічного гіпотиреозу в 2013 р. в розумінні зв’язку між СГТ і ожирінням мало що змінилося, окрім подальших підтверджень зв’язку СГТ з метаболічним синдромом та абдомінальним ожирінням. Немає нових доказів на користь використання левотироксину при ожирінні.

Судинна дисфункція. Результати останніх досліджень продовжують свідчити про наявність зв’язку між СГТ і судинною дисфункцією. Цікаво, що нові дослідження повідомляють про сприятливий вплив левотироксину на зменшення прогресування атеросклерозу, критерієм якого є товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ). У великому метааналізі було показано, що зменшення прогресування ТКІМ корелює зі зниженням ризику несприятливих

Таблиця 1. Огляд доказової бази зв’язку СГТ з несприятливими клінічними наслідками в дорослих пацієнтів, наведений у настанові з менеджменту СГТ Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) 2013-2014 рр. [4, 5]	
Клінічна проблема	Огляд доказів етіологічного зв’язку із СГТ
Дисліпідемія	Дані обсерваційних досліджень, опублікованих до 2013 року, свідчили про суперечливий вплив рівня ТТГ на ліпідний профіль. Загалом, докази того часу підтверджували помірний, хоча клінічно значущий, несприятливий вплив підвищення рівня ТТГ на ліпідний профіль із підвищенням рівня загального холестерину та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Існувало припущення про вираженіший несприятливий вплив на ліпідний профіль у жінок і в осіб літнього віку. Результати рандомізованих досліджень та метааналізів підтвердили зниження рівня загального холестерину та ЛПНЩ після терапії левотироксином, але ці ефекти могли бути вираженішими, якщо рівень ТТГ був особливо високим, що, можливо, послаблювало зв’язок між дисліпідемією та СГТ (на відміну від явного гіпотиреозу), що спостерігається у більшості пацієнтів із цим захворюванням
Ожиріння	Поздовжні дослідження продемонстрували зв’язок між підвищенням рівня ТТГ і більшою масою тіла, у тому числі після ретельного корегування факторів, які можуть впливати на цей зв’язок: вік, куріння та менопауза. Важливо, що зв’язок був двонаправленим – підвищення рівня ТТГ асоціювалося зі збільшенням ваги, а зниження рівня ТТГ – з її зменшенням
Атеросклероз і судинна функція	Три обсерваційні дослідження виявили зв’язок між СГТ і збільшенням товщини комплексу інтима-медіа (ТКІМ) аорти або сонної артерії, валідованим показником для оцінки атеросклерозу; в одному з них СГТ був пов’язаний із підвищеним ризиком інфаркту міокарда (ІМ). Три подальші дослідження продемонстрували зв’язок СГТ з ендотеліальною дисфункцією. Рандомізовані клінічні дослідження (РКД) продемонстрували поліпшення ендотеліальної функції (2 дослідження), ТКІМ (1 дослідження) та серцевої динаміки (2 дослідження) на тлі використання левотироксину
Ішемічна хвороба серця або інсульт	Докази зв’язку між рівнем ТТГ і коронарними подіями були послідовними, особливо за рівня ТТГ >10 мМО/л. РКД (здебільшого невеликі) та обсерваційні дані свідчать про можливий помірний позитивний вплив на серцево-судинний ризик левотироксину. Одне обсерваційне дослідження показало відсутність зв’язку між СГТ та інсультом
Цукровий діабет (ЦД)	Субклінічний і явний гіпотиреоз часто діагностують у пацієнтів із ЦД 1 типу (автоімунним). Гіпотиреоз підвищує резистентність до інсуліну, що може погіршити перебіг або спровокувати розвиток ЦД 2 типу та метаболічний синдром
Серцева недостатність і дисфункція лівого шлуночка (ЛШ)	Кілька досліджень пов’язували СГТ із систолічною і діастолічною дисфункцією ЛШ. Дані деяких (не всіх) обсерваційних досліджень свідчать про підвищений ризик розвитку серцевої недостатності в разі підвищення рівня ТТГ (у тому числі в пацієнтів із СГТ), але більшість цих доказів стосуються рівня ТТГ >10 мМО/л
Стан кісток	У рекомендаціях ЕТА не обговорювали вплив СГТ на стан кісток у дорослих
Рак	Надійні докази свідчать про наявність зв’язку між рівнями ТТГ (у тому числі в межах норми) і раком ЩЗ. Обнадійливі (але не остаточні) докази, отримані в перехресному дослідженні, свідчать на користь зниження ризику раку ЩЗ при використанні левотироксину в людей із вузловим зобом
Вагітність	Хоча явний гіпотиреоз достовірно зумовлює несприятливі наслідки вагітності (у тому числі прееклампсію, втрату вагітності, тяжкі порушення розвитку плода), зв’язок між СГТ і несприятливими наслідками вагітності (та ефектами левотироксину) був менш чітким. Проте кілька досліджень виявили асоціацію між СГТ і викиднем, гестаційною гіпертензією та прееклампсією. СГТ також був пов’язаний із гестаційним діабетом. Дані про СГТ та інші ускладнення вагітності, а також про зв’язок між СГТ під час вагітності та нейропсихологічними порушеннями у нащадків були суперечливими
Вплив на психічне здоров’я	Кілька плацебо-контрольованих або обсерваційних досліджень продемонстрували поліпшення настрою або психологічних функцій при використанні левотироксину для контролю рівня ТТГ; навпаки, настрої / психологічні функції погіршувалися, коли левотироксин відміняли. Однак подібні ефекти не спостерігали за рівня ТТГ <10 мМО/л. Гетерогенні досліджувані популяції та плани досліджень, схоже, ускладнили інтерпретацію цих даних

серцево-судинних подій. Відповідно, ці дані підтверджують гіпотезу про те, що використання левотироксину при СГТ може поліпшувати прогноз, зменшуючи негативні серцево-судинні наслідки [56].

Серцева недостатність і кардіальна дисфункція. Обсерваційні дослідження свідчать на користь тісного зв'язку СГТ із серцевою недостатністю та кардіальною дисфункцією. Використання левотироксину після ІМ або в літніх людей не впливало на показники серцевої діяльності, однак необхідна оцінка переваг застосування левотироксину в пацієнтів із наявною серцевою недостатністю та СГТ в умовах РКД.

Інші серцево-судинні фактори ризику

На сьогодні в ході обсерваційних досліджень і метааналізів отримані переконливі докази того, що СГТ пов'язаний із підвищенням серцево-судинним ризиком і ризиком несприятливих серцево-судинних подій. Роль помірного підвищення рівня ТТГ у розвитку несприятливих серцево-судинних наслідків залишається незрозумілою. Її необхідно вивчати в популяціях із різними рівнями серцево-судинного ризику, зумовленими як модифікованими факторами ризику, так і тими, на які впливати неможливо (особливо такими, як вік).

ЦД 2 типу. Дані, що свідчать про взаємозв'язок між ЦД 2 типу та СГТ, суперечливі. Надійний дизайн метааналізу, який не виявив зв'язку між СГТ та ризиком розвитку ЦД 2 типу, а також відсутність нових даних щодо лікування левотироксином у цій популяції свідчать про те, що наразі недоцільно розглядати ЦД 2 типу як важливий фактор, що впливає на підхід до ведення пацієнтів із СГТ.

Рак. Зв'язок між СГТ і ризиком раку залишається суперечливим, оскільки жодне рандомізоване дослідження не підтвердило вплив підвищеного рівня ТТГ або використання левотироксину на захворюваність на рак або його прогноз.

Вагітність. Великі обсяги досліджень, проведених із метою оцінки доцільності лікування СГТ в жінок під час вагітності, не внесли ясності щодо менеджменту цієї популяції. Сьогодні доказова база не підтримує використання левотироксину під час вагітності для поліпшення її наслідків, хоча потрібні додаткові дані з популяцій із викиднем в анамнезі.

Психологічна дисфункція та когнітивні функції. СГТ, імовірно, помірно впливає на психологічний стан порівняно з явним гіпотиреозом, а вплив левотироксину на цей параметр залишається неоднозначним.

Стан кісток і переломи. Переломи вважають важливими ускладненнями гіпертиреозу, а не гіпотиреозу. Стійка асоціація між СГТ і станом кісток або настанови, що рекомендують застосування левотироксину, спрямовані на запобігання переломам, відсутні.

Функція нирок. Ниркова дисфункція може бути ускладненням гіпотиреозу, у тому числі субклінічного. Поліпшення

функції нирок при застосуванні левотироксину в популяціях із підвищеним ризиком розвитку хронічної хвороби нирок (ХНН), виявлене у двох рандомізованих дослідженнях (до певної міри підтверджені обсерваційними даними), є інтригуючим і може стати раніше недооціненою перевагою використання левотироксину в цій популяції.

Сучасний погляд на менеджмент СГТ

Останні дані підтверджують, що ризик прогресування СГТ до явного, за незначного підвищення рівня ТТГ у сироватці крові та відсутності автоантитіл до ЩЗ, достатньо низький. Крім того, з'явилися нові докази зв'язку СГТ (або рівня ТТГ, що відповідають СГТ для більшості пацієнтів) із несприятливими наслідками для здоров'я, розглянутими в настанові ЕТА 2013/4 та детально описаними в таблиці 1, зокрема дисліпідемією, ожирінням, судинною дисфункцією (у тому числі ендотеліальною дисфункцією й атерогенезом), несприятливими серцево-судинними подіями, ЦД, серцевою недостатністю, раком, несприятливими наслідками вагітності та нейропсихологічними проблемами. Крім того, було опубліковано докази зв'язку СГТ з новими серцево-судинними факторами ризику і, що важливо, ХНН, які розглядаються в європейських настановах [4, 5].

Механізм впливу СГТ (якщо такий існує) на серцево-судинні кінцеві точки залишається неясним. Гіпотиреоз сам по собі негативно впливає на класичні фактори ризику серцево-судинних захворювань, а дані одного з обсерваційних досліджень свідчать про пришвидшення прогресування атеросклерозу (підвищення ТКІМ) [26], однак єдине недавнє рандомізоване дослідження, яке оцінювало ТКІМ у популяції із СГТ, не виявило позитивного зв'язку між використанням левотироксину та цим параметром [27]. Вплив гормонів ЩЗ на серце є складним і багатогорним і, імовірно, зумовлений кількома механізмами [28, 29]. В одному експертному огляді, що підсумував результати низки метааналізів, присвячених цьому питанню, було встановлено зв'язок між СГТ та несприятливими серцево-судинними кінцевими точками [30]. На думку автора огляду, несприятливий вплив СГТ на серцево-судинну систему може бути опосередкований іншими серцево-судинними факторами ризику, і СГТ у такому разі може відігравати роль «тригерної події», коли серцево-судинний ризик вже є високим [30]. Ожиріння — добре відомий фактор ризику серцево-судинних захворювань: очікують, що прогресування надмірної ваги / ожиріння призводитиме до більш несприятливих серцево-судинних наслідків [31]. Однак зв'язок між ожирінням і тиреоїдним гомеостазом є двонаправленим, і неможливо пов'язати зміни маси тіла виключно або переважно змінами тиреоїдного статусу [16, 32]. Нещодавнє дослідження показало, що значна частка осіб із патологічним ожирінням

і діагностованим СГТ мала підвищений рівень ТТГ, що не було зумовлено наявністю автоантитіл до ЩЗ [31]. У зв'язку з цим виникає питання, чи має помірне підвищення рівня ТТГ підтверджувати діагноз СГТ в людей із морбідним ожирінням [31-33].

Водночас у наведеній доказовій базі наявні суттєві обмеження. Найбільш виражений зв'язок між СГТ і несприятливими серцево-судинними наслідками виявлено в осіб із рівнем ТТГ >10 мМО/л, хоча є деякі нові докази шкоди, пов'язаної із СГТ за нижчих рівнів ТТГ. Крім того, остаточних доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між СГТ і цими важливими клінічними станами, досі немає через відсутність РКД із достатньою силою.

Тема, яка послідовно прослідковувалася в усіх оглянутих доказових джерелах, стосувалася очевидної відсутності ефекту від замісної терапії гормонами ЩЗ в пацієнтів літнього віку, особливо за результатами первинного та вторинного аналізів РКД TRUST. Нещодавнє рандомізоване дослідження за участю пацієнтів віком старше 65 років із СГТ та незначно вираженими симптомами виявило, що застосування вищого, ніж зазвичай, цільового рівня ТТГ для титрування терапії левотироксином (8 мМО/л) не призвело до будь-яких несприятливих змін у симптомах, якості життя або факторах ризику несприятливих тиреоїдних кінцевих точок (серцево-судинні біомаркери і стан кісток) [34, 35]. У Дослідженні оптимальної дози тироксин-замісної терапії у людей похилого віку [The Study of Optimal Replacement of Thyroxine in the Elderly (SORTED)] було встановлено, що використання менших доз левотироксину в людей похилого віку з гіпотиреозом не пов'язане з будь-яким несприятливим впливом на якість життя, серцево-судинні маркери чи маркери здоров'я кісток [36]. Таким чином, разом зі спостереженням про те, що рівень ТТГ може з віком природним чином підвищуватися, отримані висновки підкреслюють необхідність використання для менеджменту СГТ в цієї категорії пацієнтів порогових значень рівнів ТТГ, скорегованих за віком [14, 37].

Відповідно, рівень ТТГ, дещо вищий за вікову межу норми, разом із незначно зниженим або нормальним рівнем вТ4 у людини літнього віку зможе відображати вікову зміну заданої точки тиреоїдного гомеостазу, а не дисфункцію ЩЗ, яка потребує втручання.

А втім нещодавнє (2019) багатонаціональне опитування лікарів, які ведуть пацієнтів із гіпотиреозом, виявило, що 20% лікарів лікували 6 літнього пацієнта з високим рівнем ТТГ, що відповідає СГТ, але без ознак або симптомів захворювання [39]. Дані зі США відображають подібну картину [40]. Отримані висновки

свідчать про необхідність постійного оновлення знань медичних працівників про СГТ [39].

З іншого боку, з'явилося мало нових даних щодо патофізіології, клінічного перебігу або лікування СГТ в педіатричній популяції.

СГТ у дітей вважають відносно доброякісним станом із високою ймовірністю ремісії до стану еутиреозу, а призначення левотироксину вважають необхідним лише дітям з явним гіпотиреозом [41, 42]. Крім того, рівень ТТГ в дитячому віці різко змінюється, і референтні діапазони рівня ТТГ для дорослих можуть бути непридатними для дітей [43].

Сама природа СГТ як захворювання залишається суперечливою [7]. Нещодавня експертна думка полягала в тому, що використання левотироксину не можна розглядати в пацієнтів із СГТ, якщо їхній вік ≤30 років, вони не вагітні або не планують вагітність за рівня ТТГ >20 мМО/л, або не мають тяжких симптомів. Тобто «майже всі дорослі із СГТ не отримують користі від лікування гормонами ЩЗ» [7]. Ендокринологічне товариство та Британська тиреоїдна асоціація спростували ці дані, оскільки описана консенсусна публікація сама по собі не була заснована на доказах, і закликали до додаткових досліджень СГТ, особливо в осіб молодшого віку [44].

Загалом підсумовані вище нещодавні дослідження поглибили рівень доказів щодо СГТ та його впливу на наслідки для здоров'я, але не змінили висновків настанов ЕТА 2013/14 з лікування СГТ в дорослих (табл. 2). Такі рекомендації, як призначення замісної терапії левотироксином, насамперед пацієнтам із рівнем ТТГ >10 мМО/л (і розгляд доцільності терапії в пацієнтів ≤65 років) та уникнення призначення гормонів ЩЗ, якщо це можливо, літнім пацієнтам із рівнем ТТГ <10 мМО/л, актуальні і сьогодні.

Левотироксин залишається основним засобом для заміщення гормонів ЩЗ, який ретельно титрується для нормалізації рівня ТТГ. Можуть бути корисними препарати з широким діапазоном концентрацій у таблетці, якщо починати з дуже низьких доз левотироксину, наприклад у пацієнтів із захворюваннями серця [45]. Немає жодних доказів на користь доцільності використання трийодтироніну (Т3) для заміщення гормонів ЩЗ, принаймні нині, хоча в майбутньому належним чином сплановані дослідження можуть встановити роль замісної терапії трийодтироніном в окремих підгрупах пацієнтів [46].

Висновки

Клінічні дані, які з'явилися протягом попереднього десятиліття, підтверджують думку про те, що негативний вплив СГТ на здоров'я є проміжним між еутиреїдним станом і явним гіпотиреозом. Відповідно, обґрунтування рекомендацій щодо замісної терапії, описані в рекомендаціях ЕТА, опублікованих майже 10 років тому, загалом залишається дійсним і сьогодні. Проте необхідні додаткові докази, особливо з великих РКД.

Реферативний огляд статті Urgatz B. et al. Subclinical hypothyroidism, outcomes and management guidelines: a narrative review and update of recent literature. Current Medical Research and Opinion. 2023.

Підготувала Ганна Кирпач

Повну версію дивіться: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03007995.2023.2165811>

Список літератури – у редакції

Таблиця 2. Короткий огляд настанови Європейської тиреоїдної асоціації щодо використання левотироксину (LT4) у лікуванні СГТ [4, 5]
Невагітні дорослі із СГТ: - Розгляньте доцільність призначення LT4 в осіб віком ≤65 років із СГТ та симптомами гіпотиреозу. - Скасуйте прийом LT4, якщо симптоми гіпотиреозу зберігаються у пацієнтів із СГТ і рівнем ТТГ <10 мМО/л. - Призначайте LT4 незалежно від симптомів, якщо рівень ТТГ >10 мМО/л, незалежно від наявності чи відсутності симптомів. - Призначайте LT4 для нормалізації рівня ТТГ людям із СГТ і дифузним або вузловим зобом або з персистуючим СГТ після гемітиреоїдектомії. - Немає достатніх доказів призначення LT4 для контролю психологічних симптомів або маси тіла. - LT4 може поліпшувати (але рідко нормалізувати) ліпідний профіль при дисліпідемії, особливо якщо рівень ТТГ >10 мМО/л. - Почніть із низької дози (25 мкг) LT4 у пацієнтів із серйозною супутньою патологією, наприклад із захворюванням серця
Люди літнього віку із СГТ: - Використовуйте вікові референтні діапазони рівня ТТГ для осіб літнього віку. - Індивідуалізуйте підхід до лікування. - Використовуйте трохи вищий цільовий рівень ТТГ під час лікування людей похилого віку. - За можливості уникайте призначення LT4 у дуже літніх людей (віком 80-85 років) із СГТ і рівнем ТТГ ≤10 мМО/л
Вагітні: - Якщо можливо, використовуйте референтні діапазони рівня ТТГ для певного триместру. - Лікуйте СГТ, що виникає до зачаття або під час вагітності, за допомогою LT4, з цільовим рівнем ТТГ <2,5 мМО/л. - Після пологів зменшіть дозу LT4 до дози перед зачаттям (якщо тоді застосовувався LT4)

Оновлення рекомендацій ADA 2023: основні акценти



Л.К. Соколова

У грудні 2022 року Американська діабетична асоціація (ADA) опублікувала оновлені «Стандарти надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2023 р.». У них було враховано результати найсучасніших наукових і клінічних досліджень. До Стандартів увійшли важливі практичні рекомендації з менеджменту діабету і предіабету, у тому числі щодо: діагностики цукрового діабету (ЦД) 1 типу, ЦД 2 типу та гестаційного діабету в молоді та дорослих; стратегії профілактики або відстрочки ЦД 2 типу; терапевтичних підходів, які можуть зменшити кількість ускладнень, знизити серцево-судинні (СС) та ниркові ризики та поліпшити якість життя пацієнтів. Ще одне ключове оновлення стосується місця агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) в терапії ЦД, які наразі рекомендовано як першу ін'єкційну терапію для пацієнтів із ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет, Американська діабетична асоціація, предіабет, гестаційний діабет, цукровий діабет 2 типу, агоністи рецепторів ГПП-1, серцево-судинний ризик, ниркові ризики, ІМТ, ожиріння, скринінг.

Скринінг предіабету та діабету

Говорячи про скринінг діабету або предіабету в безсимптомних дорослих, треба підкреслити, що індекс маси тіла (ІМТ) сьогодні відіграє ключове значення у відборі пацієнтів для тестування та використання для оцінки ризику розвитку ЦД 2 типу. Так, скринінгу діабету або предіабету підлягають усі безсимптомні дорослі з надмірною вагою або ожирінням (ІМТ ≥ 25 кг/м²), які мають один або більше з таких факторів ризику:

- родич першого ступеня з діабетом;
- расова приналежність високого ризику (наприклад, афроамериканці);
- серцево-судинні захворювання (ССЗ) в анамнезі;
- гіпертензія (артеріальний тиск (АТ) $\geq 140/90$ мм рт. ст. або антигіпертензивна терапія);
- рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) $<0,90$ ммоль/л і/або рівень тригліцеридів $>2,82$ ммоль/л;
- жінки із синдромом полікістозних яєчників;
- відсутність фізичної активності / сидячий спосіб життя;
- інші клінічні стани, пов'язані з резистентністю до інсуліну (наприклад, морбідне ожиріння).

Осіб із предіабетом (рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 5,7\%$, порушенням толерантності до глюкози) потрібно перевіряти щороку. Жінки, в яких був діагностований гестаційний ЦД, мають проходити обстеження протягом усього життя принаймні кожні 3 роки. Для всіх інших осіб тестування має починатися у віці 35 років. Якщо результати нормальні, тестування повторюють щонайменше кожні 3 роки, проводячи його частіше залежно від початкових результатів і статусу ризику. Обов'язковому скринінгу також підлягають особи з ВІЛ-інфекцією.

Контроль маси тіла

Контролю ваги в ADA 2023 приділено набагато більше уваги, ніж у попередніх рекомендаціях.

Наголошується, що ожиріння є хворобою, яка потребує менеджменту, а також рекомендується перехід від глюкоцентричного лікування діабету до більш інтегрованих підходів, які розглядають контроль глікемії і лікування ожиріння як однаково важливі компоненти.

Контроль маси тіла вважають вагомою складовою цукрознижувального лікування в разі ЦД 2 типу, а динаміка зміни ваги — одним із критеріїв успішності лікування. Відповідно, щоб оцінити вплив лікування на вагу, потрібно вимірювати зріст і вагу та обчислювати ІМТ під час щорічних відвідувань або навіть частіше. Виходячи

Зазвичай не змінюється			
Особливості пацієнта/захворювання	Більш жорсткі	HbA _{1c} 7%	Менш жорсткі
Ризик побічних ефектів, асоційованих із гіпоглікемією	низький		високий
Тривалість захворювання	нещодавно діагностоване		довготривале
Очікувана тривалість життя	довга		коротка
Важливі супутні захворювання та судинні ускладнення	відсутні		тяжкі

Потенційно змінюється			
Особливості пацієнта/захворювання	Більш жорсткі	HbA _{1c} 7%	Менш жорсткі
Уподобання пацієнта			
	високомотивований, хоче / має можливість займатися собою		надає перевагу менш обтяжливому лікуванню
Ресурси та можливості			
	є ресурси		лімітовані ресурси

Рис. 1. Підхід до визначення індивідуальних глікемічних цілей

з клінічних міркувань, таких як наявність супутньої серцевої недостатності або значне незрозуміле збільшення або втрата ваги, може знадобитися частіший контроль та оцінка ваги (рівень доказовості В). Якщо погіршення медичного статусу пов'язане зі значним збільшенням або втратою ваги, треба розглянути обстеження в стаціонарі, особливо зосередившись на зв'язку між прийомом ліків, споживанням їжі та глікемічним статусом (рівень доказовості Е).

Особі з діабетом і надмірною вагою або ожирінням можуть отримати користь від помірної або більшої втрати ваги. Відносно невелика втрата ваги (приблизно 3-7% від початкової) поліпшує рівень глікемії та інших проміжних факторів СС ризику (рівень доказовості А). Більша втрата ваги ($>10\%$) зазвичай дає більш переваги, зокрема впливає на захворювання, може спричинити ремісію ЦД 2 типу і позитивно вплинути на віддалені СС результати та зменшити смертність (рівень доказовості В).

Глікемічні цілі та контроль

Щодо глікемічних цілей лікування, то вони, загалом, не змінилися. Змінилися лише підходи до їх оцінювання. Безумовно, рівень HbA_{1c} оцінюють у клінічній практиці і клінічних дослідженнях, він залишається важливим показником контролю глікемії.

Утім безперервний моніторинг глюкози (БМГ) відіграє важливішу роль у менеджменті ефективності та безпеки лікування багатьох пацієнтів із ЦД 1 типу та окремих категорій осіб із ЦД 2 типу.

Стандартизовані односторінкові звіти про рівень глюкози з БМГ з пристроїв із візуалізацією, таких як амбулаторний моніторинг глюкози (АМГ), треба розглядати як стандартний варіант для БМГ. Час у цільовому діапазоні (TIR) пов'язаний із ризиком мікросудинних ускладнень

і може бути використаний для оцінки глікемічного контролю. Крім того, час нижче цільового діапазону та час вище цільового діапазону є корисними параметрами для оцінки плану лікування. Рекомендується більш розширене використання БМГ, який «слід пропонувати» тим, хто отримує базальну або базально-болюсну інсулінотерапію, що є кроком уперед у порівнянні з минулорічною рекомендацією, що БМГ «може використовуватися» в цій популяції.

Індивідуальний моніторинг рівня глюкози є корисним інструментом для самоконтролю діабету, який охоплює харчування, фізичну активність і коригування ліків, особливо в осіб, які приймають інсулін. Проте цей показник відіграє меншу роль в оцінці довгострокової ефективності лікування.

Цільові значення рівня HbA_{1c} у різних груп пацієнтів не змінилися проти попередніх рекомендацій. Досягнення нижчих рівнів HbA_{1c}, ніж цільове значення 7%, може бути прийнятним і навіть корисним, якщо цього можна досягти безпечно без розвитку

значної гіпоглікемії чи інших побічних ефектів лікування (рівень доказовості В).

Менш суворі цільові рівні HbA_{1c} ($<8\%$) можуть бути прийнятними для пацієнтів з обмеженою очікуваною тривалістю життя або там, де шкода від лікування перевищує користь. Через підвищений обмін еритроцитів рівень HbA_{1c} дещо знижується під час нормальної вагітності. В ідеалі цільовий рівень HbA_{1c} під час вагітності становить $<6\%$, якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але цільовий показник може бути зміщений до $<7\%$, якщо необхідно запобігти розвитку гіпоглікемії (рівень доказовості В).

Незначно змінилися підходи до визначення індивідуальних глікемічних цілей, які наразі враховують особливості пацієнта та хвороби та можливість їх модифікації, що відображено на рисунку 1.

Таким чином, індивідуальні глікемічні цілі залежать не лише від характеристик захворювання, але й від комплаєнсу та уподобань хворого.

В оновлених рекомендаціях також наголошують на концептуальних відмінностях

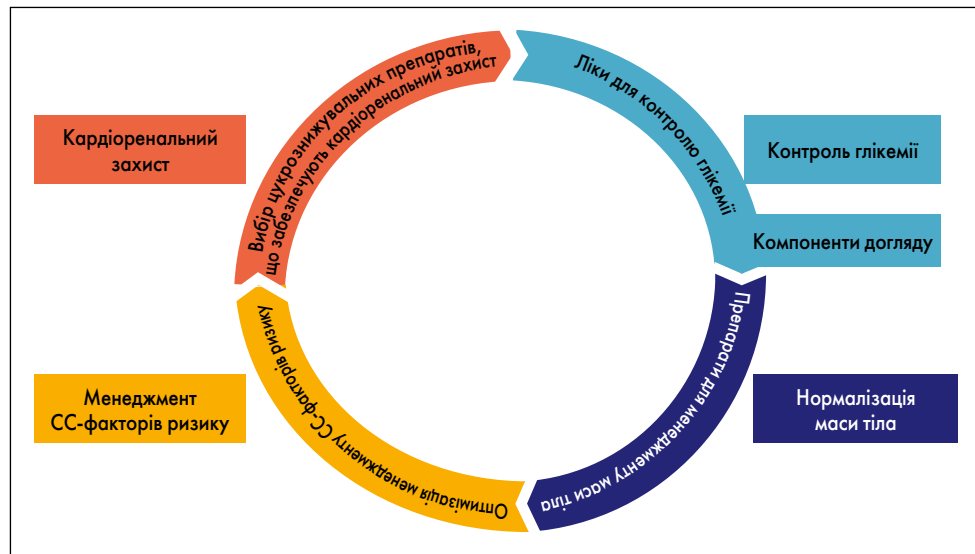


Рис. 2. Цілісний персоналізований підхід у лікуванні ЦД 2 типу



Рис. 3. ССЗ та менеджмент ризиків

між поняттями «деінтенсифікація цілей» і «спрощення складних схем лікування». Так, поняття «деінтенсифікація» стосується цілей лікування, а саме – модифікації цілей лікування для зниження ризику гіпоглікемії, якщо цього можна досягти в рамках індивідуалізованого цільового рівня HbA_{1c} . Термін «спрощення» стосується схем терапії і рекомендується для спрощення складних схем лікування (особливо інсулінотерапії), щоб зменшити ризик гіпоглікемії і поліпрагмазії та тягар захворювання, якщо цього можна досягти в рамках індивідуалізованого цільового рівня HbA_{1c} (рівень доказовості В).

