



Діабетологія

Тиреоїдологія

Метаболічні розлади

№ 2 (66) 2024 р.

12 750 примірників*
Передплатний індекс 37632



Доктор медичних наук,
професор
Ігор Скрипник

Підвищення якості
діагностики та лікування
кислотозалежних
захворювань

Читайте на сторінці 18



Доктор медичних наук,
професор
Галина Пилягіна

Необхідність розуміння
та раннє виявлення основних
стрес-асоційованих
соматоформних розладів
в умовах воєнного стану

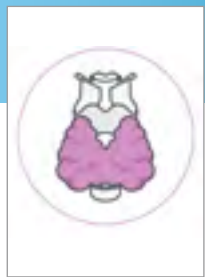
Читайте на сторінці 19



Міжнародні
рекомендації

Рекомендації IWGDF/IDSA
щодо діагностики
і лікування інфекцій стопи,
пов'язаних із цукровим
діабетом (2023)

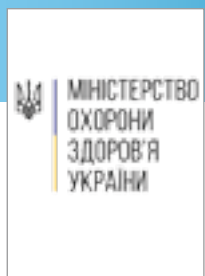
Читайте на сторінці 12



Зарубіжний
досвід

Тиреоїдит Хашимото:
науково обґрунтовані
рекомендації
з етіології, діагностики
та лікування

Читайте на сторінці 20



Клінічна
настанова

Хвороба Гоше

Читайте на сторінці 23



Сіофор[®] XR

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

Розширення ваших можливостей в лікуванні цукрового діабету 2 типу¹

▶ Один раз на добу¹

▶ 24-годинна дія¹

▶ Пролонговане
вивільнення¹



СІОФОР[®] XR 1000, СІОФОР[®] XR 500¹
Склад: діюча речовина: метформін гідрохлорид; 1 таблетка пролонгованої дії містить 500 або 1000 мг метформіну гідрохлориду; Лікарська форма. Таблетки пролонгованої дії. Фармакотерапевтична група. Гіпоглікемічні засоби за винятком інсулінів. Бігуаніди. Код АТХ А10В А02.
Клінічні характеристики.
Показання.
• Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з ПТГ* та/або ПГН* та/або підвищеним рівнем НbA1C.
*ПТГ: Порушена толерантність до глюкози; ПГН: Порушена глікемія натще.
• Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у пацієнтів з надмірною масою тіла, коли лише дієта і фізичні навантаження не забезпечують адекватний глікемічний контроль.
Лікарський засіб СІОФОР[®] XR 1000 можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими пероральними протидіабетичними засобами, або сумісно з інсуліном.
Спосіб застосування та дози. Спосіб застосування. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Їх не слід розжовувати або подрібнювати.
Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв).
Метформін слід призначати лише тоді, коли зміни в способі життя протягом 3–6 місяців не забезпечують адекватного глікемічного контролю.
• Лікування слід починати з однієї таблетки препарату СІОФОР[®] XR 500 1 раз

на добу під час вживання їжі ввечері.
• Через 10–15 днів проведеного лікування дозу необхідно відкоригувати відповідно до результатів вимірювань рівня глюкози в кров. Максимальна рекомендована доза препарату СІОФОР[®] XR становить 2000 мг 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері.
• Рекомендується регулярно контролювати (кожні 3–6 місяців) глікемічний статус.
Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); гострий стан, що протікає з ризиком розвитку порушень функції нирок: зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби); декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм.
Побічні реакції. Згідно з даними постмаркетингових та контрольованих клінічних досліджень побічні реакції у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР[®] XR 1000, були подібними за природою та ступенем тяжкості до таких у пацієнтів, які застосовували препарат СІОФОР[®] (із негатайним вивільненням активної речовини). Найчастішими побічними реакціями на початку

лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно.
Виробник. BERLIN-CHEMIE AG. Місцезаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор[®] XR 500 та Сіофор[®] XR 1000 затверджених Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023 Р.П. №UA/20045/01/01, Р.П. №UA/20045/01/02.
Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

1. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор[®] XR 500 та Сіофор[®] XR 1000, затверджені Наказом МОЗ України №937 від 23.05.2023. UA_SioXR_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 27.02.2024

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



Симптоматична гіперурикемія^{1*}



Мультисистемне захворювання Йти до мети. Щодня²⁻⁴

* Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі.
1. Інструкція для медичного застосування препарату Аденурік® від 22.02.2019 р. зі змінами від 19.03.2024.
2. Tausche AK, et al. Rheumatol Int 2014;34:101-9
3. Khanna D, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2012;64:1431-46
4. Richette P, et al. Ann Rheum Dis 2016;0:1-14



В дослідженні FAST лікування фебуксостатом не було пов'язане зі збільшенням смертності від ССЗ або з інших причин як в цілому, так і в підгрупі пацієнтів з ІМ, інсультом або ГКС в анамнезі.¹

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить фебуксостату 80 мг або 120 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування подагри. Лікарські засоби, що пригнічують утворення сечової кислоти. Код АТХ M04A A03. **Показання.** АДЕНУРІК® 80 мг та АДЕНУРІК® 120 мг: Лікування хронічної гіперурикемії при захворюваннях, що супроводжуються відкладанням кристалів уратів, у тому числі при наявності тофусів та/або подагричного артриту в даний час чи в анамнезі. АДЕНУРІК® показаний дорослим пацієнтам. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої іншої допоміжної речовини препарату, зазначеної у розділі «Склад». **Спосіб застосування та дози.** **Подагра.** Рекомендована доза АДЕНУРІКУ® становить 80 мг 1 раз на добу перорально, незалежно від прийому їжі. Якщо концентрація сечової кислоти в сироватці крові перевищує 6 мг/дл (357 мкмоль/л) після 2-4 тижнів лікування, слід розглянути підвищення дози АДЕНУРІКУ® до 120 мг 1 раз на добу. Ефект лікарського засобу виявляється досить швидко, що робить можливим повторне визначення концентрації сечової кислоти через 2 тижні. Метою лікування є зменшення концентрації сечової кислоти у сироватці та підтримка її на рівні менше 6 мг/дл (357 мкмоль/л). Тривалість профілактики нападів подагри рекомендована не менше 6 місяців. **Ниркова недостатність** - у пацієнтів з тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ефективність та безпеку лікарського засобу вивчено недостатньо. Пацієнтам із порушенням функції нирок легкого або помірного ступеня корекція дози не потрібна. **Виведення.** Фебуксостат виводиться з організму через печінку та нирками. Після перорального застосування ¹⁴C-фебуксостату у дозі 80 мг приблизно 49 % виводилося із сечею. Крім ниркової екскреції, приблизно 45 % дози виводилося з калом. Фебуксостат не слід застосовувати під час вагітності. **Побічні реакції.** Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях (4072 пацієнти, що застосовували дозу від 10 мг до 300 мг), післяреєстраційних дослідженнях безпеки (дослідження FAST: 3001 учасник, який отримував, принаймні, дозу від 80 мг до 120 мг) та в процесі постмаркетингового нагляду у пацієнтів з подагрою були: загострення (напади) подагри, порушення функції печінки, діарея, нудота, головний біль, запаморочення, задишка, висипання, свербіж, біль у суглобах, біль у м'язах, біль у кінцівках, набряки та підвищена втомлюваність. Ці побічні реакції мали у більшості випадків легкий або середній ступінь тяжкості. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник. Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Інформація про рецептурний лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною Інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протиповязань та особливостей застосування) препарату Аденурік®, затвердженої наказом МОЗ України №464 від 22.02.2019 зі змінами від 19.03.2024 №467

Р. П. №UA/13527/01/01, №UA/13527/01/02.

Аденурік® є зареєстрованою торговельною маркою «Teijin Limited» Tokyo, Japan

UA_Adn_01_2024_V1_Press. Затверджено до друку: 09.05.2024.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Інгібування ксантиноксидоредуктази зменшує ушкодження ендотелію клубочків, спричинене глюкозою, за допомогою активації шляху реутилізації пуринів АМФК

Діабетична хвороба нирок (ДХН; діабетична нефропатія) – основне віддалене тяжке мікросудинне ускладнення цукрового діабету (ЦД), що є провідною причиною розвитку термінальної стадії ниркової недостатності [1]. Тривалий вплив гіперглікемії стимулює надмірне продукування в нирках активних форм кисню (АФК), які можуть бути причиною розвитку і прогресування ДХН. Окрім гіперглікемії у патогенезі захворювання задіяні багатофакторні патофізіологічні порушення, зокрема медіатори, що впливають на гемодинаміку, метаболічні відхилення, запалення та фіброз [2]. Хоча молекулярні механізми, які лежать в основі ДХН, є складними і не повністю з'ясованими, відомо, що ключову роль у розвитку та прогресуванні ДХН відіграє дисбаланс між утворенням АФК і механізмами антиоксидантного захисту [3]. Окислювальний стрес, спричинений надмірним утворенням АФК у результаті декількох ендогенних шляхів, і потенційна взаємодія між джерелами АФК можуть призводити до ендотеліальної дисфункції, спричиненої ушкодженням клітин ендотелію клубочків (КЕК), що, як припускають, має місце на ранніх етапах патогенезу ДХН [4].

Ключові слова: гіперглікемія, оксидативний стрес, ксантиноксидоредуктаза, АМФК, сечова кислота, фебуксостат, шлях реутилізації пуринів.

Сечова кислота є кінцевим продуктом окислення в процесі метаболічного розщеплення пуринових нуклеотидів [5]. Ксантиноксидоредуктаза (КОР), у тому числі ксантиндегідрогеназа (КДГ) і ксантиоксидаза (КО), регулює ключовий процес, що обмежує швидкість розпаду аденозинтрифосфату (АТФ) і пуринів. Від активності цих ферментів залежить окисне гідроксилювання гіпоксантину/ксантину до ксантину / сечової кислоти, що призводить до утворення АФК [6]. Високий вміст глюкози (ВВГ) може індукувати утворення у КЕК КОР-похідних АФК і призводити до порушення проникності ендотелію клубочків і гомеостазу в нирках [7, 8]. Попередні дослідження показали, що КОР-похідні АФК можуть сприяти патогенезу ДХН у результаті посилення оксидативного стресу та запальної відповіді внаслідок активації шляху ядерного фактора-κВ (NF-κВ) [9]. Також, за даними клінічних досліджень, припускають значущий зв'язок між підвищеною активністю КОР і поганим глікемічним контролем [10, 11]. Крім того, висока активність КОР корелює з дисфункцією ендотелію судин у пацієнтів із ЦД [12]. Таким чином, інгібування КОР для профілактики ДХН шляхом зменшення продукування АФК і вираженості оксидативного стресу може виявитися перспективнішим, аніж лише контроль рівня сечової кислоти.

Активована аденозинмонофосфатом (АМФ) протекіназа (АМФК) є ключовим регулятором клітинного метаболізму, який бере участь в активації шляхів утворення енергії, одночасно інгібуючи шляхи споживання енергії у відповідь на клітинний стрес [13, 14]. Дані проведеного раніше дослідження продемонстрували, що інгібування КОР запобігає гострому контраст-індукованому ураженню нирок завдяки зменшенню оксидативного стресу в результаті активації АМФК та її низхідного сигнального шляху [15]. Однак у цьому дослідженні не було виявлено точного механізму активації АМФК у результаті інгібування КОР. Це дослідження мало на меті з'ясувати цитопротекторні ефекти інгібування КОР при ушкодженні КЕК і точний механізм активації АМФК, пов'язаний зі шляхом реутилізації пуринів у результаті інгібування КОР, за допомогою *in vitro* моделі ДХН із використанням КЕК людини, що перебував у середовищі з високим вмістом глюкози. Крім того, ще однією метою дослідження стало з'ясувати, чи має переваги фебуксостат, потужний селективний інгібітор КОР, у зменшенні ушкодження КЕК за допомогою згаданого нового механізму, та оцінити потенціал його використання як засобу для запобігання ушкодженню КЕК при ДХН.

Методи

КЕК культивували протягом 48 год у середовищі з нормальним вмістом глюкози (низький вміст

глюкози (НВГ) – 5,6 ммоль/л глюкози + 27,5 ммоль/л маніту) або ВВГ (33 ммоль/л глюкози). КЕК були розділені на 4 групи: група НВГ; група НВГ, яка отримувала фебуксостат (НВГ+ Feb); група ВВГ і група ВВГ, яка отримувала фебуксостат (ВВГ + Feb). Доза фебуксостату була визначена на основі результатів попереднього дослідження і становила 0,25 мкМ (доза, яка підвищує життєздатність КЕК у середовищі з ВВГ і активує АМФК) [15].

Життєздатність клітин оцінювали після 48 год інкубування в середовищі з НВГ або ВВГ і з додаванням фебуксостату за допомогою МТТ-аналізу (3-[4,5-диметилтіазол-2-іл]-3,5-диферил] тетрадію броміду). Щоб проаналізувати зміни активності АМФК та її низхідного сигнального шляху після впливу фебуксостату на КЕК у середовищі з ВВГ, було застосовано метод імуноблоту. Перекисне окислення ліпідів малонового діальдегіду (МДА) оцінювали за допомогою набору для аналізу OxiSelect TBARS згідно з протоколами виробника. Утворення АФК в клітині вимірювали за допомогою нефлуоресцентної сполуки, що проникає в клітини, 2'-7'-діхлорофлуоресцеїну діацетату (DCF-DA) (Thermo Fisher Scientific).

Рівні КОР визначали двічі за допомогою набору для імуноферментного аналізу XDH/XO (Lifespan Biosciences). Активність супероксиддисмутази (СОД) оцінювали за допомогою набору для визначення активності СОД (Abnova, Taipei City, Taiwan) відповідно до інструкції виробника.

Для кожного аналізу було проведено щонайменше 3 незалежні вимірювання, а результати були подані як середнє ± стандартне відхилення. Статистичну значущість між групами оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу, за яким слідував критерій множинних порівнянь Тьюкі (SPSS версія 20.0, IBM Corp., Армонк, Нью-Йорк, США). Статистично значущим вважали $p < 0,05$.

Результати

Інгібування КОР достовірно збільшує виживаність КЕК у середовищі з ВВГ

Спочатку людські КЕК обробляли 0,1; 1 або 10 мкМ фебуксостату протягом 48 год в умовах нормоглікемії (НВГ) і в ВВГ, щоб визначити належну концентрацію фебуксостату для захисту клітин у середовищі з ВВГ. Порівняно з контрольною групою (НВГ) життєздатність клітин у групі ВВГ знизилася на 60%. Обробка фебуксостатом не впливала на виживання клітин в умовах НВГ, тоді як у середовищі з ВВГ виживання клітин після обробки фебуксостатом дозозалежно збільшувалося. Життєздатність КЕК у середовищі з ВВГ після обробки фебуксостатом достовірно зростала, коли концентрація препарату перевищувала 0,1 мкМ ($p < 0,01$).

Інгібування КОР впливає на шлях реутилізації пуринів і збільшує співвідношення АМФ/АТФ у КЕК в середовищі з ВВГ

З метою дослідження механізму, за допомогою якого інгібування КОР активує АМФК, оцінювали зміни рівнів КОР і співвідношення внутрішньоклітинного АТФ до АМФ, зумовлені впливом фебуксостату на КЕК в умовах ВВГ. Рівні КОР не змінювалися в умовах НВГ, але підвищувалися в середовищі з ВВГ ($p < 0,001$). Як і очікувалося, фебуксостат достовірно зменшував рівні КОР у КЕК в умовах ВВГ ($p < 0,001$). Рівні ксантину/гіпоксантину в КЕК статистично значуще підвищувалися в умовах ВВГ, а обробка фебуксостатом достовірно їх знижувала ($p < 0,05$).

КОР каталізує останні два етапи гідроксилювання в процесі розщеплення пуринів, активуючи шлях реутилізації пуринових основ з утворенням пуринових нуклеотидів [17, 28]. ВВГ підвищував внутрішньоклітинні концентрації АМФ і АТФ і знижував внутрішньоклітинне співвідношення АМФ/АТФ, а опосередковане фебуксостатом інгібування КОР додатково збільшувало внутрішньоклітинну концентрацію АМФ у КЕК в умовах ВВГ. Співвідношення внутрішньоклітинного АМФ/АТФ у разі обробки фебуксостатом зростало як у КЕК, які були поміщені в середовище з НВГ, так і в умовах ВВГ ($p < 0,001$).

Інгібування КОР збільшує фосфорилювання АМФК і активує її низхідний сигнальний шлях у КЕК в умовах ВВГ

Потім оцінювали вплив інгібування КОР на ушкодження КЕК, спричинене ВВГ, через активацію АМФК та її низхідного шляху в КЕК в умовах ВВГ. Тоді як ВВГ достовірно знижував співвідношення фосфо-Thr¹⁷² / загальної АМФК, обробка фебуксостатом ефективно відновлювала фосфорилювання АМФК у КЕК при ВВГ ($p < 0,01$). ВВГ також пригнічував експресію PGC-1α і PPAR-α, але обробка фебуксостатом відновлювала експресію в КЕК в умовах ВВГ ($p < 0,001$ і $p < 0,01$ відповідно). Хоча серед експериментальних груп не було виявлено помітних відмінностей в експресії фосфо-Ser²⁵⁶ / загального FoxO1, експресія фосфо-Ser²⁵³ / загального FoxO3a підвищувалася в умовах ВВГ і достовірно знижувалася після впливу фебуксостату ($p < 0,05$).

Інгібування КОР зменшує оксидативний стрес унаслідок інгібування НАДФН-оксидази і посилення активності СОД у КЕК в умовах ВВГ

Окислювальний стрес у середовищі з ВВГ пов'язаний зі збільшенням активності НАДФН-оксидази

Продовження на стор. 4.

Інгібування ксантиноксидоредуктази зменшує ушкодження ендотелію клубочків, спричинене глюкозою, за допомогою активації шляху реутилізації пуринів АМФК

Продовження. Початок на стор. 3.

та зниженням активності антиоксидантних ферментів при ДХН [16]. Активність Nox1, Nox2 і Nox4 у КЕК в умовах ВВГ стійко зростала і достовірно знижувалася після обробки фебуксостатом ($p < 0,001$, $p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно). Крім того, активність СОД була достовірно нижчою в КЕК в умовах ВВГ проти КЕК в умовах НВГ і обробка фебуксостатом достовірно підвищувала активність СОД у КЕК в умовах ВВГ ($p < 0,01$). Рівень МДА, корисного біомаркера перекисного окислення ліпідів і оксидативного стресу, був помітно вищим в КЕК в умовах ВВГ порівняно з КЕК в умовах НВГ, і фебуксостат достовірно його знижував ($p < 0,05$). Ці результати показують, що надто сильний оксидативний стрес, спричинений середовищем із ВВГ, був зумовлений інгібуванням КОР.

Інгібування КОР зменшує оксидативний стрес за допомогою АМФК-залежних сигналів шляхом реутилізації пуринів у КЕК в умовах ВВГ

Щоб дослідити, чи зумовлений вплив інгібування КОР на ушкодження КЕК в умовах ВВГ саме АМФК-залежними сигналами, були проведені подальші експерименти з виключенням АМФК з використанням малої інтерферуючої РНК (міРНК), спрямованої на АМФК α 1 і АМФК α 2 у КЕК в середовищі з НВГ або ВВГ. Незважаючи на застосування фебуксостату, фосфорилування АМФК в умовах ВВГ у КЕК із трансфікованими міРНК, націленими на АМФК α 1 і АМФК α 2, залишалося стійко пригніченим порівняно з КЕК із трансфікованими контрольними міРНК ($p < 0,01$). Це узгоджується зі змінами рівнів фосфо-Thr¹⁷²/загального рівня АМФК, коли експресія PGC-1 α в середовищі з ВВГ в КЕК із трансфікованими міРНК, націленими на АМФК α 1 і АМФК α 2, значно знижувалася порівняно з контрольною групою, незважаючи на обробку фебуксостатом ($p < 0,01$). Навпаки, фосфорилування FoxO3a в умовах ВВГ і за наявності міРНК, націлених на АМФК α 1 і АМФК α 2, додатково зростало порівняно з групою контролю, незважаючи на обробку фебуксостатом ($p < 0,05$). ВВГ призводив до збільшення кількості DCF-DA-позитивних клітин, а обробка фебуксостатом помітно знижувала внутрішньоклітинні рівні АФК у КЕК у середовищі з ВВГ, при оцінці за DCF-DA. Антиоксидантні ефекти впливу фебуксостату на КЕК в умовах ВВГ були усунені після обробки міРНК, націленими на АМФК α 1 і АМФК α 2, ($p < 0,01$).

Аби підтвердити, що активація АМФК внаслідок інгібування КОР пов'язана з HPRT1-залежним шляхом реутилізації пуринів, визначали зміни експресії АМФК і пов'язаного з нею низхідного сигнального шляху після обробки фебуксостатом КЕК із трансфікованими міРНК, націленими на HPRT1, в умовах ВВГ. Фосфорилування АМФК і PGC-1 α у КЕК із трансфікованими міРНК, націленими на HPRT1, в умовах ВВГ було значно нижчим, ніж у контрольній групі, незалежно від обробки фебуксостатом ($p < 0,001$ і $p < 0,001$). З іншого боку, фосфорилування FoxO3a було достовірно вищим у КЕК із трансфікованими міРНК, націленими на HPRT1, в умовах ВВГ, у порівнянні з групою з контрольними міРНК, незважаючи на обробку фебуксостатом ($p < 0,05$).

Обговорення

Дослідження продемонструвало, що інгібування КОР чинить цитопротекторну дію при ушкодженні КЕК в умовах ВВГ шляхом активації АМФК за участю шляху реутилізації пуринів. При ушкодженні КЕК, зумовленому ВВГ, спостерігали підвищення рівнів КОР, що корелювало з пригніченням фосфорилування АМФК. Ці зміни спричинювали інгібування PGC-1 α і PPAR- α , що згодом призводило до фосфорилування FoxO3a та активації Noxs, тим самим

посилюючи оксидативний стрес. Застосування фебуксостату зменшувало ушкодження ендотеліальних клітин в умовах ВВГ шляхом активації фосфорилування АМФК і збільшення внутрішньоклітинного співвідношення АМФ/АТФ. Це сприяло активації PGC-1 α , дефосфорилуванню FoxO3a та пригніченню Noxs, що зрештою забезпечувало усунення оксидативного стресу в нирках. Отримані результати свідчать про те, що інгібування КОР зменшує ушкодження КЕК в умовах оксидативного стресу, спричиненого ВВГ, унаслідок активації шляху АМФК-PGC-1 α -FoxO3a із залученням шляху реутилізації пуринів.

Кілька попередніх досліджень продемонстрували, що зниження концентрації пуринових метаболітів, таких як сечова кислота та КО, послаблює оксидативний стрес шляхом активації АМФК [15, 17-20]. Оксидативний стрес, індукований сечовою кислотою, стимулює резистентність до інсуліну, а активація АМФК завдяки застосуванню метформіну знижує індуковану сечовою кислотою резистентність до інсуліну в клітинах скелетних м'язів [18].

Kim та співавт. [19] також виявили, що використання фебуксостату зменшує стрес в ендоплазматичному ретикулумі завдяки активації АМФК в оброблених тунікаміцином проксимальних тубулярних клітинах і в мишачій моделі з односторонньою обструкцією сечоводу. Наше попереднє дослідження продемонструвало, що контраст-індукований окислювальний стрес достовірно погіршував функцію нирок і посилював активність КОР, тоді як фебуксостат полегшував гостре ушкодження нирок шляхом посилення фосфорилування АМФК [15]. У проведеному зараз дослідженні оцінювали вплив інгібування КОР на АМФК-залежний сигнальний шлях при ушкодженні КЕК в умовах ВВГ. Захисну дію фебуксостату, спрямовану на внутрішньоклітинні АФК, індуковані ВВГ, послаблювали за допомогою міРНК, націлених на АМФК- α 1/2. Це дослідження стало першим, що підтверджує корисну роль пригнічення КОР фебуксостатом через активацію АМФК при ушкодженні КЕК, пов'язаному з оксидативним стресом в умовах ВВГ.

АМФК є головним регулятором енергетичного гомеостазу клітини, відновлює енергетичний баланс під час метаболічного стресу шляхом підтримання внутрішньоклітинного співвідношення АМФ/АТФ [21]. В умовах виснаження енергії внутрішньоклітинний рівень АМФ зростає, тоді як рівень АТФ знижується, що призводить до збільшення співвідношення АМФ/АТФ та активації АМФК для відновлення клітинного рівня АТФ шляхом пригнічення анаболічних процесів і посилення катаболічних [22]. У разі надлишку енергії, наприклад за умови ВВГ, активація АМФК знижується, щоб стимулювати синтез білка, ріст клітин і накопичення енергетичних запасів [22]. Цікаво, що нещодавні дослідження показали, що інгібування КОР запобігає гострому ушкодженню нирок завдяки відновленню внутрішньоклітинних рівнів АТФ у моделі ішемії та реперфузійного ушкодження нирок [23, 24]. Деякі експериментальні дослідження також показали, що фебуксостат достовірно підвищує внутрішньоклітинні рівні АМФ на моделях ушкодження клітин, спричиненого ніацином, або ушкодження ниркових каналців, спричиненого оксоновою кислотою [25, 26]. У проведеному нами дослідженні внутрішньоклітинне співвідношення АМФ/АТФ зменшувалося в умовах ВВГ, а спричинене фебуксостатом інгібування КОР переважно підвищувало внутрішньоклітинні рівні АМФ і в кінцевому підсумку активувало АМФК завдяки збільшенню внутрішньоклітинного співвідношення АМФ/АТФ. Однак отримані результати не свідчать про пряме відновлення внутрішньоклітинних рівнів АТФ в результаті інгібування КОР у КЕК в умовах ВВГ. Ці розбіжності можна пояснити відмінностями в дизайні досліджень, у тому числі

різною тривалістю впливу стимулів і лікування, а також різними моделями захворювань, таких як ДХН або ушкодження внаслідок ішемії-реперфузії.

Пуринові нуклеотиди виконують у клітині різні функції, у тому числі накопичення та транспортування енергії, участь у сигнальних шляхах, слугують попередниками нуклеїнових кислот, а також кофакторами в численних метаболічних реакціях [27]. КОР відіграє важливу роль у катаболізмі пуринів, зокрема в синтезі необоротних проміжних продуктів, таких як ксантин і сечова кислота, які блокують шлях реутилізації пуринів [28]. Таким чином, інгібування КОР може зменшувати утворення КОР-похідних АФК, сприяючи повторному використанню гіпоксантину та продукуванню АТФ за участю шляху реутилізації пуринів [28].

Поточне дослідження зосереджувалося на вивченні зв'язків між АМФК, PGC-1 α , Noxs (Nox1, Nox2 і Nox4) і FoxOs як компонентів клітинної відповіді на оксидативний стрес при ДХН. PGC-1 α діє як головний регулятор транскрипції, беручи участь у біогенезі мітохондрій, окисному фосфорилуванні, вуглеводному і ліпідному метаболізмі та детоксикації АФК [30]. АМФК може безпосередньо взаємодіяти з PGC-1 α та активувати його, а активація АМФК сприяє PGC-1 α -залежній антиоксидантній відповіді [31, 32]. PGC-1 α також регулює активність FoxOs, особливо в процесі глюконеогенезу й антиоксидантного захисту клітини [30, 33]. Серед представників родини FoxO FoxO3a є прямою мішенню для PGC-1 α , а результатом їх взаємодії є регулювання експресії антиоксидантних генів [34]. Крім того, АМФК може безпосередньо впливати на FoxO3a, а сигнальний шлях АМФК-FoxO3a активує антиоксидантні ферменти, у тому числі тіоредоксин, пероксиредоксин, СОД-2 і каталазу, що може зменшувати продукування АФК [35].

АМФК також відіграє вирішальну роль у регулюванні системи Nox, і в ході кількох експериментальних досліджень було показано, що активація АМФК призводить до зменшення оксидативного стресу і завдяки пригніченню Nox-похідних (зокрема, Nox4-похідних) АФК для захисту нирок від ушкодження [36-38]. Поточне дослідження підтвердило, що активація АМФК, індукована інгібуванням КОР, достовірно активує PGC-1 α і FoxO3a і пригнічує Nox1, Nox2 і Nox4. Крім того, виключення АМФК нівелює активацію PGC-1 α і FoxO3a та ослаблення продукування АФК у КЕК в умовах ВВГ. Отримані результати вказують на те, що захисний механізм інгібування КОР полегшується активацією АМФК та її низхідним шляхом, які пов'язані з механізмом антиоксидантного захисту при ушкодженні КЕК, індукованому ВВГ.

Висновки

Інгібування КОР захищає КЕК від ушкодження, спричиненого ВВГ, шляхом активації сигнального шляху АМФК-PGC-1 α -FoxO3a за участю HPRT1-залежного шляху реутилізації пуринів. Ці висновки наголошують на тому, що інгібування КОР завдяки активації АМФК захищає КЕК від АФК, які утворилися внаслідок ВВГ, і може бути терапевтичною мішенню для запобігання прогресуванню ДХН. Для остаточного підтвердження терапевтичної ролі інгібування КОР при ДХН необхідні подальші дослідження *in vivo* та клінічні дослідження з належним дизайном.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Keum-Jin Yang et al.
Xanthine oxidoreductase inhibition ameliorates high glucose-induced glomerular endothelial injury by activating AMPK through the purine salvage pathway, Scientific Reports volume 14,
Article number: 11167 (2024).

Підготувала Ганна Кирпач

Повну версію дивіться:
<https://www.nature.com/articles/s41598-024-61436-1>



ДАЙДЖЕСТ

КЛІНІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кишкова мікробіота діє як додаткова печінка, регулюючи рівні глюкози та амінокислот у крові хазяїна

Згідно з новим дослідженням учених Корнелльського університету (штат Нью-Йорк, США), мікроби в кишечнику свавців можуть суттєво змінювати метаболізм амінокислот і глюкози своїх хазяїв, діючи майже як додаткова печінка. Робота, опублікована в Cell Host & Microbe, доповнює список способів, за допомогою яких мікробіом впливає на фізіологію, що може сприяти розвитку нових стратегій лікування запальних захворювань кишечника та діабету. Останнім часом учені виявили, що мільярди мікробів, які населяють людський організм, суттєво впливають на його фізіологію. Співробітники університету прагнули оцінити, наскільки ефективно різні бактерії, які мешкають у нашому кишечнику, використовують амінокислоти, що споживає людина.

Через погано охарактеризовані метаболічні функції багатьох кишкових бактерій команда вчених експериментувала з різними опціями, щоби знайти оптимальні умови для дослідження. Після скринінгу понад 100 кишкових мікроорганізмів людини виявили бактерії, які дуже ефективно метаболізують різноманітні харчові амінокислоти. Коли ці мікроорганізми колонізували шлунково-кишковий тракт вільних від бактерій мишей, рівень певних амінокислот у кишечнику і крові хазяїна знижувався.

Робота дослідників дала додаткові результати: споживаючи певний клас амінокислот, кишкові бактерії можуть змінювати рівень глюкози у крові хазяїв. Подальший аналіз показав, що, змінюючи доступність амінокислот, мікроорганізми впливають на продукування нейромедіатора серотоніну, який регулює рівень глюкози. Більшість із цих метаболічних функцій може виконувати печінка, але нещодавно було виявлено, що є ферменти, закодовані кишковою мікробіотою, які можуть виконувати ті самі чи подібні функції.

На сьогодні учені розробляють нові стратегії для точнішої модуляції бактеріальних ферментів і вивчають, як різні комбінації бактерій впливають на метаболізм амінокислот і глюкози хазяїна. На думку науковців, метаболічні гени мікробіому можуть бути потенційними біомаркерами діабету 2 типу або запальних захворювань кишечника, і, окрім цього, стануть майбутніми мішенями для лікування.

Джерело: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1931312824001215?via%3Dihub>

Експериментальний препарат захищає підшлункову залозу при діабеті 1 типу

Учені з Медичної школи Джонса Гопкінса (м. Балтимор, США) стверджують, що експериментальний препарат на основі моноклональних антитіл (MAT) під назвою mAb43 запобігає розвитку діабету 1 типу в мишей, а в деяких випадках навіть подовжує тривалість життя тварин. На думку дослідників, препарат є унікальним, оскільки безпосередньо націлений на β-клітини підшлункової залози, що виробляють інсулін, і призначений для захисту цих клітин від атак імунною системою організму. Препарат майже не має побічних ефектів, тому його можна застосовувати протягом тривалого часу. MAT отримують шляхом клонування або створення ідентичних копій клітинної лінії тварин і людей.

mAb43 зв'язується з невеликим білком на поверхні β-клітин. Препарат був розроблений, аби створити свого роду щит або плащ для захисту β-клітин від клітин імунної системи. У дослідженні 10-тижневим мишам із діабетом (64 особини) щотижня внутрішньовенно вводили дозу mAb43. Через 35 тиж спостереження всі миші позбулися діабету. В експериментах, в яких mAb43 вводили на ранній стадії, миші прожили 75 тиж, тобто впродовж усього періоду моніторингу, тоді як миші контрольної групи, що не отримували препарат, жили приблизно 18-40 тижнів.

Наступним кроком дослідники детальніше вивчили гризунів, які отримували mAb43, і за допомогою біологічного маркера під назвою Kі67 досліджували, чи розмножуються β-клітини в підшлунковій залозі. Було виявлено, що після лікування MAT імунні клітини припинили атакувати β-клітини, що призвело до зменшення ступеня запалення в острівцях Лангерганса. Крім того, β-клітини почали повільно розмножуватися. Отже, mAb43 у поєднанні з інсулінотерапією може мати потенціал для поступового зниження використання інсуліну у зв'язку з регенерацією β-клітин, а також усунути майбутню потребу в застосуванні інсуліну для контролю глікемії.

Інший препарат на основі MAT, теплізумаб, був схвалений Управлінням із санітарного контролю за харчовими продуктами і медикаментами США у 2022 році. Теплізумаб зв'язується з T-клітинами, зменшуючи uszkodження β-клітин. Доведено, що препарат відстрочує початок клінічного діабету 1 типу (а саме 3 стадії) приблизно на два роки, даючи маленьким дітям, які захворіли, час навчитися робити ін'єкції інсуліну самостійно та дотримуватися дієтичних рекомендацій. Цілком можливо, що mAb43 можна буде використовувати довше, ніж теплізумаб, і відстрочити початок діабету на значно триваліший час. Учені Медичної школи Джонса Гопкінса докладають зусиль для розроблення гуманізованої версії антитіла, щоб провести клінічні випробування на людях.

Джерело: <https://diabetesjournals.org/diabetes/article/73/5/806/154280/Cell-Surface-ZnT8-Anti-body-Prevents-and-Reverses>

Новий препарат усуває надмірну вагу, жирову хворобу печінки та діабет

Дослідники з Каролінського інституту у Швеції, імовірно, знайшли новий спосіб лікування ожиріння і пов'язаних із ним розладів шляхом впливу на мітохондрії клітин. Дослідження, опубліковане в Nature Metabolism, показує, що певний клас препаратів, які блокують функцію мітохондрій, може вплинути на ожиріння, неалкогольну жирову хворобу печінки та діабет у мишей. Мітохондрії мають сферичну, ниткоподібну або овальну форму та забезпечують енергетичну функцію, впливаючи на етапи енергетичного обміну та синтезу АТФ.

Система окисного фосфорилування в мітохондріях свавців відіграє ключову роль у перетворенні енергії з поживних речовин, що надходять з їжею. Мітохондріальний метаболізм є динамічним і може бути перепрограмований для підтримання як катаболічних, так і анаболічних реакцій, залежно від фізіологічних потреб або захворювань. Перші спроби використати мітохондрії задля лікування ожиріння були зареєстровані у 1930-х роках, коли понад 100 тис осіб отримували динітрофенол. Незважаючи на те, що таке лікування збільшувало швидкість метаболізму та зменшувало ступінь ожиріння, серйозні побічні ефекти не дали препарату можливості стати загальноприйнятним для застосування.

Дослідницька група інституту нещодавно розробила специфічні препарати-кандидати (ІМТ – інгібітори мітохондріальної транскрипції), які блокують функцію мітохондрій і, отже, виробництво клітинної енергії, для лікування раку. Лікування пухлин за допомогою ІМТ спричинює залежне від дози порушення окисного фосфорилування та клітинне метаболічне голодування з прогресивним зниженням рівня критичних метаболітів і, зрештою, загибеллю ракових клітин.

Тепер дослідники показали, що ці препарати також сприятливо діють на обмін речовин у мишей. Упродовж 4-тижневого лікування спостерігали несподіване посилення ліпідного метаболізму, що призводило до втрати ваги, зменшення накопичення жиру в печінці та відновлення толерантності до глюкози. Визначення складу тіла за допомогою неінвазивної магнітно-резонансної томографії після 4 тиж лікування ІМТ показало помітне зменшення жирової маси без будь-яких змін м'язової маси. Учені вже розпочали співпрацю з біотехнологічною компанією, щоб побачити, чи можна використати свої висновки для лікування людей.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s42255-024-01038-3>

Змінений протипухлинний препарат допомагає в лікуванні діабету, спонукаючи ацинарні клітини підшлункової залози виробляти інсулін

У 2016 р. Фарзад Есні і Цзін Ху, дослідники Університету Піттсбурга (штат Пенсільванія, США), провели експеримент на мишах, під час якого видалили одну з двох копій гена, що кодує фермент

під назвою кіназа фокальної адгезії (FAK). Учених цікавила роль FAK у розвитку раку підшлункової залози, але несподіване відкриття спрямувало дослідження в зовсім іншому напрямі. Підшлункова залоза виглядала так, ніби вона намагалася відновитися після травми, адже кластер клітин в органі виробляв і інсулін, і амілазу. У звичайних мишей і людей гормон інсулін, який регулює рівень цукру в крові, виробляється β-клітинами, тоді як амілаза, травний фермент, – ацинарними клітинами. Так учені випадково зробили нове відкриття в патогенезі уражень підшлункової залози.

У своїй новій статті в Nature Communications науковці демонструють: препарат, який досліджували для лікування раку через пригнічення FAK, перетворює ацинарні клітини на клітини, що виробляють інсулін, і допомагає регулювати рівень глюкози в крові в мишей і приматів із діабетом. Отримані дані свідчать про те, що інгібітори FAK можуть стати новим варіантом заміни інсулінотерапії у хворих на діабет. Аби дослідити вплив нових клітин на тваринну модель діабету, учені частково або повністю знищили β-клітини тварин стрептозотоцином, імітуючи діабет. Потім лікували мишей пероральним інгібітором FAK під назвою PF562271 та плацебо впродовж 3 тижнів.

У мишей, які отримували інгібітор FAK, відновилося приблизно 30% початкової маси β-клітин, і лікування сприяло зниженню рівня глюкози. Результати терапії утримувалися до кінця експерименту та ще протягом кількох тижнів, що свідчить про те, що одноразове лікування може мати довгострокові переваги для контролю діабету. Біологи також вивчали вплив інгібітора FAK на приматів. Спочатку вчені індукували діабет стрептозотоцином, що призводило до потреби в екзогенному введенні від 5 до 20 Од інсуліну на добу для контролю рівня глюкози в крові. Потім тварини отримували 3-тижневий курс лікування інгібітором FAK. Через 6 тиж потреба тварин в інсуліні знизилася на 60%, і стабільне поліпшення тривало без додаткового лікування до кінця експерименту та ще 4 міс після нього.

Ідея спонукати ацинарні клітини виробляти інсулін не є новою, але інгібітори FAK можуть забезпечувати більш плавний трансляційний шлях, ніж генетичні підходи, окрім цього, препарат уже був протестований у I фазі випробувань. Маючи надію розпочати клінічне випробування для тестування інгібітора FAK на пацієнтах із діабетом, Есні та його колеги зараз планують довгострокові експерименти на мишах, щоб подивитися на тривалість контролю гіперглікемії після одноразового курсу препарату. Вони також досліджують наслідки інгібування FAK у тканинах підшлункової залози, отриманих від людських донорів.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41467-024-47972-4>

Новий комбінований препарат для схуднення виявився ефективнішим за наявні методи лікування

У дослідженні, опублікованому в Nature, Крістоффер Клемменсен і його колеги з Центру фундаментальних метаболічних досліджень при університеті в Копенгагені демонструють нове використання гормону GLP-1 (глюкагоноподібний пептид-1) для зниження ваги. GLP-1 можна застосовувати як «троянського коня» для переносу певної молекули в мозок, де вона успішно впливає на нейронні зв'язки і призводить до втрати ваги. «Я вважаю препарати, доступні сьогодні на ринку, першим поколінням лікувальних засобів для схуднення. Зараз ми розробили новий тип ліків, які впливають на пластичність мозку та виявляються дуже ефективними», – зазначає Клемменсен. GLP-1, або ентєроглюкагон, – пептидний гормон із родини інкретину, що виробляється в L-клітинах тонкого кишечника у відповідь на прийом їжі, пригнічує секрецію глюкагону та одночасно стимулює вироблення інсуліну. Агоністи GLP-1 широко використовують в лікуванні цукрового діабету 2 типу та ожиріння, причому їх клінічне застосування постійно зростає. Молекула, яку прикріпили до GLP-1, впливає на так звану глутаматергічну нейромедіаторну систему, а дослідження за участю людей показують, що таке поєднання може бути високоєфективним. Молекули блокують рецепторний білок NMDA, який відіграє ключову роль у довгострокових змінах зв'язків мозку і привернув увагу науковців у сферах навчання та пам'яті. Препарати, що діють на ці рецептори, зміцнюють і/або послаблюють специфічні нервові зв'язки.

Багато розладів головного мозку важко лікувати через наявність гематоенцефалічного бар'єра. Тоді як великі молекули, такі як пептиди й білки, зазвичай погано проникають у мозок, багато малих молекул мають необмежений доступ до нервової системи. Учені використовували специфічний доступ пептиду GLP-1 до центру контролю апетиту, щоби доставити свої ліки до відповідних ділянок.

Тестування нового препарату для схуднення поки проходить доклінічну фазу досліджень на культурах клітин і тваринних моделях. Наступний крок – клінічні випробування за участю людей. Ефект GLP-1 у поєднанні з цими молекулами дуже сильний. У деяких випадках миші втрачають удвічі більше ваги, ніж тварини, які отримували лише GLP-1. Це означає, що майбутні пацієнти можуть досягти такого самого ефекту з меншою дозою. Крім того, новий препарат може бути альтернативою для тих, хто погано реагує на наявні лікувальні засоби для схуднення.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41586-024-07419-8>

Які поживні речовини можуть уповільнити старіння мозку та поліпшити когнітивні здібності

Учені давно вивчають мозок у контексті старіння. Сьогодні досить багато відомо про фактори ризику прискореного старіння нервової системи, однак чинників, які запобігають таким змінам, виявлено менше. Є докази того, що харчування може бути одним із них. Нова наука розвідка, проведена Центром мозку, біології та поведінки Університету штату Небраска та Університетом Іллінойсу в США, додатково засвідчила, що певні поживні речовини можуть відігравати ключову роль у здоровому старінні мозку. Команда вчених провела мультимодальне дослідження, поєднуючи сучасні інновації в нейронауці та знання з нутриціології, і визначила певний профіль поживних речовин у учасників, які продемонстрували кращі когнітивні показники.

У перехресному дослідженні зняли участь 100 когнітивно здорових осіб віком 65-75 років. Після періоду голодування збирали плазму крові для аналізу біомаркерів поживних речовин. Учасники також пройшли когнітивне оцінювання та МРТ-сканування. Виявили два типи старіння мозку – прискорене і повільніше, ніж очікувалися. Ті, у кого мозок старів повільніше, мали чіткий профіль поживних речовин.

Корисними поживними біомаркерами крові були комбінації жирних кислот (вакценової, гондоїнової, α-ліноленової, ейкозапентаєнової, ейкозадієнової та лігноцеринової); антиоксидантів і каротиноїдів, у тому числі цис-лютеїну, транс-лютеїну і зеаксантину; двох форм вітаміну Е та холіну. Цей профіль корелює з поживними речовинами, на які багата середземноморська дієта, яку різні дослідження раніше пов'язували зі здоровим старінням мозку.

Учені зазначають, що попередні наукові розробки щодо харчування та старіння мозку здебільшого ґрунтувалися на анкетах зі споживання їжі, які залежали від пам'яті учасників. Це одне з перших і наймасштабніших досліджень, яке поєднало візуалізацію мозку, біомаркери крові та когнітивну перевірку. Науковці одночасно вивчали структуру, функції та метаболізм мозку, демонструючи прямий зв'язок між цими властивостями нервової системи, когнітивними здібностями та поживними речовинами. У подальшому команда вчених планує дослідити роль кожної сполуки окремо та визначити конкретні норми щоденного споживання різних сполук для здорового старіння мозку.

Джерело: <https://www.nature.com/articles/s41514-024-00150-8>

Ще більше новин –
на спеціалізованому
медичному порталі



Health-ua.com
Спеціалізований
медичний портал

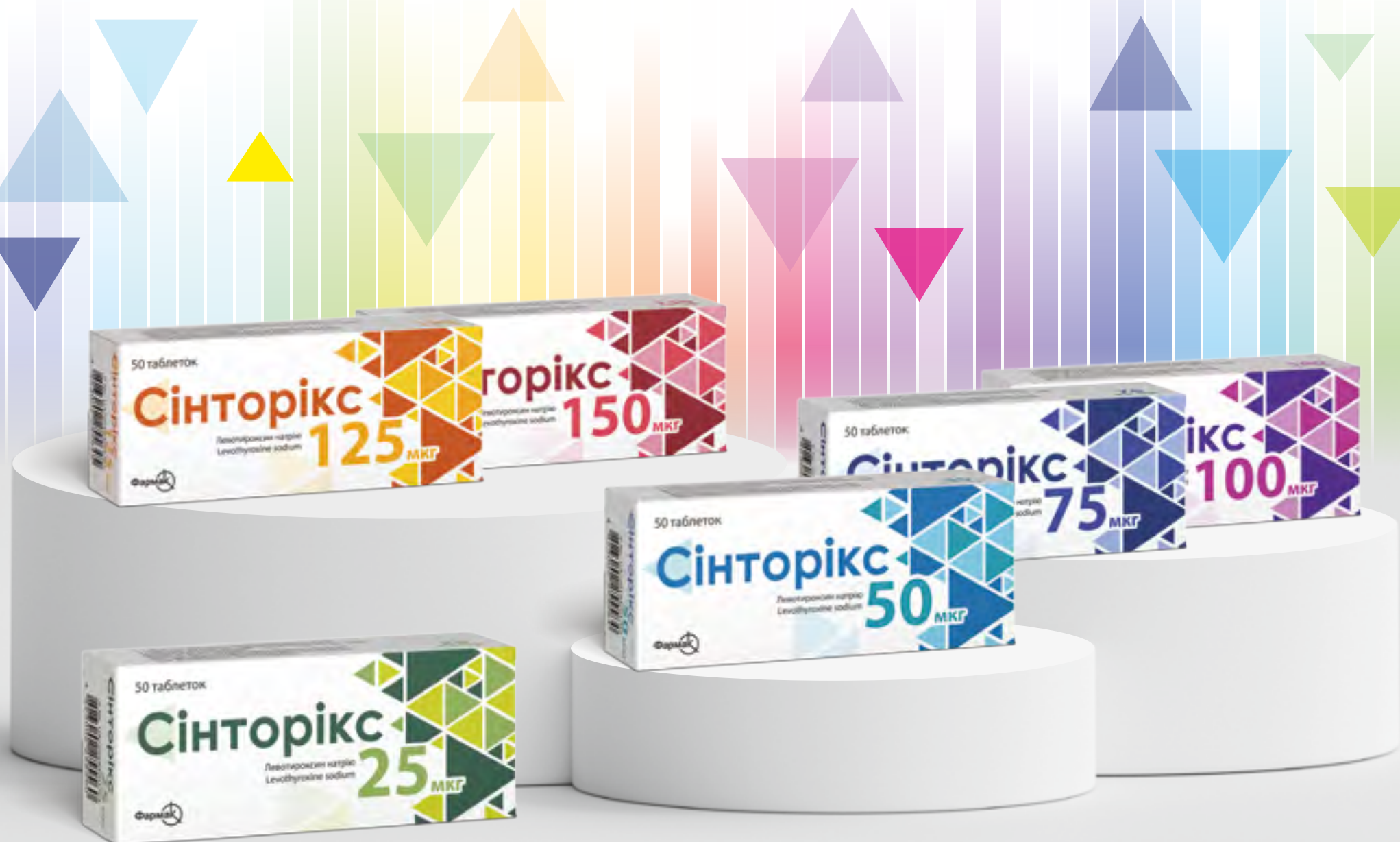


Сінторікс

левотироксин натрію

і життя заграє
новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Фармак», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX).** Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антиреїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антиреїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймати вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023.

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.

Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.).

УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00

Виробник: АТ «Фармак»,
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 496-87-87
e-mail: info@farmak.ua
www.farmak.ua

Farmak

З М І С Т

ДІАБЕТОЛОГІЯ

Визначення та критерії діабетичного захворювання стопи

Оновлення рекомендацій Міжнародної робочої групи з проблем діабетичної стопи, IWGDF 2023

У веденні осіб із діабетичним захворюванням стопи беруть участь фахівці різних спеціальностей, а міждисциплінарний підхід є ключовим у лікуванні і профілактиці цієї патології. Міжнародна робоча група з проблем діабетичної стопи (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) розробила низку основних визначень і понять щодо діабетичних захворювань стопи, а також діагностики і медичних утручань у разі зазначеної патології. 8-9

Рекомендації IWGDF/IDSA щодо діагностики і лікування інфекції стопи, пов'язаних із цукровим діабетом (IWGDF/IDSA 2023)

За оцінками Міжнародного фонду цукрового діабету, у 2021 р. у світі з діабетом жило 537 млн дорослих віком від 20 до 79 років. Це зумовлює зростання частоти виникнення ускладнень із боку стопи, у тому числі інфекцій. IWGDF і IDSA створили спільні рекомендації з діагностики і лікування діабетичного захворювання стопи. 12-15

МІЖДИСЦИПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Інгібування ксантиноксидоредуктази зменшує ушкодження ендотелію

клубочків, спричинене глюкозою, за допомогою активації шляху реутилізації пуринів АМФК

Діабетична хвороба нирок (ДХН; діабетична нефропатія) – основне віддалене тяжке мікросудинне ускладнення цукрового діабету, що є провідною причиною розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Активована аденозинмонофосфатом протеїнкіназа (АМФК) є ключовим регулятором клітинного метаболізму, який бере участь в активації шляхів утворення енергії, одночасно інгібуючи шляхи споживання енергії у відповідь на клітинний стрес. Дані проведеного раніше дослідження продемонстрували, що інгібування КОР запобігає гострому контраст-індукованому ураженню нирок завдяки зменшенню оксидативного стресу в результаті активації АМФК та її низхідного сигнального шляху. 3-4

Метформін: огляд потенційних механізмів дії

та плейотропних терапевтичних ефектів поза діабетом

Метформін – пероральний цукрознижувальний засіб, який зменшує базальний і постпрандальний рівень глюкози в плазмі при цукровому діабеті 2 типу. У 2011 р. Всесвітня організація охорони здоров'я додала метформін до переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів. 10-11

XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України

«Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології»

Про новітні консенсуси щодо лікування органів травлення, а також особливості ведення пацієнтів із коморбідною патологією, прогресивні інформативні методи. Увага спікерів також зосереджувалася на прогресивних інформативних методах діагностики, які дають можливість лікарю отримати всю необхідну інформацію для оптимізації терапевтичної стратегії.