Лікування Загальні принципи

Ключова відмінність між попередніми та оновленими Стандартами ADA 2023, яка стосується лікування ЦД, полягає у використанні цілісного персоніфікованого підходу, відображеного на рисунку 2. Необхідно зазначити, що менеджмент таких факторів ризику, як глікемія, маса тіла та ССЗ, разом із кардіоренальною протекцією однаково важливі та має проводитися постійно.

ССЗ залишаються провідною причиною смертності від ЦД, тому менеджмент СС-ризиків не менш важливий, ніж інші компоненти лікування ЦД. Основні аспекти управління СС-ризиком на тлі ЦД відображені на рисунку 3.

ADA 2023 рекомендує набагато агресивніше управління СС-факторами ризику, зокрема:

- цільовий АТ – $<130/80$ мм рт. ст. (а не $<140/90$ мм рт. ст., як було раніше);
- цільовий рівень ЛПНЩ – <70 мг/дл для людей із факторами ризику атеросклеротичного ССЗ (АС ССЗ) (раніше

<100 мг/дл) і <55 мг/дл для осіб з АС ССЗ (раніше <70 мг/дл).

Особам із ЦД 2 типу та встановленим АС ССЗ або декількома факторами ризику АС ССЗ рекомендується призначати агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) з продемонстрованою користю щодо ССЗ для зниження ризику серйозних коронарних подій (МАСЕ). Особам із ЦД 2 типу та встановленим АС ССЗ або декількома факторами ризику АС ССЗ комбінована терапія інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іЗКТГ2) та арГПП-1 може бути розглянута для додаткового зниження ризику несприятливих СС і ниркових подій.

Таким чином, цілі лікування ЦД сьогодні все більше зміщують фокус із глюкозоцентричності до більш інтегрованих підходів, які враховують контроль глікемії і лікування ожиріння, що однаково важливо. Саме це дає можливість запобігти або відтермінувати ускладнення ЦД та оптимізувати якість життя пацієнтів. Цикл прийняття рішень для персоніфікованого менеджменту глікемії в разі ЦД 2 типу відображений на рисунку 4.

Ін'єкційна терапія

Зміни торкнулися і рекомендацій із застосування ін'єкційної терапії.

Передусім важливо, що в настанові застосовують термін саме «ін'єкційна», а не «інсулінотерапія». Це підкреслює пріоритетність застосування арГПП-1 у пацієнтів із ЦД 2 типу в разі потреби ін'єкційної терапії для зниження рівня HbA_{1c} (рівень доказовості А).



Рис. 4. Цикл прийняття рішень для персоніфікованого менеджменту глікемії в разі ЦД 2 типу

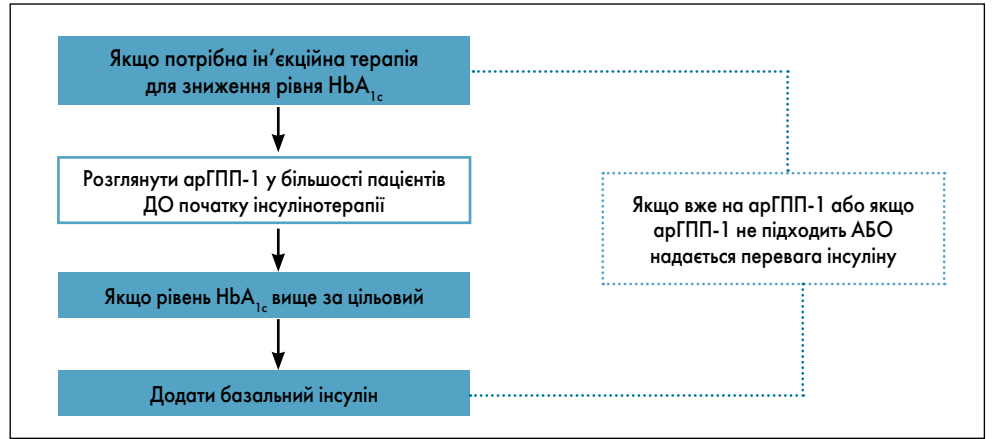


Рис. 5. Алгоритм інтенсифікації ін'єкційної терапії

Таблиця. Дослідження, що підтверджують ефективність і безпеку арГПП		
Клінічне дослідження	Рівень HbA_{1c}	Результати
Comparison of Two Treatment Regimens (Sitagliptin Versus Liraglutide) on Participants Who Failed to Achieve Good Glucose Control on Metformin Alone	від 7,0% до 11,0%	Результати цього метааналізу показали, що ліраглутид, доданий до терапії метформіном, може значно знизити рівень HbA_{1c} і збільшити втрату маси тіла
Effect of Liraglutide or Exenatide Added to an Ongoing Treatment on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes (LEAD-6)	від 7,0% до 11,0%	Результати демонструють значне поліпшення задоволеності пацієнтів лікуванням ліраглутидом порівняно з ексенатидом
Comparison of insulin glargine and liraglutide added to oral agents in patients with poorly controlled type 2 diabetes	від 7,5% до 12,0%	Додавання інсуліну гларгіну або ліраглутиду особам із погано контрольованим ЦД 2 типу суттєво знижує рівень HbA_{1c} , майже половина суб'єктів досягли цільових рівнів $HbA_{1c} <7\%$ (48,4 проти 45,9%); переваги гларгіну над ліраглутидом не спостерігалося ($p=0,44$)

Алгоритм інтенсифікації ін'єкційної терапії відображений на рисунку 5.

Рекомендації щодо застосування арГПП-1 як першої ін'єкції пояснюються вищим співвідношенням користі-ризик у порівнянні з інсуліном. Зокрема, арГПП-1 ефективно контролюють глікемію, не підвищуючи при цьому ризик гіпоглікемії, позитивно впливають на масу тіла та мають переваги щодо СС та ниркових наслідків.

Сучасні дослідження підтверджують доцільність застосування арГПП-1 у людей, які не досягли цільового рівня глікемії. У клінічних дослідженнях додавання ін'єкційного арГПП-1 або інсуліну особам, які потребують подальшого зниження рівня глюкози, глікемічна ефективність ін'єкційного арГПП-1 була подібною або вищою за таку базального інсуліну. Застосування арГПП-1 у цих дослідженнях супроводжувалося меншим ризиком гіпоглікемії та сприятливим впливом на масу тіла в порівнянні з інсуліном, хоча і з сильнішими шлунково-кишковими побічними ефектами. Отже, результати досліджень підтверджують, що арГПП-1 є кращим варіантом для осіб, які потребують ефективної ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози.

Систематичний огляд доступних на сьогодні досліджень ефективності та безпеки застосування арГПП-1 у разі діабету показав, що зниження рівня HbA_{1c} від вихідного в разі використання арГПП-1, як правило, було більшим або подібним порівняно з інсулінотерапією. При цьому застосування арГПП-1 виявилось незмінно ефективнішим щодо зниження маси тіла, ніж більшість пероральних цукрознижувальних препаратів та інсуліну, і пов'язано з нижчим ризиком гіпоглікемії проти інсуліну або сульфонілсечовини. АрГПП-1 також позитивно впливали на СС-фактори ризику.

Результати ще одного метааналізу, в якому порівнювали клінічні ефекти арГПП-1 короткої або тривалої дії з інсуліном у хворих на ЦД 2 типу, показали, що

порівняно з інсуліном арГПП-1 ефективніше знижували рівень HbA_{1c} ($\Delta -0,12\%$; $p<0,0001$). Базальний інсулін ефективніше знижував рівень глюкози в плазмі натще ($\Delta -1,8$ ммоль/л; $p<0,0001$), тоді як арГПП-1 ефективніше знижували масу тіла ($\Delta -3,71$ кг; $p<0,0001$). Частка пацієнтів, в яких спостерігали епізоди гіпоглікемії, була на 34% нижчою в групі арГПП-1 ($p<0,0001$), з подібною тенденцією стосовно розвитку тяжкої гіпоглікемії.

Щодо рівня HbA_{1c} , на тлі якого доцільно призначати арГПП-1, то результати клінічних досліджень, наведені в таблиці, підтверджують ефективність і безпеку арГПП-1 у пацієнтів із рівнем HbA_{1c} від 7% до 12%.

Висновки

Ключові оновлення «Стандартів надання медичної допомоги при цукровому діабеті 2023 р.» ADA:

- зростання ролі ІМТ у скринінгу ЦД 2 типу;
- зниження віку початку скринінгу ЦД серед загальної популяції до 35 років;
- перехід від глюкозоцентричного до цілісного персоніфікованого підходу, кожен із компонентів якого (менеджмент ваги, глікемії та кардіоренального ризику) є однаково важливим і безперервним;
- зростання ролі арГПП-1 в інтенсифікації терапії ЦД 2 типу.

Реалізація усіх цих принципів у менеджменті пацієнтів із ЦД дає можливість більш ефективно та персоніфіковано досягати цілей лікування, підвищувати прихильність пацієнтів до терапії та забезпечувати особам із ЦД високу якість життя.

Адаптовано з ElSayed, Nuha A et al. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. Diabetes care. V. 46, S.1 (2023): S19-S40. doi:10.2337/dc23-S002.

М.І. Бобрик, к. мед. н., доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

Дискусійні питання діагностики тиреоїдної дисфункції



М.І. Бобрик

При оцінці тиреоїдної функції фахівці нерідко стикаються з розходженням результатів лабораторних досліджень і клінічних даних. Отже, необхідно ретельно аналізувати причини, які можуть стояти за таким явищем. У статті розглянуті підходи до інтерпретації неklasичних результатів лабораторних тестів, рішення клінічної задачі в разі синдромів резистентності до тиреоїдних гормонів, а також роль реверсивного трийодтироніну (reverse T3 – rT3) в діагностиці цих порушень.

Ключові слова: синдром нетиреоїдної патології, синдром резистентності до тиреоїдних гормонів, реверсивний трийодтиронін, тироксин, тиреотропний гормон, дефекти транспортера MCT 8, дефіцит селенопротеїну, FACE2GENE, DITPA, TRIAC, TE-TRAC.

Синдром нетиреоїдної патології

Проблема порушень гомеостазу гормонів ЩЗ на тлі нетиреоїдних захворювань вивчається науковцями вже понад 40 років. У клінічній практиці часто доводиться стикатися з аномальними результатами дослідження тиреоїдної функції без жодних даних щодо наявності захворювань ЩЗ або порушень її регуляторної ланки. Це є причиною діагностичних помилок, насамперед гіпердіагностики тиреоїдної патології і, як наслідок, необґрунтованого призначення тиреоїдних або антитиреоїдних препаратів. Такі зміни називають по-різному: «синдром нетиреоїдних захворювань», «синдром еутиреоїдної патології» (СЕП), «синдром позатиреоїдної дисфункції», «синдром псевдотиреоїдної дисфункції».

СЕП – це стан, що супроводжується відхиленням показників умісту в сироватці тиреоїдних гормонів унаслідок периферичних змін їх метаболізму або транспорту без супутньої патології ЩЗ, гіпофіза або гіпоталамуса. Основними причинами розвитку цього синдрому є:

- порушення периферичного перетворення T_4 на T_3 шляхом дейодування;
- посилене перетворення T_4 на неактивний rT₃;
- підвищення або зниження зв'язування тиреоїдних гормонів із білками плазми;
- підвищення утилізації T_3 тканинами;
- порушення синтезу тиреотропного гормону (ТТГ) внаслідок дії медикаментів, інших активних агентів, під час певних станів.

Виділяють три типи порушень синтезу ТТГ при СЕП: синдром ізольованого низького ТТГ, синдром ізольованого високого ТТГ і змішаний.

Синдром ізольованого високого ТТГ – найрідкісніший варіант відхилень у тиреоїдному статусі, що проявляється ізольованим транзиторним підвищенням рівня цього гормону. У деяких випадках (наприклад, у разі гнійно-запальних захворювань) цей стан розвивається після синдрому низького ТТГ, що можна розглядати як гіперреактивність гіпофіза на стадії відновлення функції. При цьому після короточасного транзиторного збільшення рівня ТТГ зазвичай поступово параметри тиреоїдного статусу повністю нормалізуються.

Варто підкреслити, що ключовим у діагностиці такої складної патології є

правильне визначення рівня ТТГ та його оцінка в динаміці. Одним із закладів, що забезпечують якісну лабораторну діагностику в нашій країні, результатам якої довіряють як лікарі, так і пацієнти, є мережа медичних лабораторій (МЛ) ДІЛА. Перевагами визначення ТТГ в МЛ ДІЛА є:

- застосування біотин-незалежної методики;
- використання високочутливої тест-системи III покоління;
- виділення окремих референтних значень для вагітних;
- дослідження ТТГ акредитовано за ДСТУ EN ISO 15189;
- професійне підтримання лікарів у складних клінічних випадках 12/7.

Щодо інших варіантів СЕП, то найбільше клінічне значення мають його перший і другий типи. Перший тип СЕП, який ще називають синдромом низького T_3 , спостерігають при захворюваннях, що супроводжуються пригніченням дейодиназної активності. Останнє має місце при ожирінні, гіперліпемії, цукровому діабеті, травмах, залізодефіцитній анемії, гострих серцево-судинних подіях та інфекційно-запальній патології. Лікарям необхідно вміти відрізнати синдром низького T_3 від такої поширеної тиреоїдної патології, як первинний гіпотиреоз. Основні відмінності між цими двома станами наведено в таблиці 1.

Своєю чергою, синдром низького T_4 (СЕП другого типу) спостерігають у 70% тяжких госпіталізованих пацієнтів і він є предиктором поганого прогнозу. В основному синдромом низького T_4 супроводжуються сепсис, інфаркт міокарда, стан після пересадки кісткового мозку, тяжкі травми і голодування.

Лікування СЕП полягає в терапії основного захворювання. Препарати гормонів ЩЗ при цьому стані не показані, оскільки терапія основного захворювання супроводжується нормалізацією показників функції ЩЗ.

Виявлення підвищеного рівня rT₃ при низьких значеннях вільного T_3 (vT₃) виключає гіпотиреоз, підтверджує СЕП, що дає можливість запобігти призначенню препаратів тироксину, трийодтироніну.

Синдром резистентності до тиреоїдних гормонів

Синдром резистентності до тиреоїдних гормонів (СРТГ) – це спадковий синдром зниженої чутливості тканин до дії гормонів ЩЗ. Частота СРТГ оцінюється в 1:20 000, утім цей показник є неточним, оскільки більшість випадків залишається недіагнованими клінічно.

Причиною приблизно 90% задокументованих випадків СРТГ є точкові мутації (описано >100) гена, що кодує рецептор β до тиреоїдних гормонів (TR β). Тип успадкування при цьому автосомно-домінантний, на сімейну форму хвороби припадає приблизно 75% випадків захворювання.

Крім цього описані випадки СРТГ, спричинені інактивуючими мутаціями гена, що кодує рецептор α_1 (TR α_1). У хворих із дефектами транспорту причиною є мутація гена транспортера MCT 8, причиною дефекту метаболізму є мутації гена SBP2, який кодує

білок, що впливає на синтез селенопротеїнів, у тому числі дейодинази.

Клінічна картина СРТГ, спричиненого мутацією рецепторів TR β або TR α_1 , є малоспецифічною і характеризується великою варіабельністю симптомів. Найчастіше діагностують еутиреоз. У частини хворих можна спостерігати комбінацію клінічних ознак гіпо- і гіпертиреозу, що відображає чутливість окремих тканин і органів до тиреоїдних гормонів. Це зумовлено експресією окремих ізоформ тиреоїдних рецепторів у різних органах: у печінці і нирках характерною ознакою є перевага TR β_1 , у гіпофізі – TR β_2 , а в серці, кістках, шлунково-кишковому тракті – TR α_1 . Розподіл β - і α -рецепторів до тиреоїдних гормонів у тканинах і органах відображено на рисунку 1.

Подібні відмінності в експресії тиреоїдних рецепторів зумовлюють варіабельність і системність клінічних проявів (табл. 2).

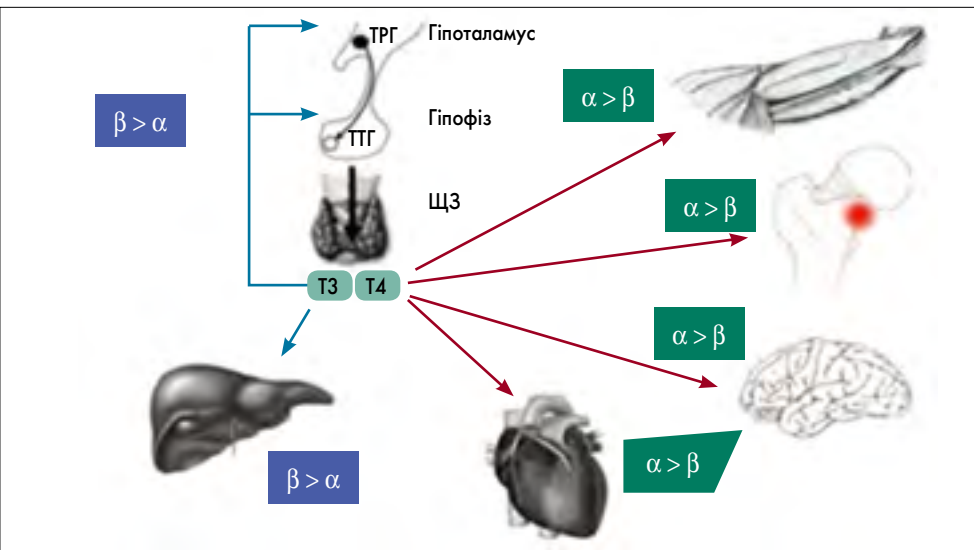


Рис. 1. Експресія β - і α -ізоформ рецепторів до тиреоїдних гормонів у тканинах і органах

Таблиця 2. Ключові характеристики СРТГ

Розлад	СРТГ β	СРТГ α	Дефекти транспортера MCT 8	Дефіцит селенопротеїну
Частота	1:19 000	Невідома	1:70 000	У світі описано <20 випадків
Ген	THRB	THRA	MCT8	SECISBP2, TRU-TCA1-1
vT ₄	↑	N/↓	N/↓	↑
vT ₃	↑	↑	↑	N/↓
ТТГ	N	N	N	N
rT ₃	↑	↓	↓	↑
СЗГ	N	↑	↑	N
Клінічні прояви	Зоб, тахікардія, дисліпідемія, низька мінеральна щільність кісток, може спостерігатися безсимптомний перебіг	Затримка росту, закріп, затримка розвитку, анемія, підвищення рівня креатинінази, диспраксія, ожиріння	Розумова і психомоторна відсталість (більшість – чоловіки), гіперметаболізм	Затримка росту, втрата слуху, чоловіче безпліддя, м'язова слабкість, світлочутливість

Примітка. СЗГ – секс-зв'язувальний глобулін.

Таблиця 1. Диференційна діагностика СЕП першого типу і первинного гіпотиреозу	
Синдром низького T_3	Первинний гіпотиреоз
T_3 ↓ більшою мірою, ніж T_4	T_4 ↓ більшою мірою, ніж T_3
ТТГ в нормі або дещо ↑	ТТГ значно ↑
vT ₄ в нормі	vT ₄ ↓
rT ₃ ↑	rT ₃ ↓
Примітка. vT ₄ – вільний T ₄ .	

Так, можуть спостерігатися такі неспецифічні симптоми, як м'язова слабкість, анемія і закрепи. Пацієнти часто скаржаться на тахікардію та емоційні порушення, а в дітей СРТГ асоційований із синдромом дефіциту уваги і гіперактивності. Розумову відсталість ($IQ < 85$) спостерігають у чверті хворих, а значні порушення – лише в 3%. У хворих із дефектом метаболізму тиреоїдних гормонів серед симптомів переважають затримка росту й осифікації, затримка розвитку, порушення слуху, затримка статевого розвитку і азооспермія, імунodefіцити і міопатії.

Реверсивний T_3 : важливий інструмент для виявлення рідкісних порушень тиреоїдного гомеостазу

rT_3 , про який згадувалося раніше, являє собою метаболічно неактивну форму тиреоїдного гормону, який утворюється з T_4 за допомогою ферменту 5'-дейодинази типу 3. Визначення рівня rT_3 є ключовим при діагностиці СЕП, СРТГ і диференційній діагностиці СЕП з патологією ЩЗ, зокрема гіпотиреозом.

Визначення рівня rT_3 показано пацієнтам у разі дискордантності (невідповідності) рівнів ТТГ, vT_4 і vT_3 , а також при таких тяжких станах, як голодування, виснаження, білково-енергетична недостатність, тяжкі травми, інфаркт міокарда, хронічна хвороба нирок, діабетичний кетоацидоз, нервова анорексія, цироз печінки, опікова хвороба і сепсис.

Підвищення рівня rT_3 спостерігають при гіпертиреозі, у разі СЕП (голодування, виснаження, білково-енергетична недостатність, тяжкі травми, інфаркт міокарда, хронічна хвороба нирок, діабетичний кетоацидоз, нервова анорексія, цироз печінки, опікова хвороба, сепсис), а також прийому таких препаратів, як пропілтіоурацил, іподат, пропранолол, аміодарон, дексаметазон і анестетик галотан. Зниження рівня rT_3 характерне для гіпотиреозу і прийому препарату дилантин.

Говорячи про діагностику СРТГ, не можна не згадати про інноваційну програму FACE2GENE. Це мобільний додаток, розроблений із використанням технології штучного інтелекту та машинного навчання, що здатний аналізувати обличчя пацієнта, виявляючи схильність до певних рідкісних генетичних мутацій. Безумовно, згаданий інструмент не може використовуватися для встановлення діагнозу, однак він може допомогти лікарю визначитися з подальшими обстеженнями і тактикою, що пришвидшить виявлення навіть рідкісної патології.

Щодо ведення пацієнтів із СРТГ, варто зауважити, що деякі з них не потребують жодного лікування. Незважаючи на це, підвищення концентрації тиреоїдних гормонів у плазмі таких пацієнтів іноді буває причиною помилкової діагностики гіпертиреозу і помилкового застосування антагоністів тиреоїдних гормонів і навіть ^{131}I . Це абсолютно необґрунтовано і супроводжується ризиками для здоров'я і життя хворого.

Для лікування СРТГ у частини пацієнтів мають бути застосовані супрафізіологічні дози $L-T_4$ або TRIAC (3,3',5-трийодотиреоцтова кислота), яка переважно є агоністом $TR\beta$, ніж $TR\alpha$. Дозу препарату підбирають індивідуально, з моніторингом параметрів тканинної відповіді. Тахікардію і надзбудливість усувають за допомогою β -блокаторів.

Новою терапевтичною опцією для лікування дефектів транспорту є використання аналогів тиреоїдних гормонів

(3,5-дійодотиропропіонової кислоти – DITPA) або метаболітів тиреоїдних гормонів (TRIAC і TE-TRAC, які не потребують транспортера, що кодується геном MCT 8, для проникнення в клітини й реалізації біологічного ефекту (особливо в клітинах центральної нервової системи). У разі дефектів транспортера MCT 8 покращення настає при застосуванні $L-T_3$.

Висновки

Таким чином, у разі виявлення аномальних результатів дослідження тиреоїдної функції без жодних даних щодо наявності захворювань ЩЗ або порушень

її регуляторної ланки варто запідозрити такі стани, як СЕП і СРТГ.

Широка варіабельність клінічних проявів цих станів часто призводить до гіподіагностики або призначення непотрібного лікування з приводу інших захворювань. Для уникнення цього необхідно, крім рівнів ТТГ, вільних T_3 і T_4 , додатково визначати концентрацію rT_3 . Виявлення підвищеного рівня rT_3 при низьких значеннях вільного T_3 виключає гіпотиреоз, підтверджує СЕП, що дає можливість запобігти непотрібному призначенню препаратів тироксину і трийодтироніну.

За наявності будь-яких сумнівів щодо результатів тиреоїдних досліджень

і потреби в їх корекції треба спостерігати їх в динаміці. При цьому варто обирати лише надійні сучасні акредитовані лабораторії, однією з яких є МЛ ДІЛА. Перевагою для пацієнтів із тиреоїдною патологією в цій лабораторії є можливість дозамовлення дослідження з резервного біоматеріалу пацієнта: якщо людина вже визначала рівні тиреоїдних гормонів у мережі ДІЛА, їй не потрібно знову відвідувати заклад, щоб додатково визначити рівень rT_3 . Це допомагає зменшити кількість інвазивних втручань і економить час пацієнта.

37



НОВІ МОЖЛИВОСТІ В ОЦІНЦІ ФУНКЦІЇ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ



РЕВЕРСИВНИЙ ТРИЙОДТИРОНІН (rT_3)

Регламентований

- для уточнення функції щитоподібної залози при сумнівних результатах ТТГ, вільн. T_3 , вільн. T_4 , відсутності кореляції між ними

Допоможе Вам

- достовірно провести диференційну діагностику синдрому еутиреоїдної патології та гіпотиреозу
- обрати правильну тактику лікування

Гаряча лінія для лікарів: 0 800 219 696

Система управління якістю сертифікована відповідно до міжнародного стандарту ISO 9001:2015 № UA229861 від 11.11.2020. Атестат про акредитацію відповідно до ДСТУ EN ISO 15189:2015 (EN ISO 15189:2012, IDT) № 30001 від 04.09.2020. Акредитаційний сертифікат вищої категорії МОЗУ МЗ № 014792 від 27.02.2020. Ліцензія на медичну практику МОЗУ АД № 071280 від 22.11.2012.



dila.ua

Вплив добавок вітаміну D та селену на перебіг автоімунного захворювання щитоподібної залози — хвороби Хашимото

Хвороба Хашимото (ХХ) — це автоімунне захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ), пов'язане з її гіпофункцією, лімфоцитарною інфільтрацією та підвищенням титрів антитиреоїдних антитіл, особливо до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) і тиреопероксидази (АТ-ТПО). ХХ — це Т-лімфоцит-опосередкований імунний розлад із постійним ушкодженням ЩЗ, зумовленим взаємодією факторів довкілля з певними генами у сприйнятливих пацієнтів. Одними з таких факторів є рівні вітаміну D (VD), йоду та селену (Se) [1]. Представлений у статті огляд літератури базується на електронному пошуку в базі даних PubMed і Google Scholar, публікацій із січня 2011 по березень 2019 року щодо пацієнтів із ХХ, які отримували вищезазначені добавки окремо або в комбінації з іншими в рамках клінічних досліджень. В огляді описано важливість і функції цих мікронутрієнтів і наведено результати досліджень.

Ключові слова: холекальциферол, кальцитріол, гіпотиреоз, антитиреоїдні антитіла, селенометіонін.

Вітамін D

Вітамін D (VD) переважно виробляється в шкірі під впливом сонячного світла у вигляді неактивного попередника з подальшим перетворенням у печінці на холекальциферол — 25(OH)D, а потім у нирках на активну форму — кальцитріол — 1,25(OH)2D. Рівень холекальциферолу в сироватці крові використовують як маркер насиченості VD, і хоча він синтезується в організмі, дефіцит VD є загальносвітовою проблемою в усіх вікових групах [2]. Кальцитріол, зв'язуючись із рецептором вітаміну D (VDR), регулює функцію багатьох генів, що відповідають за імунологічну модуляцію. Ця взаємодія призводить до протизапального ефекту, виявляючи регуляторну та пригнічувальну дію на адаптивний імунітет [3]. Регуляторна дія VD на Т-клітини, субпопуляції Th1, Th2 і Th17 [3, 4], а також на активність і функції дендритних і В-клітин, моноцитів і макрофагів [3] може пояснити, чому нижчі рівні VD можуть сприяти розвитку ХХ та інших автоімунних захворювань [5].

Концентрація вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів із ХХ

Метааналіз Wang та співавт. показав, що вміст VD був нижчим у пацієнтів із ХХ порівняно зі здоровими контрольними групами, а ймовірність розвитку АЗЩЗ була вищою в осіб із низьким рівнем VD [4]. Інші автори також повідомляли про дефіцит VD у пацієнтів із ХХ [1, 6–17]. У турецькій популяції з ХХ тяжкість дефіциту VD корелювала з тривалістю захворювання, об'ємом ЩЗ та рівнем антитіл [8], хоча все ще існують суперечливі результати щодо зв'язку між рівнем VD і ХХ [3, 18, 19]. Низький рівень VD може бути як фактором ризику [10, 15], так і наслідком такого захворювання, як мальабсорбція [20], оскільки їжа є одним із джерел VD. В одному дослідженні повідомляли про недостатнє споживання VD у популяції польських пацієнтів, що підтвердило важливість харчових добавок у пацієнтів із ХХ [22].

Зв'язок між концентрацією VD у сироватці крові і перебігом ХХ

Низький вміст VD пов'язаний із підвищенням рівня антитіл до ЩЗ в пацієнтів із ХХ [6, 8, 12, 13, 15, 23–26] та погіршенням функцій ЩЗ [6, 7, 13]. Поліпшення харчування зменшує вираженість цих порушень і/або знижує рівень антитіл у пацієнтів із ХХ [1, 8, 12, 17, 25, 27, 28] і здорових людей із вищим ризиком розвитку гіпотиреозу [29]. Однак Ма та співавт. у перехресному дослідженні «випадок-контроль» повідомляли, що збільшення концентрації VD на кожні 2 нг/мл було пов'язано зі зниженням ризику розвитку ХХ в 1,62 раза без зв'язку концентрації VD у сироватці

з рівнями АТ-ТПО або гормонів ЩЗ [27]. Відповідальними за ці ефекти можуть бути імунорегуляторні функції VD, а саме регуляція вироблення запальних цитокінів [30].