I.M. Скрипник, I.M. Степанов, С.М. Ткач, М.Б. Щербініна, Г.Я. Пилягіна. 18-19

МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ

Метаболічні функції L-карнітину

Карнітин (β-гідрокси-γ-триметиламінобутират), який був уперше виділений із м'язів у 1905 р. та отримав назву від латинського слова *carnis* («м'ясо» або «плоть»), є четвертинною аміною сполукою, міститься в організмі майже всіх видів тварин. L-енантіомер карнітину відіграє важливу роль у продукуванні енергії в клітинах. L-карнітин є незамінним нутрієнтом у метаболізмі жирів, транспортує активовані довголанцюгові жирні кислоти з цитозолу до мітохондрій, роблячи їх доступними для мітохондріального β-окислення.

Л.К. Соколова. 16-17

ТИРЕОІДОЛОГІЯ

Тиреоїдит Хашимото: науково обґрунтовані рекомендації з етіології, діагностики та лікування

Тиреоїдит Хашимото – це епонім, описаний Хараку Хашимото в 1912 р., і визначається він як «лімфоматозний зоб» – збільшення щитоподібної залози, інфільтрованої лімфоцитами. Огляд етіології захворювання та рекомендацій щодо діагностики та лікування тиреоїдиту Хашимото. 20-22

РІДКІСНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Хвороба Гоше – це спадкове панетнічне захворювання, яке в більшості випадків починається в дитинстві та зумовлене дефіцитом активності лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β-глюкозидази). Ця клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності і безпеки медичних утручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. 23-26

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 фізіотрії 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 фізіотрії 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 КВ №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 artyukh.kiai@gmail.com

Відділ маркетингу v.koroleva@health-ua.com

Відділ передплати та розповсюдження podpiska@health-ua.com

Підписано до друку: червень 2024 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.

Визначення та критерії діабетичного захворювання стопи

Оновлення рекомендацій Міжнародної робочої групи з проблем діабетичної стопи, IWGDF 2023

У веденні осіб із діабетичним захворюванням стопи беруть участь фахівці різних спеціальностей, а міждисциплінарний підхід є ключовим у лікуванні і профілактиці цієї патології. Тому для чіткої клінічної взаємодії спеціалістів різних галузей необхідна уніфікована термінологія. Чіткі та недвозначні визначення необхідні і для проведення досліджень, щоб забезпечити порівнянність методологій різних досліджень між собою.



Ключові слова: цукровий діабет, діабетична стопа, термінологія.

З моменту створення у 1999 р. Міжнародна робоча група з проблем діабетичної стопи (International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF) розробила низку основних визначень і понять щодо діабетичних захворювань стопи, а також діагностики і медичних утручань у разі зазначеної патології. Їх було викладено в інтернеті у вигляді доповнення до чергового систематичного огляду, а у вигляді окремого рецензованого переліку вперше було опубліковано в 2019 р. [1].

У пропонованому документі наведено оновлення всіх визначень і критеріїв діабетичних захворювань стопи згідно з даними систематичних оглядів літератури, які лягли в основу рекомендацій IWGDF 2023 року [3-13]. Ми залишили визначення з попередніх версій, щоб полегшити порівняння з попередніми дослідженнями, але вносили зміни, якщо дані потребували оновлення або після отримання науково-обґрунтованих висновків від експертів. За відсутності відповідного визначення ми пропонуємо консенсусне визначення на основі даних літератури.

У наведеному переліку визначень і критеріїв ми позначали нові визначення зірочкою (*), а оновлені – обеліском (†).

Визначення, наведені в цьому документі, ми рекомендуємо використовувати як у дослідженнях, так і в клінічній практиці з метою спрощення комунікації з пацієнтами з діабетичним захворюванням стопи, а також між спеціалістами в усьому світі.

Визначення, пов'язані із захворюваннями стопи

Діабетичне захворювання стопи (diabetes related foot disease)†: захворювання стопи в особи з наявним або раніше діагностованим цукровим діабетом (ЦД), яке супроводжується ≥ 1 з таких станів: периферична нейропатія, захворювання периферичних артерій, інфекція, виразка/и, нейроостеоартропатія, гангрена чи ампутація.

Синдром діабетичної стопи (diabetes related foot syndrome)*: рекомендуємо не використовувати термін «синдром діабетичної стопи», оскільки загальне визначення стосується захворювання, а не синдрому.

Периферична нейропатія (peripheral neuropathy): наявність симптомів чи ознак дисфункції периферичних нервів.

Втрата захисної чутливості (loss of protective sensation): ознака периферичної нейропатії, яка характеризується нездатністю відчувати легкий тиск, наприклад при застосуванні тиску 10 г за допомогою монофіламенту Semmes-Weinstein.

Захворювання периферичних артерій (peripheral artery disease): обструктивне атеросклеротичне захворювання артерій від рівня дистальної аорти до стопи, з клінічними симптомами і патологічними ознаками під час неінвазивного або інвазивного обстеження судин, або за даними візуалізаційних методів обстеження, що призводить до порушення кровообігу в одній чи обох нижніх кінцівках.

Інфекція стопи (foot infection): патологічний стан стопи, спричинений інвазією та розмноженням мікроорганізмів у тканинах хазяїна, що супроводжується їх деструкцією і/або запальною відповіддю.

Виразка стопи (foot ulcer): порушення цілісності шкіри стопи, яке зачіпає як мінімум епідерміс і частину дерми.

Діабетична виразка стопи (diabetes related foot ulcer): виразка стопи в особи з наявним або раніше діагностованим ЦД, причому виразка зазвичай супроводжується периферичною нейропатією і/або захворюванням периферичних артерій нижніх кінцівок.

Виразка стопи, що виникла вперше (first ever foot ulcer): виразка стопи, яка виникла в пацієнта вперше в житті.

Повторна виразка стопи (recurrent foot ulcer): нова виразка стопи в особи, яка мала виразку стопи в анамнезі незалежно від її локалізації та часу виникнення.

Поверхнева виразка стопи (superficial foot ulcer): виразка стопи, яка не проникає глибше дерми.

Глибока виразка стопи (deep foot ulcer): виразка стопи, яка поширюється глибше дерми на такі підшкірні структури, як фасція, м'язи, сухожилля чи кістки.

Нейропатична виразка стопи (neuropathic foot ulcer)*: виразка стопи в особи з периферичною нейропатією, але без захворювань периферичних артерій.

Ішемічна виразка стопи (ischaemic foot ulcer)*: виразка стопи в особи із захворюванням периферичних артерій та ознаками ішемії, але без периферичної нейропатії.

Нейро-ішемічна виразка стопи (neuro ischaemic foot ulcer): виразка стопи в особи як із периферичною нейропатією, так і з ураженням периферичних артерій з ознаками ішемії.

Загоєна виразка стопи (healed foot ulcer): неушкоджена шкіра на місці попередньої виразки стопи, що передбачає повну епітелізацію та відсутність виділень.

Стопа в стані ремісії (foot in remission): неушкоджена шкіра, відсутність інфекції та повне загоєння всіх виразок стопи.

Нейроостеоартропатія (стопа Шарко; neuro-osteoarthropathy, Charcot-foot)†: запальний процес в осіб із ЦД і нейропатією, який призводить до ушкодження кісток, суглобів і м'яких тканин [18].

Активна стадія нейроостеоартропатії Шарко (active Charcot neuro-osteoarthropathy)*: почервоніння, локальна гіпертермія та набряк стопи з ушкодженням кісткової тканини за результатами візуалізаційних методів дослідження в пацієнтів із ЦД і нейропатією. Наявність ознак запалення ураженої стопи свідчить про «активність» нейроостеоартропатії Шарко [18].

Гангрена (gangrene): стан, який виникає при відмиранні тканин тіла через недостатнє кровопостачання, наявність інфекції чи травму. Без приєднання інфекції це зазвичай призводить до висихання та почорніння тканин, що часто називають сухою гангrenoю; волога гангрена супроводжується інфікуванням тканин і супутніми процесами гниття та запалення оточуючих тканин.

Ураження стопи (foot lesion)†: будь-які патологічні зміни, пов'язані з ушкодженням шкіри, нігтів чи глибоких тканин стопи. Маються на увазі виразки стопи та передвиразкові ураження.

Передвиразкове ураження (preulcerative lesion): ураження стопи, яке з високою ймовірністю може прогресувати до виразки стопи, наприклад внутрішньо- чи підшкірні крововиливи, пухирі або тріщини шкіри, які не досягають дерми, в осіб із факторами ризику.

Дні без виразок (ulcer-free survival days): дні, прожиті без виразок стопи. Зверніть увагу, що людина із загоєною раною після ампутації (див. визначення нижче) та відсутністю нової виразки/ок стопи може вважатися такою, що від цього моменту проживає дні без виразки/ок, але ніколи не вважається людиною без ампутації.

Визначення, пов'язані зі стопою

Передній відділ стопи (forefoot): передня (дистальна) частина стопи, яка складається з плюсневих кісток, фаланг і пов'язаних із ними м'яких тканин.

Середній відділ стопи (midfoot): частина стопи, яка складається з кубоподібної, човноподібної, клиноподібної кісток і пов'язаних із ними м'яких тканин.

Задній відділ стопи (rearfoot or hindfoot): задня (проксимальна) частина стопи, яка складається з таранної та п'яtkової кісток, а також пов'язаних із ними м'яких тканин.

Підошовна поверхня стопи (plantar foot surface): нижня, опорна, поверхня стопи.

Непідошовна поверхня стопи (non-plantar foot surface): усі інші поверхні стопи, які не належать до підошовної.

Тильна поверхня стопи (dorsal foot surface): верхня поверхня стопи, протилежна до підошовної.

Деформація стопи (foot deformity): зміна або відхилення від нормальної форми чи розміру стопи, як, наприклад, молоткоподібні пальці, кігтеподібні пальці, вальгусна деформація стопи, виступання головок плюсневих кісток, порожня стопа (*pes cavus*), плоска стопа (*pes planus*), кінська стопа (*pes equinus*), чи наслідки нейроостеоартропатії Шарко, травма, ампутація або інше оперативне втручання на стопі, чи інші причини.

Обмежена рухливість суглобів (limited joint mobility): знижена рухливість суглобів стопи, у тому числі гомілковостопного суглоба, зумовлена змінами суглобів та навколишніх м'яких тканин.

Мозоль (callus)†: потовщення зовнішнього шару шкіри, зумовлене надмірним механічним навантаженням.

Підошовний тиск (plantar pressure): розподіл сили на підошовній поверхні стопи, математично визначається як «сила, поділена на площу контактуючої поверхні». Часто виражають як піковий тиск або інтеграл тиску за часом.

Визначення, пов'язані із захворюваннями периферичних артерій

Ішемія (ischaemia)*: кровопостачання стопи або частини стопи є недостатнім для метаболічних потреб тканин і супроводжується ознаками або симптомами зниженої перфузії.

Кульгавість (claudication)†: біль у нижній кінцівці, що виникає під час ходьби, зменшується в спокої і зумовлений захворюванням периферичних артерій. Інші визначення захворювань периферичних артерій наведені в Глобальних судинних рекомендаціях із лікування хронічної ішемії, що загрожує кінцівкам (Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia) [19].

Визначення, пов'язані з інфекційними ускладненнями

Поверхнева інфекція (superficial infection): інфекція шкіри, яка не поширюється глибше дерми.

Глибока інфекція (deep infection): інфекція, яка поширюється глибше дерми (це може бути абсцес, септичний артрит, остеомиєліт, септична або некротична інфекція м'яких тканин).

Бешиха (erysipelas): інфекція верхніх шарів шкіри (епідермісу чи дерми, але не гіподерми), яка проявляється ≥ 1 з таких симптомів: ущільнення, еритема, гіпертермія, біль чи підвищена чутливість.

Целюліт (cellulitis): інфекція шкіри (епідермісу, дерми та гіподерми [підшкірної жирової клітковини та сполучної тканини]), яка проявляється ≥ 1 з таких симптомів: ущільнення, еритема, гіпертермія, біль чи підвищена чутливість.

Септичний артрит (septic arthritis): інфекція суглоба або суглобової капсули.

Остеомієліт (osteomyelitis): інфекція кістки із залученням кісткового мозку.

Патоген (pathogen): мікроорганізм, який спричиняє інфекційний процес, на відміну від колонізації чи контамінації тканини.

Клінічне розрішення інфекції (clinical resolution of infection)*: зникнення всіх гострих ознак і симптомів інфекційного процесу чи поліпшення стану з відсутністю потреби в будь-якій протимікробній терапії [20].

Визначення, пов'язані з ампутацією [21]

Ампутація (amputation): резекція сегмента кінцівки через кістку чи суглоб.

Висока ампутація (major amputation): будь-яка резекція проксимальніше щиколотки.

Рівні високої ампутації:

- транстибіальна ампутація: ампутація через великогомілкову та малогомілкову кістки (часто називають «ампутація нижче коліна»);
- дезартикуляція колінного суглоба: ампутація нижньої кінцівки на рівні колінного суглоба (часто називають «ампутація на рівні коліна»);
- трансфеморальна ампутація: ампутація через стегнову кістку (часто називають «ампутація вище коліна»);
- дезартикуляція кульшового суглоба*: ампутація нижньої кінцівки на рівні кульшового суглоба;
- ампутація на рівні таза*: ампутація нижньої кінцівки разом з усіма частинами таза.

Низька ампутація: будь-яка резекція на рівні щиколотки або дистальніше.

Рівні низької ампутації†:

- ампутація пальця ноги: ампутація частини одного або декількох пальців ноги;
- дезартикуляція плеснофалангового суглоба: ампутація одного чи декількох пальців стопи на рівні плеснофалангового суглоба;
- черезплеснева ампутація: ампутація частини стопи через одну або більше плесневу кістку;
- дезартикуляція заплесно-плесневого суглоба: ампутація частини стопи через один або більше заплесно-плесневий суглоб;
- дезартикуляція суглобів заплесна: ампутація частини стопи через будь-яку заплесневу кістку і/або суглоб;
- дезартикуляція гомілково-стопного суглоба: ампутація нижньої кінцівки на рівні гомілково-стопного суглоба.

Загоєна ампутаційна рана (healed amputation wound)*: інтактна шкіра в ділянці після ампутації, що означає повну епітелізацію без будь-яких виділень. Зверніть увагу, що особа із загоєною раною після ампутації (та за відсутності появи в майбутньому виразок стопи) може вважатися такою, що проживає дні без виразки. Проте цю особу більше ніколи не можна вважати особою без ампутації.

Дні без ампутації (amputation free survival days)*: дні, які особа проживає без ампутації.

Інші визначення

Міждисциплінарна (або мультидисциплінарна) клінічна команда (interdisciplinary (or multidisciplinary) clinical team): група фахівців із відповідних клінічних дисциплін, чия взаємодія регулюється конкретними командними завданнями та робочими процесами задля досягнення командних та особистих хороших результатів [22].

Некротична тканина (necrotic tissue): девіталізована (мертва) тканина.

Набряк кінцівки (limb oedema): набряк гомілки чи стопи, спричинений збільшеною кількістю інтерстиціальної рідини.

Еритема (erythema): зміна кольору на рожевий чи червоний, який блідне при певній силі натискання, зумовлена посиленням кровотоку в уражених тканинах.

Санація (debridement)†: видалення мозолів чи мертвих тканин (некрозу та злущення).

Санація рани (wound debridement)*: санація рани з метою очищення ранового ложа. Є декілька типів санації: фізична (наприклад, хірургічна, з використанням гострих предметів, водяна чи газоподібна), біологічна, аутолітична (гідрогелева) або біохімічна (ферментна).

Розвантаження (offloading): зняття механічної напруги (тиску) з певної ділянки стопи.

Розвантажувальне втручання (offloading intervention): будь-яке втручання, здійснене для зняття механічного навантаження (тиску) з певної ділянки стопи (у тому числі хірургічні розвантажувальні техніки, пристрої для розвантаження, взуття та інші засоби для зменшення навантаження).

Госпіталізація з приводу діабетичного захворювання стопи (diabetes related foot disease hospitalisation)*: госпіталізація особи до лікарні через первинне (первинна причина госпіталізації) чи супутнє (вторинна причина госпіталізації) діабетичне захворювання стопи [23].

Скринінг стопи (foot screening): обстеження для виявлення діабетичного захворювання стопи [15]. Детальніше про скринінг захворювань стопи в осіб із діабетом див. у рекомендаціях IWGDF щодо профілактики.

Огляд стопи (foot examination): детальний огляд стопи в особі, яка, імовірно, має діабетичне захворювання стопи [15].

Детальніше про огляд стопи в осіб із діабетом див. в рекомендаціях IWGDF щодо профілактики [16].

Критерії діабетичного захворювання стопи

Ризик виникнення діабетичної виразки стопи: критерії ризику появи виразки стопи в осіб із наявним чи раніше діагностованим ЦД визначені в системі стратифікації ризику IWGDF; за детальною інформацією звертайтеся до рекомендацій IWGDF із профілактики [16].

Захворювання периферичних артерій: критерії діагностики захворювань периферичних артерій в осіб із діабетом і виразкою стопи наведені в рекомендаціях із приводу захворювань периферичних артерій; за детальною інформацією звертайтеся до рекомендацій IWGDF щодо периферичних артерій [24].

Інфекція стопи: критерії діагностики інфекцій стопи в осіб із діабетом наведені в системі класифікації інфекцій стопи IWGDF/IDSA; за детальною інформацією звертайтеся до рекомендацій IWGDF [25].

Обговорення

Основною метою внесення змін у визначеннях, що стосуються діабетичних захворювань стопи, є поліпшення комунікації та взаєморозуміння між особами з діабетом, особами, що здійснюють догляд за ними, і працівниками охорони здоров'я, які займаються діабетичними захворюваннями стопи. Якщо особа має периферичну нейропатію чи захворювання периферичних артерій нижніх кінцівок, їй потрібно повідомити про наявне захворювання, яке потребує заходів профілактики прогресування стану, наприклад появи виразки стопи чи приєднання інфекції. Такі заходи описані в рекомендаціях IWGDF із профілактики [16].

Ще одна причина для внесення змін у термінології – більш повне відображення реальної кількості осіб, які страждають на діабетичне захворювання стопи, і таяраря, спричиненого цією патологією.

Наявність чітких визначень і критеріїв залишається надзвичайно важливою при спілкуванні з пацієнтом, зі спеціалістами, які лікують цю патологію, із закордонними колегами, що беруть участь у клінічних дослідженнях, пов'язаних із діабетичним захворюванням стопи. Важливість дотримання загальноприйнятої в медичній спільноті термінології диктується тим, що означена проблема часто є міждисциплінарною і в процесі лікування або дослідження цієї патології беруть участь фахівці різних спеціальностей. З часу опублікування першого переліку визначень і критеріїв у 2019 р. ми були свідками широкого їх застосування в клінічних дослідженнях, а у великій кількості публікацій ці визначення цитувалися і бралися за основу. Сподіваємося, що визначення, наведені в оновленні 2023 року, також широко використовуватимуться.

Реферативний огляд статті

Jaap J. van Netten et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update), *Diabetes Metab Res Rev.* 2023; e3654.

Повну версію дивіться: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3654>

Підготував **Валерій Палько**

Метформін: огляд потенційних механізмів дії та плейотропних терапевтичних ефектів поза діабетом

Метформін – пероральний цукрознижувальний засіб, який зменшує базальний і постпрандіальний рівень глюкози в плазмі при цукровому діабеті (ЦД) 2 типу. У 1994 р. FDA (Управління із санітарного контролю харчових продуктів і медикаментів) США схвалило використання метформіну для лікування діабету, а наступного року він став комерційно доступним [1-3]. У 1998 р. UKPDS (Проспективне дослідження з вивчення діабету у Великій Британії) виявило, що довгострокова терапія метформіном пов'язана зі зниженням ризику гіпоглікемії, частоти серцево-судинних захворювань (ССЗ) і поліпшенням рівня виживання [5, 6]. У 2011 р. Всесвітня організація охорони здоров'я включила метформін до переліку основних (життєво необхідних) лікарських засобів [3, 4].

Ключові слова: метформін, цукровий діабет, плейотропна дія, рак, серцево-судинні захворювання, нейропротекція, предіабет, зайва вага, ожиріння, синдром полікістозних яєчників.

Сьогодні метформін має статус протидіабетичного препарату, що найчастіше використовується в пацієнтів із ЦД 2 типу окремо або в комбінації з іншими препаратами [7]. Крім підвищення чутливості до інсуліну цукрознижувальні ефекти метформіну реалізуються шляхом зниження синтезу глюкози в печінці та всмоктування глюкози в кишечнику. Метформін відрізняється від інших груп пероральних цукрознижувальних препаратів тим, що не призводить до гіпоглікемії чи гіперінсулінемії [8]. Завдяки плейотропним ефектам препарату досліджуються перспективи його використання для зниження ваги, лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), злоякісних пухлин та ін. [9].

Механізм дії Метаболізм глюкози

Передусім, метформін – це цукрознижувальний засіб, ефективність і безпека якого визнано як у монотерапії, так і в комбінації з іншими антидіабетичними засобами, він є препаратом вибору при терапії ЦД 2 типу [5, 16, 17]. Гідрофільна природа метформіну ускладнює його проходження крізь клітинну мембрану, отже, його проникнення в клітину та секреція залежать від мембранних транспортерів, таких як hENT4, MATE, і представників родини SLC22A, зокрема OCT 3 [18, 19]. Останній відповідає за транспорт ліків та інших молекул шляхом всмоктування, метаболізму і виведення в тонкій кишці, печінці та нирках [20].

Встановлено, що метформін знижує рівень глюкози в крові переважно завдяки своїй дії на печінку, здебільшого за рахунок зменшення глюконеогенезу, що сприяє обмеженню ендogenous виробництва глюкози печінкою без супутнього підвищення концентрації інсуліну в плазмі [21, 22].

У здорових осіб глюконеогенез відповідає за приблизно 28-97% глюкози, що виробляється печінкою, і залежить від характеру харчування [23]. У разі тривалого ЦД 2 типу цей механізм може мати вирішальне значення, оскільки посилене та нерегульоване вивільнення глюкози печінкою є значущим патофізіологічним механізмом і його контроль може значною мірою поліпшити прогноз захворювання [10].

Висока експресія SLC22A1 у печінці та висока концентрація метформіну в порталному кровообігу порівняно з іншими частинами тіла сприяє його посиленому впливу на шляхи глюконеогенезу в печінці [24]. Найнові дані свідчать, що метформін посилює активність IRS-2 (субстрат рецептора інсуліну 2) у клітинах і переміщує транспортери глюкози, такі як транспортер глюкози (GLUT)-1, для посилення поглинання глюкози клітинами [25-29].

Було також виявлено, що метформін внутрішньоклітинно активує аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу (AMPK), яка діє як датчик енергії в клітині. Активація AMPK запускає катаболічні процеси в клітинах, що призводить до утворення АТФ, тоді як анаболічні шляхи використання АТФ для синтетичних процесів відключаються [30-32]. Отримані дані показують, що AMPK є важливим фасилітатором складних внутрішньоклітинних молекулярних сигнальних шляхів метаболізму та росту, які діють інтегровано, щоб забезпечити баланс клітинної енергії (рис.) [30, 32].

Метформін також діє за допомогою різноманітних периферичних механізмів, таких як посилення периферичного поглинання глюкози скелетними м'язами за рахунок підвищення активності GLUT4, модулювання всмоктування глюкози з кишечнику шляхом затримки всмоктування, а також стимуляція активності глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) [42-46].

Результати досліджень показують, що в пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігають порушення складу кишкової мікробіоти, також було виявлено, що метформін модулює склад мікробіоти, зменшуючи кількість *Bacteroides fragilis* [47]. Це призводить до підвищення рівня глікоуродо-зосихолевої кислоти, пригнічення активності кишкового фарнезоїду X-рецептора, що, своєю чергою, поліпшує толерантність до глюкози [48].

Незважаючи на численні дослідження метформіну, точний механізм його дії все ще залишається нез'ясованим.

Серцево-судинні переваги

Серцево-судинні захворювання є однією з головних причин смертності та захворюваності в усьому світі, і ймовірність їх розвитку зростає під впливом таких чинників ризику, як малорухливий спосіб життя, діабет, ожиріння, гіперліпідемія та гіпертензія [51]. Гіперглікемія може призводити до окислювального стресу, дисліпідемії та ендотеліальної дисфункції, які підвищують серцево-судинний ризик [42].

Було встановлено, що метформін знижує частоту ССЗ і пов'язану з ними смертність порівняно з іншими антидіабетичними препаратами [52-55].

Нещодавнє систематичне дослідження та метааналіз, проведені за участю 701 843 учасників із ЦД 2 типу, які приймали метформін, і 1 160 254 осіб контрольної групи, показали зниження ризику смертності [BP=0,44 (0,34-0,57)] або несприятливих серцево-судинних подій [BP=0,73 (0,59-0,90)] на тлі застосування метформіну [56]. Подібні результати також були отримані після метааналізу досліджень, де метформін знижував смертність від усіх причин і серцево-судинну смертність у пацієнтів із захворюваннями коронарних артерій [57]. Досі триває дослідження «MetCool ACS», розпочате для

оцінки ефективності метформіну при гострому коронарному синдромі в пацієнтів без діабету. Випробування триває і, як очікують, буде завершено в 2025 р., тому немає остаточних доказів щодо захисного ефекту метформіну при ССЗ [58].

Також існують докази того, що метформін може бути корисним при серцевій недостатності (СН) завдяки модуляції енергетичного метаболічного стану міокарда шляхом активації AMPK і контрольованої регуляції метаболізму ліпідів і глюкози в кардіоміоцитах [60].

Точний механізм невідомий, але, імовірно, метформін діє шляхом підвищення доступності NO, обмеження інтерстиціального фіброзу та відкладення продуктів КППГ, а також стримування апоптозу кардіоміоцитів, що призводить до зменшення ремоделювання серця. Описані ефекти дають можливість зберегти систолічну і діастолічну функції лівого шлуночка, таким чином мінімізуючи схильність до серцевих розладів. Переваги метформіну при СН також були доведені в рандомізованих контрольованих дослідженнях, і сьогодні його можна вважати безпечним для використання в разі стабільної хронічної СН за умов постійного моніторингу функції нирок і серця [15, 61, 62].