Серед учасників дослідження Mirhosseini (n=11017) було виявлено, що дефіцит VD є у 80% (n=1946) із тих, кого відносять до групи вищого ризику розвитку АЗЩЗ (n=2433). Рівень VD у сироватці крові ≥ 50 нг/мл був пов'язаний зі зменшенням ризику підвищення рівня антитиреоїдних антитіл та розвитку гіпотиреозу на 30% і 32% відповідно. Цей результат свідчить про те, що рівень ≥ 50 нг/мл може бути необхідним для оптимального функціонування ЩЗ у здорової людини та запобігання розвитку гіпотиреозу [29].

Метаболізм вітаміну D у пацієнтів із ХХ

Насправді вітамінний статус може бути пов'язаний із патогенезом ХХ, але не обов'язково. У пацієнтів із гіпотиреозом може бути порушене всмоктування VD з кишечника [9]. Більше того, встановлено зв'язок між VD-зв'язувальним білком (DBP), 1 α -гідроксилазою [31], специфічними однонуклеотидними поліморфізмами VDR (SNP) та ризиком розвитку автоімунних захворювань ЩЗ [11, 16, 32]. Це наводить на думку, що взаємодія між VD і VDR і, отже, здатність VD впливати на імунну систему може бути більш важливою. Насправді досягнення відповідної концентрації VD може мати вирішальне значення для отримання позитивних результатів у разі ХХ, і може знадобитися використання активної форми VD — кальцитріолу замість холекальциферолу, щоб уникнути блокування перетворення VD за допомогою DBP в імунних клітинах [30].

Скільки вітаміну D потрібно пацієнтам із ХХ?

Статус рівня VD зазвичай класифікують як недостатній за рівня <20 нг/мл (50 нмоль/л) і як дефіцит за рівня 20–29 нг/мл (50–72,5 нмоль/л). Holik та співавт. посилюються на результати епідеміологічних досліджень, згідно з якими рівень VD >30 нг/мл знижує ризик автоімунних захворювань [21]. Heaney робить висновок, що адекватний рівень VD у сироватці крові для належного фізіологічного функціонування становить 40–52 нг/мл (100–130 нмоль/л) [33]. У дослідженні Mirhosseini та співавт. були продемонстровані подібні результати та рекомендації щодо досягнення рівня VD у сироватці крові не менше 50 нг/мл [29]. Nodehi та співавт. у своєму дослідженні застосовували 50 000 МО VD щотижня (7143 МО щодня) протягом 3 міс у пацієнтів із ХХ, що збільшило середню концентрацію VD з 25,9 до 42,3 нг/мл у групі

дослідження. Але незважаючи на позитивні зміни співвідношення Th17/Tr1 у пацієнтів із ХХ, що вказують на поліпшення контролю захворювання та імунорегуляторний ефект VD, інші показники імунітету не змінилися. Автори роблять висновок, що в разі застосування вищої дози VD і досягнення його рівня в сироватці крові >50 нг/мл ситуація може бути іншою [29, 30]. Найчастіше рекомендується дотримуватися верхнього рівня концентрації VD в сироватці крові — 50–60 нг/мл (125–150 нмоль/л). У пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом є доцільним підтримувати безпечний рівень вітаміну D вище 50 нг/мл, якого можна досягти щоденним прийомом 3000–5000 МО. Незважаючи на те що доза VD залежить не лише від концентрації його в сироватці крові [34], але й від віку, ваги, етнічної приналежності, а також умов довкілля, індивідуальна реакція на прийом добавок VD може сильно варіювати [35]. Так, наприклад, дорослим пацієнтам з ожирінням треба приймати дози VD в 2,5–3 рази більші, ніж рекомендовані для людини з нормальною вагою. У роботі Pludowski та співавт. пропонується коригувати дозування VD відповідно до національних і регіональних рекомендацій за тривалості лікування від 1 до 3 міс [34].

Вплив добавок вітаміну D на тиреоїдну та імунну функцію у пацієнтів із ХХ

У роботі Mazokorakis та співавт. була виявлена зворотна кореляція між рівнями VD і АТ-ТПО. Показано, що рівень антитіл значно вищий у пацієнтів із дефіцитом VD (<20 нг/мл). У 186 з 218 пацієнтів (85%) рівень VD був <20 нг/мл. Після 4 міс прийому добавок із VD (1200–4000 МО/добу) для досягнення рівня VD в сироватці крові 40 нг/мл спостерігали зниження рівнів АТ-ТПО на 20,3% (з 361 до 290 МО/мл) [25]. У відкритому рандомізованому контрольному дослідженні (РКД) Chaudhary та співавт. було виявлено, що концентрація АТ-ТПО була найвищою в пацієнтів з АЗЩЗ з найнижчим рівнем VD. У 93% пацієнтів виявляли недостатній рівень VD (<30 нг/мл), а в 74% — дефіцит (<20 нг/мл). Повторний аналіз через 3 міс після щотижневого прийому 60 000 МО VD упродовж 8 тиж у поєднанні з щоденним прийомом 500 мг кальцію показав зниження рівня антитіл на 43,73% (з 739,1 до 387 кМО/л) у групі втручання (n=50) в порівнянні зі зниженням на 16,6% в контрольній групі (n=50), що отримувала тільки кальцій. Зниження рівня АТ-ТПО понад 25% було досягнуто в 68% і 44% пацієнтів в досліджуваній і контрольній групах [12].

Ran'kiv та співавт. запропонували інший варіант і використовували меншу дозу VD

протягом більш тривалого часу. Вони провели рандомізоване дослідження за участю 52 пацієнтів зі вперше діагностованим гіпотиреозом на тлі АЗЩЗ. У більшості пацієнтів спостерігали дефіцит VD (94,2%). Учасники інтервенційної групи отримували VD у дозі 2000 МО/добу і кальцій у дозі 1000 мг/добу протягом 12 тижнів. У контрольній групі призначали лише кальцій у дозі 1000 мг/добу в поєднанні з левотироксином. Спостерігали значну негативну кореляцію між концентрацією VD і АТ-ТПО. У досліджуваній групі рівень АТ-ТПО достовірно знизився на 48,1%, при цьому в 73,1% пацієнтів він знизився принаймні на 25% [37]. Aminian та співавт. в ході іншого клінічного випробування розподілили 52 пацієнтки із субклінічним гіпотиреозом і неадекватним статусом VD (у 100% пацієнок рівень VD був <30 нг/мл і в 75% <20 нг/мл) на 2 групи: АТ-ТПО-позитивні (АТ-ТПО >75 МО/мл, n=29) і АТ-ТПО-негативні (АТ-ТПО <75 МО/мл, n=29). Після 8 тиж застосування препаратів VD у дозі 50 000 МО/тиж спостерігали підвищення рівня VD у сироватці крові з 14,32 до 52,72 нг/мл [28]. Виходячи з даних літератури, досягнутий рівень видається достатнім [21, 29, 33]. У результаті було показано, що рівні АТ-ТПО і ТТГ значно знизили лише в АТ-ТПО-позитивній групі з 755,57 до 535,37 МО/мл (29,15%) і з 7,96 до 7,51 мМО/л (5,66%) відповідно [28].

Прийом добавок із VD також поліпшує функцію ЩЗ, що показали Talaei та співавт. у своєму 12-тижневому подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні за участю 102 пацієнтів із гіпотиреозом. Учасники дослідження щотижня отримували 50 000 МО VD на тлі стабільної дози левотироксину і рівня ТТГ у межах 0,5–5 мМО/л протягом більш ніж 1 рік. Сироваткова концентрація VD збільшилася з 17,1 до 43,7 нг/мл, кальцію — на 0,4 мг/дл, рівні ТТГ і парагормону знизилися на 0,4 мМО/л і 3,8 пг/мл відповідно. Не зазначали суттєві зміни рівнів Т3, Т4, лужної фосфатази та альбуміну [17].

Нещодавній метааналіз, який охоплював 6 РКД, проведений Wang та співавт. серед пацієнтів з АЗЩЗ, показав, що прийом добавок із VD протягом 6 міс значно знижував рівень АТ-ТПО [38].

Магній-залежний метаболізм вітаміну D

Перетворення неактивної форми вітаміну D на активний кальцитріол відбувається за участю магнію. Магній виступає в ролі ко-фактора для VD-зв'язувального білка. Дефіцит магнію в сироватці крові призводить до зниження рівня кальцитріолу, оскільки метаболізм вітаміну D залежить від біодоступності та активності магнію. Магній необхідний для засвоєння йоду клітинами ЩЗ, відповідно, його дефіцит зумовлює підвищення ТТГ і гіпотиреозу.

Показано, що дефіцит магнію в сироватці крові призводить до зниження рівня кальцитріолу, оскільки метаболізм VD залежить від біодоступності та активності магнію. З огляду на те що препарати магнію дають змогу знизити резистентність до лікування VD у пацієнтів із рахітом, логічно припустити, що такого самого результату можна очікувати в пацієнтів із ХХ

[40]. У дослідженні WOMED, проведеному за участю пацієнтів із захворюваннями ЩЗ (гіпер- і гіпотиреозом), асоційованими з дефіцитом магнію, було показано, що порушення функції ЩЗ слабшали на тлі застосування добавок із магнієм [41]. Магній рідко вивчають як нутрієнт у пацієнтів із ХХ, хоча, мабуть, він може бути одним із критичних факторів у терапії пацієнтів із недостатнім харчуванням. Через взаємозв'язок метаболізму магнію і гормонів ЩЗ деякі симптоми, пов'язані з дисфункцією ЩЗ, насправді можуть бути наслідком дефіциту магнію [41].

Селен

Оскільки VD регулює експресію генів [3], Se є основною структурою селенопротеїнів, що впливають на функцію ЩЗ, таких як глутатіонпероксидаза (Gpx), тіоредоксинредуктаза (TRs) та йодтироніндеїодиназа (DIO). Будучи частиною системи антиоксидантного захисту, ці ферменти захищають ЩЗ від окисного стресу за допомогою перекису водню, що утворюється природним шляхом у результаті окислення йодиду в процесі синтезу гормонів ЩЗ. Se також є важливим мікроелементом для синтезу T3, реверсивного T3 (rT3) і T2, оскільки входить до складу DIO. У результаті дефіциту Se підвищуються рівні T4 [43] і вільного T4 (fT4) [44] і знижується рівень T3 [43]. ЩЗ містить найбільшу кількість Se на 1 г маси в організмі людини [45]. Дефіцит Se безпосередньо впливає на метаболізм ЩЗ та імунну функцію, що призводить до глибоких автоімунних ушкоджень залози [43], формування фіброзної тканини [46].

Незважаючи на те що продукти, які містять Se, широко вживають в їжу, все ще спостерігається його недостатнє щоденне споживання в Європі (приблизно 40 мкг на добу) та в інших частинах світу. Науковий комітет із питань продовольства Європейської комісії рекомендує щодня вживати щонайменше 55 мкг Se [46].

Концентрація селену в сироватці крові в разі ХХ

У пацієнтів із ХХ виявляють низькі концентрації Se в плазмі крові, що може бути скориговано за допомогою додаткового призначення добавок, що містять селен [41]. Однак є кілька моментів, на які варто звернути увагу в пацієнтів із ХХ. У літературі є суперечливі дані щодо впливу добавок із Se на функції ЩЗ, незалежно від того, чи є у досліджуваних його дефіцит [43]. Крім цього, навіть якщо у процесі поповнення запасів Se у пацієнтів із його дефіцитом і ХХ відбувається значне підвищення рівня Se в крові, воно не обов'язково призведе до відновлення або поліпшення функції ЩЗ. Незважаючи на те що стандартний діапазон рівнів Se в сироватці крові становить 60–120 мкг/л, він не відображає насичення тканин Se, а пов'язаний зі споживанням мікроелемента з їжею. Наразі немає надійного маркера насичення ЩЗ Se. Таким чином, доза та тривалість лікування все ще не можуть бути визначені [45]. Але, попри неясний взаємозв'язок між рівнем Se в сироватці крові і насиченням цим мікроелементом ЩЗ, деякі дослідження пов'язують дефіцит Se зі збільшенням ушкодження клітин ЩЗ та погіршенням перебігу захворювань [47].

Зв'язок між концентрацією селену в сироватці крові та ХХ

Судячи з усього, добавки Se в разі АЗЩЗ полегшують запальні процеси та підвищують антиоксидантний захист імунної системи [48, 50]. Ці властивості, імовірно, дають можливість принаймні на деякий час відновити змінену екоструктуру ЩЗ у пацієнтів із ХХ після поповнення запасів Se [51]. Вважають, що за ці ефекти відповідає

підвищення рівнів селенопротеїнів у плазмі крові [43]. Органічні сполуки Se (селенометіонін і селеноцистеїн) засвоюються краще за неорганічні (селеніт і селенат), що робить доцільнішим використання перших із метою поповнення дефіциту Se [48]. Селенометіонін пригнічує вироблення запальних цитокінів інтерферону- γ (IFN- γ), фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) та інтерлейкіну-2 (IL-2), особливо коли лікування супроводжується призначенням левотироксину (LT4). Дефіцит Se може призвести до розвитку окисного стресу, який знижує активність Т-супресорів і, отже, збільшує вироблення IL-2, що призводить до активації автореактивних Т-клітин і, зрештою, до вироблення автоантитіл [48, 50]. Імовірно, незначні результати лікування селенітом у рамках клінічних досліджень пов'язані з абсорбцією селенометіоніну на 2/3 і таким чином можуть бути дозозалежними [49]. Епідеміологічні результати досліджень, проведених у Китаї та Європі, вказують на негативний вплив дефіциту Se на функцію ЩЗ, її розміри, ризик збільшення ЩЗ та розвитку множинних вузлів, а також поширеність її патологічних станів (гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, автоімунний тиреоїдит та збільшення ЩЗ) порівняно з регіонами з адекватним статусом Se [52]. Але знову ж таки існували певні обмеження досліджень, які не давали можливості зробити однозначні висновки.

Селен і йод

Метааналіз, проведений O'kane та співавт. на основі спостережних та інтервенційних досліджень, дав можливість зробити висновки, що статус Se позитивно пов'язаний із йодним статусом. Йод є важливою сполукою для експресії та функціонування білків і ферментів, необхідних для біосинтезу та метаболізму гормонів ЩЗ. На додаток до заліза та цинку дефіцит Se також може знижувати метаболізм йоду та ефективність добавок із ним у пацієнтів із ХХ [62, 63], тому дефіцит йоду потрібно коригувати одночасно з дефіцитом Se [62]. Дуже важливо підтримувати рівень йоду в межах норми, оскільки згідно з U-подібною кореляцією ризику як дефіцит, так і надлишок йоду може поглиблювати дисфункцію ЩЗ та спричинювати йодіндукований гіпотиреоз [64]. Як згадувалося раніше, для засвоєння йоду ЩЗ необхідний магній, тому його поповнення може збільшувати біодоступність йоду для ЩЗ [41].

Селен і вітамін D

Krysiak та співавт. провели перше дослідження з одночасним застосуванням холекальциферолу (4000 МО/добу) і селенометіоніну (200 мкг/добу) в молодих польських жінок (20–45 років) з еутиреозом і ХХ [65]. Відомо, що споживання йоду населенням Польщі є адекватним завдяки йодуванню солі. Рівень Se в сироватці крові в ході дослідження не вимірювали, однак інше дослідження, проведене Kłarcińska та співавт. у тому самому регіоні Польщі, показало, що статус Se був низьким, особливо в жінок ($57,5 \pm 18,9$ мкг/л) [65, 66]. Інші, пізніші, дослідження, проведені серед польського населення, підтверджують результати Kłarcińska [67, 68]. Було обстежено 47 пацієнтів, розділених на 2 групи: ті, хто отримував Se (n=23) у формі селенометіоніну протягом принаймні 12 міс до початку дослідження та протягом усього періоду дослідження, і група, яка не приймала Se. Обидві групи отримували по 4000 МО VD щодня. Середнє значення рівня VD у сироватці крові збільшилося з 20–21 нг/мл до 43,2 і 41,1 нг/мл у групі, що отримувала Se, і в групі, що не отримувала Se, відповідно. Наприкінці дослідження (6 міс) повідомлялося про зниження рівнів АТ-ТПО на 38,5% і 21,5%, АТ-ТГ на 33,8% і 22,6%

і збільшення індексу SPINA-GT (structure parameter inference approach; підхід до визначення структурних параметрів; дає можливість оцінювати максимальну секреторну здатність ЩЗ) на 17,4% і 11,1% у групі, що отримувала Se, і в групі, що не отримувала Se, відповідно. Різниця між цими двома групами щодо рівнів АТ-ТПО, АТ-ТГ та індексу SPINA-GT становила 39,1%, 30% та 27,9% відповідно. Зміни були суттєвішими в групі, що отримувала Se, порівняно з групою контролю. Різниця рівнів титрів антитиреоїдних антитіл на початку дослідження і в кінці була достовірною між тертилями статусу VD, при цьому більший титр приводив до кращої відповіді на лікування. Концентрація АТ-ТПО також корелювала з індексом SPINA-GT. У групі, що отримувала Se, на початку дослідження спостерігали вищі значення співвідношення вТ3: вТ4 та індексу SPINA-GD. Відмінності між групами за індексом SPINA-GD вказують на те, що прийом Se посилює дію VD і знижує резистентність до лікування ним. На думку авторів, можливим механізмом розвитку такого ефекту є вплив Se і VD на окислювально-відновлювальні процеси і ферменти, що регулюють запальні процеси, а також їх вплив на клітини запалення. Іншим можливим механізмом є посилене 1 α -гідроксилювання VD до його активної форми кальцитріолу селеноорганічними сполуками та посилене поглинання Se автореактивними Т-клітинами, опосередковане кальцитріолом, що було зазначено в незалежних дослідженнях. І нарешті, Se посилює вплив VD на автоімунітет ЩЗ [65].

Висновки

VD відіграє важливу роль в імунній регуляції, впливаючи на експресію генів.

Його дефіцит збільшує ризик розвитку ХХ і негативно корелює з тяжкістю захворювання і прогнозом у хворих. Інтервенційне лікування пероральними добавками з VD, як видається, полегшує симптоми захворювання. Цей ефект посилюється в поєднанні з левотироксином, Mg або Se. Mg важливий для перетворення VD на його активну форму, що має протизапальні та антиоксидантні властивості, а також необхідна для метаболізму гормонів ЩЗ. Se, особливо у формі селенометіоніну, знижує титр антитиреоїдних антитіл і поліпшує функцію ЩЗ. Ці ефекти посилюються в разі комбінованої терапії з левотироксином, препаратами йоду в пацієнтів із його дефіцитом або міо-інозитолом. У разі надмірного споживання йоду поповнення запасів Se зменшує руйнування ЩЗ внаслідок токсичної дії йоду. Перевищення концентрації Se в сироватці крові >140 мкг може збільшувати ризик розвитку інших захворювань через кілька років. Тому потрібно визначати його концентрацію, особливо за умови тривалого лікування (>12 міс). Дані літератури щодо цих сполук та їхнього впливу на ХХ залишаються неоднозначними, тому необхідні краще сплановані, з великою вибіркою, подвійні сліпі плацебо-контрольовані рандомізовані дослідження з тривалим спостереженням і дослідження з комбінованою терапією. Звітність про склад сполук і стадію захворювання допомогла б оцінити ефективність лікування.

Реферативний огляд статті Paulina Ilnatowicz I et al. Supplementation in Autoimmune Thyroid Hashimoto's Disease. Vitamin D and Selenium. Journal of Food and Nutrition Research, 2019.

Підготувала Ірина Чумак

37

CELE NORM
L-селенометіонін
Природна форма селену

Декап®
холекальциферол

Нове покоління селену проти автоімунного тиреоїдиту

Європейський вітамін D₃ у міні-таблетках

100 мкг селену в 1 таблетці

5000 МО
2000 МО

Вироблено в Польщі та Україні.
Дієтичні добавки.

OMNIFARMA
omnifarma.com.ua

Дефіцит йоду та його профілактика: огляд та оновлені дані

Йод – необхідний мікроелемент для щитоподібної залози (ЩЗ), де відбувається синтез тиреоїдних гормонів. Тироксин (Т4) є основним гормоном, який безпосередньо синтезується ЩЗ. З іншого боку, трийодтиронін (Т3), фізіологічно активний гормон, або виробляється безпосередньо ЩЗ, або ж утворюється в результаті периферичного дейодування циркулюючого Т4 за допомогою ферменту дейодинази, до складу якого входить селен. Гормони ЩЗ регулюють низку фізіологічних процесів, у тому числі ріст, розвиток, метаболізм і репродуктивну функцію [1].

Ключові слова: йод, йододефіцит, йодована сіль, йодна профілактика, гормон щитоподібної залози, огляд.

Синтез гормонів ЩЗ посилюється тирео-тропним гормоном (ТТГ) гіпофіза. ТТГ стимулює захоплення йоду та окислення його тироцитами, синтез тиреоглобуліну, утворення сполук йодтироніну та виділення тиреоїдних гормонів залозою [2]. Авідність ЩЗ до йоду та його захоплення посилюються в разі дефіциту цього мікроелементу та пригнічуються через надмірну його кількість.

Дефіцит йоду призводить до недостатнього вироблення Т4. У відповідь на зниження рівня Т4 в крові збільшується продукування ТТГ гіпофізом для відновлення рівня циркулюючого Т4.

Стійко підвищений рівень ТТГ призводить до збільшення ЩЗ (гіперплазії) і формування багатовузлового зоба [2]. Оскільки адаптація для забезпечення організму необхідною кількістю гормонів ЩЗ є недостатньою, дефіцит йоду може призвести до первинного гіпотиреозу.

Природні та штучні джерела

Йод існує в природі у вигляді йодиду та йодату в магматичних породах і ґрунтах. Однак йод може бути вилучений із поверхневих шарів землі та порід, оскільки йодид і йодат добре розчиняються у водній фазі. Таким чином, вони потрапляють із дощової води в поверхневі води, моря та океани, зрештою стаючи доступними для споживання тваринами та людьми [14]. Вільний елементарний йод також сублімується в атмосферу безпосередньо з ґрунту та гірських порід через його високу летучість. Під час опадів йод випадає в осад на поверхні землі та стікає в землю та скелі, а потім може поглинатися рослинами.

Овочі не забезпечують потрібну організму кількість йоду в раціоні, тому вегетаріанці зазнають дефіциту йоду навіть у регіонах із достатньою кількістю елемента [15]. М'ясо, молоко, яйця, риба та інші продукти тваринного походження є найважливішими джерелами йоду в харчуванні людини.

Розрахункова середня концентрація йоду в тканинах тварин, крім ЩЗ (тобто в скелетних м'язах), становить приблизно 0,1 мг/кг [16]. Проте вміст йоду в тканинах тварин залежить від його додавання до основного корму [16].

Морепродукти та морська риба є найважливішими джерелами йоду, оскільки морська фауна та флора накопичує велику кількість розчиненого в морській воді йоду. Свіжа та вирощена на фермах риба, порівняно з морською, містить менше йоду. Так, риба з річок чи озер зазвичай має нижчий вміст цього елемента [17, 18].

Споживання йоду різниться залежно від географічних територій, а також в окремих людей у певному географічному регіоні,

тому й індивідуальне його споживання щодня відрізняється. Уживання йоду також значною мірою залежить від віку [19–22]. У Німеччині молоко та молочні продукти забезпечують приблизно 35% добової потреби в йоді, інші дві третини – м'ясо і м'ясопродукти, хліб і крупи, риба [19]. У Данії молоко забезпечує понад 30% щоденного споживання йоду, подібний відсоток був зареєстрований у дітей із Швейцарії [20, 21].

У школярів Нідерландів морепродукти є незначним джерелом йоду, оскільки їх вживають лише приблизно раз на місяць [22].

Завдяки аліментарній політиці, яка дає можливість додавати йод до харчових продуктів, в останні десятиліття стали доступні оброблені продукти, що містять значно більше йоду, їх використовують у національних програмах для забезпечення йодної профілактики та протидії клінічним наслідкам дефіциту йоду. Йодування солі для споживання людиною є всесвітньою рекомендованою стратегією.

Йод може потрапляти в організм завдяки постійному споживанню або внаслідок прийому певних ліків, таких як аміодарон, повідон-йод, рентгеноконтрастні засоби на основі йоду та полівітамінні препарати. Наприклад, 200 мг аміодарону (середня добова доза підтримувальної терапії) містить 75 мг йоду, що в 500 разів перевищує рекомендовану добову потребу в цьому елементі. Рентгеноконтрастні засоби на основі йоду містять грами йоду.

Рекомендоване дозування

Щоденне споживання йоду коливається від менш ніж 10 мкг у зонах із сильним дефіцитом елемента до кількох сотень міліграмів у пацієнтів, які приймають йодовмісні лікарські засоби.

Здебільшого рекомендованою добовою нормою споживання йоду для дорослих і людей похилого віку є 150 мкг йоду.

У вагітних або жінок, що годують груддю, потреба в йоді зростає щонайменше до 200–250 мкг/добу [23]. Потреба в йоді на кілограм маси тіла вища в новонароджених і дітей, якщо порівняти з дорослими, і становить 70–120 мкг у дітей і 40 мкг у новонароджених [24].

Ці рекомендації враховують добовий обмін гормонів ЩЗ у здорових людей із середнім споживанням йоду, пов'язаним із найнижчими референтними значеннями рівня ТТГ, найменшим об'ємом ЩЗ та найнижчою частотою транзитного гіпотиреозу під час неонатального скринінгу, а також із середньою потребою в левотироксині для відновлення стану еутиреозу в пацієнтів з агенезією ЩЗ або після тиреоїдектомії [23].

Дефіцит йоду

Здорове харчування в регіонах з історичним дефіцитом йоду забезпечує приблизно 50% добової потреби дорослих у цьому

елементі, що є недостатнім для адекватного надходження мікроелементів. Це питання є особливо актуальним під час певних станів, таких як вагітність і лактація, коли потреба в йоді зростає майже вдвічі.

Для оцінки щоденного споживання йоду населенням використовували декілька біомаркерів. Так, швидкість виділення йоду із сечею є надійним показником добового споживання йоду, оскільки 90% циркулюючого йоду виводиться через нирки [2]. Найкориснішими лабораторними маркерами йодного статусу в програмі колективного скринінгу є 24-годинна концентрація йоду в сечі та співвідношення вмісту йоду до рівня креатиніну в сечі. Однак одномоментна оцінка концентрації йоду в сечі є кращою для обстежень населення, ніж 24-годинні зразки, оскільки вони є непрактичними [25]. У регіонах із достатнім вмістом йоду середня 24-годинна концентрація елемента дорівнює або перевищує 100 г/л, що відповідає щоденному споживанню йоду на рівні не менш ніж 130 г.

За даними ВООЗ, йододефіцитні захворювання (ЙДЗ), такі як зоб, гіпотиреоз, порушення інтелекту та репродуктивної функції, зниження виживаності дітей та різного ступеня аномалії росту та розвитку, вражають понад 1 млрд людей в усьому світі [26].

Застосування йодованої солі значно зменшило поширеність дефіциту йоду в багатьох країнах світу з уже наявною його нестачею [23, 27]. Проте приблизно третина світової популяції досі проживає в географічних регіонах, де дефіцит йоду та пов'язані з ним захворювання є ендемічними [28].

Дифузне, або вузлове, збільшення ЩЗ є першим і найпоширенішим патофізіологічним наслідком дефіциту йоду. Як зазначалося вище, дефіцит йоду знижує внутрішньотиреоїдний синтез Т4 з подальшим адаптивним підвищенням у сироватці крові концентрації ТТГ.

За відсутності діагностики підвищення рівня ТТГ впродовж місяців або років є тригером гіперплазії та збільшення ЩЗ. Така адаптивна реакція зазвичай є

достатньою для збереження стану еутиреозу впродовж кількох років, коли має місце субклінічний дефіцит йоду.

«Ендемічний» зоб вважають епідеміологічним станом, коли збільшення ЩЗ в популяції діагностовано в більш як 5% дітей шкільного віку [29]. Помірний або тяжкий дефіцит йоду може призвести до розвитку первинного гіпотиреозу, оскільки стимуляція ТТГ і збільшення ЩЗ виявляються недостатніми для підтримання еутиреоїдного стану.

Окрім дефіциту йоду є сполуки, які виявляють у людей зобогенний ефект і можуть спровокувати розвиток захворювань ЩЗ у разі одночасного дефіциту йоду. До таких речовин належать тіоціанати, ізотіоціанати, поліфеноли, фталатні ефіри, поліхлоровані та полібромовані біфеніли, хлорорганічні сполуки, поліциклічні ароматичні вуглеводні та літії (табл. 1) [30–32]. Водночас тіоціанат, ізотіоціанат, перхлорат і літії пригнічують транспорт йодиду за допомогою натрій-йодидного симпортера (NIS). Фенольні сполуки та фталати перешкоджають окисленню й органіфікації йоду, а літії чинить вплив на ферментативний протеоліз тиреоглобуліну і гальмує вивільнення Т4. Полібромовані біфеніли прискорюють метаболізм тиреоїдних гормонів [33].

Збагачення продуктів йодом є терапевтичною стратегією для запобігання збільшенню ЩЗ у пацієнтів, які зазнають хронічного впливу зобогенних речовин, особливо в тих випадках, коли поглинання йоду та його метаболізм порушені (наприклад, перхлоратом, літієм і тіоціанатом) [30].

Дефіцит йоду на ранніх етапах життя може істотно вплинути на розвиток головного мозку. Гормони ЩЗ необхідні для мієлінізації структур центральної нервової системи (ЦНС), яка відбувається до і незабаром після народження. Було з'ясовано, що первинний гіпотиреоз, пов'язаний із дефіцитом йоду, негативно впливає на когнітивні функції з потенційно незворотними наслідками для інтелекту [34, 35].