Метформін і його протипухлинні властивості

Доказова база свідчить про те, що пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку онкологічних захворювань [98]. Когортний аналіз, проведений на півночі Італії, продемонстрував, що в пацієнтів, які страждають на ЦД 2 типу шонайменше 2 роки, загальна частота виникнення раку була вищою, ніж у пацієнтів без ЦД 2 типу [99]. Дані наукової літератури свідчать, що ЦД 2 типу здебільшого пов'язаний із підвищеним ризиком виникнення різних видів раку, зокрема раку підшлункової залози, печінки, молочної залози, товстого кишечника, ендометрію та сечового міхура [100]. Подібні результати були отримані Bjornsdottir та співавт., які провели національне обсерваційне дослідження за участю пацієнтів із діабетом у період із 1998 по 2014 рік і виявили, що хворі на ЦД 2 типу мають більший ризик розвитку різних видів онкологічної патології [101]. Проте це не може бути повністю пов'язане з діабетом, а може бути зумовлене й іншими факторами ризику, такими

як вага, особливості дієти, фізична активність і куріння / вживання алкоголю [100]. Ожиріння саме по собі здатне бути окремим незалежним фактором ризику розвитку раку. Наукові дані свідчать, що жирова тканина в нашому організмі також вивільняє низку молекул, таких як інтерлейкін-6 (ІЛ-6), фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α), лептин, адипонектин тощо [102], деякі, наприклад ІЛ-6, можуть активувати сигнальний шлях білка STAT (Signal Transducer and Activator of Transcription, передавач сигналу та активатор транскрипції) і призводити до підвищення виживання, інвазії та проліферації клітин карциноми, одночасно захищаючи їх від імунітету хазяїна [103].

На основі клінічних і доклінічних досліджень з'являється все більше доказів того, що метформін чинить протипухлинну дію. Метааналіз 17 досліджень показав значне зниження ризику розвитку раку при застосуванні метформіну в пацієнтів із діабетом або без нього порівняно з пацієнтами, які не приймали метформін [104]. У схожому дослідженні, результати якого було опубліковано в низці статей, також повідомлялось, що застосування метформіну може знизити ризик розвитку раку, якщо порівняти цей засіб з іншими протидіабетичними препаратами [105]. Аналіз 8 когортних досліджень показав, що застосування метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу пов'язане зі зменшенням захворюваності на рак порівняно з монотерапією препаратами сульфонілсечовини [106]. Метааналіз досліджень раку легень також продемонстрував подібні результати, а це означає, що застосування метформіну може знизити ризик розвитку раку легень у пацієнтів із ЦД 2 типу на відміну від інших цукрознижувальних засобів [107]. Доказова база доклінічних досліджень свідчить про те, що метформін стримує проліферацію клітин і сприяє частковій зупинці клітинного циклу в культурі клітинних ліній ракових клітин [108-110]. Кілька досліджень на ліній ракових клітин показали, що лікування метформіном призводить до пригнічення розвитку і проліферації та індукує апоптоз ракових клітин таких органів, як молочна залоза, нирки, мозок, яєчники, легені та ендометрій [108-116].

Метформін також показав переваги застосування в тих пацієнтів із діабетом, які отримують неoad'ювантну хіміотерапію. Пацієнти, які отримували метформін разом із хіміотерапією, мали ліпшу патоморфологічну відповідь порівняно з групою, учасники якої метформін не приймали [130]. Усі ці різноманітні дані свідчать про те, що метформін демонструє свою антипроліферативну активність у ракових клітинних ліній. Це може бути корисним у лікуванні онкологічної патології, але концентрація, при якій ці ефекти проявляються, є доволі високою проти терапевтичних рівней у плазмі крові і може виявитися токсичною, тому в майбутньому необхідно провести дослідження з удосконаленнями протоколами, в яких передбачено більш низьку концентрацію, щоб встановити ефективну протиракову дію метформіну.

Нейропротекторна роль

Ще одним плейотропним ефектом метформіну є здатність цього звичайного протидіабетичного препарату уповільнювати процеси старіння шляхом модуляції мітохондріального метаболізму та сигнального інсуліну [131]. Докази свідчать, що метформін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у мозок і виявляє різноманітні нейропротекторні ефекти, які можуть виявитися корисними при когнітивних порушеннях, хворобі Гантінгтона, інсульті та, імовірно, деменції [132-137].

При хворобі Паркінсона (ХП) накопичення α-синуклеїну вважається однією з ознак нейротоксичності [138-140]. У доклінічних дослідженнях було виявлено, що метформін знижує експресію α-синуклеїну та загальну кількість α-синуклеїн-позитивних клітин [141]. У моделі ХП на *C. elegans* (вільноживуча нематода) було

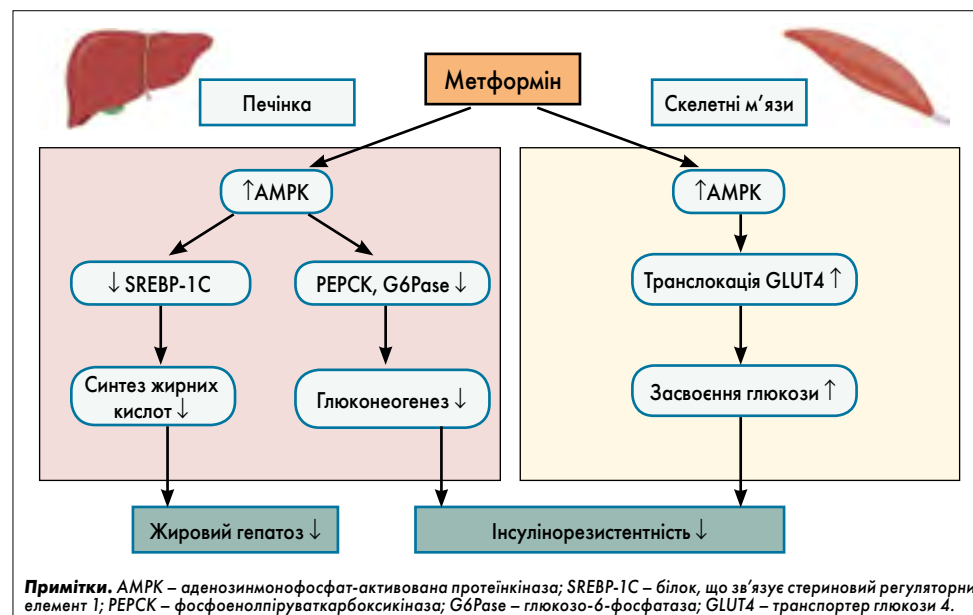


Рис. Сприятливі ефекти метформіну

виявлено, що лікування метформіном знижує накопичення α -синуклеїну та зменшує втрату дофамінергічних нейронів [142]. В аналогічній моделі мишей, які отримували ретенон, було виявлено, що метформін захищає ретенон-індуковані дофамінергічні нейрони від дегенерації шляхом мінімізації перекисного окислення ліпідів [143]. Фосфорилування α -синуклеїну зменшується за рахунок підвищення активності фосфатаз під впливом метформіну [144]. На основі вищезазначених доказів можна зробити висновок – метформін, маючи нейропротекторні властивості, може діяти як хворобомодифікувальний препарат при ХП.

Терапевтичне застосування метформіну Метформін і ЦД

Метформін отримав статус «основної терапії» в пацієнтів із ЦД 2 типу, в яких цільовий глікемічний рівень не досягається, незважаючи на дієту та інші зміни способу життя. Причиною такої популярності є ефективний контроль глікемії при використанні препарату, відсутність збільшення ваги, широкий терапевтичний діапазон, безпека і низька вартість [63]. Окрім того, метформін забезпечує помірний кардіопротекторний ефект, поліпшує ліпідний профіль і знижує рівні запальних маркерів.

Метформін сам по собі та в комбінації з іншими цукрознижувальними засобами ефективно знижує рівень глюкози в крові в разі ЦД 2 типу [64, 65]. Окрім контролю рівня глюкози метформін також допомагає при супутніх захворюваннях, пов'язаних із діабетом. ЦД – відомий чинник ризику розвитку ішемічної хвороби серця. Масштабне рандомізоване клінічне дослідження UKPDS в популяції з вперше діагностованим ЦД 2 типу виявило значне та стійке зниження ризику інфаркту міокарда (33%; $p=0,005$), смерті від будь-яких причин (27%; $p=0,002$) і кінцевої точки, пов'язаної з діабетом (21%; $p=0,01$) в осіб, які отримували метформін [66].

Нещодавно було висунуто гіпотезу щодо використання метформіну як допоміжного лікування при ЦД 1 типу для зменшення необхідної дози інсуліну та запобігання довгостроковим ускладненням діабету, таким як збільшення ваги, прогресування атеросклерозу, а також підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) [67].

Метформін при порушенні толерантності до глюкози / предіабеті

Метформін є препаратом для початкової терапії ЦД 2 типу. Його також використовують у пацієнтів із предіабетом для відстрочення або запобігання розвитку захворювання [72]. Нещодавне збільшення поширеності предіабету підкреслює важливість обізнаності щодо цього стану і зусиль, спрямованих на зменшення або відстрочення початку ЦД 2 типу. Найліпшою стратегією контролю ризику діабету в разі предіабету є корекція способу життя з подальшим фармакологічним втручанням. Доступними фармакологічними варіантами є метформін, інгібітори альфа-глюкозидази, тiazолідиндіони та агоністи ГПП-1. Проте, на відміну від інших протидіабетичних препаратів, ефективність і безпека метформіну підтверджені доказами, що робить його кращим фармакологічним засобом для профілактики діабету [73-75]. У дослідженні DPP (програма профілактики діабету) 3234 пацієнти з предіабетом були рандомізовані на 3 групи: групу модифікації способу життя; групу, де учасники приймали метформін у дозі 850 мг двічі на добу, і групу плацебо.

Після середньої тривалості спостереження 2,8 року частота виникнення діабету знизилася на 31% у групі метформіну та на 58% у групі модифікації способу життя порівняно з групою плацебо [76]. У тому самому дослідженні після 15-річного спостереження середня річна частота діабету була на 27% нижчою в пацієнтів, які модифікували спосіб життя, і на 18% нижчою в тих, хто використовував метформін, порівняно з плацебо [76]. У 2022 р. Американська діабетична асоціація (ADA) рекомендувала терапію метформіном для дорослих із предіабетом, зокрема віком від 25 до 59 років з ІМТ ≥ 35 кг/м², рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\geq 6,0\%$, рівнем глюкози в плазмі натще ≥ 110 мг/дл та в жінок, які

в минулому хворіли на гестаційний ЦД. Тривале застосування метформіну пов'язане з дефіцитом вітаміну B₁₂, тому ADA рекомендує періодичне визначення рівня цього вітаміну в осіб, які приймають метформін [74].

Метформін і втрата ваги

Метформін активно досліджується як препарат для зниження ваги в пацієнтів з ожирінням, як із супутнім ЦД, так і без нього.

Передбачуваний механізм, за допомогою якого метформін знижує вагу, полягає в зменшенні споживання їжі та підвищенні чутливості до інсуліну за рахунок тканинспецифічної дії АМРК. Крім того, метформін підвищує рівень ГПП-1, гормону, який виділяється в кишечнику, і знижує рівень глюкози в крові шляхом зниження апетиту та зменшення абсорбції вуглеводів [77-79].

Дослідження було проведено за участю 154 учасників з ожирінням, без супутнього ЦД 2 типу і з нормальним рівнем глюкози незалежно від чутливості до інсуліну. Середня доза метформіну становила 2230 мг/добу. Загальна втрата ваги в групі, яка отримувала метформін, становила 5,8 \pm 7 кг. Зменшення ваги було дуже суттєвим порівняно з контрольною групою ($p<0,0001$), де середній приріст ваги становив 0,8 \pm 3,5 кг. Дослідження також виявило, що втрата ваги внаслідок прийому метформіну була більш вираженою в пацієнтів із сильною інсулінорезистентністю порівняно з чутливими до інсуліну учасниками [80].

Метформін також порівнювали з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами для зниження ваги в пацієнтів із ЦД 2 типу. Kahn та співавт. провели чотирирічне дослідження за участю 4360 пацієнтів із ЦД і виявили, що пероральні гіпоглікемічні засоби розиглітазон і глібурид спричинили збільшення ваги на 4,8 і 1,6 кг відповідно, тоді як прийом метформіну супроводжувався втратою ваги на 2,7 кг протягом такого самого періоду використання [81].

Ще одне дослідження показало, що агоністи рецепторів ГПП-1 і метформін зменшили масу тіла приблизно на 3,4 \pm 3,0 і 1,9 \pm 2,9 кг відповідно в пацієнтів без ЦД [82].

Дослідницька група Програми профілактики діабету провела ще одне довготривале спостереження для оцінки ефективності і стійкості ефекту метформіну в пацієнтів з ожирінням і ЦД для зниження ваги. Аналіз тривав 10 років і складався зі сліпої (2,8 року) та відкритої (7 років) фази. В обох фазах втрата ваги була більшою в групі метформіну порівняно з групою плацебо та прямо пов'язана з прихильністю до терапії метформіном (сліпа фаза 2,06 \pm 5,65 проти 0,02 \pm 5,52%; $p<0,001$; відкрита фаза 2,0 проти 0,2%; $p<0,001$) [83].

У нещодавньому метааналізі було здійснено спробу узагальнити вплив метформіну на пацієнтів з ожирінням у різних групах населення. Загалом було оцінено 21 дослідження ($n=1004$). ІМТ використовували як кінцевий показник для визначення впливу метформіну на втрату ваги. Дослідження показало, що метформін спричиняє помірне зниження ІМТ (середньозважена різниця -0,98; від -1,25 до -0,72) серед учасників з ожирінням і діабетом або без нього становило 1,1 та 1,3 одиниці відповідно. Результати в обох категоріях були статистично значущими. Оскільки зниження ІМТ на 1 одиницю недостатньо, щоб спричинити відчутну втрату ваги, автори запропонували масштабніші клінічні випробування для оцінки ефективності метформіну для схуднення [84].

Метформін і СПКЯ

Патогенез СПКЯ здебільшого зумовлений інсулінорезистентністю; отже, для лікування СПКЯ намагалися застосовувати препарати, які збільшують чутливість до інсуліну, такі як метформін [85, 86]. Було проведено метааналіз для вивчення ефективності метформіну як препарату, що індукує овуляцію, у жінок із СПКЯ. Як показали результати, у групі метформіну частота овуляції була вища, ніж у групі плацебо (ВР [відношення ризиків]= 2,64; 95% ДІ 1,85-3,75; $I^2=61\%$). Метформін також знижував рівень тестостерону в пацієнок із СПКЯ. Ефект був очевиднішим у жінок без ожиріння [87].

Метформін і рак молочної залози

У клітинах раку молочної залози (РМЗ) метформін пригнічує активацію mTOR шляхом фосфорилування інгібіторної ділянки Ser789 IRS-1 через активацію АМРК. Метформін також бере участь у пригніченні промоторів IGF-1R та IR. Ко-експресія IGF1R та MRP1 (Multidrug Resistance-Associated Protein 1, білок, асоційований із множинною лікарською резистентністю-1) пов'язана з погіршенням відповіді на протионкологічні препарати [130]. Метформін пригнічує mTOR шляхом активації АМРК через LKB1-залежний механізм, що значно знижує швидкість проліферації клітин у багатьох ракових клітинних лініях [213].

Ефективність метформіну як профілактичного засобу в жінок, схильних до ризику розвитку РМЗ, зараз вивчається в багатьох дослідженнях. Вплив метформіну на осіб з ожирінням або надмірною вагою, які мають підвищений ризик РМЗ залежно від сімейної анамнезу або наявності в анамнезі атипової гіперплазії МЗ, вивчається в рандомізованому клінічному дослідженні (NCT01793948). Пацієнтки з атиповою гіперплазією в анамнезі, сімейним анамнезом РМЗ, карциномою *in situ* або високим ризиком за моделлю Gail включені в інше поточне дослідження (NCT01905046) [216]. Ураховуючи, що гормональна хіміопрофілактика в носіїв генної мутації BRCA1 є дискусійною, здатність метформіну зменшувати метаболічну перебудову та пухлиноініціювальний потенціал BRCA1-«епітеліальних клітин» МЗ *in vitro* може вказати нові шляхи методів хіміопрофілактики із застосуванням метформіну в носіїв мутації BRCA1.

Метформін і рак ендометрію

Тени, залучені в гліколіз та ліпогенез, більш поширені, коли йдеться про пухлинний ендометрій, ніж у нормальному ендометрії. Деякі клітини раку ендометрію людини мають помітно підвищену активність транспортера глюкози GLUT6 та активацію АКТ порівняно з незлоякісними клітинами [217]. Плейотропний метаболічний інгібітор, який як метформін, спричиняє цитотоксичність у культурах клітин раку ендометрію, як це було продемонстровано в попередніх дослідженнях. Метформін *in vitro* запобігає росту обох типів клітинних ліній «раку ендометрію» людини – типу I та II, а високі дози метформіну (5 або 10 мМ) спричиняють апоптоз р53-дефіцитних клітин раку ендометрію [219].

Вплив метформіну на виникнення раку ендометрію привернув увагу деяких дослідників. За даними кількох епідеміологічних досліджень, чий результати були проаналізовані різними організаціями, що вивчають цю проблему, у пацієнтів, які приймали метформін, спостерігалось зниження загальної захворюваності на рак [221-226].

Метааналіз 6 досліджень, який було зроблено у 2017 р., свідчить про те, що пацієнти, хворі на ЦД 2 типу, з раком ендометрію, які приймали метформін, мали вищу виживаність, ніж ті, хто не приймав метформін, так само як і пацієнти без діабету [234]. Згідно з даними метааналізу 28 досліджень, у пацієнтів із супутнім діабетом застосування метформіну пов'язане зі зниженням смертності від усіх причин і багатьох форм раку, у тому числі від раку ендометрію [235].

Метформін і колоректальний рак

Відомо, що з ЦД 2 типу часто пов'язані різні форми раку. Висока частота пухлиногенезу пов'язана з гіперінсулінемією, резистентністю до інсуліну, підвищеним рівнем інсуліноподібного фактору росту (ІФР)-1 і гіперглікемією. Метформін, як сенсibiliзатор інсуліну, знижує резистентність до інсуліну та гіперінсулінемію.

Згідно з результатами останніх метааналізів метформін достовірно знижував частоту колоректальної аденоми та колоректального раку (КРР) у пацієнтів із ЦД [88, 89]. Метформін опосередковано знижує ризик КРР, зменшуючи частоту аденоми товстої кишки в осіб з акромегалією та запальних захворювань кишечника в пацієнтів із ЦД. Відповідно до результатів клінічних досліджень II фази протиракові переваги таких хіміотерапевтичних препаратів, як 5-FU (5-фторурацил), а також іринотекан при рефрактерному КРР, можуть бути посилені додаванням метформіну.

Метформін також знижує ймовірність розвитку нових поліпів і аденом у людей без діабету. З огляду на результати попередніх доклінічних і клінічних досліджень, доцільно оцінити вплив метформіну на осіб із нормоглікемією і КРР та розширити терапевтичні показання до застосування препарату для лікування або профілактики КРР у групах високого ризику [90].

Метформін і меланома

Однією з найнебезпечніших пухлин у молодих людей і підлітків є меланома шкіри, яка виникає внаслідок альтерації меланоцитів, що продукують пігмент. Метастатична меланома, віддалено поширюючися за межі шкіри, одна з найагресивніших видів раку людини із середньою тривалістю виживання лише від 6 до 9 місяців. Процес, відомий як аеробний гліколіз, при меланомі є результатом здатності клітин меланоми змінювати спосіб переробки глюкози і виробляти більше енергії [254]. Відомо, що метформін є одним з активаторів АМРК, який запобігає проліферації змінених клітин [255]. Незалежно від різновиду мутації, яка має місце – BRAF або NRAS, – метформін спричиняє зупинку клітинного циклу фази G0/G1 і значне зниження життєздатності клітин шляхом індукції апоптозу та аутофагії [256]. Дія метформіну була підтверджена *in vivo*, оскільки він пригнічує утворення пухлин меланоми в мишей шляхом індукції аутофагії та апоптозу [257]. Крім того, метформін знижує експресію білків, що беруть участь в епітеліально-мезенхімальному переході, таких як N-кадгерин, фібронектин, SPARC, Snail і Slug, а також активує матриксні металопротеїнази-2 та -9 (MMP-2 і MMP-9). Для цього процесу необхідна активація АМРК і білка-супресора пухлин р53 [258].

Як АМРК-залежні, так і АМРК-незалежні механізми використовуються метформіном для спричинення загибелі клітин меланоми. Вивчалися лікувальні ефекти метформіну в поєднанні з інгібітором BRAF-мутації, такими як вемурафеніб. Щоб запобігти резистентності клітин меланоми до лікування, застосовують комбіновану терапію із застосуванням інгібіторів BRAF-мутації – так, спостерігали позитивні результати щодо загибелі клітин меланом при комбінованій терапії метформіном і вемурафенібом [259]. Дійсно, дослідження *in vitro* демонструють синергічні антипроліферативні ефекти, особливо в мутантних клітинних лініях BRAFV600E. У кількох дослідженнях хіміотерапевтичний препарат цисплатин виявився шкідливішим для клітин меланоми саме в разі застосування з метформіном [260].

Висновок

Історично метформін був наріжним каменем у лікуванні ЦД 2 типу. З появою нових молекул пероральних антигіперглікемічних засобів терапевтичний арсенал ведення діабету розширився, однак метформін із його плейотропними ефектами все ще має перевагу над іншими препаратами. Інсулінзберігальний ефект метформіну, у поєднанні з різноманітними внутрішньоклітинними механізмами, робить препарат справді унікальним.

Користь метформіну була підтверджена при багатьох захворюваннях, у тому числі ЦД, ожирінні, раку, ССЗ, неврологічних захворюваннях і багатьох інших, але більшість доказів базується на дослідженнях *in vitro* й *in vivo*, де препарат використовували в концентрації, вищій за терапевтичну. Попередні докази на підтримку ефективності метформіну були зібрані в ході доклінічних і обсерваційних досліджень, але нині препарат також вивчають у різних клінічних випробуваннях.

Сучасні дані дають можливість сподіватися на ширше використання метформіну за різних станів, однак необхідні подальші дослідження та великі клінічні випробування на різних популяціях, щоб розширити діапазон застосування препарату в реальній клінічній практиці.

Список літератури – у редакції.

Реферативний огляд статті Siddhartha Dutta et al. Metformin: A Review of Potential Mechanism and Therapeutic Utility Beyond Diabetes, Drug Design Development and Therapy 2023:17.

Підготувала Ганна Кирпач



Рекомендації IWGDF/IDSA щодо діагностики і лікування інфекцій стопи, пов'язаних із цукровим діабетом (2023)

Поширеність діабету продовжує зростати. За оцінками Міжнародного фонду цукрового діабету, у 2021 р. у світі з діабетом жило 537 млн дорослих віком від 20 до 79 років [1]. Це зумовлює зростання частоти виникнення ускладнень із боку стопи, у тому числі інфекцій [1]. Діабет-асоційовані інфекції стопи (ДІС) пов'язані з високою захворюваністю, що потребує частих візитів до лікаря, щоденного догляду за ранами, застосування антимікробних препаратів, виконання хірургічних утручань, а також значних витрат на охорону здоров'я [2]. Особливо важливо те, що ДІС лишаються найчастішим ускладненням діабету, що потребує госпіталізації пацієнтів, та найчастішою причиною ампутації нижніх кінцівок [3, 4].

Ключові слова: діабетична стопа, діагноз, виразка стопи, рекомендації, інфекція.

Є кілька настанов, мета яких — допомогти клініцистам у лікуванні ДІС. У 2004 р. IDSA (Infectious Diseases Society of America — Американське товариство фахівців з інфекційних хвороб) опублікувало рекомендації, оновлені у 2012-му [10, 11]. Група експертів, скликана IWGDF (International Working Group on the Diabetic Foot — Міжнародна робоча група з діабетичної стопи), починаючи з 2004 року кожні чотири роки публікує широко використовувані рекомендації [12]. Нинішнє видання 2023 року рекомендацій IWGDF щодо лікування ДІС являє собою новий перегляд видання 2019 року про діагностику й лікування ДІС та є частиною вищезазначеного гайдлайну [13]. IWGDF і IDSA погодилися створити спільні рекомендації з діагностики і лікування ДІС; у результаті до групи експертів, що брала участь у створенні нової версії, уперше увійшли члени як IWGDF, так і IDSA, які працювали над створенням єдиного документу.

В одному великому проспективному дослідженні результати лікування пацієнтів з інфікованою діабетичною виразкою стопи (ДВС) наприкінці 1-го року були субоптимальними: виразка загоїлася лише в 46% (і пізніше у 10% із них рецидивувала), тоді як 15% пацієнтів померли, а 17% було призначено ампутацію нижньої кінцівки [5].

Ведення ДІС потребує пильної уваги, щоб правильно діагностувати стан, отримати відповідні зразки для посіву, обмірковано підібрати антимікробну терапію, швидко визначити, коли потрібне оперативне втручання, і забезпечити будь-який необхідний додатковий догляд за раною та загальний догляд за пацієнтом. Систематичний, заснований на доказах підхід до лікування ДІС, імовірно, поліпшує результати лікування, зокрема забезпечує розрешення складних випадків інфекції та допомагає уникнути ускладнень, таких як небезпечні для життя інфекції та втрата кінцівки. Найкраще це роблять міждисциплінарні групи, у складі яких, якщо можливо, мають бути спеціалісти з інфекційних хвороб або клінічні/медичні мікробіологи [6], аби забезпечити оптимальний місцевий догляд за раною (наприклад, очищення та обробка), зменшення навантаження на кінцівку, оцінку стану периферичних судин (із проведенням ревазуляризації, якщо необхідно) і метаболічний контроль (зокрема, контроль глікемії).

Загальна інформація

Інфекції шкіри і м'яких тканин стопи в пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) найчастіше виникають унаслідок порушення цілісності шкіри. Найпоширенішим таким порушенням цілісності шкірного бар'єра є ДВС, яка охоплює щонайменше епідерміс і частину дерми. Це ускладнення найчастіше виникає в пацієнтів із периферичною нейропатією та часто — у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій (ЗПА) [14]. Інфекційний процес виникає як наслідок колонізації рани різноманітною мікрофлорою. Колонізація рани бактеріями є постійним явищем, яке визначається наявністю бактерій на поверхні рани за відсутності доказів інвазії в тканини хазяїна. Ранова інфекція — це патологічний стан, спричинений інвазією та розмноженням мікроорганізмів у тканинах хазяїна, що спричинює запальну реакцію, яка зазвичай супроводжується ушкодженням тканин. Оскільки всі рани колонізовані (часто потенційно патогенними мікроорганізмами), ранову інфекцію неможливо діагностувати лише за допомогою результатів посіву рани. Натомість діагноз ДІС встановлюють клінічно за наявності ознак запального процесу із залученням рани стопи, розташованої нижче щиколотки. Проте в осіб із діабетичними ускладненнями з боку стопи ознаки і симптоми запалення можуть маскуватися внаслідок периферичної нейропатії, ЗПА або імунної дисфункції. Хворий з ускладненнями ЦД може потребувати ампутації нижньої кінцівки для контролю інфекції, або в нього може розвинутися поліорганна недостатність без місцевих клінічних проявів ДІС, але таке ускладнення виникає вкрай рідко. Хоча ЗПА нечасто виступають основною причиною виразок стопи, їх наявність підвищує ризик інфікування виразки [4, 15-17] і погіршує прогноз інфекції [4, 18, 19]. Оскільки поєднання інфекції і ЗПА асоціюється зі значно вищим ризиком поганого загоєння та ампутації, лікарі мусять якомога раніше оцінювати стан перфузії рани та потенційну потребу в проведенні ревазуляризації в усіх пацієнтів із ДІС [7].

Факторами, що сприяють інфікуванню стопи, є наявність глибокої давньої рецидивної рани або рани травматичної етіології; наявність діабет-асоційованих імунологічних порушень, зокрема дисфункції нейтрофілів; супутньої хронічної ниркової недостатності [16, 18-23]. Хоча хронічна гіперглікемія як чинник, що сприяє розвитку ДІС, вивчалася лише в кількох дослідженнях, відомо, що вона може провокувати розвиток ДІС; крім того, наявність гіперглікемії при первинному зверненні по медичну допомогу може свідчити про швидко прогресуючу або деструктивну (некротичну) інфекцію [24, 25].

Незважаючи на те що більшість випадків ДІС під час первинного звернення по медичну допомогу є відносно неглибокими, мікроорганізми можуть безперервно поширюватися на підшкірні тканини, зокрема фасції, сухожилля, м'язи, суглоби та кістки.

Анатомія стопи, яка розділена на кілька окремих, але сполучених відділів, сприяє поширенню інфекції в проксимальному напрямі [26]. Запальна реакція, спричинена інфекцією, може призвести до того, що тиск у відділі перевищить капілярний тиск, а це призведе до ішемічного некрозу тканин ураженого відділу і, таким чином, до прогресування інфекції [27, 28]. Сухожилля в межах відділу сприяють поширенню інфекції в проксимальному напрямі, яке зазвичай відбувається від ділянок із вищим тиском до ділянок із нижчим тиском. Фактори вірулентності бактерій також можуть відігравати певну роль у цих складних інфекційних процесах [29, 30]. Системні симптоми (наприклад, гарячка або озноб), виражений лейкоцитоз або серйозні метаболічні порушення в пацієнтів із ДІС спостерігаються рідко, але їх наявність свідчить про більш серйозну, потенційно небезпечну для кінцівок (або навіть небезпечну для життя) інфекцію [4, 31, 32]. Якщо вчасно не діагностувати та не розпочати належне лікування, ДІС мають тенденцію прогресувати, іноді дуже швидко [33]. Таким чином, пацієнта з тяжкими ДІС упродовж 24 год має оглянути досвідчений спеціаліст (або команда) з досвідом лікування інфекційних захворювань [34]. Скупчення гнійних виділень, особливо під тиском або з некрозом, потребує негайної (зазвичай протягом 24 год) хірургічної декомпресії та дренажування. Хоча для успішного лікування остеомієліту може знадобитися резекція кістки і/або суглоба (переважно з використанням консервативного підходу, з обмеженою резекцією та уникненням ампутації, якщо це можливо), як правило, така інфекція м'яких тканин потребує термінового початку антимікробної терапії та хірургічного втручання.

Цей документ має на меті надати вичерпний, заснований на доказах огляд рекомендацій із діагностики і лікування інфекції стопи в осіб із ЦД. Наведені рекомендації призначені для практичного використання лікарями-клініцистами на основі всіх доступних наукових доказів.

Рекомендації

На рисунку наведено загальну схему діагностики і лікування пацієнтів із ДІС, у тому числі діабет-асоційованим остеомієлітом стопи (ДОС).

Діагностика

Клінічне запитання

Чи дає можливість класифікація IWGDF/IDSA передбачити прогноз захворювання?

Рекомендація 1.

(а) Діагностика діабет-асоційованих інфекцій м'яких тканин ґрунтується на наявності місцевих або системних клінічних ознак і симптомів запалення. *(Сильна рекомендація; низька достовірність доказів.)*

(б) Для оцінки ступеня тяжкості ДІС рекомендовано використовувати класифікаційну схему IWGDF/IDSA. *(Сильна; низька.)*

Обґрунтування. Клініцист, який приймає пацієнта з ЦД і виразкою стопи, завжди має перевіряти наявність інфекції і, якщо вона є, визначити ступінь її тяжкості [42, 43]. Експерти запропонували багато класифікаційних схем ДВС, багато з яких ураховують лише наявність або відсутність «інфекції» [9]. Попередні проспективні і ретроспективні дослідження повністю або частково підтвердили класифікацію ДІС IWGDF/IDSA як частину більшої Системи класифікації діабетичних захворювань стоп (PEDIS) (табл. 1) [4, 15]. Для тяжкої інфекції були розроблені інші класифікації, наприклад National Early Warning Score (Національна шкала раннього запобігання) [44, 45] або швидка динамічна оцінка органної недостатності [46], з метою виявлення пацієнтів із сепсисом або прогнозування результатів їх лікування.

Рекомендація 2. Розгляньте можливість госпіталізації осіб із ЦД і інфекцією стопи, які за класифікацією IWGDF/IDSA мають тяжку форму ДІС або інфекцію середньої тяжкості зі значущими супутніми захворюваннями. *(Умовна; низька.)*

Обґрунтування. Система класифікації діабетичної стопи IWGDF/IDSA полегшує стратифікацію ризиків під час прийняття рішення про госпіталізацію хворого [4]. Госпіталізація є дорогим і обмеженим ресурсом і може наразити пацієнта на серйозні незручності та потенційні нозокоміальні ризики. Але хоча багато пацієнтів із діабетичною стопою не потребують госпіталізації, деякі з них, безумовно, мають бути госпіталізовані. Необхідно розглядати госпіталізацію всіх осіб із тяжкою інфекцією стопи, щоб забезпечити своєчасне й ефективне лікування, а також госпіталізацію пацієнтів з інфекцією середньої тяжкості за наявності значущих супутніх захворювань, зокрема ЗПА (табл. 2).

Це пов'язано з вищим ризиком несприятливого прогнозу в таких випадках, особливо ампутації або смерті [4, 16, 17, 19]. Треба зазначити, що наявність остеомієліту не обов'язково свідчить про потребу в госпіталізації, оскільки багато з таких пацієнтів клінічно стабільні та можуть бути виліковані пероральними АБ. Госпіталізація може бути рекомендована (принаймні на початку) пацієнтам, які потребують внутрішньовенної АБТ, мають

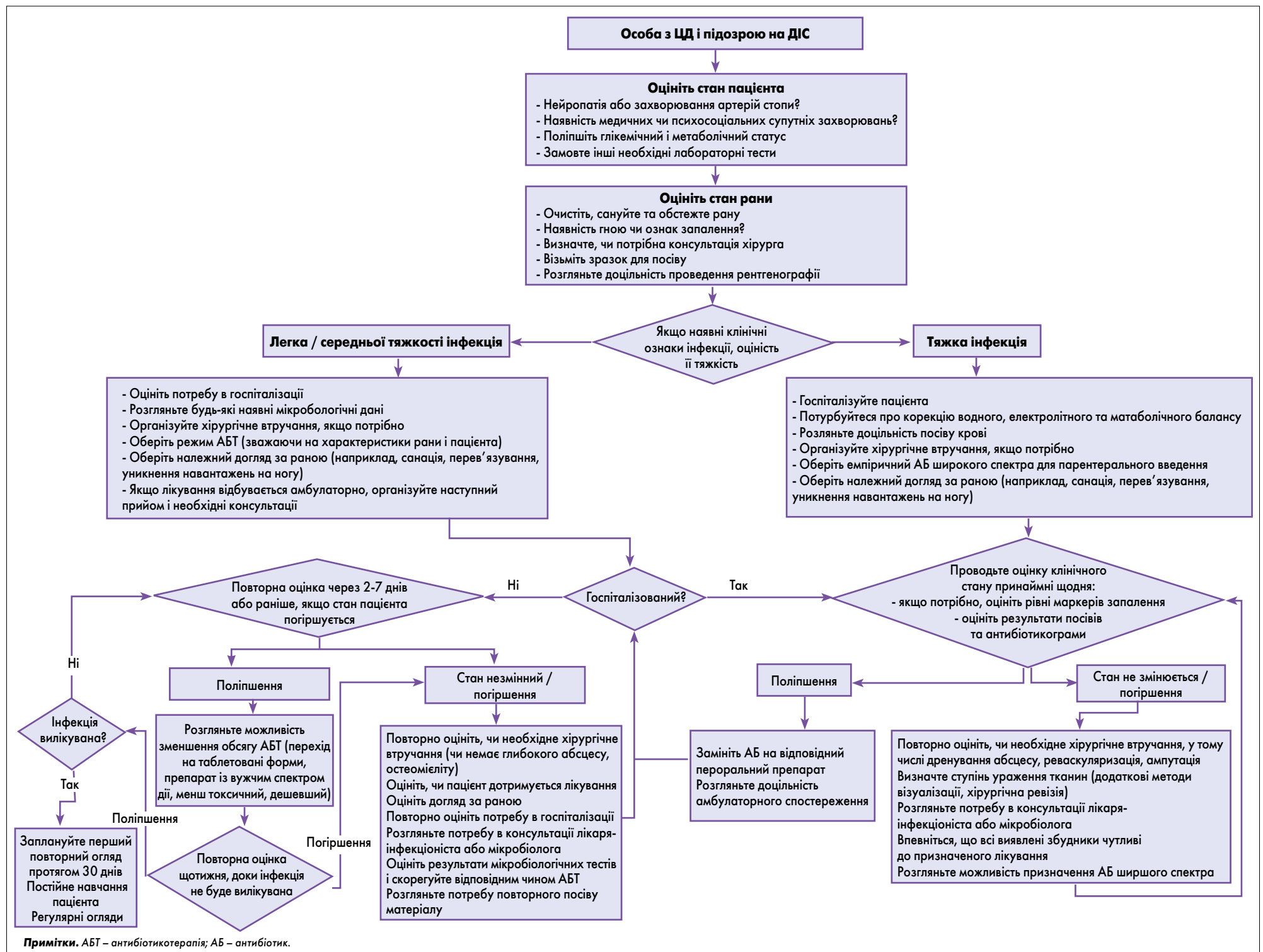


Рис. Схема діагностики і лікування пацієнтів із ДІС (Lipsky et al. DMRR2019). Виконайте неінвазивний тест для діагностики ЗПА

значущу супутню інфекцію м'яких тканин, потребують спеціального діагностичного обстеження або термінового хірургічного лікування. На щастя, майже всі пацієнти з легкою інфекцією, а також багато пацієнтів із ДІС помірної тяжкості, але без будь-яких значущих супутніх захворювань, можуть отримувати лікування в амбулаторних умовах. Доступність у деяких країнах програм для отримання парентеральних АБ в амбулаторних умовах є ще одним фактором, що залежить від локації і впливає на необхідність госпіталізації.

Клінічна класифікація інфекції, визначення	Класифікація IWGDF/IDSA
Відсутність системних і місцевих симптомів або ознак інфекції	1/Інфекція відсутня
Інфікування: наявні принаймні 2 з таких ознак: • Місцевий набряк або ущільнення • Еритема >0,5, але <2 см ⁶ навколо рани • Місцева чутливість або біль • Місцеве підвищення температури • Гнійні виділення	2/Легкого ступеня
І немає жодної іншої причини запалення шкіри (наприклад, травма, подагра, гостра нейроартропатія Шарко, перелом, тромбоз або венозний застої)	
Інфекція без системних проявів з: • еритемою, що поширюється на ≥2 см ⁶ від краю рани, і/або • ураженням тканин глибше шкіри та підшкірних тканин (наприклад, сухожилля, м'язи, суглоби та кістки) ^б	3/Середнього ступеня тяжкості
Інфекція, що вражає кістку (остеомиєліт)	Додайте «(0)»
Будь-яка інфекція стопи із супутніми системними проявами (синдром системної запальної відповіді [SIRS]), що супроводжується ≥2 з таких ознак: • Температура >38 °C або <36 °C • ЧСС >90 уд./хв • Частота дихання >20/хв або РаСО ₂ <4,3 кПа (32 мм рт. ст.) • Кількість лейкоцитів >12 000/мм ³ , або <4 Г/л, або >10% незрілих (палочкоядерних) форм	4/Тяжкий ступінь
Інфекція, що вражає кістку (остеомиєліт)	Додайте «(0)»
Наявність клінічно значущої ішемії стопи ускладнює як діагностику, так і лікування.	
Примітки. ^а – інфекція вражає будь-яку частину стопи; ^б – у будь-якому напрямі від краю рани; ^в – якщо є остеомиєліт за відсутності ≥2 ознак / симптомів місцевого або системного запалення, класифікуйте захворювання як ступінь 3(0) (якщо наявні <2 критерії SIRS) або ступінь 4(0), якщо наявні ≥2 критерії SIRS) (див. текст).	

А. Ознаки, які вказують на серйозну ДІС	
З боку рани	
Рана	Проникає в підшкірні тканини (наприклад, фасцію, сухожилля, м'яз, суглоб або кістку)
Целюліт	Обширний (>2 см), віддалений від виразки або швидко прогресує (у тому числі лімфангіт)
Місцеві ознаки/ симптоми	Тяжке запалення або ущільнення, крепітація, буллі, зміна кольору, некроз або гангрена, екхімози або петехії, зникнення чутливості або поява локального болю
Загальні	
Початок захворювання	Гострий початок / погіршення або швидке прогресування
Системні ознаки	Лихоманка, озноб, гіпотонія, сплутаність свідомості та зменшення об'єму крові
Лабораторні тести	Лейкоцитоз, високий рівень СРБ або ШОЕ, тяжка гіперглікемія або її погіршення, ацидоз, поява/погіршення азотемії та електролітичних порушень
Ознаки, що ускладнюють перебіг	Наявність стороннього тіла (випадкового або занесеного хірургічно), колота рана, глибокий абсцес, артеріальна або венозна недостатність, лімфедема, імуносупресивна хвороба або лікування, гостре ураження нирок
Неефективне лікування	Прогресування захворювання, незважаючи на належну АБТ та підтримувальну терапію
В. Ознаки, за наявності яких треба розглядати необхідність госпіталізації	
	Тяжка інфекція (див. вище: ознаки, які свідчать про серйозну ДІС) Метаболічна або гемодинамічна нестабільність Необхідність внутрішньовенної терапії (і її недоступність / неможливість проведення в амбулаторних умовах) Необхідні діагностичні тести, недоступні в амбулаторних умовах Виразена ішемія стопи Потрібні хірургічні процедури (більш ніж малі) Неефективність амбулаторного лікування Потреба у більш складних перев'язках, аніж ті, які може забезпечити пацієнт / особа, що здійснює догляд Необхідність постійного ретельного спостереження
Примітки. СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.	

Продовження на стор. 14.

Рекомендації IWGDF/IDSA щодо діагностики і лікування інфекцій стопи, пов'язаних із цукровим діабетом (2023)

Продовження. Початок на стор. 12.

Рекомендація 3. Оцініть сироваткові рівні біомаркерів запалення, таких як СРБ, ШОЕ або прокальцитонін у людини з ЦД і можливою інфікованою ДВС, в якій результати клінічного обстеження є діагностично сумнівними або невизначеними. (Положення найліпшої практики.)

Рекомендація 4. Для діагностики діабет-асоційованої інфекції м'яких тканин стопи ми пропонуємо не використовувати вимірювання температури стопи (незалежно від способу вимірювання) або кількісний мікробний аналіз. (Умовна; низька.)

Клінічне запитання

Які аналізи дають можливість визначити збудника(-ів) і чутливість до АБ у людини з ДІС?

Рекомендація 5. У людини з підозрою на ДІС з ураженням м'яких тканин потрібно зібрати зразок для посіву з метою визначення мікроорганізмів-збудників, бажано – шляхом асептичного забору зразка тканини (шляхом кюретажу або біопсії) з рани. (Умовна; помірн.)

Рекомендація 6. Використовуйте звичайні, а не молекулярні мікробіологічні методи для першої лінії ідентифікації збудників у зразках м'яких тканин або кісток у пацієнта з ДІС (Сильна; помірн.)

Клінічне запитання

Які тести найліпше корелюють із результатами VonE ВіОРсу (ВеВоР) під час діагностики ДІС, зокрема залишкового/післяопераційного остеомиєліту в людини з ЦД і підозрою на інфекцію кісток або суглобів стопи?

Рекомендація 7. Для первинного обстеження пацієнта з ЦД і підозрою на остеомиєліт стопи розгляньте можливість поєднання тесту зондування кістки (ТЗК) тупим стерильним інструментом, звичайної рентгенограми та визначення ШОЕ, або рівня СРБ, або прокальцитоніну. (Умовна; низька.)

Обґрунтування. Діагностика ДІС може бути складною, частково – через відсутність загально визнаного визначення або стандартних критеріїв діагностики, частково – через низький рівень узгодженості між різними широко використовуваними тестами [87]. Остеомиєліт може супроводжувати будь-яку рану стопи, особливо в разі її наявності протягом багатьох тижнів або якщо вона широка, глибока, розташована над кістковим виступом, оголюючи кістку, або супроводжується еритемою, набряком пальця ноги (у вигляді «сосиски») [88].

Діагностика інфекції кістки стопи має першочергове значення, оскільки її наявність значно підвищує ризик необхідності низької чи високої ампутації. Обстеження пацієнта з діабетичною раною стопи та підозрою на інфекцію кістки зазвичай передбачає фізикальне обстеження та звичайну рентгенограму, також становлять інтерес рівні деяких біомаркерів у крові; ці питання обговорюються нижче. Точний діагноз ДІС є важливим для того, щоб розпочати відповідну терапію та уникнути необґрунтованого тривалого лікування АБ та хірургічного втручання в пацієнтів, в яких остеомиєліту немає.

Тест зондування кістки тупим стерильним інструментом

Серед клінічних обстежень стопи ТЗК є найбільш корисним, але техніка проведення та досвід клініциста, розташування виразки та її етіологія можуть вплинути на надійність результатів тесту [89, 90]. Загалом, при діагностиці ДІС ТЗК підтверджує діагноз, якщо він позитивний у пацієнта з високим ризиком, і допомагає виключити діагноз, якщо він негативний у пацієнта з низьким ризиком. Процедура проста для освоєння, вивчення та виконання, потрібен лише стерильний тупий металевий зонд (обережно вводиться в рану, результат тесту позитивний, якщо відчувається тверда зерниста структура), є недорогим і по суті нешкідливою, але результати тесту в різних клініцистів не завжди збігаються [92]. Треба зазначити, клініцистам без достатнього досвіду виконання ТЗК не можна покладатися на його результати, оскільки тест міг бути виконаний неправильно, що могло призвести до неточних результатів.

Рентгенограма

Будь-якому пацієнту з можливою інфекцією кістки спочатку необхідно провести звичайну рентгенографію стопи. За умови опису знімка досвідченим рентгенологом характерні зміни кістки (табл. 3) з високою ймовірністю свідчать про наявність остеомиєліту, проте схожі знахідки можуть бути зумовлені остеоартропатією Шарко та іншими захворюваннями. Оскільки звичайне рентгенівське дослідження є відносно недорогим, широко доступним і завдає мінімальної шкоди, ми рекомендуємо його як частину рутинного обстеження

Таблиця 3. Рентгенологічні ознаки ДІС

<ul style="list-style-type: none"> Нові або прогресуючі зміни^а на серійних рентгенограмах^б, у тому числі: <ul style="list-style-type: none"> - втрата коркового шару з ерозією або демінералізацією кістки - вогнищева втрата трабекулярного рисунка або підвищення прозорості кісткового мозку (демінералізація) - періостальна реакція або підвищення періосту
<ul style="list-style-type: none"> Склероз кісток з ерозією або без неї
<ul style="list-style-type: none"> Порушення щільності м'яких тканин у підшкірно-жировій клітковині або газова щільність, що поширюється від шкіри до підлеглої кістки і свідчить про глибоку виразку або наявність пазухи
<ul style="list-style-type: none"> Наявність секвестрів: девіталізована кістка підвищеної щільності, відділена від нормальної кістки
<ul style="list-style-type: none"> Наявність інволюкруму^а: шар нової кісткової тканини зовні від раніше існуючої кістки, що виникає в результаті відшарування окіста
<ul style="list-style-type: none"> Наявність клоаки: отвір в інволюкрумі або корі, крізь який може виділятися секвестр або грануляційні тканини
<p>Примітки. ^а – деякі ознаки (наприклад, секвестри, інволюкрум та клоака) у разі ДІС спостерігають рідше, ніж у молодих пацієнтів з остеомиєлітом більших кісток; ^б – зазвичай з інтервалом у кілька тижнів.</p>

пацієнтів із ДІС. Цей візуалізаційний метод надає корисну інформацію, особливо про стан підлеглих кістково-суглобових тканин, наявність газу в глибоких тканинах і будь-якого рентгеноконтрастного стороннього тіла. Крім того, зображення можна використовувати для порівняння з новими знімками, якщо пацієнт має інші проблеми з ногами. Оскільки звичайні рентгенівські знімки не є діагностичними при гострому остеомиєліті, часто доцільно повторити обстеження через 2-3 тиж, якщо зберігається підозра на остеомиєліт [93].

Сироваткові біомаркери

У систематичному огляді, опублікованому у 2019 р., виявлено, що ШОЕ ≥ 70 мм/год була чутливим специфічним маркером із площею під кривою (AUC) 0,81; 0,8 і 0,84 відповідно, тоді як значення прокальцитоніну неможливо було оцінити через брак даних [62].

Масштабне ретроспективне одноцентрове дослідження з високим ризиком похибки, в якому як еталонний стандарт використовували результати посівів і/або гістологічного дослідження зразків кісток, виявило, що ШОЕ >60 мм/год і СРБ ≥ 80 мг/л мали високу позитивну прогностичну цінність, але помірну негативну прогностичну цінність для діагностики ДІС [96]. В іншому дослідженні поєднання підвищеної ШОЕ (>43 мм/год) із позитивним результатом ТЗК показало високу кореляцію з позитивними результатами посіву з кісток і/або гістологічного дослідження [97].

Загалом, ані звичайне рентгенівське дослідження, ані рівні запальних біомаркерів (ШОЕ, СРБ і прокальцитоніну), ані ТЗК не можуть самі по собі однозначно і надійно підтвердити або виключити діагноз ДІС стопи. Якщо діагноз залишається сумнівним після клінічного обстеження та рентгенографії стопи, ми рекомендуємо визначити ШОЕ, рівень СРБ або прокальцитоніну. Однак ця рекомендація є умовною через ризик гіпер- або гіподіагностики інфекційного ураження кісток, базується на доказах низької якості із суперечливими даними щодо їхньої діагностичної точності.

Рекомендація 8. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) показана для діагностики ДІС, якщо діагноз залишається сумнівним, незважаючи на клінічні, рентгенологічні та лабораторні обстеження. (Сильна; помірн.)

Рекомендація 9. Розгляньте можливість проведення позитронної емісійної томографії (ПЕТ), лейкоцитарної скінтиграфії або одnofотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) як альтернативи МРТ для діагностики ДІС. (Умовна; низька.)

Рекомендація 10. У разі підозри на остеомиєліт стопи (до або після лікування) розгляньте можливість отримання для посіву зразків кісток (а не м'яких тканин), інтраопераційно або черезшкірно. (Умовна; помірн.)

Лікування

Клінічне запитання

Яку конкретну схему лікування АБ (препарат(и), шлях введення, тривалість терапії) потрібно обрати для пацієнтів із ЦД та інфекцією м'яких тканин стопи, щоб врахувати розривлення або рецидив інфекції, а також розвиток антибіотикорезистентності?

Рекомендація 11. Не лікуйте виразки стопи без клінічних ознак інфекції за допомогою системної або місцевої антибактеріальної терапії (АБТ), якщо метою є зменшення ризику виникнення нової інфекції або сприяння загоєнню виразки. (Положення найліпшої практики.)

Рекомендація 12.

(a) Використовуйте будь-яку зі схем системного лікування АБ, ефективність якої було продемонстровано в рандомізованих контрольованих дослідженнях при стандартному дозуванні для лікування людини з ДІС та інфекцією м'яких тканин стопи. (Сильна; висока.)

(b) Призначайте АБТ пацієнту з ЦД та інфекцією шкіри або м'яких тканин стопи курсом 1-2 тижнів. (Сильна; висока.)

(c) Розгляньте можливість продовження лікування, скажімо, до 3-4 тиж, якщо є позитивна динаміка, але інфекцією уражено великі ділянки та загоєння відбувається повільніше, ніж очікувалося, або за наявності тяжкого ЗПА. (Умовна, низька.)