Адекватне споживання йоду матір'ю на ранніх стадіях вагітності має важливе значення для правильного інтелектуального розвитку дитини незалежно від наявності/відсутності гіпотиреозу.

Таблиця 1. Перелік харчових продуктів, що містять зобогенні речовини	
Зобогенні речовини	Харчові продукти
Тіоціанат	Білокачанна капуста, капуста кейл, броколі, брюссельська капуста, маніок, паростки сої, ріпа та гірчиця
Ізотіоціанати	Броколі, крес-салат, брюссельська капуста, білокачанна капуста, японська редька, цвітна капуста
Поліфеноли	Ягоди, спеції, горіхи та насіння
Ефіри фталевої кислоти	Харчова упаковка
Полібромовані та поліхлоровані продукти	Олії та жири, риба та молюски, м'ясо та яйця
Хлорорганічні речовини	Фрукти та овочі
Поліциклічні ароматичні вуглеводні	М'ясо на грилі
Літії	Зернові культури, картопля, помідори, капуста

Таблиця 2. ЙДЗ залежно від віку [51]	
Стадія розвитку	Клінічні розлади
Плід	Вроджені вади, високий ризик перинатальної смертності та кретинізму
Новонароджені	Гіпотиреоз, зоб і розумова відсталість
Діти та підлітки	Гіпотиреоз, зоб, порушення когнітивних функцій і затримка фізичного розвитку
Дорослі	Гіпотиреоз, зоб, йод-індукований гіпертиреоз (після заміщення йоду), безпліддя та знижена фертильність
Люди похилого віку	Багатовузловий зоб, автономно функціонуючий вузол ЩЗ та гіпертиреоз
Вагітні жінки	Аборти та мертвонародження
ЙДЗ є загальновизнаними клінічними наслідками, пов'язаними з дефіцитом йоду. ЙДЗ мають певні відмінності залежно від етапу життя, коли виникає дефіцит. Описано широкий спектр клінічних проявів, у тому числі інтелектуальні порушення, неврологічні та фізичні вади, гіпотиреоз, зоб, автономно функціонуючий вузол ЩЗ, гіпертиреоз та репродуктивні скарги.	

У повздовжньому дослідженні, проведеному у Великій Британії, коефіцієнт вербального інтелекту, точність читання та розуміння були значно нижчими в дітей, народжених жінками зі співвідношенням рівнів йоду до креатиніну <150 мкг, ніж у жінок зі співвідношенням ≥150 мкг [36]. Дефіцит йоду також асоціюється зі збільшенням частоти викиднів і мертвонароджень, а також вродженими вадами розвитку, у тому числі вродженим гіпотиреозом у дітей (табл. 2) [37, 38].

Вроджений гіпотиреоз може мати два класичні фенотипи: неврологічний і мікседематозний. Перший характеризується інтелектуальними порушеннями і затримкою розвитку, неврологічними дефектами, такими як недорозвинення вушної раковини, що призводить до глухоти, дефектами нової кори головного мозку з подальшими інтелектуальними порушеннями, недорозвиненням смугастого тіла з моторними розладами [39]. У пацієнтів не спостерігають ознаки гіпотиреозу, а поширеність зоба подібна до тієї, що реєструється в загальній популяції. Фенотип гіпотиреозу проявляється у вигляді карликовості із затримкою кісткового та статевого дозрівання, інтелектуальними порушеннями та явним гіпотиреозом. Порушується розвиток, і в пацієнтів зазвичай спостерігають малий об'єм ЩЗ або її атрофію [40]. Неврологічний кретинізм пов'язаний із дефіцитом гормонів ЩЗ на ранніх стадіях ембріонального розвитку, що є наслідком серйозного дефіциту йоду в матері на етапі, коли розвиток заклади ще не завершився [41]. Мікседематозний кретинізм асоціюється з недостатністю ЩЗ на пізніх етапах вагітності або в ранньому дитинстві [42]. Чисті форми мікседематозного кретинізму переважають у Центральній Африці, тоді як в інших ендемічних регіонах, таких як Нова Гвінея та деякі країни Південної Америки, описаний лише неврологічний кретинізм. Змішані форми спостерігали в Індії [43]. Є припущення, що специфічний географічний розподіл різних фенотипів може визначатися іншими чинниками, крім дефіциту йоду, такими як спадкові фактори, дієта, багата на тіоціанат, низький вміст селену, цинку, міді, марганцю, заліза та антиоксидантів (наприклад, вітаміну А) [44-46].

Поширеність ендемічного зобу та інших ЙДЗ в більшості європейських країн є надзвичайно низькою, тоді як субклінічний дефіцит йоду в Західній та Центральній Європі залишається широко поширеною медичною проблемою [47]. Однак дефіцит йоду все ще викликає занепокоєння у сфері охорони здоров'я навіть у Європі. По-перше, споживання йоду може бути доволі низьким у певних підгрупах населення, тих, хто дотримується вегетаріанської дієти без споживання йодованої солі або використання добавок, що містять йод та інші мікроелементи (такі як селен і цинк), а також у тих, хто не дотримується

дієтичних рекомендацій щодо підвищеної потреби в йоді (наприклад, під час вагітності та лактації) [48, 49]. Нещодавно проведений систематичний огляд національних опитувань і місцевих досліджень підтвердив, що в Європі споживання йоду в деяких осіб є нижчим за рекомендовані рівні, особливо серед дівчат і жінок [50].

Надлишок йоду

У більшості регіонів звичні дієти забезпечують недостатню кількість йоду і тому радше спричиняють його дефіцит, ніж надлишок [52]. Але населення деяких регіонів може споживати з раціоном надлишок йоду. Хронічне перевантаження йодом зазвичай добре переноситься, оскільки більшість людей, які зазнали впливу великої його кількості, не мають жодних скарг із боку ЩЗ [53]. Однак хронічне надмірне споживання може збільшувати ризик субклінічного гіпотиреозу та, можливо, зоба через постійну надмірну стимуляцію ТТГ [54].

Гостре отруєння йодом є рідкісною невідкладною ситуацією, що виникає після прийому декількох грамів йодиду. Загальні клінічні прояви: печіння в роті, біль у горлі, лихоманка, нудота, блювання, діарея та, у тяжких випадках, розвиток коми [23]. Надлишок йодиду різко пригнічує синтез гормонів ЩЗ внаслідок описаного ефекту Вольфа—Чайкова. У більшості випадків це захворювання є минулим і зворотним, але воно може стати стійким за певних станів, таких як хронічний автоімунний тиреоїдит [23].

Допустима добова доза йоду становить приблизно 200 мкг для немовлят до 3 років, 250 мкг – для дітей віком 4-6 років, 300 мкг – для дітей віком 7-10 років, 450 мкг – для дітей 11-14 років, 500 мкг – для осіб віком 15-17 років та 600 мкг – для дорослих, у тому числі вагітних або жінок, що годують [26].

Йодна профілактика

У США йодна профілактика була розпочата в 1924 р. в Мічигані, який належить до так званого зобного поясу, групи штатів, в яких ендемічний зоб був дуже поширений. Для йодної профілактики вперше використали збагачену йодом (йодовану) сіль; концентрація йоду в ній становила 100 мг/кг, що забезпечувало споживання приблизно 500 мкг йоду на добу, оскільки на той час середнє рекомендоване споживання солі становило приблизно 6,5 г на добу.

Споживання йодованої солі відчутно зросло з 1950-х років і відтоді залишалося стабільним на рівні приблизно 50% [57]. Управління із санітарного контролю харчових продуктів та медикаментів США – FDA рекомендує збагачувати сіль у межах 46-76 мг йодиду на кг [58].

Програми йодної профілактики в Європі розпочалися в Швейцарії (1922), Австрії (1923, припинена через кілька років і відновлена на постійній основі в 1963-м) та Нідерландах (1928), які з 1920-х років були визнані ендемічними щодо дефіциту йоду. Через деякий час йодну профілактику запровадили в інших країнах, зокрема в Польщі (1935), Фінляндії (1940), Португалії (1971), Італії (1972), Німеччині (1980) та Іспанії (1982). Споживання йодованої солі було добровільним, але вміст йоду в збагаченій солі зазвичай був недостатнім для профілактики або лікування ендемічного зобу, особливо в помірно ендемічних районах. Уміст йоду в збагаченій солі в Європі значно відрізняється: від 10 мг/кг в Австрії до 60 мг/кг в Іспанії. Різниця ґрунтується на тяжкості дефіциту йоду, політиці щодо дієти та інформаційних кампаніях зі сприяння йодної профілактики [59].

Виробництво йодованої солі було офіційно схвалено законом у 1972 р. в Італії. Після цього йодопрофілактика була розпочата вибірково в ендемічних регіонах, а через 5 років була поширена по всій країні.

З 1990 року універсальні програми зі збагачення йодом забезпечили значний прогрес в усьому світі, зростання кількості країн, які дотримуються обов'язкового йодування солі в межах від 15 до 40 мг/кг. Кількість країн, які досягли адекватного (середня концентрація йоду в сечі 100-199 мкг/л) і більш ніж адекватного (середня концентрація йоду в сечі 200-299 мкг/л) споживання йоду, у наступні десятиліття значно зросла [69].

За оцінками, у 2018 р. 88% населення світу використовували йодовану сіль, причому найбільше споживання спостерігали в Східній Азії та Тихоокеанському регіоні (92%), а найнижче – у Західній і Центральній Африці (78%) [70].

Згідно з Глобальною системою показників йодного харчування за 2021 рік, у дітей шкільного віку досягнуто адекватного споживання йоду в 146 країнах (що визначається як середня концентрація йоду в сечі 100-300 мкг/л), тоді як 26 країн усе ще є ендемічними за легким-помірним дефіцитом йоду [71].

Ризик, пов'язаний із йодною профілактикою та ймовірним передозуванням йоду

Згідно з програмами збагачення йодом у йододефіцитних регіонах, рекомендованим є щоденне споживання 150-200 мкг йоду. Збагачення йодом пов'язане зі збільшенням частоти розвитку спричиненого йодом гіпертиреозу, особливо в людей похилого віку з фоновим багатовузловим зобом. Субклінічний дефіцит йоду зумовлює хронічну стимуляцію, що призводить до фолікулярної гіперплазії, збільшення ЩЗ та розвитку багатовузлового зоба. У природних умовах один або декілька гіперпластичних вузликів можуть набувати автономної активності, тим самим переставши реагувати на нормальну систему регуляції ЩЗ. У разі збагачення йодом його поглинання та синтез гормонів ЩЗ посилюються, особливо в автономних вузлах, що призводить до гіпертиреозу [72]. Цей ефект є короточасним і зазвичай зникає через кілька тижнів або місяців, проте він може призвести до несприятливих наслідків в осіб із певними захворюваннями (наприклад, у пацієнтів із високим ризиком фібриляції передсердь) [73].

Епідеміологічні дані свідчать, що в осіб із достатнім споживанням йоду спостерігають вищу частоту розвитку автоімунних захворювань ЩЗ, ніж в осіб із субклінічним дефіцитом йоду [74]. З іншого боку,

постійне споживання йоду в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ і дефіцитом цього елемента в минулому може збільшити ризик розвитку гіпотиреозу та зоба, особливо в короткостроковій перспективі [74]. Було висунуто гіпотезу, що вплив йоду може спричинювати автоімунітет ЩЗ шляхом посилення імуногенності тиреоїдних йодованих білків, зокрема тиреоглобуліну [74].

Дефіцит йоду пов'язаний із вищим ризиком фолікулярного раку ЩЗ, тоді як збагачення йодом – знижує його. Однак у країнах, які раніше були визначені як регіони з дефіцитом йоду, йодна профілактика збільшила поширеність папілярного раку ЩЗ [73]. Крім того, було описано позитивний зв'язок між щоденним споживанням йоду і латентним папілярним раком ЩЗ. Дані реєстрів автопсії свідчать, що поширеність цього злоякісного захворювання ЩЗ була особливо значущою у Фінляндії (36%), де споживання йоду було практично оптимальним із 1980-х років [74].

Згідно з класифікацією ВООЗ усі випадки фолікулярного раку ЩЗ з папілярним компонентом визначали як папілярний рак ЩЗ, і це сприяло збільшенню в багатьох країнах співвідношення папілярних і фолікулярних форм раку ЩЗ після зміни класифікації [75]. З іншого боку, варто підкреслити, що більшість випадків неідентифікованого раку були мікрокарциномами (переважно <5 мм). Це епідеміологічне явище не викликає побоювань, оскільки, по-перше, дефіцит йоду є фактором ризику фолікулярного раку ЩЗ, а по-друге, прогноз папілярного раку є зазвичай дещо кращим, ніж у разі пов'язаного з дефіцитом йоду фолікулярного раку ЩЗ.

Висновки

Гормони ЩЗ відіграють ключову роль у регуляції низки функцій в організмі людини, а достатнє споживання йоду має вирішальне значення для підтримання гомеостазу ЩЗ. Дефіцит йоду є епідеміологічною проблемою не лише в країнах із низьким або середнім рівнем доходу, а й із високим, де збагачення йодом набуло загального визнання та поширення і де з часом епідеміологічна ситуація щодо ЙДЗ значно поліпшилася.

Особливості харчування, наприклад вегетаріанська дієта, низьке споживання продуктів, багатих на йод, і відсутність або припинення моніторингу споживання йоду населенням (наприклад, скринінг споживання йоду) можуть бути причинами субклінічного дефіциту йоду та інших ЙДЗ.

Конкретні рекомендації та стратегії щодо споживання йоду (як доповнення) необхідні для категорій людей, в яких уживання лише йодованої солі не забезпечує потреби в цьому елементі.

Йодування харчової солі залишається рекомендованою стратегією для адекватного споживання йоду. Незважаючи на деякі занепокоєння щодо високого ризику появи захворювань, пов'язаних із споживанням йоду (гіпертиреоз, автоімунні захворювання ЩЗ та відносно висока ймовірність розвитку папілярного раку ЩЗ), переваги переважають ризики.

За матеріалами Giuseppe Lisco et al. Iodine Deficiency and Iodine Prophylaxis: An Overview and Update. Nutrients. 2023.

Підготувала Дарина Павленко

Повна версія: <https://www.mdpi.com/2072-6643/15/4/1004>

ВІСНИК

online

щомісячний дайджест
для лікарів



Щомісяця ми збираємо найкращі (за читацьким рейтингом) матеріали з усіх наших друкованих видань — газет і журналів. Тепер ви можете швидко та легко знімати інформаційні «вершки».

Як? - Просто підпишіться на щомісячну розсилку «Вісник online» та читайте без обмежень!



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний
портал



Видавничий дім
«Здоров'я України»



Health-ua.com

Практичні аспекти сучасної інсулінотерапії в Україні в умовах викликів сьогодення

Згідно з даними Асоціації виробників інноваційних ліків (Association of research and development pharmaceutical producers, APRaD) і Київської школи економіки (Kyiv School of Economics, KSE), станом на 2019 рік в Україні зареєстровано 207 383 пацієнти з цукровим діабетом (ЦД), які приймають препарати інсуліну (58 954 – ЦД 1 типу, 138 563 – ЦД 2 типу, а також 9886 педіатричних пацієнтів). Поширеність діабету як в Україні, так і в усьому світі потребує постійного удосконалення методів і засобів лікування цієї складної хронічної патології. У рамках нашої нової рубрики «У фокусі – пацієнт» ми звернулися до керівниці відділу клінічної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ), доктора медичних наук Любові Костянтинівни Соколової з проханням відповісти на низку питань щодо недавніх змін законодавчої бази в ендокринології, базових вимог до інсулінотерапії (ІТ) та критеріїв її ефективності як для фахівця, так і, звичайно, для пацієнта, а саме – які можливості для хворих на діабет відкривають сучасні препарати інсуліну.



Л.К. Соколова

З огляду на певні законодавчі зміни у вітчизняній ендокринології, який нині є механізм призначення ІТ пацієнтам із ЦД?

— Передусім необхідно наголосити, що зміни, які відбулись, є надзвичайно важливими і спрямованими на максимальне наближення ефективної допомоги пацієнтам із ЦД. Отже, нова законодавча база в ендокринології в Україні скасовує обов'язкову госпіталізацію пацієнтів для призначення або зміни ІТ. Звичайно, якщо виникає потреба (ускладнення діабету, оперативні втручання, вагітність тощо) і є можливість госпіталізації – її проводять. Також скасовано обов'язкову комісію з цього самого приводу – для призначення або зміни ІТ, причому зняті всі обмеження щодо початкової ІТ. Ми можемо і маємо обирати найкращу терапію для наших пацієнтів, і тільки лікар-ендокринолог має право і відповідальність призначати необхідну терапію конкретній особі. Такі зміни важко переоцінити, адже вони відповідають сучасним вимогам, а найголовніше – потребам хворих на ЦД, оскільки ІТ стає ще доступнішою для них, що вкрай важливо з огляду на дуже складні життєві обставини пацієнтів в Україні зараз.

Ще одним важливим кроком назустріч пацієнту є усунення регіональних адміністративних бар'єрів, пов'язаних із нестачею коштів в центральному та регіональному бюджеті. Оскільки Національна служба здоров'я України (НСЗУ) є єдиним платником, який компенсує вартість інсуліну законтракованим аптекам, процес реімбурсації за препарати інсуліну відбувається незалежно від місця проживання людини чи місця надання медичних послуг.

Усі ці зміни усувають для лікаря-практика будь-які обмеження щодо призначення пацієнтам із ЦД адекватної сучасної ІТ.

Які сучасні вимоги до ІТ діабету?

— Для пацієнтів із ЦД будь-якого типу безперечними є 3 базові умови щодо ІТ: ефективність – для досягнення цільових значень глікемії; безпека – для зниження рівня глікемії і нарешті – простота використання і підбору дози, що передбачає зменшення кількості ін'єкцій і прості схеми дозування препаратів. Це є основою ІТ в усьому світі.

Усе, що відбувається в Україні останніми роками – пандемія COVID, повномасштабна війна на території нашої держави, – значуще змінило традиційні способи комунікації з пацієнтами, зокрема з хворими на ЦД. Часто вони не мають можливості отримати очну консультацію ендокринолога, тож усе частіше звертаються по фахову допомогу дистанційно. Отже, що саме треба враховувати ендокринологу під час корекції чи призначення ІТ, які препарати інсулінів мають перевагу за таких умов?

— Сучасне життя постійно вносить свої корективи щодо фізичної доступності медичної допомоги; у рутинній практиці, у тих клінічних ситуаціях, де це можливо, ми завжди відкриті для допомоги своїм

пацієнтам дистанційно. Коли йдеться про призначення інсулінів пацієнтам із ЦД 1 чи 2 типу, однією з головних вимог ІТ є безпека. Особливого значення вона набуває за обмежених умов отримання медичної допомоги, тому у фокусі нашої уваги – нові покоління інсулінів, зокрема оригінальні аналоги інсуліну пролонгованої дії. Саме аналоги інсуліну є препаратами вибору завдяки їхнім перевагам проти інсуліну НПХ як щодо безпеки, так і щодо ефективності та простоти використання. Ми переконуємося в цьому в процесі щоденної клінічної практики. Безпека аналогів інсуліну пояснюється безпиковим характером дії – м'якшим зниженням глікемії, пролонгованою дією, а ефективність – відсутністю гіпоглікемічних станів (особливо нічної глікемії, яка є найбільш небезпечною), що дає можливість ефективно збільшувати дозу і досягати таргетних рівнів глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Тож, із практичного боку, такі характеристики вкрай важливі, оскільки ані лікар, ані пацієнт не має побоювань під час титрування дози ІТ, адже зменшення ризику гіпоглікемії, безумовно, поліпшує компенсацію діабету, а це крім ефективності може забезпечити прихильність пацієнта до лікування, що має особливе значення як у дистанційних умовах, так і в повсякденній практиці.

Що ж до економічної ефективності, важливо також розуміти, що в тривалій перспективі застосування аналогів інсуліну дешевше, ніж інсуліну НПХ, завдяки зниженню частоти госпіталізацій і її наслідків через гіпоглікемічні стани.

Дехто з лікарів вважає, що пролонговані аналоги інсулінів ліпше призначати як початкову терапію і тільки молодим пацієнтам, а хворим старшого віку з певним стажем захворювання краще залишати на звичайних інсулінах. Чи стикались ви з такими упередженнями, наскільки вони обґрунтовані і як у своїй клінічній практиці вирішуєте питання переходу на сучасніший препарат у рамках ІТ?

— Такі упередження нерідко мають місце, і це зумовлює хибні бар'єри для пацієнтів старшого віку і, відповідно, з певним стажем захворювання, щодо отримання сучаснішого, безпечнішого і ефективнішого лікування. Більше того, у своїй практиці ми стикаємося з тим, що саме хворі на ЦД похилого віку мають неконтрольований рівень HbA_{1c}, вищий ризик тяжкої гіпоглікемії, а також тяжку коморбідність, яка погіршуватиметься на тлі поганого контролю ЦД, що, своєю чергою, сприяє ризикам госпіталізації з різних причин. На практиці ж ми бачимо, що в людей похилого віку, завдяки призначенню пролонгованих аналогів інсуліну, можливо досягти цільових рівнів HbA_{1c}, не ризикуючи підвищити небезпеку, пов'язану з гіпоглікемічними станами, що дає нам можливість поліпшити контроль захворювання, а значить, запобігти ускладненням, підвищити якість життя і продовжити його тривалість у цій категорії пацієнтів.

У березні 2022 року відбулися певні зміни щодо реімбурсації препаратів інсуліну. Чи підлягають аналоги інсулінів пролонгованої дії реімбурсації за сучасними вимогами і в яких випадках?

— Відомо, що критерієм ефективності лікування ЦД є рівень HbA_{1c}, цей самий показник закладено і в систему реімбурсації; залежно від його рівня на тлі лікування і строку досягнення бажаних показників здебільшого і проводиться реімбурсація. Отже, при будь-якому значенні рівня HbA_{1c} повне відшкодування коштів за аналоги інсуліну отримують діти, вагітні, люди з алергією на людські інсуліни і пацієнти із зафіксованою в стаціонарі тяжкою гіпоглікемією на тлі застосування інсуліну НПХ.

Усі інші мають право на часткове або повне відшкодування, зокрема: у разі першого призначення інсуліну; переході з інсуліну НПХ на аналоги інсуліну; студенти; люди з порушеннями зору, з ураженням кінцівок – перелічені категорії стартують зі співплати в розмірі 15%, але, як тільки настає компенсація діабету, тобто рівень HbA_{1c} становить <7,5% і тримається на такому рівні протягом 6 міс, за системою реімбурсації всі ці категорії переходять на повне відшкодування вартості препарату.

Дуже часто пацієнти, які тривалий час отримують ІТ (яка не забезпечує достатній контроль ЦД), бояться змінювати стає лікування. Які аргументи потрібно підібрати для тих, хто боїться або відмовляється змінювати режим ІТ чи препарат?

— Небажання пацієнта отримувати сучасну ІТ не має бути бар'єром для ендокринолога, оскільки лікар має пояснити пацієнту всі ризики некомпенсованого ЦД. Аргументом у такому діалозі має бути як власний, так і світовий досвід. Наприклад, за даними світової та української статистики, у пацієнтів із ЦД 2 типу стійке, понад рік, підвищення рівня HbA_{1c} >7% призводить до значного зростання ризику серцево-судинних катастроф, а саме – інфаркту на 67% та інсульту на 51%; також ми спостерігаємо прогресування ретинопатії, синдрому діабетичної стопи з нетравматичними ампутаціями, розвиток діабетичної нефропатії – і все це наслідки декомпенсації ЦД. Тому пацієнт має бути повністю поінформованим щодо наслідків відсутності компенсації свого захворювання і знати, що є сучасна терапія пролонгованими аналогами інсуліну – ефективна і проста, яка здатна не лише уповільнити прогресування захворювання, але й запобігти виникненню його ускладнень. До того ж аналоги інсуліну застосовують не лише за неефективності інших інсулінів, у тому числі інсулінів НПХ, вони можуть бути призначені на старті ІТ у разі ЦД 1 і 2 типу, про що сказано в міжнародних рекомендаціях і прописано в новому вітчизняному протоколі з лікування ЦД, який вийшов у 2023 році. Необхідно лише пам'ятати – як під час призначення інсулінів уперше, так і в разі переведення з інших інсулінів на аналогові – про нюанси титрування дози препарату і необхідність моніторингу рівня глікемії в цей період і приділяти особливу

увагу цим питанням під час співпраці з хворим. Варто також зазначити, що застосування аналогів інсулінів пролонгованої дії дає можливість знизити частоту ін'єкцій. Це зручно для всіх категорій пацієнтів, найперше – похилого віку, які часто потребують стороннього догляду.

Як відомо, недостатній контроль ЦД часто зумовлює відсутність у пацієнта можливості дотримуватися правильного дозування та технічними складнощами / незручністю введення інсулінів. Як сучасні інструменти можуть допомогти людині адекватно і зручно контролювати свій ЦД?

— Зручність застосування і дотримання дозування є запорукою успішного лікування ЦД. Одним із бар'єрів для початку старту ІТ є виникнення незручностей – як фізичних, так і психологічних – через необхідність робити ін'єкції та труднощі щодо введення інсуліну, особливо в літніх пацієнтів та у хворих із вперше призначеною ІТ. Останніми роками відбулося не лише вдосконалення технології виробництва інсулінів, ми також спостерігаємо значний прогрес у техніці введення, і яскравим прикладом революційних змін у технічних пристроях є винахід такого девайсу, як одноразова шприц-ручка Соло Стар. Її конструкція і принцип дії забезпечують зручність і нетравматичність введення препарату, зручна шкала і легкість вимірювання дози завдяки дозувальному віконцю та специфічним клацанням під час набору доз мають особливе значення для пацієнтів із порушеннями зору. Усі оригінальні аналоги інсуліну пролонгованої дії представлені у формі шприц-ручки Соло Стар.

Висновки

Сьогодні в Україні для пацієнтів із ЦД 1 і 2 типу відкрито вікно можливостей завдяки низці факторів.

По-перше, відбулися корисні і зручні для пацієнтів зміни законодавчої бази в ендокринології.

По-друге, українським пацієнтам доступні сучасні, ефективні і прості у застосуванні аналоги інсуліну пролонгованої дії в зручних доставкових пристроях – одноразових шприц-ручках Соло Стар, які залежно від клінічної ситуації окремого пацієнта можуть підпадати під повну або часткову реімбурсацію.

По-третє, що є найважливішим, застосування аналогів інсуліну здатне забезпечити адекватний контроль ЦД, або значуще його поліпшення, що, своєю чергою, сприяє профілактиці тяжких судинних ускладнень ЦД, уповільненню його прогресування, поліпшенню якості життя і зменшенню ризиків такого небезпечного для цієї категорії хворих стану, як гіпоглікемія. Отже, завдяки всім цим факторам, а також власному щоденному досвіду ендокринологів-практиків контроль ЦД навіть за складних умов сьогодення не лише можливий, але й абсолютно реальний.

Підготувала Анна Артюх

Ожиріння в дорослих

Стандарти медичної допомоги

Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 427 від 03.03.2023 р.

Розділ І. Організація надання медичної допомоги дорослим пацієнтам з ожирінням

Положення стандарту медичної допомоги
Ведення пацієнта з ожирінням або надлишковою масою тіла (НадМТ) спрямоване на розуміння індивідуальних життєвих обставин і первинних причин ожиріння, що дає можливість розробити персоналізовані плани з їх подальшою інтеграцією в довгострокове терапевтичне спостереження таких осіб.

Обґрунтування
Упереджені уявлення щодо маси тіла (МТ) у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) можуть знизити якість медичної допомоги пацієнтам з ожирінням. Ключовим фактором зменшення упередженості, стигматизації та дискримінації в ЗОЗ є усвідомлення працівниками власного ставлення до людей з ожирінням та організація надання таким пацієнтам раціональної медичної допомоги відповідно до алгоритму ведення пацієнтів з ожирінням (рис. 1). Рекомендовано зібрати докладний анамнез для виявлення первинних причин збільшення МТ, а також фізичних, психічних і психосоціальних бар'єрів. Доведена ефективність застосування багатокomпонентних програм медичної допомоги, які мають передбачати персоналізовані стратегії лікування ожиріння.

Критерії якості медичної допомоги

- Обов'язкові:**
- 1. ЗОЗ для лікування осіб з ожирінням мають бути обладнані спеціальним устаткуванням, наприклад: спеціальними стільцями, кушетками й обладнанням для зважування та проведення інших обстежень (ваги до 250 кг, тонометр із великою манжетою, довга сантиметрова стрічка). ЗОЗ, які надаватимуть медичну допомогу пацієнтам з ожирінням, ІМТ яких перевищує 40 кг/м², необхідно мати доступ до спеціального обладнання, зокрема великих ліжок і пристроїв для променевих обстежень.
 - 2. Медичним працівникам треба брати дозвіл у пацієнтів перед обговоренням проблем НадМТ або проведенням антропометричних вимірювань.
 - 3. Пропагувати цілісний підхід до МТ і власного здоров'я з акцентом на поведінкові особливості пацієнтів, зосереджуючися на модифікації способу життя й основних причинах збільшення МТ, але уникаючи стигматизації та надто спрощених формулювань, як-от «їжте менше та рухайтесь більше».
 - 4. Для боротьби з НадМТ й ожирінням потрібно першочергово застосовувати поведінкові заходи (харчування, фізичні вправи, спосіб життя), які можна поєднувати з фармакотерапією.
- Бажані:**
- 1. Планувати програму контролю МТ на основі особистих уподобань пацієнта стосовно харчування, вихідного рівня фізичної форми, стану здоров'я та способу життя.
 - 2. Необхідне усвідомлення лікарями та пацієнтами ризиків циклічності коливань МТ і приймати стратегії, орієнтовані на стійкі зміни, щоб якнайдовше зберегти навички здорового способу життя.
 - 3. Проводити спільні обговорення з мотиваційними співбесідами задля пристосування планів дій до життєвої ситуації людей таким чином, щоб вони були керованими, підтримували поліпшення фізичного й емоційного здоров'я та контроль МТ.
 - 4. Викладачі бакалаврських, аспірантських і безперервних навчальних програм для працівників первинної медичної допомоги (ПМД) мають проводити курси та ділитися клінічним досвідом для усунення прогалин у навичках, знаннях доказів і ставлення, необхідних для впевненого й ефективного підтримання людей з ожирінням.