(d) Якщо ознаки інфекції не зникли після 4 тиж відповідної терапії, повторно оцініть стан пацієнта та перегляньте необхідність проведення додаткових діагностичних досліджень або призначення альтернативних методів лікування. (Сильна; низька.)

Рекомендація 13. Обирайте АБ для лікування ДІС з урахуванням імовірного або доведеного збудника(-ів) та його (їхньої) чутливості до АБ; клінічної тяжкості інфекції; опублікованих доказів ефективності препарату при ДІС; ризику побічної дії, у тому числі супутнього ураження коменсальної мікрофлори; імовірності міжлікарської взаємодії; наявності і вартості АБ. (Положення найліпшої практики.)

Рекомендація 14. У пацієнтів із легким перебігом ДІС, які незадовго до цього не отримували АБТ та проживають у Північній Америці чи Західній Європі, розглядайте лише аеробні грампозитивні патогени (бета-гемолітичні стрептококи та золотистий стафілокок, у тому числі метицилінрезистентні штами, якщо є відповідні показання). (Положення найліпшої практики.)

Рекомендація 15. Не використовуйте емпіричну АБТ проти *Pseudomonas aeruginosa* у разі ДІС у пацієнтів, які проживають у помірних кліматичних зонах, але призначайте емпіричну АБТ проти *P. aeruginosa*, якщо збудника було виділено при посіві з ураженої ділянки протягом кількох попередніх тижнів у тих пацієнтів із помірною або тяжкою інфекцією, які проживають в Азії чи Північній Африці. (Положення найліпшої практики.)

За даними багатьох досліджень (більшість обмежені через методологічні недоліки), які порівнювали різні пероральні або парентеральні АБ в пацієнтів із ДІС, застосування будь-якого відповідним чином обраного препарату з більшості класів АБ із будь-яким шляхом введення в переважній більшості випадків виявлялося ефективним [135-141]. Вибір схеми АБТ має ґрунтуватися на:

- імовірному або доведеному збудник(у) та його (їх) чутливості до АБ;
- наявності АБ;

Таблиця 4. Пропозиції щодо емпіричної АБТ відповідно до клінічних проявів та мікробіологічних даних (від Lipsky та співавт. [11])^a

Тяжкість інфекції	Додаткові фактори	Звичні патогени ^b	Потенційні емпіричні режими ^c
Легка	Немає	GPC	Напісінтетичний стійкий до пеніцилінази пеніцилін (клоксацілін). Цефалоспорино I покоління (цефалексин)
	Алергія на β-лактамі АБ або їх непереносимість	GPC	Кліндаміцин; фторхінолони (лево/моксифлоксацин); триметоприм-сульфаметоксазол; доксициклін
	Нещодавній прийом АБ	GPC + GNR	β-лактамі – інгібітор β-лактамази-1 (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам). Фторхінолон (лево/моксифлоксацин); триметоприм-сульфаметоксазол
	Високий ризик MRSA	MRSA	Лінезолід; триметоприм-сульфаметоксазол; кліндаміцин; доксициклін, фторхінолони (левофлораксацин, моксифлоксацин)
Середньої тяжкості або тяжка ^f	Немає	GPC ± GNR	β-лактамі – інгібітор β-лактамази-1 (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам). Цефалоспорино II і III покоління (цефуросим, цефотаксим, цефтріаксон)
	Нещодавній прийом АБ	GPC ± GNR	β-лактамі – інгібітор β-лактамази-2 (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам). Цефалоспорино II, III покоління (цефуросим, цефотаксим, цефтріаксон). Карбапенем I групи (ертапенем); (залежить від попередньої терапії; зверніться за порадою)
	Мацерована виразка або теплий клімат	GNR, у тому числі <i>Pseudomonas sp.</i>	β-лактамі – інгібітор β-лактамази-2 (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам). Напісінтетичний стійкий до пеніцилінази пеніцилін (клоксацілін) + цефтазидим або цiproфлораксацин, Карбапенем 2 групи (меро-/іміпенем)
	Ішемія кінцівки / некроз / газоутворення	GPC ± GNR ± строгі анаероби	β-лактамі – інгібітор β-лактамази-1 (амоксацилін/клавуланат, ампіцилін/сульбактам) або β-лактамі – інгібітор β-лактамази-2 (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам). Карбапенем групи 1 (ертапенем) або 2 (меро-/іміпенем). Цефалоспорино II (цефуросим) / III (цефотаксим, цефтріаксон) покоління + кліндаміцин або метронідазол
	Фактори ризику MRSA	MRSA	Розгляньте додавання або заміну глікопептидів (ванкоміцин, тейкопланін); лінезолід; даптоміцин; фузидова кислота, триметоприм-сульфаметоксазол; доксициклін
	Фактори ризику зараження резистентними GNR	ESBL	Карбапенем (ерта/меро/іміпенем); фторхінолон (ципрофлораксацин); аміноглікозиди (амікацин); колістин

У дужках наведено АБ для прикладу. Високий ризик MRSA: попередня інфекція або колонізація MRSA. Фактори ризику MRSA: тривала госпіталізація, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії, нещодавня госпіталізація, нещодавнє застосування АБ, інвазивні процедури, ВІЛ-інфекція, госпіталізація в будинки престарілих, відкриті рани, гемодіаліз, виписка з лікарні з тривалим центральним венозним доступом. **Примітки.** ESBL – β-лактамаза розширеного спектра дії; GNR – грамнегативні палички; GPC – грампозитивні коки (стафілококи і стрептококи); ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; MRSA – метицилінрезистентний золотистий стафілокок; ^a – рекомендації базуються на теоретичних міркуваннях і результатах наявних клінічних випробувань; ^b – стосується виділень з інфікованої виразки стопи, а не лише колонізації іншої ділянки; ^c – призначають у звичайних рекомендованих дозах при серйозних інфекціях. Якщо вказано більш ніж один засіб, треба призначати лише один із них, якщо не вказано інше. Розгляньте можливість зміни дози або препаратів для пацієнтів із супутніми захворюваннями, такими як азотемія, печінкова недостатність та ожиріння; ^d – пероральні АБ, як правило, не можна застосовувати при тяжких інфекціях, за винятком продовження терапії (дескалації) після початкового парентерального застосування.

- опублікованих доказах ефективності засобу для лікування ДІС;
- клінічній тяжкості інфекції;
- досвіді команди лікарів і наявності місцевих протоколів;
- наявності факторів із боку пацієнта, зокрема таких, як алергія на ліки в анамнезі, нещодавня госпіталізація та супутні захворювання, наприклад порушення функції нирок або перебування на діалізі;

- імовірності побічних ефектів або потенційної взаємодії лікарських засобів;
- ризиків супутнього ураження коменсальної мікрофлори;
- вартості (дивіться наші пропозиції щодо АБТ в таблиці 4).

При правильно підібраній АБТ (у поєднанні з будь-яким необхідним оперативним втручанням, належним метаболічним контролем і доглядом за ранною) більшість випадків ДІС можна успішно лікувати з незначними ускладненнями лікування [140-142]. Найімовірнішими збудниками легких інфекцій є грампозитивні мікроорганізми (бета-гемолітичні стрептококи і *S. aureus*) [11]. У цьому разі є час для корегування АБТ, якщо під час посіву буде виділено резистентні мікроорганізми або підтвердиться, що інфекція спричинена не грампозитивними коками. Якщо інфекція не реагує на лікування, терапію потрібно скорегувати відповідно до отриманих результатів посівів. Пропозиції щодо емпіричної АБТ помірно тяжких або тяжких ДІС наведено в таблиці 4.

Клінічне запитання

Чи є якась конкретна схема АБТ (певний препарат (и), шлях введення, тривалість загального курсу та парентерального застосування) ефективнішою щодо розрішення інфекції та ймовірності рецидиву в людини з ЦД та інфекцією кісток або суглобів стопи?

Рекомендація 16. Розгляньте призначення АБТ курсом до 3 тиж після низької ампутації з приводу ДІС і за позитивних результатів посіву з країв кістки і 6 тиж у разі ДІС, якщо не було проведено резекції кістки або ампутації. (Умовна; низька.)

Обгрунтування. При призначенні АБТ для лікування ДІС клініцист має врахувати кілька аспектів, зокрема досягнення достатньо високих рівнів препарату в сироватці крові, щоб забезпечити його проникнення в кістку. Особливо важливо враховувати біодоступність пероральних засобів (тобто всмоктування з шлунково-кишкового тракту у кров), якщо обрано такий шлях застосування препарату. Проникнення АБ із крові в кістку в різних препаратів варіює, але більшість класів АБ забезпечують досягнення відповідної концентрації препарату в зараженій кістці [146]. Ми пропонуємо застосовувати АБ в найвищих рекомендованих дозах, і, як правило, загальна тривалість лікування (табл. 5) має бути значно довшою, ніж для лікування інфекцій м'яких тканин. Призначення довготривалої супресивної АБТ зазвичай виправдане лише в осіб з ортопедичними засобами або обширним некрозом кістки, який не вдається повністю видалити.

Рекомендація 17. Ремісія ДІС може бути діагностована щонайменше через 6 міс після закінчення АБТ. (Повідомлення найліпшої практики.)

Клінічне запитання

В яких випадках у людини з ЦД і помірно або тяжкою інфекцією стопи, у тому числі ДІС, нехірургічне лікування (лише АБТ) є так само безпечним і ефективним методом для досягнення ремісії, як хірургічне лікування (у поєднанні з АБТ)?

Таблиця 5. Тривалість АБТ відповідно до клінічної ситуації		
	Шлях	Тривалість
Тяжкість інфекції (шкіра та м'які тканини) Клас 2: Легкого ступеня Клас 3/4: Середньої тяжкості / тяжка	Пероральний Пероральний/спочатку в/в	1-2 тиж ^a 2-4 тиж
Кістка/суглоб Резекція Санация (інфекція м'яких тканин) Позитивна культура або гістологія країв кістки після резекції кістки Без хірургічного втручання / некрозу тканин	Пероральний/спочатку в/в Пероральний/спочатку в/в Пероральний/спочатку в/в Пероральний/спочатку в/в	2-5 діб 1-2 тиж 3 тиж 6 тиж

Примітки. в/в – внутрішньовенний; ^a – 10 діб після хірургічної санации (висічення тканин).

Рекомендація 18. Термінова хірургічна консультація необхідна в разі тяжкої ДІС або ДІС середньої тяжкості, ускладнених обширною гангrenoю, некротичною інфекцією, ознаками, що свідчать про глибокий (нижче фасції) абсцес, компартмент-синдром або тяжку ішемію нижніх кінцівок. (Положення найліпшої практики.)

Рекомендація 19. Розгляньте раннє (протягом 24-48 год) проведення хірургічного втручання в поєднанні з АБТ для лікування ДІС помірного і тяжкого ступеня з метою видалення інфікованих і некротичних тканин. (Умовна; низька.)

Рекомендація 20. У разі ЦД, ЗПА та виразки або гангрен стопи з інфекцією, що зачіпає будь-яку частину стопи, необхідна термінова консультація хірурга, а також судинного хірурга для визначення показань і термінів виконання дренування і/або реваскуляризації. (Положення найліпшої практики.)

Рекомендація 21. Розгляньте можливість проведення хірургічної резекції інфікованої кістки в поєднанні із системною АБТ у пацієнтів із ДІС. (Умовна; низька.)

Рекомендація 22. Розгляньте можливість лікування АБ без оперативного втручання в разі (i) остеомиєліту переднього відділу стопи без негайної необхідності розрізу та дренажу для контролю інфекції, (ii) без ЗПА та (iii) без оголеної кістки. (Умовна; низька.)

Клінічне запитання

Чи поліпшує результати лікування пацієнта з ЦД і ДІС будь-яка додаткова специфічна терапія або місцеве лікування АБ на додачу до системної АБТ та оперативного лікування?

Рекомендація 23. Ми не рекомендуємо використовувати нижченаведені методи для лікування ДІС: (а) гранулоцитарний колоніестимулювальний фактор (G-CSF) або (б) місцеві антисептики, препарати срібла, мед, бактеріофаги або терапія ран негативним тиском (з або без інстиляцій). (Умовна; низька.)

Рекомендація 24. Ми не рекомендуємо використовувати АБ для місцевого застосування (губки, креми і мазі) в поєднанні із системними АБ для лікування інфекцій м'яких тканин або ДІС. (Умовна; низька.)

Рекомендація 25. Ми не рекомендуємо використовувати гіпербаричну оксигенацію або місцеву кисневу терапію як допоміжне лікування в разі ДІС. (Умовна; низька.)

Ключові протиріччя

Деякі аспекти менеджменту ДІС все ще потребують доопрацювання. Нижче наведені питання, які, на нашу думку, становлять найбільший інтерес.

- Яким чином і коли можна встановити, що інфекція, у тому числі інфекція м'яких тканин та остеомиєліт, вилікувана?
- Які біомаркери сироватки крові є найбільш корисними для визначення того, що ДІС інфікована і є супутній остеомиєліт, особливо коли клінічні та візуалізаційні дані є непереконливими?
- Наскільки можна скоротити рекомендовану на сьогодні тривалість АБТ при інфекції м'яких тканин та остеомиєліті?
- Коли та які доступні сучасні візуалізаційні методи дослідження треба призначати пацієнту з ДІС?
- Чи поліпшує використання даних, отриманих за допомогою ВеВоР, у тому числі в місці ампутації, результати лікування ДІС?
- Яке місце посідають нові АБ в лікуванні ДІС?
- Чи існує визначення та практичне клінічне застосування поняття хронічних біоплівки у разі ДІС?
- Чи допомагає молекулярне (генотипічне) мікробіологічне дослідження на ДІС у виборі антимікробної терапії та поліпшенні результатів лікування?
- Який є потенціал місцевого застосування антимікробних препаратів для скорочення використання системних АБ при ДІС?

Реферативний огляд статті Eric Senneville et al. IWGDF/IDSA Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Diabetes-related Foot Infections (IWGDF/IDSA 2023), Clinical Infectious Diseases, ciad527, 02 October 2023.

Повну версію статті дивіться: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/dmrr.3687>

Підготувала Христина Ключківська

Л.К. Соколова, д. мед. н., керівник відділу клінічної діабетології НДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ

Метаболічні функції L-карнітину

Карнітин (β-гідрокси-γ-триметиламінобутират), який був уперше виділений із м'язів у 1905 р. та отримав назву від латинського слова *carnis* («м'ясо» або «плоть»), є четвертинною аміною сполукою, міститься в організмі майже всіх видів тварин. L-енантіомер карнітину відіграє важливу роль у продукуванні енергії в клітинах.

Ключові слова: L-карнітин, метаболізм жирів, маса тіла, індекс маси тіла, дефіцит карнітину, ожиріння, відновлення після фізичних навантажень.

Джерела надходження L-карнітину та його метаболізм в організмі людини

L-карнітин надходить в організм з екзогенних джерел (їжі), а також утворюється ендогенно за допомогою біосинтезу, який потребує наявності амінокислот і являє собою п'ятиступеневу ферментативну реакцію. Гомеостаз карнітину в організмі підтримується за рахунок помірного ендогенного синтезу, споживання їжі та ефективного контролю рівня карнітину нирками [1].

За нормальних умов організм дорослої людини (~70 кг) може синтезувати від 11 до 34 мг L-карнітину на добу (160-480 мкг/кг маси тіла). Однак цієї кількості може виявитися недостатньо в умовах стресу та значного фізичного навантаження, особливо у спортсменів. Оскільки L-карнітин практично відсутній у рослинних продуктах, у прихильників суворого вегетаріанства також може спостерігатися дефіцит цього мікронутрієнта [2].

Збалансований раціон (у невегетеріанців) забезпечує майже 75% добової потреби в карнітині, і лише 25% утворюється за рахунок ендогенного синтезу.

Основним джерелом L-карнітину є червоне м'ясо, наприклад баранина та яловичина, тоді як у риби, свинині, птиці та молочних продуктах, таких як незбиране молоко чи сир, його вміст менший. У фруктах і овочах виявляється лише незначна кількість карнітину або ж він відсутній зовсім. Багаті на карнітин лише авокадо і спаржа [3].

Оскільки L-карнітин є водорозчинним, значна його кількість втрачається під час будь-якої обробки їжі (наприклад, при варінні). Абсорбція L-карнітину з травного тракту становить 50-85%, а залишки його розкладаються бактеріальною мікрофлорою товстого кишечника [4].

Нирки відіграють важливу роль у гомеостазі рівня карнітину, забезпечуючи його рециркуляцію. Ендогенно циркулюючий карнітин, який вільно фільтрується в клубочках, екстенсивно реабсорбується в проксимальних канальцях, а його надлишок виводиться з організму шляхом ниркової екскреції у формі L-карнітину, ацетил-L-карнітину та інших ефірів ацилкарнітину [5]. У разі зниженого надходження L-карнітину з їжею знижується і його виведення нирками [6].

Роль L-карнітину в людському організмі

Фундаментальну роль L-карнітину в людському організмі було підтверджено ще в 1960-х роках. Він є незамінним нутрієнтом у метаболізмі жирів, транспортує активовані довголанцюгові жирні кислоти (ЖК) з цитозолу до мітохондрій, роблячи їх доступними для мітохондріального β-окислення. Карнітин-залежні метаболічні шляхи, разом із гліколізом, – найстаріші в еволюції.

Довголанцюгові ЖК є основним субстратом окисного енергетичного метаболізму в міокарді. Після транспортування крізь клітинну мембрану вони активуються до ацил-КоА в цитоплазмі або на зовнішній мітохондріальній мембрані. Хоча деякі з активованих ЖК зазнають етерифікації до тригліцеридів, більшість стає субстратом для β-окислення в мітохондріях. Основною функцією L-карнітину є надходження етерифікованих ЖК (джерела синтезу АТФ) у мітохондріальний

матрикс, де відбувається їх β-окислення. Вплив карнітину на цей процес є критичним, оскільки було показано, що порушення поглинання L-карнітину м'язовими або серцевими клітинами може призвести до міопатії та серцевих захворювань [7].

Загалом, карнітин виконує роль носія ацильних груп. Коротко- і середньоланцюгові ЖК транспортуються в мітохондріальний матрикс без будь-якої участі карнітину. Довголанцюгові ацильні групи ЖК транспортуються виключно у вигляді етерів карнітину за допомогою переносника карнітину, який має назву транслокази та являє собою трансмембранний білок у внутрішній мітохондріальній мембрані. Незважаючи на таку, здавалося б, просту роль, ця функція важлива для β-окислення ЖК, а також для підтримання ацил-коензиму А (ацил-КоА). Складні етери тришньюклітинні мембрани. Система карнітину покликана забезпечити їх транспортування крізь ці мембрани і, таким чином, полегшити їхню специфічну метаболічну місію (рис. 1).

Карнітин також відіграє вирішальну роль у підтриманні співвідношення ацетил-КоА/КоА в клітині. Під час високоінтенсивних тренувань ацетил-КоА виробляється у великій кількості, що, своєю чергою, сприяє накопиченню молочної кислоти. Карнітин може запобігати накопиченню лактату внаслідок реакції з ацетил-КоА з утворенням ацетил-карнітину і КоА, тим самим поліпшуючи ефективність високоінтенсивних вправ [8].

L-карнітин і втрата ваги

Сприятливий вплив L-карнітину на масу та склад тіла можна пояснити численними можливими механізмами.

По-перше, група ферментів, які мають назву «карнітинацилтрансферази» (КАТ), зосереджені в мітохондріях, ендоплазматичному ретикуліумі та пероксисомах, беруть участь в енергетичному гомеостазі та метаболізмі жирів [9]. Ці ферменти разом із карнітином сприяють β-окисленню довголанцюгових ЖК у мітохондріях. Крім того, у пероксисомах міститься фермент, залежний від карнітину, – карнітин-О-октанойл-трансфераза (КОТ), який відіграє ключову роль у початковому β-окисленні ЖК із дуже довгим ланцюгом, а також в α-окисленні фітанової кислоти, жирної кислоти з розгалуженим ланцюгом, і, зрештою, утворенні та перенесенні складних етерів ацил-КоА із середнім ланцюгом (наприклад, октанойл-КоА) у мітохондріальний матрикс для β-окислення.

По-друге, надзвичайно важливу роль у регуляції енергетичного метаболізму в ролі ядерних факторів транскрипції відіграють рецептори, що активуються проліфераторами пероксисом (PPAR; peroxisome proliferator-activated receptors). Було виявлено, що L-карнітин може індукувати експресію PPAR-γ як на рівні мРНК, так і на рівні білка, що запобігає синтезу ЖК у печінці, крім того, він може сприяти зниженню сироваткової концентрації фактора некрозу пухлини-α (ФНП-α) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). PPAR-γ впливають на диференціювання адипоцитів шляхом зберігання довголанцюгових ЖК у вигляді триацилгліцеринів і використання адипонектину

в адипоцитах для підтримання відповідної метаболічної активності та чутливості до інсуліну.

З метою комплексної оцінки впливу добавок L-карнітину на масу і склад тіла N. Talenezhad та співавт. провели систематичний огляд і метааналіз 37 рандомізованих контрольованих клінічних досліджень з аналізом доза-ефект.

Усі публікації, які увійшли до систематичного огляду, були рандомізованими контрольованими клінічними дослідженнями, опублікованими в період між 1998 і 2017 роками. Дев'ятнадцять досліджень було проведено в Азії, 13 – в Європі, інші – у Бразилії, Австралії, Новій Зеландії та США. За дизайном одне з досліджень було перекресним, тоді як інші були паралельними. Тривалість лікування становила від 3 до 48 тижнів. Розмір вибірки окремих випробувань коливався від 14 до 227, і приблизно 60% від загальної кількості учасників були жінки. Доза L-карнітину коливалася від 250 до 4000 мг/добу; найчастіше використовували дозу 2000 мг/добу. У 19 дослідженнях використовували тільки L-карнітин; у низці досліджень – L-карнітин у поєднанні з низькокалорійною дієтою або фізичними вправами і порівнювали прийом карнітину з низькокалорійною дієтою або фізичними вправами; у 2 дослідженнях використовували комбінацію L-карнітину, низькокалорійної дієти, фізичних вправ і препаратів для зниження ваги, яку порівнювали з низькокалорійною дієтою, фізичними вправами та препаратами для зниження ваги. Таким чином, ці комплексні заходи також застосовували в контрольних групах, і єдина різниця між двома групами полягала в прийомі L-карнітину.

Вплив L-карнітину на ІМТ та масу тіла

Аналіз 33 досліджень (n=2120) щодо змін індексу маси тіла (ІМТ) показав, що у учасників групи L-карнітину ІМТ знизився на 0,24 кг/м² (95% ДІ: від -0,36 до -0,10; p=0,001) більше, ніж у контрольній групі. Підгруповий аналіз на основі вихідного ІМТ учасників показав, що зниження ІМТ після прийому L-карнітину було більш



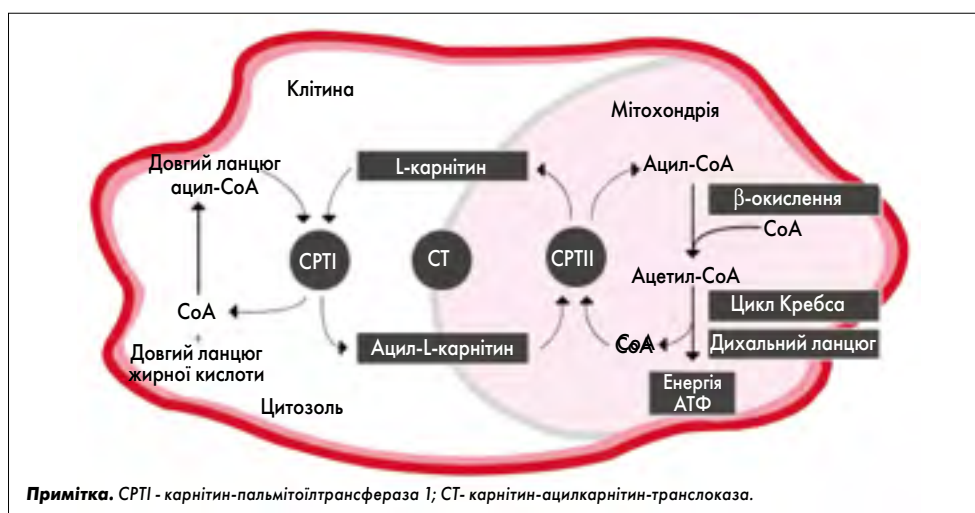
Л.К. Соколова

значущим порівняно з контрольною групою в дослідженнях, проведених за участю осіб з ожирінням (p<0,001) і коли L-карнітин застосовували в комбінації з низькокалорійною дієтою, фізичними вправами та препаратами для зниження ваги (p<0,001).

Метааналіз випадкових ефектів показав, що в порівнянні з групою контролю добавки L-карнітину достовірно зменшили вагу (СКВ=-1,21 кг; 95% ДІ від -1,73 до -0,68; p<0,001). Згідно з даними підгрупового аналізу, додавання L-карнітину до схеми лікування осіб із надмірною вагою та ожирінням призводило до більшої втрати ваги проти контрольної групи: на 1,53 кг (p=0,011; I²=71,5%; Q-критерій Кокрейна; p=0,004) і 1,29 кг (p<0,001; I²=50%; Q-критерій Кокрейна; p=0,035) відповідно. Крім того, більш виражене зниження ваги було виявлено в пацієнтів, які отримували L-карнітин у поєднанні з низькокалорійною дієтою та фізичними вправами (СКВ=-1,51 кг; 95% ДІ від -2,91 до -0,10; p=0,035) або низькокалорійною дієтою, фізичними вправами і препаратами для схуднення (СКВ=-1,80 кг; 95% ДІ від -2,90 до -0,69; p=0,001), якщо порівняти з дослідженнями, де використовували лише L-карнітин (СКВ=-0,91 кг; 95% ДІ від -1,66 до -0,16; p=0,017).

Вплив добавок L-карнітину на МЖО

Загальний аналіз 5 досліджень (n=267) виявив значне зниження маси жиру в організмі (МЖО) в осіб, які отримували добавки L-карнітину, порівняно з учасниками контрольної



Примітка. CPT I - карнітин-пальмітоїлтрансфераза 1; CТ - карнітин-ацилкарнітин-транслоказа.

Рис. 1. Механізм дії карнітину



1. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27335245/>
2. Beneficial effects of L-carnitine supplementation for weight management in overweight and obese adults: An updated systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31743774/>
3. Effect of L-carnitine Supplementation on Nutritional Status and Physical Performance Under Calorie Restriction <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4393395/>
4. Effects of nine weeks L-Carnitine supplementation on exercise performance, anaerobic power, and exercise-induced oxidative stress in resistance-trained males <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6343764/>
5. Clinical Effects of L-Carnitine Supplementation on Physical Performance in Healthy Subjects, the Key to Success in Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis from the Rehabilitation Point of View <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628984/>

Рис. 2. Вплив L-карнітину на схуднення (Raj M.A. et al., 2023. <https://www.stylecraze.com>)

групи (СКВ= -2,08 кг; 95% ДІ від -3,44 до -0,72; $p=0,003$), без гетерогенності між дослідженнями ($I^2=0\%$; Q-критерій Кокрейна; $p=0,847$).

Таким чином, результати метааналізу підтвердили, що добавки з L-карнітином забезпечують помірний ефект щодо зниження маси тіла, ІМТ та жирової маси, особливо в дорослих із надмірною вагою та ожирінням. Основні впливи L-карнітину на вагу підсумовано на рисунку 2.

Синергічна роль L-карнітину під час фізичних навантажень

З огляду на ключову роль L-карнітину в окисленні ЖК та енергетичному метаболізмі, у низці досліджень оцінювали його як засіб для підвищення фізичної витривалості.

Ранні дослідження продемонстрували сприятливий вплив L-карнітину на гостру фізичну результативність, зокрема збільшення максимального споживання кисню та підвищення силових показників.

Так, Agenas та співавт. вперше повідомили, що прийом добавок L-карнітину в дозі 1 г двічі на добу протягом 6 міс тренувань сприяв збільшенню рівня L-карнітину в м'язах (загального і вільного) порівняно з плацебо [15]. Після тренувань без додаткового призначення L-карнітину марафонці і, меншою мірою, спринтери продемонстрували значне зниження вмісту вільного L-карнітину в м'язах. Ці зміни нівелювалися прийомом L-карнітину. У двох різних дослідженнях Vroad та співавт. повідомили, що прийом L-карнітину у дозах 2 або 3 г на добу протягом двох тижнів призводив до поліпшення рівнів глюкози й аміаку в плазмі, а також до зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) без впливу на жировий і вуглеводний обмін [16, 17].

Інші дослідження вивчали вплив добавок L-карнітину на аеробну здатність, окислення жирів, максимальне поглинання кисню та фізичну результативність.

Повідомлялося, що як тривале, так і короткострокове вживання L-карнітину, з протеїном або без нього, під час тренування підвищує фізичну здатність і витривалість [18, 19].

Oget і Guzel показали, що разовий прийом L-карнітину в дозі 3 г або 4 г футболістами перед збільшенням швидкості сприяв її підвищенню при відповідних рівнях лактату в плазмі та зниженню ЧСС, що свідчить про збільшення витривалості під час вправ у разі вживання карнітину [20].

Siliprandi та співавт. надали докази того, що L-карнітин підвищує ефективність високоінтенсивних вправ, підтримуючи співвідношення ацетил-КоА/КоА на постійному рівні, що забезпечує постійний потік через комплекс піруватдегідрогенази і запобігає накопиченню лактату [21]. Окрім того, було показано, що L-карнітин у поєднанні з певними мінеральними комплексами поліпшує аеробні фізичні показники в жінок віком 18-30 років [22].

L-карнітин і здорове старіння

Старіння – це один потенційний напрям майбутніх досліджень і використання L-карнітину. Пов'язане з віком зниження маси скелетних м'язів, їх сили та загальної активності, так званої саркопенії, є багатофакторним віковим станом. Розвиток саркопенії зумовлюють такі чинники, як зниження рухливості, особливості харчування та зниження функції мітохондрій [23, 24].

Вивченню ролі L-карнітину в процесі старіння була присвячена низка досліджень. Так, Malaguarnera та співавт. провели клінічне дослідження за участю довгожителів, які протягом 6 міс отримували 2 г L-карнітину на добу або плацебо, і досліджували вплив добавки на фізичну і розумову втому. Порівняно з плацебо застосування L-карнітину призводило до збільшення м'язової маси, зменшення загальної маси жиру та поліпшення здатності до ходьби, що свідчить про його сприятливий ефект у цій популяції [25]. Отримані результати узгоджуються з даними попередніх досліджень цієї групи, які продемонстрували, що в людей похилого віку жирова маса тіла зменшилася, тоді як м'язова – збільшилася. Це супроводжувалося вираженим зниженням фізичної і розумової втоми [26]. У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів старшого віку (середній вік становив 68 років) Badgasawi та співавт. також виявили в учасників значне зменшення вираженості втоми після 10-тижневого прийому 1,5 г L-карнітину на добу [27].

Таким чином, зважаючи на позитивний вплив L-карнітину на вагу, ІМТ та фізичну витривалість, його можна розглядати як каталізатор здорових змін під час корекції способу життя. Модифікація способу життя рекомендується багатьом пацієнтам згідно з міжнародними та вітчизняними настановами, особливо при кардіологічних захворюваннях, надмірній вазі, цукровому діабеті та метаболічному синдромі.

Однією з основних проблем корекції способу життя є недотримання рекомендацій пацієнтами. Багато хто стикається з труднощами через брак енергії, мотивації або фізичної витривалості. У цьому контексті L-карнітин може відігравати важливу роль, забезпечуючи додаткову «енергію» для здійснення здорових змін. Він підтримує обмін речовин, сприяючи більш ефективному використанню жирів для виробництва енергії, що може підвищити витривалість і полегшити виконання фізичних вправ.

Крім того, L-карнітин може допомогти у подоланні метаболічної адаптації, яка часто виникає під час спроб схуднення або зміни способу життя. Метаболічна адаптація, яка проявляється уповільненням метаболізму, може значно знизити ефективність зусиль зі зниження ваги. L-карнітин, впливаючи на метаболізм жирів, сприяє підтримці високого рівня обміну речовин, що може допомогти уникнути або мінімізувати ефекти метаболічної адаптації.

Отже, L-карнітин можна розглядати як ефективний додаток до програм корекції способу життя, рекомендованих при кардіологічних захворюваннях, надмірній вазі та метаболічному синдромі. Він не лише підтримує фізичну витривалість та енергетичні рівні, але й сприяє стабільному метаболізму, що є ключовим фактором успішного дотримання здорового способу життя.

Різноманіття добавок L-карнітину на фармацевтичному ринку охоплює широкий спектр продуктів, які сприяють поліпшенню енергетичного обміну та підвищенню витривалості. Основними відмінностями між ними, які варто враховувати при виборі ефективного та безпечного карнітину, є форма випуску (пероральна чи парентеральна), доза та якість препарату.

Треба зауважити, що пероральне введення карнітину має обмежену біодоступність, яка може варіювати від 5 до 20%. Це означає, що лише частина прийнятої дози абсорбується в кровотік. Абсорбція карнітину з шлунково-кишкового тракту (ШКТ) може бути знижена через наявність їжі, певні захворювання ШКТ (наприклад, синдром мальабсорбції) або через взаємодію з іншими препаратами.

Крім того, після перорального прийому карнітину необхідно більше часу для досягнення терапевтичної концентрації в крові через процеси абсорбції, метаболізму та розподілу.

Свою чергою, парентеральне введення забезпечує 100% біодоступність, тобто вся введена доза карнітину одразу доступна для організму. Внутрішньовенне введення дає можливість досягти швидкого терапевтичного ефекту, що важливо у критичних ситуаціях або за необхідності швидкої корекції дефіциту. Парентеральне введення обходить ШКТ, що особливо корисно для пацієнтів з порушеннями абсорбції або за неможливості перорального прийому.

Варто також зауважити, що лікарські засоби (ЛЗ) з карнітином мають декілька важливих переваг над біологічно активними добавками (БАДами) з карнітином, які роблять їх більш ефективним і безпечним вибором для лікування і підтримки здоров'я.

По-перше, ефективність ЛЗ підтверджена клінічними дослідженнями. Це означає, що їх ефективність у лікуванні конкретних станів, таких як карнітинова недостатність, хронічні захворювання нирок або метаболічні розлади, була ретельно вивчена і доведена. Навпаки, БАДи мають менш суворі вимоги щодо доказової бази, і їх ефективність часто не підтверджена клінічними випробуваннями.

По-друге, ЛЗ проходять строгий контроль якості. Виробляють ЛЗ згідно з міжнародними стандартами, після чого вони підлягають ретельному нагляду з боку регуляторних органів, таких як FDA (Управління із санітарного контролю за харчовими продуктами і медикаментами США) або ЕМА (Європейське агентство з лікарських засобів). Це забезпечує стабільність якості і безпеки продукту. Водночас, контроль якості БАДів може бути менш строгим, що призводить до варіацій у концентрації активних речовин і можливих домішок.

Стандартизоване дозування – ще одна важлива перевага ЛЗ. Вони забезпечують точне і передбачуване дозування, що гарантує отримання необхідної кількості карнітину для досягнення

терапевтичного ефекту. БАДи, навпаки, можуть мати варіативні концентрації активних речовин, що ускладнює точне дозування.

Нарешті, ЛЗ проходять ретельні дослідження на предмет безпеки протягом усього циклу свого існування від розробки до використання пацієнтами, що мінімізує ризики побічних ефектів і взаємодій з іншими препаратами. БАДи можуть мати недосліджені або непередбачувані побічні ефекти, особливо при використанні з іншими добавками або ліками.

Таким чином, при виборі препарату карнітину варто використовувати саме ЛЗ зі стандартизованим дозуванням, що забезпечує більшу впевненість у їх ефективності, безпеці та якості порівняно з БАДами.

Серед численних брендів і варіантів препарат Карнівіт® Екстра від компанії «Юрія Фарм» (Україна) посідає особливе місце. Використання передових технологій, сучасного обладнання, а також суворий контроль якості та відповідності критеріям GMP на всіх етапах виробництва гарантує безпеку й ефективність Карнівіт® Екстра.

Карнівіт® Екстра випускається у вигляді розчину для ін'єкцій по 5 мл у флаконах (200 мг/мл). Парентеральне введення карнітину є важливим інструментом у клінічній практиці, забезпечуючи швидку та ефективну підтримку організму в умовах дефіциту карнітину або підвищення метаболічних потреб та низку інших переваг.

• **Висока біодоступність.** Парентеральне (внутрішньовенне) введення карнітину забезпечує 100% біодоступність. Це означає, що вся доза відразу доступна для використання організмом. Це особливо важливо тоді, коли швидке підвищення рівня карнітину необхідне для лікування або профілактики дефіциту.

• **Швидка дія.** Парентеральне введення дає можливість досягти швидкого терапевтичного ефекту, що важливо за критичних станів, таких як гостра недостатність карнітину або тяжкі метаболічні розлади.

• **Обхід ШКТ.** Парентеральне введення карнітину – єдиний спосіб відновлення дефіциту карнітину при проблемах зі всмоктуванням у ШКТ, які можуть виникати при пероральному прийомі, особливо в пацієнтів із мальабсорбцією.

• **Контроль дози.** Парентеральне введення дає змогу точно контролювати дозу, що вводиться, і забезпечує її відповідність терапевтичним потребам пацієнта.

• **Застосування при критичних станах.** Якщо пацієнт не може приймати препарати перорально (наприклад, у стані непритомності або під час інтенсивної терапії), парентеральний шлях стає єдиним можливим способом введення карнітину.

Показаннями до використання лікарського засобу Карнівіт® Екстра є:

- первинний системний або м'язовий дефіцит карнітину;
- вторинний дефіцит карнітину в пацієнтів з органічною ацидуриєю;
- дефіцит β-окислення ЖК.

У дослідженнях, які було охоплено метааналізом, доза карнітину широко варіювала залежно від ваги пацієнтів, супутніх інтервенцій та форми введення і становила 250–4000 мг. При використанні парентеральної форми внутрішньовенне введення карнітину забезпечує 100% біодоступність, тобто вся доза відразу доступна для використання організмом. Це відрізняється від перорального введення, де біодоступність нижча через обмеження всмоктування в ШКТ. Таким чином, у разі використання парентерального карнітину рекомендована початкова доза становить 1000 мг, що забезпечує баланс між ефективністю та безпекою, знижуючи ризик можливих побічних ефектів.

Доза L-карнітину для дітей і дорослих становить 25–75 мг/кг на добу. Лікарський засіб потрібно вводити внутрішньовенно (повільно) або внутрішньом'язово.

L-карнітин – ефективна перспективна молекула з потенціалом використання для контролю і зниження ваги, поліпшення складу тіла, фізичних показників у спортсменів і запобігання саркопенії та надмірній втомі в осіб похилого віку. Карнівіт® Екстра від компанії «Юрія Фарм» – результат виробничих інновацій і ретельного контролю якості, що робить цей лікарський засіб надійним вибором для тих, хто прагне поліпшити свій фізичний стан і здоров'я.

Список літератури – у редакції.



КАРНІВІТ® ЕКСТРА

КАТАЛІЗАТОР СХУДНЕННЯ

Єдиний L-карнітин із зареєстрованим внутрішньом'язовим застосуванням! ⁽¹⁾




1000мг L-карнітину з біодоступністю понад 90% в одній внутрішньом'язовій ін'єкції**

Для пацієнтів, що намагаються відкоригувати спосіб життя**

10 днів здорових змін з КАРНІВІТ ЕКСТРА*

- Сприяє зниженню ваги та жирової маси ²
- Підвищує рівень енергії та зменшує втому під час фізичних навантажень ³
- Допомогає в регуляції глюкозо-ліпідного обміну ⁴
- Покращує ліпідний профіль ⁵

ЮРІЯ-ФАРМ

⁽¹⁾ Карнівіт® Екстра зареєстрований лікарський засіб. Карнівіт® Екстра (внутрішньом'язове введення) є єдиним зареєстрованим препаратом L-карнітину з внутрішньом'язовим застосуванням. ⁽²⁾ Карнівіт® Екстра зареєстрований лікарський засіб. Карнівіт® Екстра (внутрішньом'язове введення) є єдиним зареєстрованим препаратом L-карнітину з внутрішньом'язовим застосуванням. ⁽³⁾ Карнівіт® Екстра зареєстрований лікарський засіб. Карнівіт® Екстра (внутрішньом'язове введення) є єдиним зареєстрованим препаратом L-карнітину з внутрішньом'язовим застосуванням. ⁽⁴⁾ Карнівіт® Екстра зареєстрований лікарський засіб. Карнівіт® Екстра (внутрішньом'язове введення) є єдиним зареєстрованим препаратом L-карнітину з внутрішньом'язовим застосуванням. ⁽⁵⁾ Карнівіт® Екстра зареєстрований лікарський засіб. Карнівіт® Екстра (внутрішньом'язове введення) є єдиним зареєстрованим препаратом L-карнітину з внутрішньом'язовим застосуванням.

XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України

Навесні цього року в м. Києві за підтримки Національного університету охорони здоров'я (НУОЗ) України ім. П.Л. Шупика та Української гастроентерологічної асоціації у змішаному (offline/online) форматі відбувся Всеукраїнський симпозиум із міжнародною участю – XXVI Національна школа гастроентерологів, гепатологів України «Сучасні підходи до профілактики, діагностики та лікування захворювань органів травлення та супутньої патології». Представлено цікаві доповіді як про первинну, так і вторинну профілактику низки захворювань. Увага спікерів також зосереджувалася на новітніх консенсусах щодо лікування органів травлення, а також особливостях ведення пацієнтів із коморбідною патологією, прогресивних інформативних методах діагностики, які дають можливість лікарю отримати всю необхідну інформацію для оптимізації терапевтичної стратегії. До участі в заході приєдналися провідні експерти у своїй галузі, тому лікарі мали змогу отримати найдостовірнішу та найновішу інформацію. Підвищення рівня знань і подальше впровадження сучасних стандартів діагностики, лікування і профілактики захворювань органів травлення в клінічну практику є запорукою розвитку вітчизняної гастроентерології.

Ключові слова: гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки, хронічний гастрит, абдомінальний біль, стрес-асоційовані соматоформні розлади.



Президент Української гастроентерологічної асоціації, проректор із науково-педагогічної роботи та післядипломної освіти ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), доктор медичних наук, професор Ігор Миколайович Скрипник присвятив свою доповідь питанням підвищення якості діагностики та лікування кислотозалежних захворювань.

Спікер зазначив, що лікарі називають XXI ст. століттям гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Про це красномовно свідчать статистичні дані: у період із 2000 по 2015 рік поширеність ГЕРХ зросла в популяції з 5 до 22% при одночасному різкому зниженні захворюваності на виразкову хворобу шлунка і дванадцятипалої кишки. Сьогодні раціональному лікуванню ГЕРХ приділяють чималу увагу. Відповідно до рекомендацій Американської гастроентерологічної асоціації (AGA, 2017) пацієнти з ГЕРХ і ускладненнями, пов'язаними з підвищеною кислотопродукцією (ерозивний езофагіт, пептична стриктура стравоходу), мають приймати інгібітори протонної помпи (ІПП) для швидкого загоєння ушкоджень слизової оболонки стравоходу, досягнення довготривалого контролю симптомів. За результатами низки досліджень, ІПП продемонстрували високу ефективність у загоєнні ушкоджень при езофагіті та в контролі симптомів ГЕРХ. У пацієнтів із неускладненою ГЕРХ за отримання відповіді на короткострокову терапію застосування ІПП треба припинити або знизити дозу препарату.

Осіб із недослідженою диспепсією насамперед рекомендують обстежити на наявність *Helicobacter pylori*. Сьогодні оптимальною стратегією для таких пацієнтів вважають підхід test-and-treat (тестуй і лікуй), який передбачає проведення ерадикаційної терапії в разі позитивного результату тестування. Тактика ерадикації виявилася ефективнішою порівняно з плацебо та кислотосупресивною стратегією в довгостроковій перспективі.

У молодих пацієнтів із диспепсією (віком <50 років) без специфічного ризику та тривожних симптомів рекомендують застосовувати неінвазивне тестування на хелікобактерну інфекцію. Хворі з диспепсією віком >50 років потребують проведення верхньої ендоскопії. У цьому разі функціональну серологію можна розглянути як додатковий діагностичний інструмент.

Переважаючою стратегією діагностики інфекції залишається неінвазивне тестування як для первинної діагностики, так і для контролю ерадикації (уреазний дихальний тест; тест на антиген *H. pylori* в калі).

Нині пропонується розглянути 2 стратегії ерадикаційної терапії: індивідуалізована – на основі визначення чутливості до антибактеріальних препаратів; емпірична – на основі інформації про локальну резистентність *H. pylori* до кларитроміцину та даних моніторингу ефективності схем у регіоні.

У регіонах із низьким рівнем резистентності до кларитроміцину (<15%) можна застосувати потрібну терапію (ІПП + кларитроміцин + амоксицилін) або

квадротерапію з вісмутом (ІПП + вісмут + тетрациклін + метронідазол). Зазначені схеми можна призначати емпірично як терапію першої лінії. Як альтернатива дозволяється квадротерапія без препаратів вісмуту (одночасна чи супутня).

У регіонах із високою резистентністю до кларитроміцину (>15%), а також у регіонах із невідомою стійкістю рекомендується призначення класичної квадротерапії з препаратами вісмуту як основний вибір.

Схеми емпіричної терапії другої лінії (коли тест на чутливість до антибактеріальних препаратів недоступний) охоплюють квадротерапію з фторхінолоном (ІПП + левофлоксацин + амоксицилін + вісмут), потрібну терапію з фторхінолоном (ІПП + левофлоксацин + амоксицилін) або квадротерапію з вісмутом.

Як терапію порятунку (за неефективності вищезазначених схем ерадикаційної терапії та відсутності можливості провести аналіз на чутливість мікроорганізму) рекомендують спробувати потрібну терапію з рифабутином (ІПП + амоксицилін + рифабутин).



Член-кореспондент Національної академії медичних наук (НАМН) України, директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (м. Дніпро), доктор медичних наук, професор Юрій Миронович Степанов розповів про особливості ведення коморбідних пацієнтів із поєднаною гастроентерологічною та кардіологічною патологією. Доповідач звернув увагу на таке: широка поширеність кардіологічної та гастроентерологічної патології потребує вивчення їхніх взаємозв'язків на багатьох рівнях (механізмів патогенезу, клінічного перебігу, наслідків). Сьогодні вивчено чимало таких асоціацій, які потребують певної корекції терапевтичних підходів.

Захворювання серця та печінки

Наявність взаємозв'язку між серцем і печінкою вперше припустив Авіценна. Останніми роками такий взаємозв'язок отримав назву гепатокардіоваскулярної осі. Сьогодні добре відомо, що гостра та хронічна серцева недостатність може зумовити кардіогенний ішемічний гепатит і хронічну застійну гепатопатію. Хронічні захворювання печінки (цироз печінки, метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП), стани після трансплантації печінки) можуть погіршувати роботу серця. Приклад – циротична кардіоміопатія (синдром пригнічення серцевої функції за відсутності первинного захворювання серця в пацієнтів із цирозом печінки). Її патофізіологія пов'язана із запальним фенотипом, білково-ліпідними / вуглеводними синтетичними та метаболічними дефектами.

Взаємозв'язок між МАЗХП та атеросклерозом

Вивчення асоціації між МАЗХП та атеросклерозом свідчить про те, що схожі запальні медіатори продукують ураження як печінки, так і судин.

Прозапальний стан, який індукує прогресування стеатозу до стеатогепатиту, може також провокувати проатерогенні ефекти. Патологічний процес запускає надмірна вісцеральна жирова тканина, де розвивається запалення. Печінка – одна з мішеней цього процесу, а згодом вона й сама стає джерелом проатерогенних чинників. За неалкогольного стеатогепатиту спостерігається системне виділення запальних і гемостатичних компонентів, медіаторів оксидативного стресу тощо, які сприяють прогресуванню інсулінорезистентності, атерогенної дисліпідемії.

Вплив МАЗХП на розвиток аритмій

У пацієнтів із МАЗХП, підтвердженою за допомогою біопсії, спостерігалася значно вища частота серцевих аритмій, у тому числі фібриляція передсердь, брадіаритмії, інші суправентрикулярні аритмії та шлуночкові аритмії / зупинка серця. Надмірний ризик спостерігався на всіх стадіях МАЗХП і був найвищим у разі наявності цирозу печінки.

Отримані знання дають можливість упроваджувати нові патогенетичні підходи до лікування МАЗХП. У сучасних настановах рекомендовано лікування асоційованих із МАЗХП кардіометаболічних розладів, таких як ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемія, гіпертензія, у всіх осіб із МАЗХП. Для корекції супутніх метаболічних порушень у пацієнтів із МАЗХП рекомендують застосовувати піоглітазон, метформін, омега-3 жирні кислоти. Згідно з положеннями чинних рекомендацій Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), піоглітазон і метформін рекомендують призначати хворим із супутньою інсулінорезистентністю.

За результатами системного огляду, піоглітазон у пацієнтів із МАЗХП (порівняно з плацебо) поліпшував функцію печінки, зменшував її стеатоз, активність стеатогепатиту. Корисний ефект піоглітазону проявлявся незалежно від наявності діабету, утім у пацієнтів із цукровим діабетом він був вираженішим.

Вплив кишкової мікробіоти на кардіоваскулярну систему

Вплив кишкової мікробіоти на кардіоваскулярну систему відбувається здебільшого через продукти мікробного метаболізму, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (бутират, ацетат), триметиламіноксид.

Відомо, що коротколанцюгові жирні кислоти (насамперед бутират, ацетат) впливають на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, сприяючи розвитку та прогресуванню артеріальної гіпертензії; ендотелій судин, стимулюючи атеросклеротичне ушкодження; зменшують чутливість тканин до інсуліну.

Триметиламіноксид інгібує метаболізм холестерину, сприяє розвитку дисліпідемії, підвищує реактивність тромбоцитів, посилює тромботичний ризик, збільшує продукцію прозапальних цитокінів.

Сьогодні доведено, що корекція кишкової мікробіоти може мати позитивний вплив на роботу серцево-судинної системи.

Целиакія та кардіоваскулярні захворювання

Встановлено зв'язок між целиацією, інфарктом міокарда та фібриляцією передсердь. Молекулярні механізми, що лежать в основі такої асоціації, це запалення, ендотеліальна дисфункція та фактори генетичної схильності.

ГЕРХ

ГЕРХ здатна підвищувати ризик виникнення інфаркту міокарда та серцево-судинних подій, зумовлює розвиток порушень ритму серця. У хворих на ішемічну хворобу серця формується хибне коло – езофагоспазм провокує ішемію міокарда, що сприяє новим епізодам спазму стравоходу.



Головний науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Сергій Михайлович Ткач представив доповідь щодо сучасних уявлень про хронічні гастрити та гастропатії.

Спікер зазначив, що останні десятиліття ознаменувалися декількома важливими віхами в галузі вивчення гастриту:

- отримано нові епідеміологічні звіти, особливо з країн із високими показниками захворюваності на рак шлунка;
- інфекцію *H. pylori* визнано найважливішою причиною гастриту та внесено до числа першорядних інфекційних онкогенних агентів;
- розроблено клінічні стратегії виявлення та ерадикації хелікобактерної інфекції;
- встановлено раніше не підозрювану клініко-патологічну значимість шлункової мікробіоти;
- відбувся надзвичайний прогрес у технології ЕГДС;
- гастрит гістологічно почали визначати з погляду стадії (з метою стратифікації ризику раку шлунка).