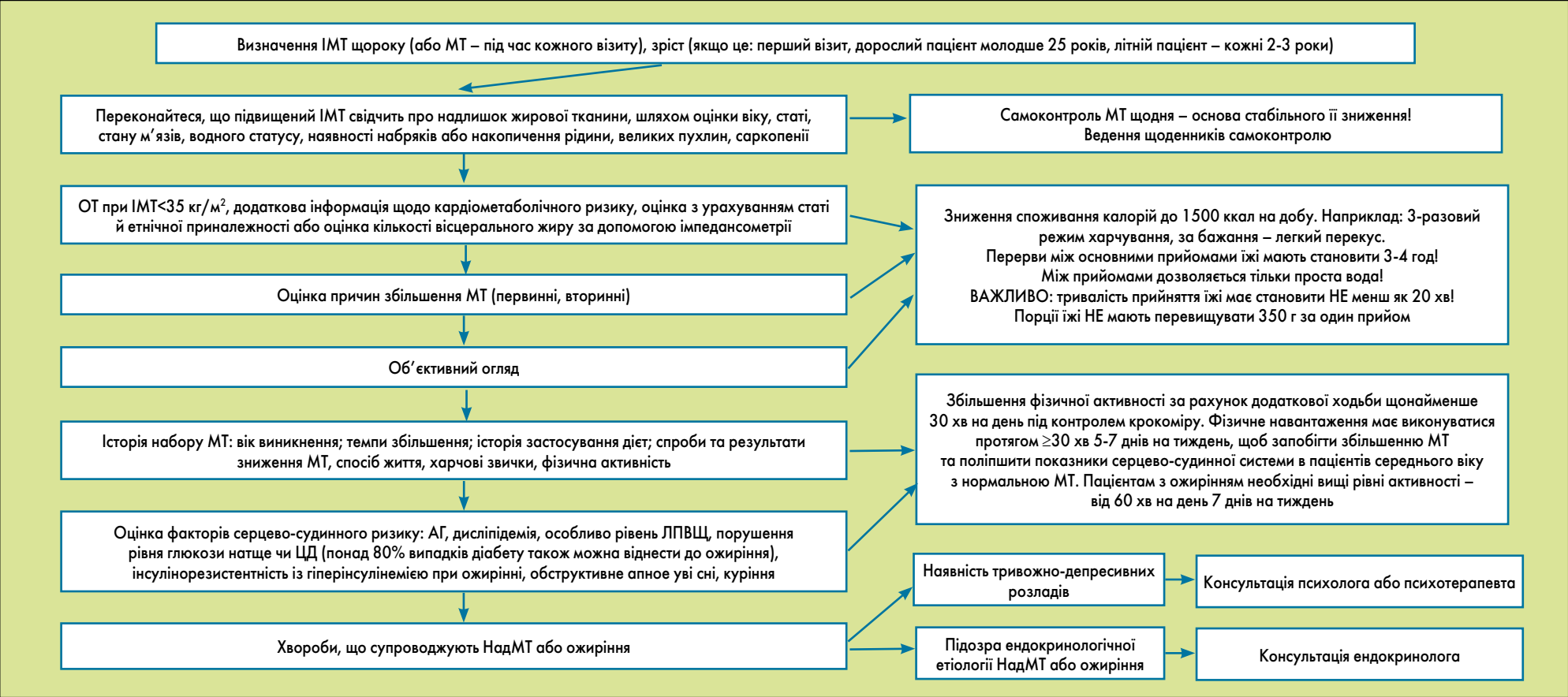


Рис. 1. Алгоритм ведення пацієнта з ожирінням

Розділ ІІ. Діагностика НадМТ або ожиріння в дорослих

Положення стандарту медичної допомоги
Діагноз «надлишкова маса тіла» або «ожиріння» у дорослих встановлюють на підставі розрахунку ІМТ. Окрім цього важливим є оцінка ризиків для здоров'я, асоційованих із НадМТ або ожирінням, яка має проводитися за допомогою обчислення ІМТ й обхвату талії (ОТ) разом із загальноклінічним обстеженням.

Обґрунтування
ІМТ та ОТ є найоб'єктивнішими показниками для встановлення діагнозу НадМТ або ожиріння в дорослих. Проте треба враховувати, що показник ІМТ у дорослих осіб із високим умістом м'язової маси може бути менш надійним свідченням наявності ожиріння. Також НадМТ або ожиріння є фактором ризику тяжкого перебігу коморбідної патології, тому є необхідним виявлення та оцінка супутніх захворювань.

Критерії якості медичної допомоги

Обов’язкові:

1. Кожному дорослому пацієнту, який звертається з приводу будь-якої патології, проводити антропометричні вимірювання: МТ (під час кожного візиту), зріст (якщо це: перший візит, дорослий пацієнт молодше 25 років, літній пацієнт – кожні 2-3 роки), з наступним обчисленням ІМТ та вимірюванням ОТ.
2. НадМТ або ожиріння в дорослих пацієнтів діагностують на основі ІМТ, який розраховують за формулою: маса (кг)/зріст (м²) відповідно до класифікації НадМТ (табл. 1).

Таблиця 1. Класифікація НадМТ або ожиріння	
Діагноз	ІМТ, кг/м²
Здорова маса тіла	18,5-24,9
НадМТ	25-29,9
Ожиріння I ступеня	30-34,9
Ожиріння II ступеня	35-39,9
Ожиріння III ступеня	≥40
Ожиріння IV ступеня	≥50
Ожиріння V ступеня	≥60

3. Оцінку ризиків для здоров’я, асоційованих із НадМТ або ожирінням, проводять за допомогою розрахунку ІМТ та ОТ (табл. 2).
4. Під час огляду пацієнта також потрібно оцінити таке:
 - усі наявні симптоми;
 - усі причини, що лежать в основі НадМТ або ожиріння;
 - харчові звички;

Таблиця 2. Первинна оцінка ризиків для здоров’я, асоційованих із НадМТ або ожирінням			
Класифікація ІМТ	Показник ОТ		
НадМТ	Низький	Високий	Дуже високий
Ожиріння I ступеня	Ризик підвищений	Ризик високий	Ризик дуже високий
Для чоловіків ОТ 102 см – дуже високий. Для жінок ОТ 88 см – дуже високий			

- наявність будь-яких коморбідностей (наприклад, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії (АГ), серцево-судинних захворювань (ССЗ), остеоартриту, дисліпідемій та апное під час сну);
 - наявність будь-яких факторів ризику, виявлених під час оцінки ліпідного профілю (бажано визначеного натще), вимірювання АТ і визначення рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c});
 - спосіб життя (харчування та фізичну активність);
 - усі психосоціальні стреси; усі чинники з боку довкілля, суспільства та сім’ї, у тому числі сімейний анамнез НадМТ або ожиріння і коморбідних станів; бажання та мотивацію людини змінювати спосіб життя; потенціал зменшення МТ щодо поліпшення здоров’я;
 - усі психологічні проблеми; усі проблеми в стані здоров’я та прийом лікарських засобів;
 - роль сім’ї та соціальних працівників у підтриманні осіб з обмеженими можливостями навчання у спробах змінити спосіб життя.
5. Провести диференційну діагностику з ендокринними захворюваннями / порушеннями, що спричиняють ожиріння чи беруть участь у його формуванні (табл. 3).

Таблиця 3. Ендокринні захворювання / порушення, що спричиняють ожиріння чи беруть участь у його формуванні			
Патологічний стан	Поширеність при ожирінні	Коли треба думати про нього	Перший діагностичний крок
Дефіцит андрогенів (у чоловіків)	Значна	Тяжке ожиріння, суб’єктивні й об’єктивні ознаки гіпогонадізму	Лютенізувальний гормон (ЛГ), фолікулостимулювальний гормон (ФСГ), тестостерон
Надлишок андрогенів (у жінок)	Значна	Центральне ожиріння, нерегулярні менструації, гірсутизм, acanthosis nigricans	ЛГ, ФСГ, естрадіол, тестостерон
Синдром Кушинга (СК)	Рідко	Центральне ожиріння, АГ, ЦД 2 типу	Пригнічувальний пероральний тест з 1 мг дексаметазону
Ендокринна дисфункція, зумовлена лікарськими засобами (літій, антидепресанти, антипсихотичні засоби, глюкокортикоїди та ін.)	Значна	Психіатричні захворювання, глюкокортикоїдна терапія	Пригнічувальний пероральний тест з 1 мг дексаметазону, щоб виключити СК (крім випадків прийому глюкокортикоїдів)
Яєчникова недостатність (передчасна чи менопаузальна)	Передчасна – рідко, фізіологічна (менопаузальна) – часто	Вторинна аменорея, вазомоторні симптоми, атрофія слизової оболонки піхви	ФСГ, ЛГ, естрадіол
Дефіцит гормону росту (ГР)	Рідко	Гіпоталамічна чи пітуїтарна хвороба, втручання на гіпоталамусі чи гіпофізі або їх променева терапія	Сироватковий інсуліноподібний фактор росту-1 (ІФР-1), тести стимуляції ГР
Гіпопітуїтаризм	Рідко	Підозра на гіпоталамічне ожиріння, втручання на ділянці гіпофіза чи його променева терапія	Вільний тироксин (вТ4), тиреотропний гормон (ТТГ), ЛГ, ФСГ (тестостерон або естрадіол); ГР, ІФР-1, пролактин; тест стимуляції адренокортикотропного гормону (АКТГ) або ГР
Гіпоталамічне ожиріння, асоційоване з генетичними синдромами	Надзвичайно рідко	Гіпогонадізм (гіпо- чи гіпергонадотропний) або варіабельна статева функція, дисморфічний синдром, затримка розумового розвитку чи росту	Лептин (резистентність до лептину) [7]; генетичне обстеження
Набуте гіпоталамічне ожиріння (ураження чи пухлина гіпоталамуса)	Рідко	Тяжка гіперфагія, імовірні множинні ендокринні аномалії	Комп’ютерна чи магнітно-резонансна томографія головного мозку
(Тяжкий) гіпотиреозидизм	Рідко	Мікседематозні ознаки, супутні автоімунні хвороби	вТ4, ТТГ

Бажані:

1. Проводити психологічний скринінг усіх пацієнтів із НадМТ або ожирінням щодо наявності порушень психічного здоров’я за допомогою стандартизованих опитувальників наявності тривоги та депресії (відповідно до чинних галузевих стандартів у сфері охорони здоров’я).
2. У разі наявності показань спрямовувати пацієнтів до спеціаліста з психічного здоров’я.
3. Задля визначення м’язової і/або жирової маси тіла пацієнтам може бути рекомендовано зважування на вагах-імпендансометрії.

Розділ III. Профілактика ожиріння в дорослих

Положення стандарту медичної допомоги

Профілактика ожиріння направлена на запобігання ускладненням та захворюванням, асоційованим із НадМТ та ожирінням у дорослих пацієнтів.

Обґрунтування

Доведено ефективність універсальних засобів профілактики ожиріння, які потрібно починати застосовувати в дитинстві та продовжувати протягом життя людини.

Критерії якості медичної допомоги

Обов’язкові:

1. Сприяти і брати участь у постійній освітній роботі щодо здорового харчування та фізичної активності дорослих і громади взагалі; заохочувати проведення освітніх заходів щодо здорового харчування.
2. Рекомендувати пацієнтам дотримуватися здорової харчової поведінки та здорового вибору в харчуванні, зокрема: уникати споживання висококалорійних, бідних на поживні

речовини харчових продуктів (наприклад, підсолоджені, енергетичні, фруктові напої, більшість страв «фаст-фуд», або продукти з додаванням столового цукру, продукти з високим вмістом жиру та трансжирів, або харчові продукти з високим вмістом солі, висококалорійні закуски); заохочувати до споживання цільних фруктів, овочів, молочних продуктів із низьким вмістом жиру, цільнозернових злаків; тривалість основного прийому їжі 20-30 хв і 10-20 хв – на перекуси.

Ожиріння в дорослих

Стандарти медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 22.

3. Рекомендувати всім пацієнтам щонайменше 150 хв енергійної фізичної активності впродовж тижня для поліпшення метаболічного здоров'я та зменшення ймовірності розвитку ожиріння. Заохочувати людей, які мали ожиріння та зменшили МТ, до фізичної активності 60-90 хв на день у більшість днів тижня для уникнення повторного збільшення маси тіла.
4. З обережністю призначати препарати, які можуть вплинути на масу тіла пацієнта, віддавати перевагу альтернативним препаратам, які не чинять впливу на МТ пацієнта. Якщо ж альтернативи немає, лікарю треба обговорити ризик із пацієнтом і контролювати збільшення МТ.

5. Рекомендовано пацієнту під час зниження МТ контролювати прогрес за допомогою періодичних зважувань, щонайменше один раз на тиждень із наступним документуванням результату задля відстеження динаміки зміни МТ.
6. Застосовувати детальніші рекомендації щодо харчування та фізичної активності через більші ризики збільшення МТ для певних категорій пацієнтів, а саме: вагітні жінки або жінки в період менопаузи, пацієнти, які відмовляються від куріння, пацієнти, які мають тривожно-депресивні розлади, пацієнти зі зміненими біоритмами (позмінна або нічна робота).

Бажані:

1. Застосовувати комплексні втручання щодо зміни поведінки, спрямовані на запобігання ожирінню. Такі програми мають бути інтегровані в програми на рівні громади, щоб охопити найширшу аудиторію.
2. Якщо людина (або члени її сім'ї чи особи, що за нею доглядають) не відчуває, що готова діяти саме зараз, поясніть, що порада та підтримання будуть доступні й будь-коли в майбутньому. Надайте контактну інформацію, щоб людина могла звернутися до вас, коли рішення буде прийнято.
3. Заохочуйте партнера/партнерку людини до підтримання будь-яких програм і контролю маси тіла.

Розділ IV. Лікування ожиріння

Положення стандарту медичної допомоги

Лікування людей із НадМТ або ожирінням має бути комплексним, персоналізованим і довгостроковим та потребує насамперед змін у харчуванні, фізичній активності та поведінкової терапії. Окрім цього, за необхідності, може застосовуватися фармакологічне та хірургічне лікування.

Обґрунтування

Доведено, що персоналізована довгострокова модифікація способу життя, яка охоплює поведінкову терапію, зміни в харчуванні та фізичній активності, має позитивний вплив щодо зменшення МТ, поліпшення якості і тривалості життя в людей з ожирінням. Тому таким пацієнтам слід рекомендувати інтенсивні, адекватні віку і традиціям, сімейно-орієнтовані модифікації способу життя, що сприяють зниженню ІМТ. Поведінкова терапія допомагає визначити готовність людини до змін і виявити потенційні перешкоди для досягнення цих змін. Доцільно використовувати фармакотерапію і/або хірургічне лікування в пацієнтів, які не досягли цільового показника зниження МТ за допомогою лише модифікації способу життя.

Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1. Поведінкова терапія.
- Впроваджуйте до поведінкових утручань у дорослих такі стратегії:
- самостійний моніторинг поведінки;
 - контроль стимулів; встановлення цілей;
 - сповільнення прийому їжі; забезпечення соціального підтримання; вирішення проблем;
 - асертивність (навичка впевненості людини в собі); перебудова мислення (модифікація думок);
 - підкріплення позитивних змін;
 - профілактика рецидивів;
 - зміни поведінки в разі повторного набору МТ.
2. Фізична активність.
- Врахувати поточний рівень фізичної активності та здатність виконувати навантаження. Заохочувати людей зменшити кількість часу, проведеного за неактивними заняттями на кшталт перегляду телевізійних програм, користування комп'ютером або відеоігор.
- Рекомендовано оптимальний вид фізичної активності, наприклад:
- активність, яку легко впровадити в щоденне життя (швидка ходьба, садівництво, велоспорт);
 - програми навантажень під керівництвом тренера;
 - інші види фізичної активності: плавання, ходьба (певна кількість кроків щодня), ходьба сходами.
 - Аеробна фізична активність (30-60 хв вправ помірної чи високої інтенсивності в більшість днів тижня).
3. Харчування.
- Пропонувати дорослим із будь-якою МТ персоналізовані рекомендації щодо харчування так, щоб вони відповідали індивідуальним цінностям, уподобанням і цілям лікування. Дієтичний підхід має бути безпечним, ефективним, адекватним щодо складу нутрієнтів, культурно прийнятним і доступним для тривалого дотримання, відповідно до Алгоритму лікувального харчування при веденні пацієнтів з ожирінням (рис. 2).
- Рекомендовано одну з таких, із врахуванням індивідуальних уподобань, дієт:
- середземноморський режим харчування для поліпшення контролю глікемії, рівнів ХС ЛПВЩ і ТГ, зменшення частоти серцево-судинних подій, зниження

- ризиків виникнення ЦД 2 типу та збільшення реверсії метаболічного синдрому з незначним впливом на МТ й ОТ;
- вегетаріанська дієта для поліпшення глікемічного контролю, ліпідних показників крові, у тому числі ХС ЛПНЩ, і зниження МТ, ризику розвитку ЦД 2 типу, захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС);
 - дієтичний режим із низьким глікемічним індексом знижує МТ, впливає на контроль глікемії, рівень ліпідів крові, у тому числі рівень ХС ЛПНЩ, АТ, ризик розвитку ЦД 2 типу й ІХС;
 - дієтичні підходи для досягнення контролю АГ, зменшення МТ й ОТ, поліпшення рівня АТ, рівнів ліпідів, у тому числі ХС ЛПНЩ, рівня С-реактивного протеїну (СРП), контролю глікемії та зниження ризику розвитку ЦД, ССЗ, ІХС та інсульту;
 - скандинавський режим харчування для зниження МТ та її відновлення, зниження рівня АТ, ліпідів крові, у тому числі ХС ЛПНЩ, апо-В, ХС не-ЛПВЩ, зменшення ризику серцево-судинної та загальної смертності;
 - часткові заміни їжі (один-два прийоми їжі на добу як частина втручання з обмеженням вмісту калорій) для зменшення МТ, ОТ, рівня АТ та поліпшення контролю глікемії.
- Періодичне чи постійне обмеження калорій забезпечує досягнення певного, але короточасного зниження МТ.
- Дуже низькокалорійна дієта може бути багатокомпонентною стратегією зі зменшення МТ, але, перш ніж її призначити, необхідно обговорити ризики та переваги цієї дієти.
4. Фармакологічне лікування.
- Розглянути доцільність медикаментозного лікування лише після застосування й оцінки результатів зміни харчування, підвищення фізичної активності та поведінкового підходу.
- Розглянути доцільність фармакотерапії в осіб, які не досягли цільового показника втрати МТ або досягли плато на тлі змін харчування, фізичної активності та поведінки. Розпочати фармакотерапію необхідно після обговорення з пацієнтом її потенційних переваг та обмежень, у тому числі механізму дії, побічних ефектів і вимог щодо моніторингу на тлі лікування, а також потенційного впливу на мотивацію людини. Фармакотерапія може застосовуватися не лише для продовження зменшення МТ, а й для підтримання досягнутої її втрати. Якщо є сумніви щодо адекватності вживання певних мікронутрієнтів, треба розглянути доцільність додаткового застосування вітамінів і мінералів, зокрема для вразливих груп населення, наприклад осіб

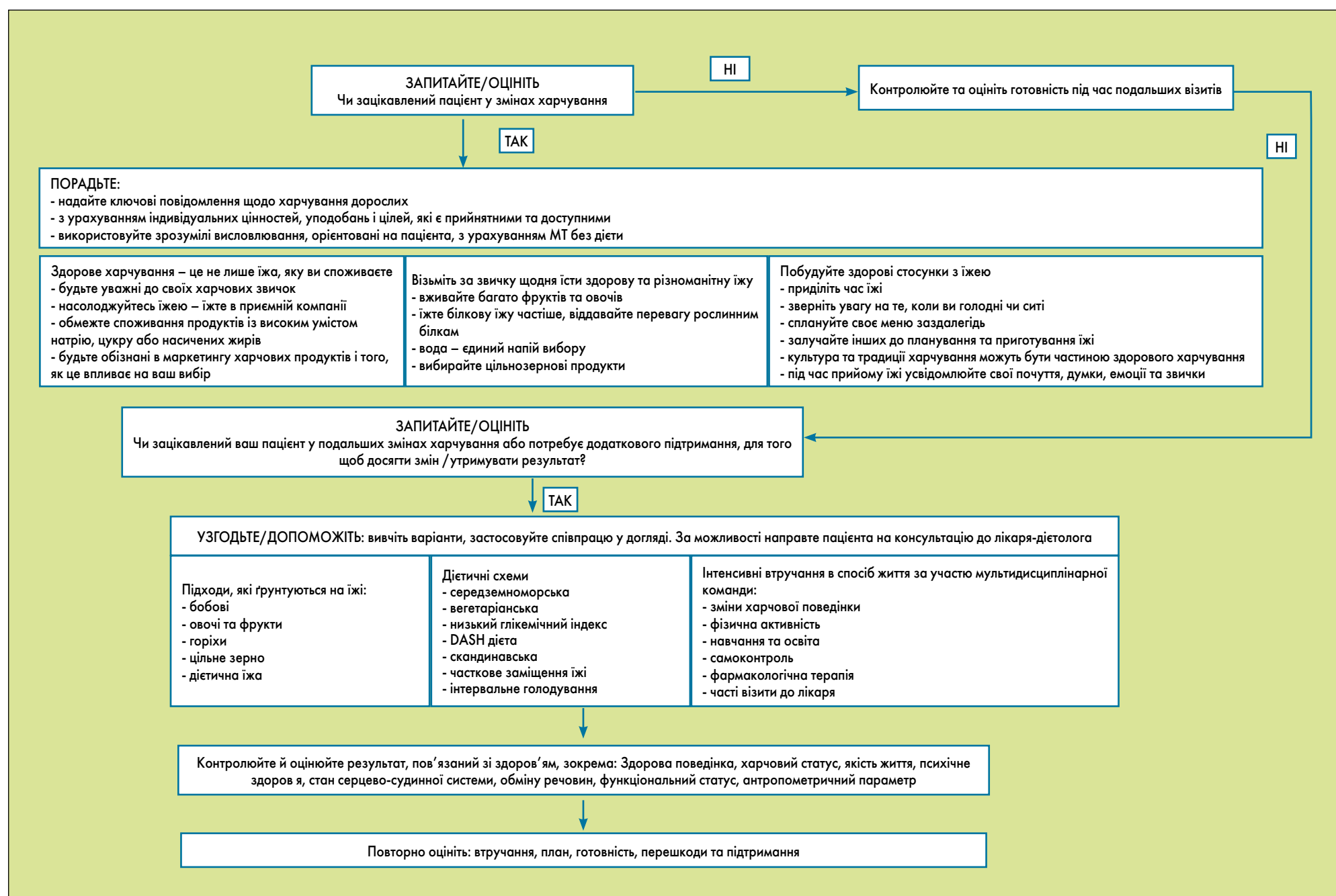


Рис. 2. Алгоритм лікувального харчування при веденні ожиріння

похилого віку, які належать до групи ризику неповноцінного харчування, і молодих людей, які потребують вітамінів і мінералів для росту та розвитку.

Моніторуйте ефект лікування і підкріплюйте його порадами щодо способу життя та прихильності під час регулярних контрольних оглядів. Фармакотерапію для втрати МТ можна використовувати в осіб з ІМТ ≥ 30 кг/м² або ІМТ ≥ 27 кг/м² та ускладненнями, пов'язаними з надлишком жиру в організмі. Фармакотерапія має поєднуватися з лікувальною дієтотерапією, фізичною активністю та психологічними методами. Для фармакотерапії ожиріння використовують препарати ліраглутид та орлістат.

Для осіб, які мають НадМТ або ожиріння та потребують фармакотерапії через інші патологічні стани, рекомендовано обирати лікарські засоби, що не асоціюються з набором МТ.

5. Усі методи зміни способу життя мають оцінюватися під час візиту пацієнта до лікаря. Спочатку 1 раз на місяць для визначення динаміки змін МТ, ІМТ та ОТ впродовж декількох місяців до повного розуміння з боку пацієнта. За відсутності змін потрібно переглянути причини недосагнення цільових показників. Темп бажаного схуднення становить 400-900 г/тиж, або 3-4 кг/місяць. Цільові показники: ІМТ – 25 кг/м²,

ОТ для чоловіків – 94 см, для жінок – 80 см. Усі зміни мають бути закріплені повторною інформованою згодою.

6. Хірургічне лікування.

Баріатрична хірургія може бути показана пацієнтам, які мають ожиріння та коморбідну патологію, що загрожує їхньому здоров'ю. Проводити баріатричну хірургію лише за таких умов:

- ожиріння III ступеня (ІМТ ≥ 40 кг/м²);
- ожиріння II ступеня (ІМТ 35-39,9 кг/м²) з тяжкими супутніми захворюваннями і метаболічними порушеннями (наприклад, АГ та ЦД 2 типу) за низької ефективності терапевтичних програм;
- хворі з ожирінням II ступеня без супутніх захворювань і метаболічних порушень;
- хворі з ожирінням I ступеня (ІМТ 30-34,9 кг/м²) із супутніми захворюваннями та метаболічними порушеннями.

Формуючи показання до баріатричної операції враховують не лише наявність і ступінь вираженості соматичних супутніх захворювань і метаболічних порушень, а й психічні розлади (депресія, розлади харчової поведінки, пограничні розлади особистості тощо), пов'язані з ожирінням.

Бажані:

1. Для корегування проблем психічного здоров'я, пов'язаних з ожирінням, необхідна спільна робота медичних психологів, психотерапевтів і лікарів інших спеціальностей.
2. Заохочувати пацієнтів підвищувати рівень фізичної активності, навіть якщо в результаті МТ не знижуються, оскільки це має низку інших переваг для здоров'я (наприклад, зниження ризику розвитку ЦД 2 типу та ССЗ), та дотримуватися рекомендованих рівнів активності для підтримання здорової МТ, застосовуючи спланований підхід та узгоджені цілі.
3. Пацієнти з ожирінням мають отримувати індивідуальну лікувальну дієтотерапію, яку призначає дієтолог (за можливості) для поліпшення показників МТ та ІМТ, ОТ, контролю глікемії, рівнів ліпідів і АТ.
4. Надавати інформацію щодо програм підтримання пацієнтів.
5. Пропонувати підтримання в збереженні досягнутої втрати МТ людям, яким медикаментозне лікування було відмінене. Якщо вони не досягли цільового показника МТ, їхня впевненість у собі та віра у власну здатність змінитися можуть бути низькими.
6. Фармакотерапію можна використовувати для тривалого зниження МТ, якого досягають завдяки здоровому способу життя, та для запобігання її збільшенню.

Текст адаптовано й уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повну версію дивіться: <https://www.dec.gov.ua/mtd/ozhyrinnya-u-doroslyh/>

Війна, яка виснажила нас усіх. Як відновити жагу до життя?

Актуальність проблеми стресу в нашій країні важко переоцінити. Пандемія, повномасштабна війна, економічна нестабільність і невпевненість у майбутньому вже не один рік поспіль впливають на психоемоційне здоров'я українців. Війна, безумовно, виснажила всіх, особливо медичних працівників. Саме на лікарів ліг величезний тягар психологічного навантаження, у тому числі з боку пацієнтів. Сьогодні медикам потрібно не лише розуміти спектр усіх можливих психічних порушень, з якими можуть звертатися пацієнти під час і після війни, але й знати, як допомогти собі, щоб не «згоріти» на роботі і не впасти в депресію. Саме ця проблема стала темою доповідей, що прозвучали в рамках циклу науково-практичних вебінарів «Ментальне здоров'я».

Ключові слова: стрес, синдром вигорання, тривога, генералізований тривожний розлад, війна, депресія, постстресовий травматичний розлад, психічна бойова травма, травматичне ураження головного мозку, Gradus Research, когнітивні розлади, соматизована депресія, гіпкіло білоба.



Професор кафедри терапії Української військово-медичної академії, кандидат медичних наук Мар'яна Миколаївна Селюк у своїй доповіді зосередила увагу на питанні стресу та синдрому вигорання медичних працівників у сучасних умовах.

— Як відомо, стрес — це неспецифічна захисна реакція організму у відповідь на несприятливі зміни довколишнього світу. Якщо гострий стрес активізує захисні сили організму, хронічний вплив стресу призводить до формування замкненого кола, основними складовими якого є погіршення психоемоційного стану, поглиблення невротизації особистості, ускладнення соціальної адаптації та розвиток депресії. На тлі впливу цих чинників спостерігають зниження когнітивних функцій і погіршення якості життя.

Людина в умовах стресу стає більш драгтливою та неадекватно реагує навіть на незначні труднощі. Активність людини знижується, вона втрачає контроль над ситуацією та неспроможна впоратися з декількома проблемами одночасно. Хронічний вплив стресу часто супроводжується соматизацією симптомів, що може проявлятися у вигляді тахікардії, пітливості, лихоманки і навіть шкірного висипу.

Компанія Gradus Research (здійснює маркетингові та соціологічні опитування) провела дослідження, метою якого стала оцінка емоцій, що переважають у настрої населення, ще до початку повномасштабного вторгнення. Оцінку проводили за допомогою самозаповнення анкети в мобільному додатку. У результаті було встановлено, що в 2021 р. головними настроями в суспільстві (понад 40% населення України) були напруженість, втома та надія.

У рамках дослідження Gradus також визначали рівень суб'єктивного стресу серед населення. Для оцінки використовували Шкалу сприйманого стресу (Perceived Stress Scale-10; PSS-10) — опитувальник із 10 питань, завдання якого — визначити, наскільки стресом люди вважають своє життя останнім часом. Сумарна оцінка у квітні 2021 р. відповідала високому і дуже високому рівням стресу, з найвищими рівнями серед жінок (85%) та молоді (86%). 31% опитаних повідомляли про майже щоденну емоційну виснаженість і перевтому, а 38% відчували подібні стани декілька разів на тиждень. Дефіцит сну, який спостерігали в кожного 4-го українця, також негативно впливав на адаптаційні можливості

організму в умовах стресу. Такі високі рівні стресу не могли не позначитися на ефективності праці й особистому житті, про зниження працездатності та якості життя повідомили майже 90% українців.

Сьогодні стрес впливає абсолютно на всі категорії та верстви населення — починаючи з військовослужбовців і тих, хто пережив окупацію, і закінчуючи мирним населенням, що проживає у відносно безпечних регіонах України і навіть за кордоном. Стадія тривоги та супротиву, в якій ми перебували на початку війни, поступово змінилася стадією виснаження, яка загрожує розвитком синдрому вигорання.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) (2001) «синдром вигорання (burnout syndrome) — це фізичне, емоційне або мотиваційне виснаження, що характеризується порушенням продуктивності в роботі та втому, безсонням, підвищеною схильністю до соматичних захворювань, а також уживанням алкоголю або інших психоактивних речовин із метою одержати тимчасове полегшення, що має тенденцію до розвитку фізіологічної залежності (у багатьох випадках) та суїцидальної поведінки».

ВООЗ описує 3 головних симптоми емоційного вигорання:

1. Відчуття виснаження, що призводить до порушення сну, зниження імунітету та проблем із концентрацією уваги.
2. Інтелектуальне та емоційне дистанціювання від роботи, що супроводжується розвитком байдужості і цинізму стосовно робочих ситуацій, відірваністю від колективу, відсутністю мотивації та негативним сприйняттям реальності.
3. Зниження професійної ефективності, що проявляється в неспроможності впоратися з робочими обов'язками, унаслідок чого з'являються сумніви у власних здібностях і компетентності.

Наразі є кілька теорій механізму розвитку емоційного вигорання. Найпоширеніша з них — трифакторна, запропонована у 1986 р. К. Маслач і С. Джексон (S.E. Jackson), яка розглядає вигорання як тривимірний конструкт, що охоплює емоційне виснаження, деперсоналізацію та редукцію особистих досягнень.

Емоційне виснаження проявляється психічною втому, емоційним спустошенням, симптомами депресії. Спочатку спостерігають емоційне перенасичення, що супроводжується емоційними зривами,

агресивними реакціями, спалахами гніву. Потім розвивається емоційне виснаження, втрачається інтерес до реальної дійсності.

Деперсоналізація полягає у знеціненні міжособистісних стосунків (дегуманізації), негативізму, цинічному ставленні до почуттів і переживань інших людей. Починають проявлятися негативні установки, зростає знеособленість і формальність контактів, виникають спалахи роздратування, що провокує конфліктні ситуації. Для всіх характеристик деперсоналізації важлива втрата емоційного компонента психічних процесів (втрата почуттів до близьких людей, зниження емпатії).

Редукція особистісних досягнень характеризується зниженням професійної ефективності працівника, що може проявлятися в негативізмі щодо службових можливостей, в обмеженні обов'язків стосовно соціального оточення, у зниженні відчуття значущості своєї діяльності. Цей фактор характеризується яскраво вираженим почуттям власної неспроможності і некомпетентності. Спектр симптомів, що розвиваються у разі синдрому вигорання, наведено в таблиці 1.

Виникнення синдрому вигорання пов'язують із низкою зовнішніх і внутрішніх чинників ризику.

Зовнішні чинники:

- загальна негативна установка на життєві перспективи;
- надмірне робоче навантаження;
- низька оплата праці;
- відсутність чи брак соціальної підтримки;
- високий рівень невизначеності в оцінці виконуваної роботи;
- неможливість брати участь у прийнятті рішень;
- необхідність проявляти емоції, які не відповідають внутрішньому стану;
- відповідальність за життя та здоров'я інших людей;
- відсутність вихідних та інтересів поза роботою.
- наявність конфліктів по вертикалі та горизонталі.

Внутрішні чинники:

- відсутність навичок комунікації та здатності виходити з важких ситуацій спілкування з людьми, невміння регулювати власні емоції;
- тип темпераменту (холерик, сангвінік, флегматик, меланхолік);
- індивідуальні життєві чинники (тяжкі хвороби близьких, матеріальні труднощі, невлаштованість, погані подружні взаємини, відсутність нормальних житлових умов, нестача уваги від оточуючих і незадоволеність своєю самореалізацією в різних життєвих і професійних ситуаціях).

Описані чинники ризику професійного вигорання найпоширеніші серед викладачів, представників керівних посад, менеджерів із продажу, соціальних і, звичайно ж, медичних працівників. Медична сфера є однією з професій, в якій синдром емоційного вигорання трапляється майже в 70% фахівців (Колоскова О.К. та співавт., 2012). Це пов'язано як зі співпереживанням емоційним станом пацієнта (емпатією), так і з такими зовнішніми чинниками, як:

- напружені відносини в колективі та з керівництвом;
- недостатнє матеріальне заохочення;
- надмірна завантаженість;
- погані умови роботи;
- неможливість особистого розвитку.

За сучасних умов вимоги до фізичних, психічних і психологічних ресурсів медиків лише зростають, що ще більше підвищує ризик вигорання. Незважаючи на збільшену кількість стресогенних чинників, роботу в умовах повітряних тривог, позмінно, неможливість повноцінно спілкуватися з рідними та близькими, медичним працівникам необхідно дотримуватися всіх протоколів лікування та реанімаційних заходів, екстрено приймати клінічно важливі рішення, дотримуватися принципів медичної етики та деонтології та при цьому неухильно дотримуватися правил безпеки під час роботи в умовах військового стану.

Виділяють три стадії емоційного вигорання: напруження, резистенція та виснаження.

Стадія напруження характеризується приглушенням емоцій, згладжуванням гостроти почуттів і свіжості переживань. У людини зникають позитивні емоції, виникає деяка відстороненість у відносинах із членами сім'ї, розвивається тривожність і незадоволеність. Саме на цій стадії після роботи хочеться відсторонитися від своїх близьких, сказати: «Не лізьте до мене, залиште мене в спокої!»

На стадії резистенції зростає рівень агресивності, виникають непорозуміння з колегами та пацієнтами. Ворожість починає поступово проявлятися навіть у присутності пацієнтів. Людина стає перенапруженою, а її емоційні та фізичні сили вичерпуються. У результаті формується особистісна відстороненість і поступово зникає інтерес до роботи. На цій стадії з'являються психосоматичні симптоми, наприклад головний біль чи підвищення артеріального тиску. На тлі виснаження знижується стійкість організму до інфекцій та збільшується частота захворювань дихальних шляхів.

На третій стадії, стадії виснаження, людина стає небезпечно байдужою до всього, навіть до власного життя. За звичкою така людина може продовжувати зберігати зовнішню респектабельність і деякий апломб, але погляд у неї байдужий, бо немає ні до чого інтересу і в душі поселяється холод.

Ю.Ю. Драна та співавт. провели дослідження для встановлення динаміки емоційного вигорання медичних працівників до та під час військового стану,

Симптоми	Маніфестація
Психіфізичні	• Відчуття постійної втоми. • Відчуття емоційного та фізичного виснаження. • Зниження сприйнятливості та реактивності. • Загальна слабкість, зниження активності та енергії. • Часті головні болі (без очевидних причин). • Сонливий стан. • Зниження зору, слуху, нюху та дотику
Соціально-психологічні	• Байдужість, нудьга, пасивність і депресія. • Підвищена драгтливність. • Часті нервові зриви. • Постійне переживання негативних емоцій. • Почуття занепокоєння та підвищеної тривожності. • Відчуття страху. • Загальна негативна установка на життєві перспективи
Поведінкові	• Відчуття, що робота стає все важчою. • Почуття марності, байдужість до результатів. • Відстороненість від співробітників, самотність

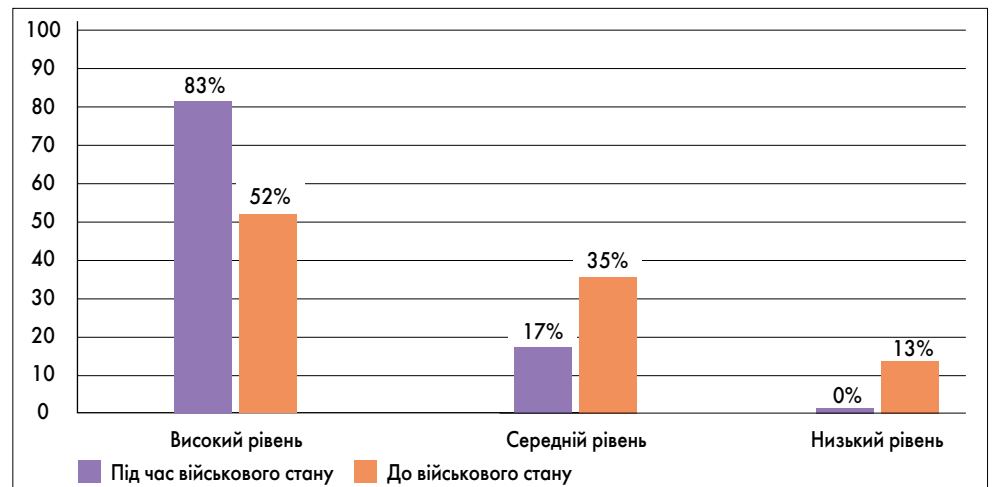


Рис. Показники рівнів емоційного виснаження медичних працівників до та під час військового стану (Драна Ю.Ю., 2022)

результати якого відображені на рисунку (Драна Ю.Ю., 2022).

Показники, отримані за Шкалою емоційного виснаження (ШЕВ), медичних працівників до та під час військових дій демонструють переважання високих (83%) результатів досліджуваних і відсутність низьких у військовий час. У мирний час високі показники за ШЕВ зафіксовано в 52% опитантів, при цьому присутній середній та низькі показники за цією шкалою.

Тривалий вплив стресу або надмірний стрес, навіть протягом відносно короткого періоду часу, має багато шкідливих наслідків для емоційного та психічного благополуччя працівників на передовій.

До шкідливих наслідків тривалого стресу можна віднести:

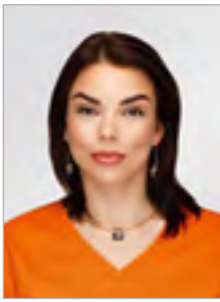
- зниження якості надання медичної допомоги (більша ймовірність нещасних випадків і помилок, здатність приймати рішення може бути порушена);
- появу депресії і тривожних розладів;
- підвищений ризик розвитку посттравматичного стресового розладу (ПТСР);
- розвиток депресивних або тривожних розладів;
- уживання психоактивних речовин;
- професійне вигорання;
- невідповідність своєї роботи з почуттям низького особистого досягнення чи професійної ефективності;
- підвищений ризик суїциду.

За сучасних умов просто неможливо знизити рівень стресових чинників, але кожен може спробувати змінити спосіб свого життя, щоб уникнути хвороби. **Для того щоб мінімізувати вплив стресу та зменшити ризик розвитку емоційного вигорання під час війни, Міністерство освіти та науки України сформувало список таких порад:**

- зробіть перерву;
- піклуйтеся про себе;
- плануйте день;
- хваліть себе;
- чергуйте складні завдання з приємними справами;
- кажіть про себе лише позитивне;
- частіше займайтеся улюбленою справою;
- будьте фізично активними;
- будьте уважні;
- зверніться до фахівця.

Своєю чергою, ВООЗ для профілактики вигорання рекомендує частіше фокусуватися на своїх досягненнях. Для цього потрібно обрати час доби, коли ви можете мати 10-15 хв виключно для себе. Поставте будильник на цей час і подумайте про три речі, яких ви досягли протягом дня. Напишіть ці три досягнення на аркуші паперу і намагайтеся продовжувати святкувати три досягнення щодня.

Якщо немедикаментозні засоби не допомагають, варто розглянути можливість фармакотерапії. Наприклад, препарат **Вітанго**, лікарський засіб від німецького виробника Др. Вільмар Швабе (Dr. Willmar Schwabe). **Вітанго** виявляє свої адаптогенні властивості, модулюючи гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, яка грає першорядну роль в організації реакції організму на стрес. Препарат має подвійний механізм дії: по-перше, нормалізує рівень і активність нейротрансмітерів у центральній нервовій системі (знижує рівень норадреналіну, дофаміну, підвищує серотонін, нормалізує рівень кортизолу); по-друге, покращує вироблення клітинної енергії за рахунок підвищення рівня аденозинтрифосфату. Застосування **Вітанго** значуще полегшує симптоми, пов'язані зі стресом уже в перші дні лікування (зменшує фізичну та розумову втому, виснаження, дратівливість, покращує настрій та здатність засереджуватися), збільшує індивідуальну стресостійкість, поліпшує розумову діяльність, запобігає синдрому вигорання (Anghelescu IG. et al., 2018; Edwards D. et al., 2012).



Доповідь лікаря-невропатолога, старшого викладача кафедри військової загальної практики – сімейної медицини Української військово-медичної академії, підполковника медичної служби Ольги Вікторівни Селюк стосу-

валася тривожних розладів у сьогоденній практиці лікаря.

— Сучасні бойові дії характеризуватимуться ні з чим не порівняними втратами людей. Нині прийнято вважати, що в умовах сучасної війни питома вага психоневрологічного профілю захворювань становитиме приблизно 10% загального числа хворих. Бойові психічні травми в 3-4 рази збільшують психічну захворюваність в армії і на 10-50% послаблюють боєздатність військовослужбовців збройних сил. Середньодобові санітарні втрати внаслідок гострих реактивних станів можуть становити не менш ніж 0,1-0,2% від чисельності військ, до яких застосовують або можуть бути застосовані засоби масового ураження. Крім того, бойові стресові розлади спостерігають у 20-30% потерпілих хірургічного і терапевтичного профілів.

Бойова психічна травма являє собою патологічний стан центральної нервової системи (ЦНС), який формується в результаті бойового стресу, що перевищує адаптаційний потенціал конкретної особистості, утворюючи основу бойової психічної патології.

Що більша тривалість перебування в бойовій обстановці, то сильніше закріплюються в пам'яті нові поведінкові навички і стереотипи, які мають першочергове значення для виживання і виконання поставлених задач. Ці пристосувальні трансформації за межами життєво небезпечної ситуації є негативними, дезадаптуючими і утворюють осову симптоматику бойових стресових розладів.

Найбільш стійкими, спеціалізованими є пристосувальні прояви, а саме:

- сприйняття навколишнього середовища як ворожого;
- гіперактивізація уваги, тривожна настороженість, автоматизація навичок;
- готовність до імпульсивного захисного реагування на загрозувальний стимул у вигляді переховування, втечі або агресії і фізичного знищення джерела загрози;
- звуження емоційного діапазону, прагнення до «втечі» від реальності й оцінки низки моральних проблем;
- ефективна міжособистісна взаємодія в мікрогрупі, що передбачає можливість колективної індукції;
- здатність до миттєвої повної мобілізації сил із подальшою швидкою релаксацією.

Варто зауважити, що це нормальна реакція здорового організму людини на ненормальні обставини навколишнього середовища. Утім бойова психічна травма може призвести до розладів психіки різного ступеня тяжкості.

У рамках анатомо-фізіологічного підходу психічна травма є вогнищем патологічної регуляції адаптивної активності, яка формується в ЦНС. Головна функція цього мозкового механізму — самопорятуюнок шляхом втечі від страху і жаху війни в хворобу, у нездатність продовжувати участь у бойових діях.

Військовослужбовець може занурюватися в рятівну хворобу на різний час і різну «глибину» На глибині невротичного рівня розладів військовослужбовець може страждати на астеничні, депресивні, інші синдроми, які проявляються гостро і супроводжуються помітним зниженням критичної оцінки того, що відбувається, і можливостей цілеспрямованої діяльності.

У результаті впливу численних чинників у військовослужбовців під час бойових дій виникають різноманітні психічні розлади, найчастішими з яких є відчуття неспокою (56%), притищення свідомості (38%), безсоння (34%),

страх і підвищено агресивна поведінка. Ще однією актуальною патологією серед учасників бойових дій, безумовно, залишається ПТСР.

ПТСР характеризується епізодами повторюваного переживання травми у вигляді нав'язливих ремінісценцій, сновидінь чи кошмарів, які виникають на тлі хронічного відчуття «заціпеніння» та притуплення емоцій, відчуження та ангедонії. Хворі уникають ситуацій, які можуть нагадати їм про пережите. Коли будь-що раптово нагадає про травму, імовірно неочікувані, часто незрозумілі для оточуючих спалахи гніву або страху.

Як правило, у разі ПТСР спостерігають стан підвищеної вегетативної збудливості з тенденцією до зростання рівня загальної бадьорості. Хворі активні, особливо в суспільному житті; вони намагаються бути корисними іншим, витрачають менше часу на сон і відпочинок, перебувають у безперервному русі.

Скарги, які дають підстави запідозрити у пацієнта ПТСР, охоплюють порушення сну, флешбеки, тривожність, дратівливість, перепади настрою, втому, знижений настрій та притищення. Крім того, страждали часто повідомляють про загострене відчуття несправедливості, байдужість із боку суспільства і влади.

ПТСР часто розвивається на тлі травматичного ушкодження головного мозку. Проявами, спільними для цих порушень, є безсоння, дратівливість, тривога, депресія і когнітивні порушення. Останні розвиваються внаслідок ушкодження глибинних відділів білої речовини головного мозку і базальних гангліїв, що призводить до порушення зв'язків між лобними частками головного мозку і підкірковими структурами (феномен роз'єднання).

Когнітивні розлади характеризуються порушенням однієї або декількох когнітивних функцій (пам'яті, праксису, гнозису, мови,

регуляції довільної діяльності) унаслідок якого-небудь захворювання. Когнітивні розлади можуть бути легкими (збереження можливості жити самостійно), помірними (необхідний деякий ступінь догляду) і з розвитком судинної або змішаної деменції (хворий повністю безпорадний у побуті).

Виділяють такі чинники ризику розвитку порушень когнітивних функцій:

- вік, зі зростанням якого асоційоване зменшення маси мозку, числа синапсів, зміна активності дофамінергічної, норадренергічної, ацетилхолінергічної та інших нейротрансмітерних систем і зменшення нейрональної пластичності;
- генетична спадковість;
- захворювання серцево-судинної системи, зокрема артеріальна гіпертензія;
- ендокринні порушення (цукровий діабет);
- гіперліпідемія;
- абдомінальне ожиріння;
- депресивні розлади;
- дефіцит вітамінів групи В та фолієвої кислоти;
- низька інтелектуальна та фізична активність;
- бойова психічна травма;
- черепно-мозкові травми та їх наслідки;
- гострі порушення мозкового кровообігу та їх наслідки;
- хронічні судинні та дегенеративні церебральні розлади.

Існують прості та швидкі інструменти скринінгу когнітивних порушень, які можуть використовувати лікарі будь-яких спеціальностей та рівнів надання медичної допомоги, зокрема шкала Mini-Mental State Examination (MMSE).

Тривога — це один емоційний стан, що переважає серед емоцій населення в умовах війни. Цей неприємний стан характеризується очікуванням несприятливого розвитку подій, наявністю поганих передчуттів, страху, напруги і хвилювання.

Тривога — одна з найважливіших сигнальних систем організму людини, метою якої є

Продовження на стор. 28.

ЛАЗЕЯ

твій захист

від руйнівної

сили тривоги!

- ✓ рослинний анкіолітик (Silexan® WS® 1265)¹
- ✓ лікарський німецький препарат для лікування легких і помірних форм тривожних розладів¹
- ✓ ефективність співставна з пароксетином², лоразепамом³, діазепамом⁴, прегабаліном⁴
- ✓ високий профіль безпеки²⁻⁴
- ✓ без формування залежності та без звикання²⁻⁴
- ✓ без надмірної седатії вдень²⁻⁴
- ✓ 1 капсула на добу¹

БЕЗ РЕЦЕПТА

Література: 1. Інструкція для медичного застосування препарату Лазея РП. UA/18973/01/01 від 01.10.2021 до 01.10.2026 р. 2. Kasper S. et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder – a randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. Int J Neuropsychopharmacol 2014; 17:859-869. 3. Woelk H., Schlafke S. A multi-center, double-blind, randomized study of the lavender oil preparation Silexan in comparison to lorazepam for generalized anxiety disorder. Phytomedicine 2010;17:94-104. 4. Schwalm AM, Nothner M, Wilmes T, Klugbauer N, Leuner K, et al. (2013) Lavender Oil-Potent Anxiolytic Properties via Modulating Voltage Dependent Calcium Channels. PLoS ONE 8(4): e59998. doi:10.1371/journal.pone.0059998

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Лазея, 1 капсула містить 80 мг олії лаванди Silexan® (Lavandula angustifolia) WS® 1265, по 1, 2 або 4 білети в упаковці. РП. UA/18973/01/01 термін дії з 01.10.2021 по 01.10.2026 р. Є протипоказання та побічні дії. Інформація подано скорочено. Перед застосуванням уважно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Якщо Ви хочете повідомити про виникнення побічної реакції і/або маєте запитання стосовно медичної інформації і/або скарги на якість лікарського засобу, будь ласка, надсилайте листа на електронну адресу: pharmacovigilance-ua@alpenpharma.com. Ексклюзивний дистрибутор в Україні ПРАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30-А, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075, тел.: (044) 401-81-03.

Виробник:
Др. Вільмар Швабе ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина

Ексклюзивний представник в Україні:
«Альпен Фарма АГ» (Alpen Pharma AG), Берн, Швейцарія

Війна, яка виснажила нас усіх. Як відновити жагу до життя?

Продовження. Початок на стор. 26.

мобілізація ресурсів організму й адаптація до функціонування в екстремальних умовах. Проте хронічна тривога втрачає своє позитивне сигнальне значення та порушує нормальне функціонування організму («патологічна» тривога). На відміну від фізіологічної патологічна тривога зумовлює виснаження, а не посилення адаптаційних можливостей організму.

Сьогодні тривожні розлади розглядають як незалежний чинник ризику розвитку, несприятливого перебігу і наслідків серцево-судинних захворювань, а також смертності. Також тривале персистування тривожної симптоматики істотно підвищує ризик суїциду.

Крайнім проявом тривожності можна вважати розвиток *генералізованого тривожного розладу (ГТР)*, який характеризується надмірним і неадекватним занепокоєнням, яке є стійким, тобто триває впродовж кількох місяців, і не обмежується певними обставинами. Пацієнти з ГТР мають симптоми фізичної тривоги та ключові психологічні симптоми, у тому числі неспокій, труднощі зосередження, дратівливість, м'язове напруження та порушення сну. Люди з ГТР мають такі самі занепокоєння щодо здоров'я, сім'ї, стосунків, роботи та фінансів, як і нетривожні групи людей, але перші більш занепокоєні незначними питаннями. Багато хто з пацієнтів скаржиться на поганий сон і труднощі з розслабленням, але часто спостерігають і повторювані головні та різноманітні соматичні болі.

Менеджмент ГТР, безумовно, потребує застосування медикаментозних методів лікування. Одним із препаратів із високим профілем безпеки та ефективністю у лікуванні пацієнтів із ГТР, зіставною з лоразепамом, діазепамом, пароксетином та прегабаліном, є лікарський засіб **Лазея** (Silexan® високостандартизована форма олії лаванди (*Lavandula angustifolia*) WS® 1265) від німецької компанії Schwabe.

Препарат має потужну доказову базу: під час дослідження Н. Woelk та співавт. (2010) продемонстрував ефективність із першого тижня застосування, за даними шкали Гамільтона, а відсоток відповіді на лікування та тривалість ремісії були навіть вищими в порівнянні з групою лоразепаму. У рамках дослідження S. Kasper та співавт. (2014) було доведено, що ефективність засобу **Лазея** була зіставною з такою в селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну. За даними дослідження (Schwald et al., 2013) **Лазея** продемонструвала зіставну ансіолітичну дію з діазепамом та прегабаліном. Консенсус Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) і Канадського товариства з лікування депресії та тривоги (CANMAT) зазначив стандартизовану форму олії лаванди як ефективний засіб у лікуванні генералізованих тривожних розладів, з найвищим рівнем доказовості А.

Серед переваг препарату **Лазея** при тривалому застосуванні в лікуванні легких та помірножких форм тривожних розладів (з такими симптомами, як нерве напруження, роздратованість і занепокоєння) треба відзначити наступне: відсутність звикання, залежності та синдрому відміни, низький ризик міжлікарської взаємодії, відсутність надмірної седативності вдень, відсутність впливу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, високий рівень комплаєнсу (прийом 1 раз на добу).

ім. О.О. Богомольця (м. Київ), академіка АН вищої освіти України, доктора медичних наук **Олега Созонтовича Чабана**, який розповів, як навчитися володіти емоціями в умовах війни.

— За прогнозами ВООЗ, майже 25% (10 млн) українців матимуть психічні розлади. Утім це спірне твердження, адже психічне здоров'я не тотожне відсутності психічних розладів.

За даними ВООЗ, психічне здоров'я — це: «суб'єктивне благоденство — стан добробуту, в якому людина втілює власні здібності, сприйняту самоефективність, автономію, компетенцію, залежність між поколіннями та самореалізацію інтелектуального та емоційного потенціалу тощо».

Крім того, ВООЗ стверджує, що добробут особистості охоплює реалізацією її здібностей завдяки подоланню нормальних життєвих напружень, можливостям протистояти звичайним життєвим стресам, продуктивно працювати і робити внесок у свою громаду (WHO, 2001).

Прогнози Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України звучать реалістичніше. Так, згідно з розрахунками МОЗ, у повсякденний час із психологічними проблемами стикнуться понад 15,7 млн українців, 3,5 млн осіб потребуватимуть терапії та супроводу медичних фахівців — лікарів-психіатрів, а приблизно 800 тис українців — медикаментозного супроводу (Машкевич О., 2022).

Ці дані наголошують на необхідності освоєння лікарями первинної ланки, які будуть першими комунікувати з такими пацієнтами, малоінвазивних форм психотерапії, скринінгової діагностики та підходів до терапії психічних порушень.

При цьому в структурі психіатричної патології на перший план виходитимуть саме індуковані стресом розлади, які часто проявляються соматизованими проявами. Так, *незвичними проявами хронічного стресу можуть бути:*

- постійні переїдання;
- передчасна сивина і/або раннє облисіння;
- підвищена чутливість до болю, саме тому скринінгові інструменти діагностики тривожних розладів і депресії потрібно обов'язково використовувати в пацієнтів із погано контрольованим болем;
- загострення нюху та печіння в очах;
- низька фертильність (обидві статі);
- напади жару, навіть у прохолодну погоду;
- часті сечовипускання, здуття живота;
- проблеми зі шкірою, лейкоконіхія (білі плями та смужки на нігтях);
- часті соматичні хвороби, у тому числі й інфекційні;
- зміна місця роботи, синдром професійного вигорання;
- алкоголізація або зловживання психоактивних речовин (ПАР);
- втрата задоволення від життя, «синдром дня бабака».

Стрес — це не просто переживання. 95% наших емоцій мають тілесну проекцію і тілесну пам'ять, наприклад повторні напади болю в животі у стресових ситуаціях. Прояви стрес-індукованих психічних порушень в умовах війни та повоєнні часи істотно відрізняються від таких у мирний час. Щодо депресивних розладів, то для них характерне зростання кількості коморбідних соматичних патологій, переважно серцево-судинних.

У повоєнний час очікується ріст депресивного розладу в рамках динаміки

посттравматичних розладів і, частково, унаслідок хронізації нелікованого ПТСР. Феномен «відтермінованої медицини», тобто відкладення терапії хронічних захворювань до спокійніших часів, з'явився в Україні ще у 2020 р. через пандемію COVID-19, а з початком війни цей процес лише набирає обертів. Ще до війни, за прогнозами ВООЗ, депресія мала вийти на перше місце серед причин тимчасової втрати працездатності через капілярне ураження мозку (постковідна депресія). Зараз свій відсоток у показник розвитку депресії внесе значна частка осіб із нелікованим пролонгованим ПТСР.

Треба також зазначити, що клінічними проявами депресивного розладу значно частіше виступає інша афективна патологія (тривога, фобії, обсесії та ін.), високо ймовірний ріст кількості больових варіантів соматизованої (ларвованої) депресії та порушень сну.

Про все це необхідно пам'ятати і діагностувати такі стани, використовуючи прості сучасні інструменти скринінгу, зокрема Госпітальну шкалу тривоги та депресії (HADS), Шкалу оцінки впливу стресу Голмса та Рея, Шкалу оцінки якості життя О.С. Чабана (Chaban Quality of Life Scale (CQLS)). Пройти онлайн скринінг депресії, тривоги та стресових розладів, у тому числі і ПТСР, можна на сайті <http://surl.li/btprh>. Як вже згадувалося вище, приблизно 800 тис українців потребуватимуть медикаментозного супроводу з приводу психологічних проблем.

Одним із препаратів із доведеним позитивним профілем безпеки—ефективності щодо лікування депресивних епізодів є **Нейроплант** (Hypericum extract WS® 5570, St. John's wort). У березні 2022 р. консенсус Всесвітньої федерації товариств біологічної психіатрії (WFSBP) і Канадського товариства з лікування депресії та тривоги (CANMAT) вніс високостандартизований екстракт St. John's wort (**Нейроплант**) як засіб монотерапії (рівень доказовості А) в рекомендації для клініцистів щодо лікування психічних розладів фітопрепаратами (The World Journal of Biological Psychiatry, Volume 23, 2022 - Issue 6). Крім того, в Українському уніфікованому клінічному протоколі надання медичної допомоги при депресії наголошується важливість «покрокової допомоги», урахування, що значущий спектр проявів депресії має відношення до практики сімейного лікаря. Тому «St. Johns wort» зазначено як можливість позитивної відповіді на лікування пацієнтів із легкою або помірножкою депресією вже на етапі первинної медичної допомоги.

Нейроплант збагачений гіперфоріном, первинним активним компонентом екстракту звіробоя, що діє як інгібітор зворотного захоплення моноамінів, у тому числі серотоніну, норадреналіну, дофаміну, усуваючи таким чином симптоми депресії. Також **Нейроплант** стимулює утворення серотоніну в нейронах головного мозку — а значить, підвищує рівень позитивних емоцій та знижує сприйнятливості до негативних. Крім того, засіб впливає на ГАМК-ергічну [ГАМК — гамма-аміномасляна кислота] та глутаматергічну системи мозку — у малих дозах стимулює продукцію ацетилхоліну, а в більших — пригнічує його зворотне захоплення, що поліпшує когнітивні функції (один із симптомів депресії).

За результатами клінічних досліджень ефективність **Нейропланту** зіставна із синтетичними антидепресантами групи СІЗЗС (селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну), наприклад із пароксетином (у добовій дозі 20 мг) впродовж періоду лікування 6 тиж. У групі пацієнтів, які приймали **Нейроплант**, спостерігали ліпшу прихильність до лікування та довшу тривалість ремісії проти таких у пароксетину (Seifritz E. et al., 2016). **Нейроплант** продемонстрував кращий профіль безпеки та переносимості,

якщо порівняти з антидепресантами групи СІЗЗС (пароксетином, циталопрамом, флуоксетином, флувоксаміном, сертраліном) у клінічних дослідженнях (Kasper et al., 2010). Результати оцінки фармакоекономіки (за моделлю Маркова) визначили St. Johns Wort (**Нейроплант**) як стратегію з найвищою чистою грошовою вигодою та збільшенням кількості років життя з поправкою на якість (QALY) протягом 72 тиж моделі дослідження проти венлафаксину та сертраліну (Solomon D. et al., 2013).

Ще одним важливим аспектом психічних проблем в умовах війни, які потребують медикаментозної корекції, залишаються когнітивні порушення. У подібних випадках першою лінією терапії виступає гінкго білоба EGb 761® (запатентованого лікарського засобу німецької компанії Dr. Willmar Schwabe), зареєстрованою в Україні під торговими назвами **Тебокан** і **Мемоплант Форте**. Високий рівень доведеної ефективності EGb 761® при когнітивних порушеннях підтверджується результатами системних оглядів і метааналізів (рівень доказовості ІА), проведених у Канаді, Швейцарії, Китаї та Японії (Gauthier S. et al., 2014; von Gunten et al., 2015; Tan M. et al., 2015).

Механізм дії Мемоплант форте/Тебокан (оригінального EGb 761®) комплексний і забезпечує (Basta D., 2017):

- збільшення кількості допамінергічних і холінергічних трансмітерів, що супроводжується поліпшенням нейротрансмісії;
- активізацію росту нейронів і відповідне посилення вестибулярної компенсації;
- антиоксидантний вплив, що позитивно впливає на вікові зміни мозку;
- поліпшення реології крові, зменшення агрегації еритроцитів та поліпшення мікроциркуляції.

Потрібно наголосити, що екстракти гінкго білоба інших виробників, представлених на фармацевтичному ринку, не тотожні ефектам оригінального EGb® 761. Підтвердженням цього є результати першого експериментального дослідження, яке оцінювало функціональні ефекти гінкго білоба 6 різних виробників, використовуючи мікроелектродні матриці нейронів лобної кори миші, оброблених β-амілоїдом *in vitro*. Через 3 години після додавання β-амілоїду спостерігали найбільше зниження активності нервових клітин. Таким чином, ця точка часу була використана для оцінки досліджуваних сполук щодо їх впливу на відновлення функції нервових клітин. Було встановлено, що різні екстракти гінкго продемонстрували різні ефекти. **Тебокан** (Тебонін, оригінальний EGb® 761) продемонстрував за всіма параметрами оцінок найбільш виражений нейропротекторний ефект на нервові клітини, ушкоджені β-амілоїдом, на відміну від усіх зразків гінкго білоби інших виробників (Benjamin M.B. et al., 2018).

Цей факт особливо важливий в аспекті використання засобу **Тебокан** в умовах війни, беручи до уваги широку поширеність коморбідних травм мозку та баротравм.

Наслідками впливу стресу, нелікованих тривожно-депресивних розладів і ПТСР можуть стати когнітивні порушення, особливо за наявності в пацієнта інших чинників ризику та коморбідних патологій. У веденні пацієнтів із когнітивними порушеннями треба віддавати перевагу препаратам із доведеною ефективністю та позитивним профілем безпеки, таким як препарат **Тебокан**.

Отже, під час війни населення України перебуває в умовах постійного стресу, що негативно позначається на психічному здоров'ї людей. Збільшується захворюваність на тривожні або стресові розлади (у тому числі на ПТСР), депресію. У цих умовах медичним працівникам потрібно турбуватися не лише про своїх пацієнтів, але й про власне здоров'я, адже саме лікарі — найуразливіша група ризику розвитку синдрому професійного вигорання.

Список літератури — у редакції.

Підготувала **Ганна Кирпач**



У фіналі заходу прозвучала доповідь професора кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії медико-психологічного факультету Національного медичного університету

ДАЙДЖЕСТ

НОВИНИ

Ризик раку, пов'язаного з ожирінням, залежить від статі
Багато досліджень пов'язують ожиріння з підвищеним ризиком раку, але більшість не розрізняють загрози між чоловіками та жінками. У новому дослідженні, опублікованому в Cancer Cell, дослідники з Упсальського університету (Швеція) ближче розглядають цей зв'язок.

Науковці повідомляють, що як загальне накопичення жиру, так і розподіл жирової тканини в різних частинах тіла дають різні шанси виникнення онкології залежно від біологічної статі. Жир, що накопичується в ділянці живота, вважається більш патогенним проти підшкірного. Ці факти спонукали до ретельного стратифікованого аналізу ризику патологій, пов'язаних із надмірною вагою.

Дослідники використовували дані UK Biobank (вивчає відповідний внесок генетичної схильності та впливу навколишнього середовища на розвиток хвороби), перехресної когорти з 500 тис жителів Великої Британії віком від 37 до 73 років. Серед даних, зібраних від учасників, були подробиці про розподіл жирової тканини в їхніх тілах і про те, чи мали пацієнти онкологічні захворювання. Команда виявила, що всі види раку, крім раку мозку, шийки матки та яєчок, об'єднані принаймні однією ознакою, пов'язаною з ожирінням, як у чоловіків, так і в жінок.

У жінок найсильніший зв'язок між загальним накопиченням жиру та онкологією спостерігався за раку жовчного міхура, ендометрію та аденокарциноми стравоходу. У чоловіків було виявлено кореляцію між загальним накопиченням жиру та раком молочної залози, гепатоцелюлярною і нирково-клітинною карциномами. Щодо накопичення та розподілу тканин, є відмінності між статями щодо колоректального раку, раку стравоходу і печінки. Наприклад, більша частка жиру, що накопичується в черевній порожнині, також була пов'язана з плоскоклітинним раком стравоходу в жінок, але не в чоловіків. Крім того, таке нагромадження було пов'язане з високим ризиком гепатоцелюлярної карциноми в чоловіків. Також було виявлено, що ожиріння є лише чинником ризику раку молочної залози після менопаузи, імовірно, через зміну вироблення естрогену. У чоловіків не спостерігалось зв'язку з раком щитоподібної залози. Залежність між ознаками ожиріння та раком сечового міхура, шлунка, порожнини рота, а також колоректальним раком і меланомою була сильнішою в чоловіків, ніж у жінок.

Отже, заходи щодо запобігання та зменшення виникнення ожиріння і надмірної ваги є високомотивованими. Однак важливо враховувати, що зниження ваги не усуває ризик онкології. Є ще багато індивідуальних чинників ризику, які мають набагато більший вплив на специфічні різновиди хвороб, такі як куріння за раку легенів і перебування на сонці за раку шкіри.

Джепено: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(23\)00177-0](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(23)00177-0)

Критика щодо показника ІМТ та нові підходи до визначення «здорової» ваги
Ще в січні поточного року Американська академія педіатрії повідомила, що індекс маси тіла (ІМТ) є найбільш відповідним клінічним інструментом для встановлення діагнозу ожиріння в дітей. Проте зараз ІМТ як стандартний показник здорової чи нездорової ваги знову ставиться під сумнів, оскільки Американська медична асоціація (АМА) рекомендує лікарям зменшити важливість ІМТ під час встановлення остаточного діагнозу.

За даними Національного інституту серця, легень і крові, чоловіки та жінки з високим ІМТ протягом тривалого часу вважалися групою серйозного ризику таких станів, як серцеві захворювання, високий кров'яний тиск, діабет 2 типу та деякі види раку. Однак АМА виявила, що цей показник, хоча й корисний для прогнозування здоров'я населення загалом, здебільшого є неточним для визначення довгострокового прогнозу щодо здоров'я людини. Оскільки ІМТ не відрізняє м'язи від жирової тканини, люди з різним складом тіла можуть мати однаковий ІМТ. Головним недоліком ІМТ вважають неможливість визначити, як накопичується жир за різних конституційних типів статури, показник не враховує расу, етнічну приналежність, вік і стать. Для прикладу, зазначається, що «здорові згідно з ІМТ» азіатські жінки мають подвійний ризик розвитку діабету 2 типу, ніж білі жінки з такими ж показниками.

Однією з альтернатив ІМТ може бути вимірювання окружності талії (ОТ). Визначення накопичення вісцерального жиру (з використанням вимірювальної стрічки) через співвідношення – ділення ОТ в найвужчому місці на окружність стегон у найширшому місці – кращий показник можливих проблем із захворюванням серця, ніж ІМТ. ВООЗ формулює абдомінальне ожиріння як співвідношення об'єму талії до стегон 0,90 для чоловіків і понад 0,85 для жінок. Клініцисти визначили, що люди з тілом у формі «яблука» мають більший ризик будь-якого хронічного захворювання, ніж люди з «грушоподібним» тілом, в яких жирова тканина накопичується переважно навколо стегон. Накопичення вісцерального жиру та збільшення обхвату талії були пов'язані з розвитком резистентності до інсуліну, діабетом і ризиком ішемічної хвороби серця та гіпертонії.

Замість того щоб вважати ІМТ визначальним чинником здоров'я людини, АМА пропонує проводити розрахунок у поєднанні з іншими справжніми показниками ризику, такими як вісцеральний жир, склад тіла та ОТ, а також генетичними та метаболічними факторами.

Джепено: <https://www.news-medical.net/news/20230623/BMI-under-fire-as-AMA-calls-for-new-approach-to-address-weight.aspx>

Ще більше новин – на спеціалізованому медичному порталі



✦ Анкета читача

Заповніть анкету та надішліть за адресою:

ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання»
Вул. Світлицького, 35, м. Київ, 04123.

Вкажіть відомості, необхідні для отримання тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Прізвище, ім'я, по батькові.....

.....

.....

Спеціальність, місце роботи.....

.....

Індекс.....

місто.....

село.....

район.....область.....

вулиця.....будинок.....

корпус.....квартира.....

Телефон контактний:.....

Е-mail:.....

* Я добровільно надаю вказані в анкеті персональні дані ТОВ «Видавничий дім «Здоров'я України. Медичні видання», даю згоду на їх використання для отримання від компанії (її пов'язаних осіб, комерційних партнерів) видань, інформаційних матеріалів, рекламних пропозицій, а також на включення моїх персональних даних у базу даних компанії, необмежене в часі зберігання даних.

Підпис.....

Здоров'я України

Анкету також можна заповнити тут:

QR code

Для нас важливо знати вашу думку!

Чи сподобався вам тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

Назвіть три найкращі матеріали номера.
1.
2.
3.

Які теми, на ваш погляд, варто розглянути у наступних номерах?
.....
.....

Публікації яких авторів вас цікавлять?

Чи маєте ви бажання стати автором статті для тематичного номера «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»?

На яку тему?

Чи є наше видання корисним для підвищення вашої кваліфікації?

✂

Здоров'я України

29

АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



- ✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу¹
- ✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років ²
- ✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України ³

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®):

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Інсуліни та аналоги тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Показання.** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. **Застосування у період вагітності та годування груддю.** Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. **Діти.** Застосовується дітям віком від 2 років. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини – ліподистрофія та амфілоїдоз шкіри, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійна зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. **Особливості застосування.** Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетоацидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримується хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприц-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці! **Невідкриті картриджі.** Зберігати при температурі від +2 °С до +8 °С (у холодильнику). Не заморожувати! **Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності».** **Упаковка.** По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біокон Байолоджикс Лімітед, Bioscon Biologics Limited. АТ «Фармак». Р.П. № UA\15749\01\01, наказ МОЗ України № 56, зміни внесені наказом МОЗ України № 1053 від 20.06.2022 р. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальним лікарським засобом є Лантус, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 496-87-87; e-mail: info@farmak.ua; веб-сайт: www.farmak.ua



Цукровий діабет 1 типу в дорослих: Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Частина 2: Гострі ускладнення, ведення вагітних із ЦД 1 типу

Продовження. Початок у № 1 (61), 2023 р., с. 15-18

Цукровий діабет (ЦД) 1 типу – захворювання, спричинене автоімунним ураженням β-клітин острівців підшлункової залози з розвитком ендегенного дефіциту інсуліну.
Продовжуємо знайомити з Уніфікованим клінічним протоколом первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу в дорослих», а саме з методами медичної допомоги при гострих ускладненнях ЦД 1 типу.

Гострі ускладнення ЦД 1 типу

Диференційна діагностика коматозних станів наведена в таблиці 7.

Гіперглікемічна кетоацидотична кома

У разі вперше виявленого ЦД від моменту появи «великих симптомів» до розвитку гіперглікемічної кетоацидотичної коми минає кілька тижнів.

Гострі запальні захворювання прискорюють розвиток тяжкого кетоацидозу, при цьому гіперглікемічна кетоацидотична кома може розвинути впродовж доби.

Диференційну діагностику проводить із:

- гіпоглікемією;
- перитонітом;
- іншими захворюваннями, що супроводжується порушеннями свідомості (отруєння, черепно-мозкова травма (ЧМТ), нейроінфекції тощо).

Гіперосмолярна некетоацидотична кома

Спостерігають у 3-5% випадків при ЦД.

Провокувальні чинники:

- гарячкові стани;
- надлишкове введення глюкози;
- застосування глюкокортикоїдів, діуретиків;
- стани, що супроводжуються дегідратацією;

- оперативні втручання.

Клінічна картина

Гіперосмолярна некетоацидотична кома розвивається швидше, ніж кетоацидотична (кілька днів). Для гіперосмолярної некетоацидотичної коми характерні:

- ранні неврологічні розлади (гіпертонус м'язів, ністагм, слабопозитивні менингеальні ознаки), можуть бути судоми;
- гіпертермія;
- виражені ознаки дегідратації;
- синусова тахікардія: артеріальна гіпотензія;
- гіперглікемія ≥ 40 ммоль/л;
- олігоурія, у тяжких випадках анурія, виражена глюкозурія без кетонурії.

Дихання Куссмауля і запах ацетону у видихуваному повітрі не характерні.

Диференційну діагностику проводять із гіперглікемічною кетоацидотичною комою. Головною відмінністю є відсутність при гіперосмолярній некетоацидотичній комі ознак кетоацидозу на тлі значної дегідратації, високої гіперглікемії. Наявність неврологічної симптоматики може призводити до помилкового діагнозу органічної патології центральної нервової системи.

Гіперлактаатацидемична кома

Спостерігають в 5-8% випадків при ЦД.

Провокувальні чинники:

- гіпоксія будь-якого генезу (серцева і дихальна недостатність, анемія, шок, кровотеча, надмірне фізичне навантаження, інтоксикація);
- прийом великих доз бігуанідів;
- тяжкі супутні захворювання печінки, нирок, серця, легень.

Клінічна картина

Кома розвивається гостро, упродовж декількох годин.

Настанню коми передують біль у м'язах, біль за грудниною, нудота, блювання, діарея, тахіпноє. З поглибленням ацидозу порушується свідомість, перед розвитком сопоу можливе збудження. Шкіра бліда, з мармуровим відтінком, холодна, дегідратація не виражена, розвиваються дихання Куссмауля, артеріальна гіпотензія аж до колапсу, олігоурія, у тяжких випадках анурія. Запаху ацетону у видихуваному повітрі немає. Гіперглікемія до 20-25 ммоль/л, глюкозурія, гіперкетонемія і кетонурії немає, кисла реакція сечі.

Диференційну діагностику проводять з іншими діабетичними комами, а також із захворюваннями, що супроводжуються вираженим метаболічним ацидозом.

Гіпоглікемічні стани

У більшості випадків гіпоглікемічні стани виникають у пацієнтів із ЦД у разі ІТ і недотриманні часу прийому їжі. Рідше причиною гіпоглікемічних станів може бути інсулінома, фізичне навантаження.

Безпосередньою причиною гіпоглікемічних станів у разі ЦД є:

- порушення режиму прийому їжі;
- передозування ПЦЗП.

Сприяють розвитку гіпоглікемічних станів:

- хронічна ниркова недостатність;
- прийом етанолу, саліцилатів, бета-адреноблокаторів.

Клінічна картина

Стадія провісників (спостерігають не в усіх хворих): суб'єктивне відчуття раптової слабкості, відчуття голоду, тривоги, головний біль, пітливість.

Якщо на цьому рівні гіпоглікемічний стан не усунуто прийомом вуглеводів, розвивається психомоторне збудження, потім оглушення, судоми, сопор і кома.

Стадія розгорнутої гіпоглікемії:

- порушення свідомості від оглушення до коми;
- виражена пітливість, тахікардія;
- спочатку підвищення АТ, потім зниження;
- клоніко-тонічні судоми;
- тургор тканин не змінений;
- рівень 2, 3 гіпоглікемії.

Диференційну діагностику проводять із:

- гіперглікемічною/кетоацидотичною комою;
- епілепсією; енцефалітом;
- ЧМТ;
- отруєннями.

Гіпоглікемія

Відносний інсуліновий надлишок і як результат – зниження рівня глікемії, гіпоксія можуть призвести до гострих ускладнень ЦД-1 (гіпоглікемічного стану).

Провокувальні фактори:

- безпосередньо пов'язані з медикаментозною цукрознижувальною терапією: передозування інсуліну, помилка пацієнта, помилка функції інсулінової шприц-ручки, глюкометра, свідоме передозування;
- помилка лікаря (надзвичайно низький цільовий рівень глікемії, надзвичайно високі дози);
- зміна фармакокінетики інсуліну або пероральних лікарських засобів (ЛЗ): зміна ЛЗ, ниркова і печінкова недостатність, високий титр антитіл до інсуліну, неправильна техніка ін'єкцій;
- підвищення чутливості до інсуліну: тривале фізичне навантаження (у тому числі статеві стосунки), ранній післяпологовий період, надниркова або гіпофізарна недостатність, медикаменти;

Таблиця 7. Клінічні критерії диференційної діагностики коматозних станів				
Критерії діагностики	Кетоацидотична кома	Гіперосмолярна кома	Молочнокисла (гіперлактаатацидемична)	Гіпоглікемічна кома
Анамнез	Уперше виявлений ЦД, порушення режиму харчування, режиму ІТ, інфекції, стрес	Уперше виявлений ЦД, порушення режиму харчування, режиму ІТ, інфекції, стрес	Лікування бігуанідами захворювань, що супроводжуються гіпоксією	Надлишкове введення інсуліну, ПЦЗП, надмірна фізична робота, голод
Передвісники	Слабкість, нудота, спрага, блювання, сухість у роті, поліурія	Слабкість, млявість, судоми, спрага, поліурія	Нудота, блювання, біль у м'язах, за грудниною	Відчуття голоду, тремтіння, пітливість, диплопія
Розвиток коми	Повільний (2-3 дні, на тлі супутньої патології – 1 день)	Повільний (10-12 днів)	Повільний (2-3 дні)	Швидкий (хвилини)
Особливості передкоматозного стану	Поступова втрата свідомості	Млявість, свідомість зберігається довго	Сонливість, млявість	Збудження, яке переходить у кому
Дихання	Куссмауля, запах ацетону	Часте, поверхневе	Куссмауля без ацетону	Нормальне
Пульс	Частий	Частий	Частий	Частий, нормальний, сповільнений
АТ	Знижений	Різко знижений, колапс	Різко знижений	Нормальний або підвищений
Шкіра	Суха, тургор знижений	Суха, тургор знижений, загострені риси обличчя	Суха, тургор знижений	Волога, тургор нормальний
Тонус очних яблук	Знижений	Різко знижений	Дещо знижений	Нормальний чи підвищений
Діурез	Поліурія, потім олігоурія	Поліурія, олігоурія, анурія	Олігоурія, анурія	Нормальний
Рівень глікемії	Високий	Дуже високий	Підвищений	Низький
Рівень глюкозурії	Високий	Високий	За наявності гіперглікемії	Відсутній
Осмолярність крові	Підвищена	Різко підвищена	Нормальна	Нормальна
Рівень кетонурії	Високий	Відсутній	Відсутній	Відсутній
Рівень натріємії	Нормальний	Високий	Нормальний	Нормальний
Рівень каліємії	Знижений	Знижений	Нормальний	Нормальний
Рівень азотемії	Підвищений чи нормальний	Нормальний чи підвищений	Нормальний	Нормальний
pH крові	Знижений	Нормальний	Знижений	Нормальний
Інші ознаки	Відсутні	Нервово-психічні розлади, клінічна тромбозів, гострі порушення мозкового кровообігу, часто гіпертермія	Поліморфна неврологічна симптоматика	Лікування

Примітки. ІТ – інсулінотерапія; АТ – артеріальний тиск; ПЦЗП – пероральний цукрознижувальний препарат.

Продовження на стор. 32.

Цукровий діабет 1 типу в дорослих. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 31.

- харчування: пропуск прийому їжі або недостатня кількість, алкоголь, обмеження харчування для зниження маси тіла (без відповідного зменшення дози цукрознижувальних ЛЗ);
- уповільнення спорожнення шлунка (при автономній невропатії), блювання, синдром мальабсорбції;
- вагітність (перший триместр) та грудне вигодовування;
- погодні умови (спека);
- гарячий душ;
- психо-емоційні навантаження.

Необхідно надати пацієнтам та членам їхніх родин інформацію щодо профілактики гіпоглікемій перед фізичними навантаженнями: додатковий моніторинг рівня глюкози крові і вживання вуглеводів за необхідності. Рекомендувати пацієнтам носити спеціальні браслети, книжечки тощо з інформацією про наявність в особи ЦД-1.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА)

Моніторинг лабораторних показників у разі ДКА (табл. 8):

- Лабораторні аналізи:
 - експрес-аналіз глікемії — щогодини до зниження рівня глюкози плазми до 13 ммоль/л, потім 1 раз на 3 год;
 - аналіз сечі на кетонів тіла — двічі на добу в перші 2 доби, потім 1 раз на добу;
 - загальний аналіз крові й сечі: початково, потім 1 раз на 2 доби;
 - Na⁺, K⁺ сироватки: кожні 2 год до зменшення основних симптомів, потім кожні 4-6 год;
 - розрахунок ефективної осмолярності плазми (норма 285-295 мосмоль/л)
$$\text{Осмолярність плазми} = (\text{Na}^+ \text{ ммоль/л} + \text{K}^+ \text{ ммоль/л}) + \text{глюкоза (ммоль/л)};$$
 - біохімічний аналіз сироватки крові: сечовина, креатинін, хлориди, натрію гідрокарбонат, бажано лактат — початково, потім 1 раз на 3 доби, за необхідності — частіше;
 - газоаналіз та рН (можна венозної крові): 1-2 рази на добу до нормалізації кислотно-лужного стану (КЛС).
- Інструментальні дослідження:
 - погодинний контроль діурезу; контроль центрального венозного тиску (ЦВТ), АТ, пульсу і температури тіла кожні 2 год;
 - ЕКГ не рідше 1 разу на добу або ЕКГ-моніторинг, пульсоксиметрія;
 - пошук можливого джерела інфекції.

Інсулінотерапія в разі ДКА

Рекомендований режим малих доз (краще ведення глікемії і менший ризик гіпоглікемії та гіпокаліємії, ніж режим великих доз).

Метод малих доз інсуліну короткої дії (ІКД) внутрішньовенно струминно, а потім внутрішньовенно краплинно, ураховуючи рівень глюкози крові:

- за глікемії $\geq 17-39-0,1$ Од/кг/год;
- за глікемії від 11 до 17-0,05 Од/кг/год;
- за глікемії < 11 — переходять на 4-6 Од підшкірно кожні 3-4 год з додаванням ЛЗ 5% розчину глюкози.

Приготування розчину інсуліну: 50 Од ІКД + 2 мл 20% розчину альбуміну (для уникнення адсорбції молекул інсуліну) на кожні 100 мл довести до 500 мл 0,9% натрію хлориду (концентрація інсуліну 1 Од в 10 мл розчину).

Проведення заходів, спрямованих на відновлення та підтримання функцій внутрішніх органів (серця, нирок,

легенів та ін.) згідно з відповідними медико-технологічними документами.

Швидкість зниження глікемії — не більш ніж 4 ммоль/л/год (небезпека зворотного осмотичного градієнту між внутрішньо- та позаклітинним простором і набряку мозку); у першу добу не знижувати рівень глюкози плазми $< 13-15$ ммоль/л.

Корекція дози інсуліну в залежності від динаміки глікемії описана в таблиці 9.

Регідрація в разі ДКА

- Зменшити швидкість інфузії інсуліну до 0,05 Од/кг/год, коли рівень глюкози падає до < 14 ммоль/л.
- Для поповнення рідини краще застосовувати розчини електролітів, а не колоїдні розчини.
- 0,9% розчин натрію хлориду («фізіологічний розчин») є препаратом вибору для компенсації втрати рідини.
- Обережне внутрішньовенне поповнення рідини в молодих дорослих людей.
- Введення натрію гідрокарбонату не рекомендується рутинно.
- Фосфати не треба призначати рутинно.
- Швидкість зниження рівня глюкози має бути не менше 3,0 ммоль/л/год.

Розчини:

- 0,9% натрію хлориду (рівень скорегованого Na⁺ плазми < 145 ммоль/л; якщо рівень Na⁺ вищий — див. «Гіперосмолярний гіперглікемічний синдром»);
- якщо рівень глюкози плазми ≤ 13 ммоль/л: 5% або 10% глюкози (+ 3-4 Од ІКД на кожні 20 г глюкози);
- колоїдні плазмозамінники (за гіповолемії — систолічний АТ < 80 мм рт. ст. або ЦВТ < 4 мм водн. ст.);
- переваги комбінованих розчинів електролітів (Рінгера, Рінгера-Локка та ін.) над розчином 0,9% натрію хлориду при ДКА не доведені.

Швидкість регідрації: 1 л у першу годину (з урахуванням рідини, що її було введено на догоспітальному етапі), по 0,5 л — упродовж 2-ї та 3-ї год, по 0,25 л упродовж наступних годин. Загальний об'єм інфузії впродовж перших 12 год терапії — не більше 10% маси тіла. Якщо регідрація в разі ДКА починається з 0,9% розчину натрію хлориду (поодинокі випадки справжньої гіпернатріємії), швидкість інфузії зменшують до 4-14 мл/кг/год. Швидкість регідрації корегують залежно від ЦВТ: якщо ЦВТ < 4 мм вод. ст. — 1 л/год, якщо ЦВТ 5-12 мм вод. ст. — 0,5 л/год, ЦВТ $> 12-250-300$ мл/год або за правилом: об'єм рідини, що вводиться впродовж години, не має перевищувати годинний діурез більш як на 0,5-1 л.

Відновлення електролітних порушень

За відомої концентрації K⁺ і відсутності порушення функції нирок внутрішньовенну інфузію розчину, що містить калій, починають одночасно з введенням інсуліну (табл. 10).

Якщо рівень K⁺ невідомий, внутрішньовенну інфузію калію починають не раніше ніж за годину після початку ІТ, під контролем ЕКГ і діурезу.

Корекція метаболічного ацидозу

Етіологічне лікування метаболічного ацидозу в разі ДКА — інсулін.

Адекватна терапія рідиною та інсуліном усуне ацидоз у разі ДКА, та зазвичай застосування натрію гідрокарбонату не показано. Ацидоз може бути реакцією адаптації, оскільки покращує доставку кисню до тканин, спричинюючи правий

зсув дисоціації кисню крові. Надлишок натрію гідрокарбонату може призвести до підвищення парціального тиску CO₂ у спинномозковій рідині (СМР) і парадоксального посилення ацидозу в СМР. Крім того, використання натрію гідрокарбонату у разі ДКА може затримати падіння співвідношення лактат: піруват і кетонів у крові, порівняно з внутрішньовенною інфузією 0,9% розчину натрію хлориду. В інтенсивній терапії можливе введення натрію гідрокарбонату внутрішньовенно, якщо рН залишається низьким і потрібні препарати інотропної дії.

Критерії розрішення ДКА: рівень глюкози плазми < 11 ммоль/л і як мінімум два з трьох показників КЛС: натрію гідрокарбонат ≥ 18 ммоль/л, венозний рН $\geq 7,3$, аніонна різниця ≤ 12 ммоль/л. Незначна кетонурія може деякий час зберігатись.

Найчастіша супутня терапія

У зв'язку з високою ймовірною причиною ДКА є інфекції, застосовують антибіотики широкого спектра дії з подальшим мікробіологічним дослідженням (визначенням чутливості).

Харчування

Після повного відновлення свідомості, здатності ковтати, за відсутності нудоти та блювання — харчування невеликими порціями з достатньою кількістю вуглеводів і помірною кількістю білка (каші, картопляне пюре, хліб, бульйон, омлет, розведені соки без додавання цукру), з додатковим підшкірним введенням ІКД по 1-2 Од на 1 ХО. Через 1-2 доби від початку прийому їжі, за відсутності патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ), — перехід на звичайне харчування.

Гіперосмолярний гіперглікемічний синдром

Регідрація як при ДКА, з такими особливостями:

- у 1-шу год — 1 л розчину 0,9% натрію хлориду, потім — залежно від рівня Na⁺;
- при скоригованому рівні Na⁺ > 165 ммоль/л сольові розчини **протипоказані**.

Регідрацію починають із 2,5% або 5% розчину глюкози; при скоригованому рівні Na⁺ < 165 ммоль/л регідрацію проводять 0,9% розчином натрію хлориду; у разі гіповолемічного шоку (АТ $< 80/50$ мм рт. ст.) спочатку внутрішньовенно дуже швидко вводять 1 л розчину 0,9% натрію хлориду або колоїдні розчини.

Швидкість регідрації: 1-ша год — 1-1,5 л рідини, 2-га і 3-тя год — по 0,5-1 л, потім по 0,25-0,5 л (під контролем ЦВТ; об'єм рідини, що вводиться впродовж години, не має перевищувати годинний діурез більш як на 0,5-1 л).

Особливості ІТ

З урахуванням високої чутливості до інсуліну в разі гіперосмолярногогіперглікемічного синдрому на початку інфузійної терапії інсулін не вводять або вводять у дуже малих дозах — 0,5-2 Од/год, максимум 4 Од/год внутрішньовенно.

Якщо за 4-5 год від початку інфузії після часткової регідрації та зниження рівня Na⁺ зберігається виражена гіперглікемія, переходять на режим дозування інсуліну, рекомендований для лікування ДКА.

Якщо одночасно з початком регідрації 0,9% розчином натрію хлориду помилково вводять вищі дози ІКД ($\geq 6-8$ Од/год), можливе швидке зниження осмолярності з розвитком набряку легень і мозку.

Рівень глюкози плазми не можна знижувати швидше ніж на 4 ммоль/л/год, а осмолярність сироватки — не більш як на 3 ммоль/л/год.

Відновлення дефіциту калію. Проводять за тими самими принципами, що й у разі ДКА. Звичайно, дефіцит калію більш виражений, ніж при ДКА.

Найчастіша супутня терапія. Як при ДКА, плюс часто — прямі антикоагулянти (нефракційований або низькомолекулярний гепарин) через високу ймовірність тромбозів і тромбоемболій.

Таблиця 8. Моніторинг лабораторних показників у разі ДКА	
Аналіз	Показники
Загальний клінічний аналіз крові	Лейкоцитоз: < 15000 — стресовий, > 15000 — інфекція
Загальний аналіз сечі	Глюкозурія, кетонурія, протеїнурія (непостійно)
Біохімічний аналіз крові	Гіперглікемія, гіперкетонемія, підвищення рівня креатиніну (непостійно; частіше вказує на тразиторну «преренальну» ниркову недостатність, спричинену гіповолемією). Транзиторне підвищення рівня трансаміназ і КФК (протеоліз). Рівень Na ⁺ частіше нормальний, інколи знижений або підвищений. Рівень K ⁺ частіше нормальний, інколи знижений, у разі хронічної хвороби нирок (ХХН) може бути підвищений. Помірне підвищення вмісту амілази (не є ознакою гострого панкреатиту)
КЛС	Декомпенсований метаболічний ацидоз

Таблиця 9. Корекція дози інсуліну залежно від динаміки глікемії	
Динаміка глікемії	Корекція дози інсуліну
Відсутність зниження в перші 2-3 год	Подвоїти наступну дозу ІКД (до 0,2 Од/кг), перевірити адекватність гідратації
Зниження приблизно 4 ммоль/л/год або зниження рівня глюкози плазми до 15 ммоль/л	Зменшити наступну дозу ІКД вдвічі (0,05 Од/кг)
Зниження > 4 ммоль/л/год	Пропустити наступну дозу ІКД, продовжувати щогодини визначати глікемію

Таблиця 10. Швидкість уведення розчину КСІ залежно від рівня K ⁺ в плазмі			
K ⁺ плазми (ммоль/л)	Швидкість введення КСІ (г/год)		
	pH $< 7,1$	pH $> 7,1$	без урахування pH
< 3	3	1,8	3,0
3-3,9	1,8	1,2	2,0
4-4,9	1,2	1,0	1,5
5-5,9	1,0	0,5	1,0
> 6	Препарати калію не вводять		

Хронічні ускладнення ЦД-1
Діабетична периферична нейропатія

Пацієнти з ЦД 1 типу протягом ≥5 років мають щороку обстежуватися на діабетичну периферичну нейропатію (ДПН), використовуючи анамнез і прості клінічні тести.

У більшості пацієнтів із діабетичною дистальною симетричною полінейропатією (ДСПН) відбувається одночасне ураження тонких і товстих нервових волокон, тому важливо проводити аналіз (за місцем лікування) обох аспектів захворювання з використанням відповідних тестів. Симптоми варіюють залежно від класу сенсорних волокон. Найпоширеніші ранні симптоми зумовлені залученням дрібних волокон і проявляються біллю та дизестезією (неприємні відчуття печіння й поколювання). Залучення великих волокон може спричинити оніміння та втрату захисної чутливості (LOPS). LOPS вказує на наявність ДСПН та є фактором ризику діабетичної виразки стопи.

Для оцінки функції великих волокон і захисної чутливості можуть бути використані такі дослідження:

- 1. Функція малих волокон: больова і температурна чутливість.
- 2. Функція великих волокон: сприйняття вібрації і тест із монофіламентом, що згинається під дією сили в 10 г.
- 3. Захисна чутливість: тест із монофіламент, що згинається під дією сили в 10 г.

Симетричне порушення вібраційної чутливості, виявлене за допомогою камертона (товсті волокна) і (або) тесту шпилькового уколу (тонкі волокна), може розглядатися як мінімальний критерій діагностики ДСПН в умовах клінічної практики.

Для оцінки ознак і симптомів нейропатії можна використовувати валідовані шкали.

Під час диференційної діагностики ДСПН необхідно враховувати і аналізувати дані анамнезу і (або) лабораторні показники, щоб виключити інші причини виникнення полінейропатії.

Автономна нейропатія

За наявності в пацієнта тахікардії, лабільного АТ, ортостатичної гіпотензії провести додаткове обстеження на предмет діабетичної кардіоваскулярної автономної нейропатії.

Кардіоваскулярна автономна нейропатія маніфестує тахікардією у спокої (>100 уд./хв) і ортостатичною гіпотензією (падінням систолічного або діастолічного АТ на >20 мм рт. ст. або >10 мм рт. ст. відповідно під час зміни положення без належного збільшення частоти серцевих скорочень). Лікування, як правило, спрямоване на полегшення симптомів.

Гастропарез треба запідозрити в осіб із нестабільним глікемічним контролем або симптомами з боку верхніх відділів ШКТ без іншої встановленої причини. Виключення органічних причин обструкції вихідного відділу шлунка або виразкової хвороби (езофагогастродуоденоскопія або дослідження шлунка за допомогою барію) необхідне перед

розглядом питання про діагностику гастропарезу або проведення спеціалізованого дослідження.

Золотим стандартом діагностики гастропарезу є вимірювання спорожнення шлунка зі скінтиграфією засвоєваних твердих речовин із 15-хвилинними інтервалами протягом 4 год після прийому їжі. Використання дихального тесту з ¹³C-октановою кислотою є альтернативою.

Розглянути діагноз гастропарезу в пацієнтів із нестабільним контролем рівня глюкози в крові і здуттям живота без причини або з блюванням, беручи до уваги можливі альтернативні діагнози.

Розглянути доцільність прийому метоклопраміду, домперидону в пацієнтів із гастропарезом.

За підозри щодо гастропарезу розглянути направлення до спеціаліста, якщо диференційний діагноз викликає сумнів або наявне стійке або тяжке блювання.

Розглянути можливість автономної нейропатії, що впливає на кишечник пацієнта з нез'ясованою діареєю, особливо по ночах.

У разі використання ЛЗ із групи трициклічних антидепресантів і гіпотензивних ЛЗ у пацієнтів з автономною нейропатією спостерігати за підвищеною вірогідністю розвитку небажаних явищ, таких як ортостатична гіпотензія.

Обстежити пацієнта з нез'ясованою проблемою випорожнення сечового міхура щодо автономної нейропатії сечового міхура. Діабетична автономна нейропатія також може спричинити розлади сечостатевої системи, у тому числі сексуальну дисфункцію і дисфункцію сечового міхура. У чоловіків діабетична автономна нейропатія може спричинити еректильну дисфункцію і/або ретроградну еякуляцію. Жіноча статева дисфункція частіше виникає у хворих на ЦД і проявляється у вигляді зниження сексуального бажання, болю під час статевого акту, зниження сексуального збудження та недостатньої змазки. Симптоми з боку нижніх сечовивідних шляхів проявляються у вигляді нетримання сечі й дисфункції сечового міхура (ніктурія, часте сечовипускання, позиви до сечовипускання та слабкий струмінь сечі). Оцінку функції сечового міхура потрібно проводити в пацієнтів із ЦД, які мають рецидивні інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, нетримання або сечовий міхур, що пальпується.

У разі еректильної дисфункції запропонувати ЛЗ групи інгібіторів фосфодіестерази 5 типу за відсутності протипоказань і прослідкувати за досягненням цільових рівнів глікемічного контролю. Скерувати пацієнта на консультацію до уролога за необхідності – до інших фахівців із медичного, хірургічного, психологічного лікування еректильної дисфункції.

Діабетична ретинопатія

Діабетична ретинопатія (ДР) є надзвичайно специфічним ускладненням з боку судин при ЦД і 1, і 2 типу, причому його поширеність суттєво пов'язана як із тривалістю ЦД, так і з рівнем контролю глікемії.

- Обов'язкові офтальмологічні методи діагностики ДР:*
- 1. Визначення гостроти зору (візометрія) і полів зору (периметрія).
 - 2. Вимірювання внутрішньоочного тиску (тонометрія).
 - 3. Біомікроскопія кришталика і склистого тіла за допомогою щільної лампи.
 - 4. Офтальмоскопія з розширенням зіниці.
 - 5. УЗД у разі виявлення значних помутніть у склистому тілі і кришталіку.

- Бажані офтальмологічні методи діагностики ДР:*
- 1. Фотографування судин очного дна за допомогою цифрової фундускамери.
 - 2. Флюоресцентна ангіографія судин сітківки.
 - 3. Електрофізіологічні методи дослідження для визначення функціонального стану зорового нерва й сітківки.
 - 4. Гоніоскопія (огляд кута передньої камери ока).
- Показання для офтальмологічного втручання – лазерної фотокоагуляції – наведені в таблиці 11.
- Лікування діабетичного набряку сітківки (ДНС):
- Інтравітреальні ін'єкції антиваскулярного ендотеліального фактора росту (anti-VEGF) показані як лікування першої лінії для більшості пацієнтів із діабетичним макулярним набряком, який зачіпає фовеальний центр і погіршує гостроту зору.
 - Макулярна фокальна/сіткова фотокоагуляція та інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів є адекватними методами лікування очей зі стійким діабетичним макулярним набряком, незважаючи на попередню терапію антиваскулярним ендотеліальним фактором росту, або в пацієнтів, які не є кандидатами для цього підходу як першої лінії.

Хронічна (діабетична) хвороба нирок
Виявлення хронічної (діабетичної) хвороби нирок

Усі пацієнти з ЦД-1 з/без виявленої ХХН мають 1 раз на рік здавати першу ранкову сечу для аналізу. Її відправляють для оцінки співвідношення альбуміну і креатиніну. Оцінка концентрації в сечі лише альбуміну є не повною мірою інформативною. Одночасно потрібно визначати рівень креатиніну сироватки (табл. 12).

Якщо отримано підвищені показники (за відсутності протеїнурії / інфекції сечовивідних шляхів), тест повторюють при кожному відвідуванні клініки або принаймні кожні 3-4 міс. Результат вважається підтвердженням, якщо наступний результат (з понад двох) також аномальний (>2,5 мг/ммоль у чоловіків, >3,5 мг/ммоль у жінок).

Інші захворювання нирок потрібно запідозрити за відсутності прогресивної ретинопатії, якщо АТ є особливо високим, якщо протеїнурія розвивається раптово, при значній гематурії, при систематичному поганому самопочутті.

Важливість виявлення підвищеного рівня екскреції альбуміну треба обговорити з пацієнтом.

Залежність ризику прогресування ХНН, частоти візитів і направлень до нефролога від ШКФ і альбумінурії. У сітці ШКФ та альбумінурії кольором показано ризик прогресування, захворюваності та смертності – від найкращого до гіршого (зелений, жовтий, оранжевий, червоний, темно-червоний). Цифри в клітинках орієнтують щодо частоти відвідувань (кількість разів на рік). Зелений колір може відображати ХХН із нормальними ШКФ і співвідношення альбуміну та креатиніну лише за наявності інших маркерів ураження нирок, таких як візуалізація полікістозу нирок або аномалії біопсії нирки з подальшими вимірюваннями щороку; жовтий – потребує обережності та обстежень хоча б 1 раз на рік; помаранчевий – потребує вимірювань двічі на рік; червоний – тричі на рік; а темно-червоний – чотири рази на рік.

Ускладнення ХНН наведені в таблиці 13.

Таблиця 11. Показання для лазерної фотокоагуляції				
Стадія ДР	Зміни на очному дні		Методика лазерної фотокоагуляції	Строк проведення від моменту встановлення діагнозу
1	Розширення капілярів, наявність твердих ексудатів сітківки, макулопатія		Локальна і/або фокальна	Не більше 2 місяців. У разі макулопатії – терміново або впродовж декількох тижнів
2	Ретинальні крововиливи, мікроаневризми в парамаккулярній та інших ділянках, м'які ексудати		Фокальна і/або панретинальна	Невідкладно або впродовж декількох тижнів
3	Ріст новоутворених судин у площині сітківки, початковий фіброз без тракції сітківки, преретинальні крововиливи		Панретинальна	Невідкладно або впродовж декількох тижнів

Таблиця 12. Класифікація ХХН залежно від ризиків її прогресування						
ХХН класифікують на підставі: • причини (С) • швидкості клубочкової фільтрації ШКФ (G) • альбумінурії (A)				Діапазони альбумінурії		
				Норма або незначне підвищення	Помірне підвищення	Значне підвищення
				<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-299 мг/г 3-299 мг/ммоль	≥300 мг/г ≥30 мг/ммоль
				A1	A2	A3
ШКФ категорія (мг/хв/1,73м²) опис і діапазон	G1	Зниження від нормального до високого	≥90	1, якщо ХХН	Лікування 1	Направлення* 2
	G2	Середнє зниження	60-89	1, якщо ХХН	Лікування 1	Направлення* 2
	G3a	Зниження від середнього до помірного	45-59	Лікування 1	Лікування 2	Направлення 3
	G3b	Зниження від помірного до сильного	30-44	Лікування 2	Лікування 3	Направлення 3
	G4	Сильне зниження	15-29	Направлення* 3	Направлення* 3	Направлення 4 +
	G5	Ниркова недостатність	<15	Направлення 4 +	Направлення 4 +	Направлення 4 +
Примітка. *Направлення клініцисти можуть узгодити відповідно до клінічного маршруту пацієнта для конкретного ЗОЗ. Ускладнення ХХН.						

Таблиця 13. Ускладнення ХХН	
Ускладнення	Медичне і лабораторне обстеження
Підвищений АТ – >140/90 мм рт. ст	АТ, маса тіла
Гіперволемія	Анамнез, фізикальне обстеження, маса тіла
Електролітні розлади	Електроліти сироватки крові
Метаболічний ацидоз	Електроліти сироватки крові
Анемія	Гемоглобін, визначення вмісту заліза за показаннями
Метаболічна хвороба кісток	Сироватковий кальцій, фосфор, паратгормон, холекальциферол
Ускладнення ХХН зазвичай поширюються у разі зниження ШКФ нижче 60 мл/хв/1,73 м² (стадія III ХХН або вище) і стають поширенішими й тяжчими з прогресуванням ХХН. Оцінка підвищеного АТ та гіперволемії має здійснюватися під час кожного можливого клінічного контакту; лабораторне обстеження загалом показано кожні 6-12 міс у разі ХХН III стадії, кожні 3-5 міс у разі ХХН IV стадії та кожні 1-3 міс у разі ХХН V стадії або за показаннями для оцінки симптомів або змін у терапії.	

Цукровий діабет 1 типу в дорослих. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги

Продовження. Початок на стор. 31.

Це лише загальні параметри, які базуються на експертній думці та основних супутніх захворюваннях і стані захворювання, також для визначення імовірності впливу необхідно враховувати зміни в лікуванні кожного окремого «Направити» означає, що рекомендовано нефрологічні послуги.

Ведення хронічної (діабетичної) хвороби нирок

Для зменшення прогресування діабетичної нефропатії та ХХН необхідно оптимізувати глікемічний контроль, показники АТ та його варіабельності.

Не треба припиняти блокаду ренін-ангіотензинової системи в разі незначного підвищення рівня креатиніну сироватки (<30%).

У пацієнтів із незалежною від діалізу ХХН ІІІ або вище стадії споживання білка з їжею має становити максимум 0,8 г/кг маси тіла на добу (рекомендована добова норма). У пацієнтів, які перебувають на діалізі, потрібно розглянути вищі рівні споживання білка з їжею, оскільки недостатнє харчування є основною проблемою для деяких пацієнтів на діалізі.

Пацієнтам із ЦД і гіпертензією із помірно підвищеним співвідношенням альбуміну та креатиніну в сечі (30–299 мг/г креатиніну) або із співвідношенням альбуміну та креатиніну >300 мг/г і/або розрахунковою ШКФ <60 мл/хв/1,73 м² рекомендують або інгібітор АПФ, або блокатор рецепторів ангіотензину.

Показаннями направлення до нефролога є розрахункова ШКФ <30, невизначеність щодо етіології захворювання нирки, труднощі керування захворюванням, швидке прогресування захворювання нирки.

Діабетична стопа

Виявлення проблем, пов'язаних із діабетичною стопою

Структуроване спостереження за стопами проводять з інтервалом в 1 рік. Перевірка й огляд стоп має визначити:

- стан шкіри;
- форму і деформацію стоп;
- взуття;
- порушення больової і тактильної чутливості;
- судинне кровопостачання (у тому числі периферичних імпульсів).

Для виявлення погіршення сенсорної функції нерва, достатнього для суттєвого підвищення ризику виникненню виразок на ногах, використовують хірургічну мононитку із силою впливу в 10 г, а також нетравматичний шпильковий укол.

На основі висновків спостереження за стопами ризик виникнення виразок на ногах необхідно розділити на:

- низький (нормальна чутливість і пульсація);
- підвищений (порушення чутливості, або відсутність пульсації, або інший фактор ризику);
- високий (порушення сенсорної функції нерва і відсутність пульсації, деформація, або шкірні зміни, або попередня виразка).

У пацієнтів із підвищеним або високим ризиком ускладнення з боку стоп:

- оцінити інші фактори, які сприяють ризику, у тому числі деформацію, куріння і контроль рівня глюкози в крові; організувати/посилити спеціальні навчальні заходи з огляду за стопами і додатковий огляд;
- розглянути питання щодо спеціального взуття, у тому числі устілок та ортез, якщо є деформація, мозолі або попередні виразки.

Заходи щодо пацієнтів із виразками стоп:

- Скерувати до фахівців із лікування діабетичної стопи впродовж 1–2 днів, якщо немає явної інфекції виразки або навколишньої тканини, або негайно, якщо є така інфекція.
- Застосовувати антибіотики, якщо є будь-яке свідчення про інфікування виразки або навколишніх тканин, і продовжувати їх прийом у довгостроковій перспективі, якщо інфекція повторюється.

- Використовувати пов'язки на стопу, забезпечуючи контроль і зміну пов'язки, за необхідності.
- Видалити мертву тканину з діабетичної виразки стопи.
- Розглянути питання щодо використання методів розвантажування (наприклад, контактний підбір) у пацієнтів із невротичними виразками стопи. Не використовувати для рутинного лікування виразок стопи культивовану людську дерму (або еквівалент), гіпербаричну кисневу терапію або фактори росту.
- Розглянути можливість забезпечення ефективних навчальних заходів із питань виразок стопи за допомогою графічної візуалізації наслідків погано лікованих виразок стопи в пацієнтів із рецидивними виразками або попередньою ампутацією.
- Постійно здійснювати спостереження за загоєнням виразки (від разу на день до разу на місяць) відповідно до потреб.
- У разі виявлення захворювання периферичних судин звернутися для ранньої оцінки до спеціалізованої команди судинних хірургів. Пацієнтів із підозрюваною або діагностованою остеоартропатією Шарко потрібно негайно направити до мультидисциплінарної команди з лікування діабетичної стопи.

Контроль судинного ризику. Виявлення судинних ризиків

Фактори судинного ризику необхідно оцінювати щороку, і оцінка має охоплювати рівні екскреції альбуміну, куріння, контроль рівня глюкози в крові, АТ, повний ліпідний профіль (зокрема, ЛПВЩ, холестерин ЛПНЩ і тригліцериди; табл. 14), вік, сімейний анамнез уражень судин, абдомінальне ожиріння.

Таблиці судинного ризику, рівняння або пристрої для розрахунку судинного ризику не можна використовувати, оскільки вони недооцінюють ризик у пацієнтів із ЦД-1.

Пацієнтів із підвищеною швидкістю екскреції альбуміну або з двома чи більше ознаками метаболічного синдрому потрібно лікувати як категорію найвищого ризику (як ніби в них ЦД 1 типу або відоме серцево-судинне захворювання).

Пацієнти, які не належать до групи найвищого ризику, але мають спадкову схильність до хвороб серцево-судинної системи, порушення ліпідного обміну та підвищення АТ (вік >35 років), мають перебувати під наглядом лікарів як група помірного – високого ризику.

У пацієнтів без додаткових факторів ризику артеріальної гіпертензії регулювання рівня ліпідів та АТ має проводитися як у загальній популяції, згідно з відповідними галузевими стандартами у сфері охорони здоров'я.

Ураження судин

Пацієнтам із ЦД-1, які курять, під час планового огляду потрібно рекомендувати відмову від куріння згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги.

Молодим пацієнтам, які не курять, треба рекомендувати ухилятися від цієї шкідливої звички.

Ацетилсаліцилову кислоту (75 мг/добу) призначають пацієнтам із ризиком від високого до найвищого.

Стандартну дозу статинів призначають пацієнтам із ризиком від помірного до високого.

Терапію не можна припиняти, якщо рівень аланінамінотрансферази підвищується щонайменше втричі від верхньої межі референтного рівня.

Фібрати треба рекомендувати пацієнтам із гіпертригліцеридемією згідно з місцевими настановами з гіполіпідемії і статусом ризику серцево-судинного захворювання.

Відповідь на терапію статинами потрібно контролювати оцінкою ліпідного профілю. Якщо відповідь незадовільна, необхідно розглянути такі причини, як невідповідність, неадекватний вибір препарату і необхідність комбінованої терапії.

Пацієнти, в яких був інфаркт міокарда чи інсульт, мають отримувати інтенсивну терапію згідно з відповідними галузевими стандартами медичної допомоги. За наявності стенокардії або іншої форми ішемічної хвороби серця мають бути розглянуті бета-адренергічні блокатори.

Ведення вагітних із ЦД 1 типу

Догляд до зачаття

Усі жінки репродуктивного віку з ЦД-1 мають отримувати консультації щодо питань контролю за народжуваністю, важливості глікемічного контролю до вагітності, впливу індексу маси тіла (ІМТ) на результати вагітності, необхідності прийому фолієвої кислоти, а також припинення прийому потенційно ембріопатичних ліків до вагітності, у тому числі будь-яких із таких класів: інгібітори АПФ і блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (БРА) – до зачаття або в разі виявленні вагітності; статинів.

Перед спробою завагітніти жінки з ЦД-1 потребують:

- Консультації щодо зачаття, що охолює оптимальний контроль ЦД і харчування, переважно в консультації з міждисциплінарною командою з вагітності, щоб оптимізувати материнські і неонатальні результати. Прагнути досягти до зачаття рівня HbA_{1c} 7,0% (або якомога ближче до нормального без додаткових ризиків), щоб зменшити ризик спонтанного абортів, вроджених аномалій, прееклампсії, прогресування ретинопатії під час вагітності.
- Доповнення до раціону мультивітамінів, що містять 5 мг фолієвої кислоти не менше 3 міс до зачаття і аж до принаймні 12 тиж після зачаття. Необхідно продовжувати додавати полівітаміни, що містять 0,4–1,0 мг фолієвої кислоти від 12 тиж після зачаття до 6 тиж після пологів або доти, доки триває грудне вигодовування.
- Припинення прийому потенційно ембріопатичних препаратів, у тому числі будь-яких із таких класів: інгібітори АПФ та БРА – до зачаття або в разі виявлення вагітності; статинів.

Оцінка та ведення ускладнень

Необхідне офтальмологічне обстеження та оцінка офтальмолога. Скринінг на наявність ХХН. За наявності мікроальбумінурії або явної нефропатії – підвищений ризик розвитку гіпертонії і прееклампсії – організувати додаткове спостереження щодо зазначених станів.

Ведення під час вагітності

Вагітним із ЦД-1:

- Призначити індивідуальну схему інсуліну та цільові глікемічні рівні, зазвичай використовуючи інтенсивну ІТ.
- Прагнути до цільових значень глюкози (рівень глюкози в плазмі натще <5,3 ммоль/л, 1 год після прийому їжі <6,7 ммоль/л).
- Переглянути в бік збільшення цільові рівні, за необхідності, через підвищений ризик розвитку тяжкої гіпоглікемії під час вагітності.
- Навчити самоконтролю рівня глюкози в крові як до, так і після прийому їжі, для досягнення цілей глікемії і поліпшення результатів вагітності.

У разі прегестаційного ЦД-1 можна застосовувати інсулін аспарт або лізпро під час вагітності замість звичайного інсуліну для поліпшення глікемічного контролю і зменшення рівня глюкози.

Детемір або гларгін можна застосовувати як альтернативу НПХ.

Ведення рівня ГК під час пологів

Під час пологів необхідне уважне спостереження за жінками з цільовим рівнем глюкози крові від 4,0 до 7,0 ммоль/л, з тим щоб звести до мінімуму ризик неонатальної гіпоглікемії. Призначити адекватну кількість глюкози під час пологів для забезпечення достатнього рівня енергії.

Післяпологовий період

У післяпологовий період потрібно:

- Проводити ретельний контроль, з огляду на ризик розвитку гіпоглікемії.
- Обстежити на післяпологовий тиреоїдит за допомогою тесту на ТТГ на 6–8-му тиж після пологів.
- Заохочувати жінку до грудного вигодовування, оскільки це може зменшити ризик ожиріння в дитини, особливо в разі ожиріння в матері.

Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу в дорослих» затверджено Наказом МОЗ № 151 від 26.01.2023 р.

Друкується у скороченні.

Текст адаптовано та уніфіковано відповідно до стандартів тематичного випуску медичної газети «Здоров'я України».

Повний текст Уніфікованого протоколу дивитися за посиланням: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/43348-dn_151_26012023_dod.pdf



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

Ми у соцмережах:



@MedicnaGazetaZdorovaUkraini



t.me/HealthUAcom



@healthUAcom



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 вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетиформний 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 вузлів автономії щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, ексfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інші знаходяться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3-х років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер 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 роздрібного аудиту Системи дослідження ринку «Фармексплорер» 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**