Відповідно до основоположних ініціатив, розглянутих у Сіднейській та Х'юстонській класифікаціях, подальші проекти стосувалися клініко-патологічного профілю гастриту чи деяких його компонентів. Серед них потрібно виокремити міжнародну консенсусну зустріч щодо атрофії, 6 видань Маастрихтських консенсусів (1996-2022) та Кіотський глобальний консенсус (2014), які заслуговують на особливу увагу за їхній вплив на досягнення широким домовленостей і поширення наукових досягнень у найсуперечливіших питаннях в усьому спектрі гастритів (з особливим акцентом на *H. pylori*-гастрит, який в усьому світі становить >90% усіх форм гастриту).

Останнім досягненням у безперервних пошуках кращого розуміння різних станів шлунка є положення консенсусу Справжня світова ініціатива гастриту (Real-world Gastritis Initiative, RE.GA.IN.), ухваленого у Венеції в листопаді 2022 року. Проект RE.GA.IN. зосереджений на критичному перегляді, оновленні, обміні та досягненні консенсусу щодо сучасних наукових знань про запальні ураження шлунка. В ухваленні консенсусу брали участь провідні науковці з усього світу, відібрані на основі експертизи їхньої наукової роботи, рецензованих публікацій та внеску в попередні міжнародні настанови.

У Консенсусі міститься 8 розділів клініко-патологічно однорідних тем. Для кожної тези повідомляються рівень доказовості (оцінений відповідно до попередньо визначеної 4-рівневої шкали) та сила рекомендацій згідно із системою GRADE:

- 1) визначення та питання класифікації у спектрі гастритів;
- 2) спектр хелікобактерного гастриту;
- 3) ключова діагностика хелікобактерного гастриту;
- 4) *H. pylori*-гастрит: клінічні результати;
- 5) аутоімунний гастрит;
- 6) гастрити низької поширеності;
- 7) гастрит і шлункова мікробіота;
- 8) епідеміологія гастриту та супутніх передпухлинних і неопластичних уражень.

Консенсус RE.GA.IN. продемонстрував важливість узгодження єдиної номенклатури запальних захворювань шлунка. Сьогодні в ньому об'єднані всеосяжні та різноманітні доказові дані для допомоги лікарям в їх практичній діяльності. Очевидно, успіх нового консенсусу залежатиме від того, як широко він використовуватиметься в реальній клінічній практиці.



Про нетипові варіанти абдомінального болю розповіла **президент Української асоціації з вивчення захворювань печінки, заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор Марина Борисівна Щербиніна**.

Спікерка звернула увагу на таке: причинами абдомінального болю можуть бути досить рідкісні синдроми та захворювання, про які обов'язково потрібно знати сучасному лікарю. Сьогодні до них належать аутоімунний / запальний

синдром, спричинений ад'ювантами (Autoimmune / Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA), та ангіоневротичний набряк. Наразі описано доволі значну кількість випадків ASIA. Переважно вони пов'язані з введенням ад'ювантів, які широко використовують у сучасній косметології (частіше це препарати гіалуронової кислоти та силіконові імпланти).

Розрізняють основні та другорядні критерії ASIA. Основні критерії:

- ✓ вплив зовнішніх стимулів (інфекції, вакцини, силікон, ад'юванти) перед клінічною маніфестацією:
- поява типових клінічних маніфестацій;
- міалгія, міозит, втрата м'язової маси;
- артралгія та/або артрити;
- хронічна втома, розлади сну;
- неврологічні маніфестації (демієлінізувальна хвороба);
- когнітивні порушення, зниження пам'яті;
- підвищення температури тіла, сухість губ, очей та/або в роті;
- ✓ видалення провокативного агента сприяє поліпшенню;
- ✓ біопсія уражених органів.

Другорядні критерії:

- поява аутоантител і антител до передбачуваного ад'юванта;
- інші (синдром подразненого кишечника, феномен Рейно);
- специфічні HLA (DRB1, DOB1);
- розвиток аутоімунного захворювання (системна склеродермія, розсіяний склероз, ревматоїдний артрит, синдром Шегрена).

Необхідно зауважити, що одним із проявів ASIA є синдром подразненого кишечника. Часто з такими скаргами звертаються молоді жінки.

Підходи до скринінгу ASIA за Шенфельдом та Агмон-Левін (2011) передбачають визначення антинуклеарних антител (ANA), скринінг системних захворювань сполучної тканини (якісне визначення), ревмокомплексу (ревматоїдний фактор), титр антистрептолізину-O; С-реактивний білок), кардіоліпіну, антитіл IgG/IgM. Метод визначає позитивні ANA, які мають ядрну крапчасту структуру. Діагностичний титр 1:640 під мікроскопом за типом світіння аутоантител визначають окремі види аутоімунно.

Ангіоневротичний набряк – це набряк підшкірної або підслизової клітковини, що виникає унаслідок розширення та збільшення проникності кровоносних судин; найчастіше він чітко відмежований, асиметричний, типово локалізується на шкірі (периферичний) та/або слизовій оболонці верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту (вісцеральний).

Вісцеральний ангіоневротичний набряк із залученням кишечника може спричинити гострий і сильний біль (у 87% випадків) або хронічний рецидивний сильний біль спазматичного або колькоподібного характеру.

Бльовання та діарея виникають у 78 та 65% пацієнтів з абдомінальними симптомами. Напад раптового болю може бути єдиним симптомом ангіоневротичного набряку та нагадувати «гострий живіт». Без лікування напади зазвичай тривають від 1 до 5 днів, проте можуть повторюватися. Сигналами для того, щоб запідозрити захворювання, можуть бути й інші алергічні прояви, що спостерігалися раніше чи виникли одночасно. Провокувати розвиток ангіоневротичного набряку можуть інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину-2, НПЗП, ацетилсаліцилова кислота, контрастні речовини, що містять йод.

Для діагностики цього стану потрібно виконати КТ черевної порожнини з контрастуванням. За наявності ангіоневротичного набряку спостерігатиметься потовщення сегмента тонкої кишки з набряком підслизової оболонки, може зазначатися помірний асцит.



Завідувачка кафедри психіатрії, психотерапії та медичної психології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, доктор медичних наук, професор Галина Яківна Пилигіна звернула увагу на необхідність розуміння та раннього виявлення основних стрес-асоційованих соматоформних розладів в умовах воєнного стану, до яких належать і гастроінтестинальні прояви.

Доповідачка наголосила на тому, що довготривалий стресорний вплив, який часто спостерігається під час війни, чинить багатогранний негативний вплив не лише на організм людини, а й загалом на всі сфери її життя.

Розрізняють такі наслідки хронічного стресу:

- **психологічні** – різка зміна мотиваційних настанов та/або формування особистісної уразливості чи сталих характерологічних змін унаслідок дії стресорів і на тлі травматичної пам'яті;

- **соціальні** – соціальна дезадаптація на тлі різкої зміни способу життя чи тривалої напруги очікувань повтору стресорного впливу з проявами роздратованості/конфліктності, розгубленості, унікальної суб'єктивної «потурання» тощо;

- **фізіологічні** – вплив на основні системи, органи, метаболічні процеси організму (соматизація стресу).

Нервово виснаження, що виникає як результат фізичного, психічного (інтелектуального, душевного, морального) перевантаження, може зумовлювати порушення в цілісній роботі організму (систем, органів, метаболізму).

Серед психічних механізмів, що сприяють розвитку соматизації стресу, виокремлюють конверсію та дисоціацію.

Конверсія (з лат. *conversio* – перетворення) – психічний процес заміщення чи перетворення психічного конфлікту (насамперед тривоги чи страху) на фізичні симптоми. Цей термін уперше застосовано З. Фрейдом для опису трансформації переживань, спричинених інтрапсихічним конфліктом, у символічно пов'язані з ним тілесні симптоми (рухові, сенсорні чи вегетативні). Вегетативні симптоми на початкових етапах конверсійних (соматоформних) розладів часто розцінюють як соматичне захворювання (наприклад, психогенна задуха, ларингоспазм тощо), рухові й сенсорні розлади – як неврологічні (наприклад, психогенний параліч, психогенні напади).

Дисоціація – захисний механізм психіки та специфічний психічний процес, у результаті якого людина починає сприймати себе (свій організм) і те, що відбувається з нею, відсторонено або перестає усвідомлювати певні факти свого життя чи поведінки, дисоціюючи (тобто захищаючи) особистісні уявлення про себе і світ від надмірних, психологічно нестерпних емоційних переживань; проявляється різноманітними симптомами психічних порушень. Розвиток дисоціативних розладів відбувається як безпосередня психічна реакція на психотравмувальний вплив.

Соматоформні розлади характеризуються різноманітними тілесними симптомами, що спричиняють дистрес і можуть змінюватися з плином часу (іноді наявний один симптом – зазвичай біль або втома), а також надмірною увагою, спрямованою на ці симптоми. Якщо причиною або чинником, що сприяє появі симптомів, є інший стан здоров'я, ступінь уваги є явно надмірним щодо його природи та розвитку. Надмірна увага не послаблюється відповідним клінічним оглядом і дослідженнями, а також відповідним заспокоєнням. Тілесні симптоми є постійними, наявні майже щодня протягом щонайменше декількох місяців. Вони чинять дезадаптивний вплив на функціонування людини (наприклад, проблеми в стосунках, знижена ефективність навчання або професійної діяльності, відмова від багатьох видів діяльності).

Своєчасно виявити соматоформні розлади допомагають такі ознаки:

- відсутність об'єктивних доказів наявності соматичного захворювання (клінічні, лабораторні, візуалізаційні методи дослідження) при постійних скаргах;

- неадекватність скарг (агресивність симптомів, драматизація реакції на незначні порушення);

- переважання вегетативних проявів над зрозумілими проявами соматичного захворювання;

- наявний зв'язок появи симптомів або декомпенсація стану з психотравмувальними подіями;

- незрозуміла резистентність симптомів до ефективних препаратів.

Підготував **В'ячеслав Килимчук**

Тиреоїдит Хашимото: науково обґрунтовані рекомендації з етіології, діагностики та лікування

Тиреоїдит Хашимото (ТХ) – це епонім, описаний Хараку Хашимото в 1912 р., і визначається він як «лімфоматозний зоб» – збільшення щитоподібної залози (ЩЗ), інфільтрованої лімфоцитами [1]. Схильність до ТХ визначається етнічною належністю: представники білої раси більш схильні до захворювання проти вихідців з Африканського континенту чи Азії, а ось мешканці Тихоокеанських островів уражаються вкрай рідко [4].

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото, маніфестний гіпотиреоз, субклінічний гіпотиреоз, антитіла до тиреоїдної пероксидази.

Тиреоїдит Хашимото: епідеміологія

Захворюваність на ТХ коливається в межах від 0,3 до 1,5 випадку на 1 тис населення зі співвідношенням жінок і чоловіків 7-10:1 [2, 3]. Поширеність патології зростає з віком, особливо в пацієнтів із супутніми аутоімунними захворюваннями, такими як міастенія, системна склеродермія та інші захворювання сполучної тканини, синдром Шегрена, перніціозна анемія, аутоімунне захворювання печінки та целиакія [3, 5-9]. Виразеність поліаутоімунітету при ТХ, імовірно, зумовлена взаємодією імунних дефектів, гормонів, генетичними факторами і чинниками довкілля [10]. Дуже рідко ТХ супроводжує інші ендокринопатії аутоімунного походження, що є аутоімунними полігландулярними синдромами (АПС): 1 типу (ТХ з хворобою Аддісона, гіпаратиреозом, хронічним шкірно-слизовим кандидозом), 2 типу (ТХ із хворобою Аддісона та цукровим діабетом (ЦД) 1 типу), або ІРЕХ-синдром (ТХ із неонатальним ЦД 1 типу, аутоімунною ентеропатією та екземою) [9, 11]. АПС пов'язані з певним генетичним фоном, таким як мутації аутоімунного регулятора (AIRE) в разі АПС типу 1 або патогенні варіанти скурфіну (білка, що кодується геном FOXP3) у випадку ІРЕХ-синдрому [9, 11].

Патомеханізми ТХ

В основі аутоімунних проявів ТХ лежить взаємодія між чинниками навколишнього середовища та генетичним фоном, таким як поліморфізм лейкоцитарного антигену людини (HLA), антигену-4 цитотоксичних Т-лімфоцитів (CTLA-4), генів протеїн-тирозинфосфатази нерцепторного типу 22 (PTPN22) і патернів інактивації Х-хромосоми, що призводить до дисбалансу між

механізмами ауто толерантності, які підтримуються регуляторними Т- і В-лімфоцитами [9, 12-14]. До того ж генетичні поліморфізми власних антигенів, цитокинів та їхніх рецепторів (наприклад, рецептора інтерлейкіну (IL)2 [IL2R]), рецепторів естрогену, молекул адгезії (CD14, CD40), промоторної ділянки селенопротеїну S та генних продуктів, асоційованих з апоптозом, пов'язані з аутоімунітетом ЩЗ [9, 15, 16-18]. Ці генетичні схильності можуть бути епігенетично модифіковані внаслідок метилювання, модифікації гістонів і РНК-інтерференції за участю некодуючих РНК. Аутоімунні захворювання в генетично схильних пацієнтах можуть бути спричинені різними чинниками довкілля: бактеріальними та вірусними інфекціями, курінням, мікрохімеризмом матері та плода та впливом хімічних речовин, таких як антипірени і фталати [20, 21]. З іншого боку, обмежений вплив чинників навколишнього середовища, наприклад життя в майже стерильних умовах, також асоціюється з високою частотою алергійних та аутоімунних захворювань, зокрема ТХ [22].

Було виявлено тісний зв'язок між складом мікробіому й аутоімунним захворюванням ЩЗ, зокрема при ТХ спостерігали суттєве зниження кількості *Bifidobacterium* і *Lactobacillus* зі значним підвищенням умісту шкідливої мікробіоти, такої як *Bacteroides fragilis*, порівняно з контрольними особами без аутоімунітету [23]. Дієтичні звички також можуть впливати на природний перебіг ТХ, оскільки надлишок йоду асоціюється зі збільшенням захворюваності на ТХ учетверо [24].

Є дані про те, що активувати ТХ може знижене споживання селену, але додавання цього елемента не показало жодного поліпшення перебігу захворювання, хоча спостерігали зниження титрів аутоантитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО) [27, 28]. З огляду на взаємозв'язок між ТХ і целиакією, було запропоновано діету з низьким умістом глютену, що потенційно моделювала перебіг ТХ.

Щодо патогенезу, ТХ характеризується прямою атакою Т-клітин на ЩЗ, про що гістологічно свідчить лімфоплазмозитарна інфільтрація, фіброз, утворення лімфатичних фолікулів і атрофія паренхіми [31]. На основі клінічних і гістологічних особливостей виділяють декілька варіантів перебігу ТХ: фіброзний і атрофічний тиреоїдит, тиреоїдит Ріделя і ІG4-тиреоїдит [32-34].

Перебіг і клінічна картина ТХ

Первинний гіпотиреоз зазвичай вважають «маніфестним», коли рівень тиреоїдного гормону (ТТГ) підвищений, а рівень вільного тироксину (FT4) – низький. Субклінічний гіпотиреоз визначається біохімічно підвищеним рівнем ТТГ і нормальними концентраціями FT4 і вільного трийодтироніну (FT3) [37, 38]. Однак точне визначення референтного діапазону ТТГ може бути ускладнено через корегування референтних діапазонів залежно від віку, статі, вагітності та в певних групах населення. Є формули для корегування референтного інтервалу ТТГ для віку, етнічної приналежності та статі населення США, але ці формули не стандартизовані і не застосовуються на постійній основі [39]. Найявніші симптоми ТХ пов'язані з прогресуванням хвороби до стану гіпотиреозу.

Ознаки та симптоми гіпотиреозу є наслідками дефіциту гормонів ЩЗ у тканинах-мішенях і можуть різнитися залежно від ступеня тяжкості: холодна та суха шкіра, жорстке волосся, втрата волосся на тілі, хриплий голос, грубі риси обличчя, набряк обличчя, генералізований набряк, брадикардія та затримка фази розслаблення глибоких сухожильних рефлексів (див. рисунок). Системно травний тракт страждає внаслідок зниження перистальтики, що призводить до закрепів або навіть кишкової непрохідності. Гіпотонія жовчного міхура і зміна складу жовчі можуть зумовити утворення жовчних каменів. Шкіра зазвичай суха, холодна, жовтувата і потовщена через накопичення гіалуронової кислоти та атрофію потових залоз. ТХ впливає і на серцево-судинну систему. У пацієнтів із ТХ спостерігають брадикардію та зниження амплітуди серцевих хвиль на електрокардіограмі. Крім того, зниження скоротливої здатності шлуночків і підвищення опору периферичних судин є причиною зниження серцевого викиду.

Відкладення мукополісахаридів у перикардіальній сумці може призвести до появи перикардіального випоту, а гіперліпідемія – до того, що рідина при аспірації матиме вигляд колоїдного золота через кристали холестерину. Гіперліпідемія також сприяє розвитку або погіршенню перебігу ішемічної хвороби серця. Здебільшого голос хриплий через мікседему голосових зв'язок, дихальна система значно уражається, розвивається брадипное та гіпоксія внаслідок обструкції верхніх дихальних шляхів збільшеною ЩЗ, слабкості дихальних м'язів або ж плеврального випоту. Скелетна мускулатура характеризується зниженням скоротливої здатності та рефлексів, болісними судомами, а також її інфільтрацією мікседематозною рідиною.

Проявами гіпотиреозу з боку кровотворної системи є нормоцитарна анемія внаслідок зниженого синтезу ниркового еритропоєтину, мікроцитарна анемія – через порушення всмоктування заліза або мегалобластна анемія, асоційована з аутоімунним гастритом, що призводить до дефіциту вітаміну B₁₂. У пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом спостерігають картину коагулопатії, яка в жінок може проявлятися у вигляді менорагій. Ще одним негативним ефектом із боку репродуктивної системи жінок є змінені ановуляторні цикли через порушення перетворення попередників естрогену. Шкідливий вплив гіпотиреозу на сечовидільну систему характеризується зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зокрема виділенням вільної рідини, що може призвести до гіпонатріємії. Страждає також центральна нервова система: пацієнти часто скаржаться на втому, депресію, втрату пам'яті та нездатність сконцентруватися. Найтяжчим проявом вираженого гіпотиреозу є мікседематозна кома [40].

Було описано надзвичайно рідкісне захворювання, що визначається як енцефалопатія Хашимото. Вона характеризується наявністю АТПО, підвищеним умістом білка в спинномозковій рідині, неспецифічними кортикальними змінами на магнітно-резонансній томографії і варіабельною відповіддю на стероїдну терапію [41].

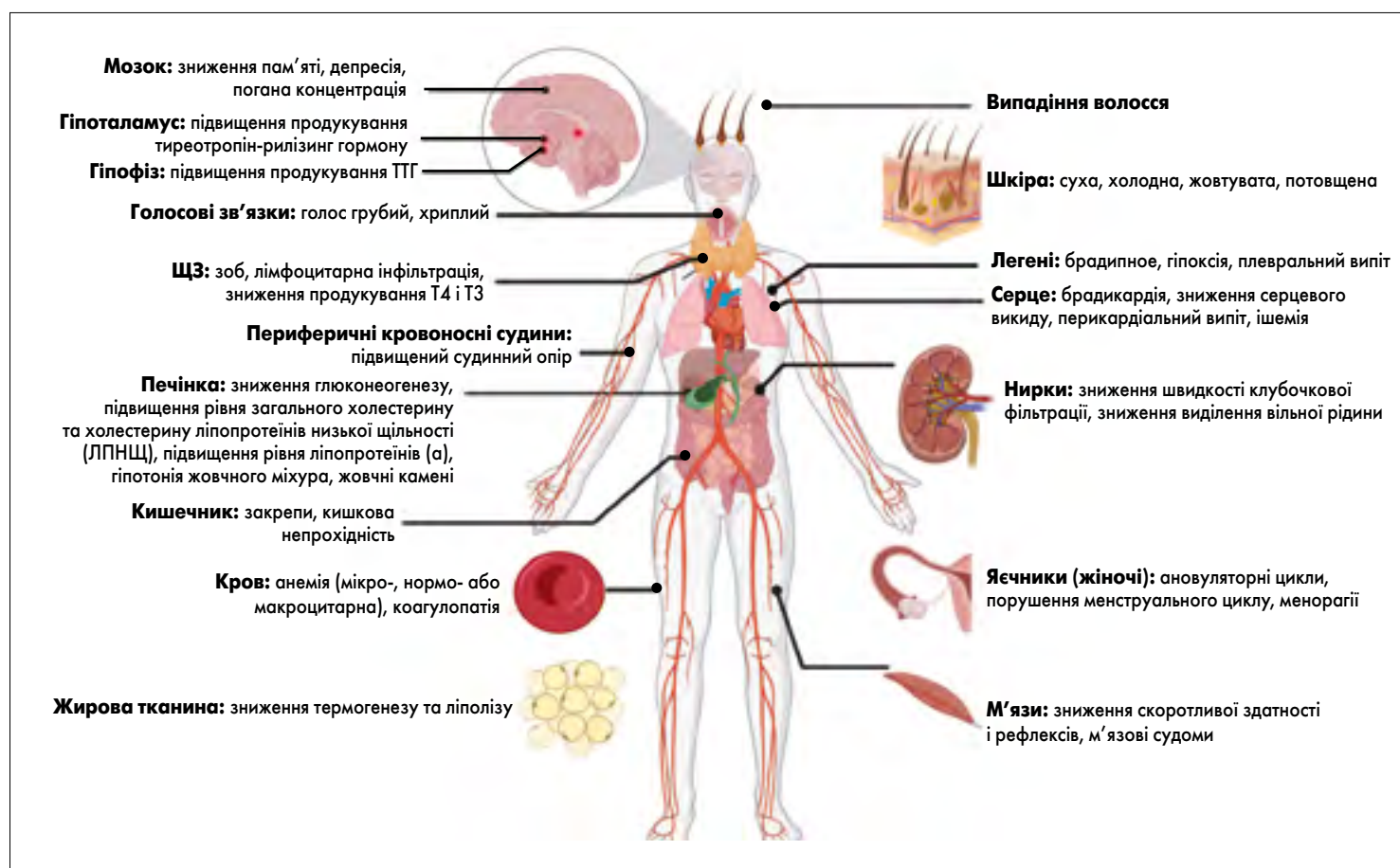


Рис. Ознаки та симптоми дефіциту гормонів ЩЗ

Діагностика ТХ

Встановлення діагнозу ТХ базується на клінічних симптомах гіпотиреозу та наявності АТПО, хоча в 5-10% випадків можна спостерігати серонегативний ТХ. Ультразвукове дослідження ЩЗ може бути корисним під час диференційної діагностики, особливо в пацієнтів з АТПО-негативним ТХ [37]. Ультразвуковими ознаками ТХ є зниження ехогенності, гетерогенність, гіперваскуляризація та наявність невеликих кіст [42].

Сироваткові анти-АТПО виявляють приблизно у 95% пацієнтів, антитіла до тиреоглобуліну (ТГ) – у 60-80% [41, 43]. АТПО вважають чинниками ризику прогресування до маніфестного гіпотиреозу в загальній популяції, а також у пацієнтів, в яких гіпотиреоз розвивається після прийому аміодарону, літію або інтерферону- α . АТПО пов'язані з ризиком розвитку гіпотиреозу під час вагітності, підвищеною ймовірністю викидня та невдачею запліднення *in vitro* [44].

Лікування ТХ

Хашитоксикоз

Хашитоксикоз уперше був описаний Fatoureschi в 1971 р. у пацієнтів із клінічною картиною тиреотоксикозу, пов'язаного з лімфоцитарною інфільтрацією ЩЗ, типовою для ТХ [45]. Вивільнення запасів тироксину (Т4) і трийодтироніну (Т3) у кровеносне русло призводить до появи тимчасових ознак і симптомів надлишку гормонів ЩЗ. Будучи наслідком тиреоїдиту, а не гіперфункції ЩЗ, тиреотоксикоз зазвичай потребує лише підтримувальної терапії та застосування β -блокаторів, а не тиреостатиків, і минає впродовж 3-24 міс, переходячи в типовий постійний гіпотиреоз [41].

Цю симптоматику відрізняють від клінічних варіантів ТХ, асоційованих із тиреотоксикозом (латентний і післяпологовий). Вони характеризуються транзиторним тиреотоксикозом, який триває не більше місяця і не потребує терапії тиреостатиками, після чого настає гіпотиреїдна фаза тривалістю приблизно 2-6 міс, яка потім завершується відновленням еутиреїдного стану. Проте в деякого з жінок, передусім із багатоплідною вагітністю з післяпологовим тиреоїдитом, захворювання може перейти в постійний гіпотиреоз [41].

ТХ, асоційований з еутиреозом

Діагноз еутиреїдного ТХ ґрунтується на наявності АТПО і/або типовому сонографічному вигляді ЩЗ, але за нормальних рівнів ТТГ і Т4 у сироватці крові. Такі пацієнти потребують періодичного, тобто щорічного, контролю рівня ТТГ для скринінгу гіпотиреозу або лікування до зачаття

та під час вагітності [26]. Ця популяція пацієнтів може бути вразливою до інших аутоімунних захворювань, тому в разі появи будь-яких симптомів треба встановлювати низький поріг для подальшого діагностичного обстеження.

ТХ, асоційований із субклінічним гіпотиреозом

Досі залишається суперечливим питання, чи може більшість пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом залишатися під спостереженням без лікування.

Починати лікування пропонують пацієнтам із субклінічним гіпотиреозом і рівнем ТТГ у сироватці крові ≥ 10 мМО/мл, оскільки вказаний рівень ТТГ асоціюється зі збільшенням частоти серцево-судинних подій і серцево-судинної смертності [38]. Нижчий поріг для початку терапії може застосовуватися в осіб молодого та середнього віку із субклінічним гіпотиреозом, в яких спостерігається певна симптоматика [37, 38].

На основі метааналізу, в якому задокументовано збільшення частоти летального інсульту та смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) в осіб із рівнем ТТГ у діапазоні від 7 до 9,9 мМО/мл, деякі автори пропонують знижувати поріг початку терапії як у молодих, так і в літніх пацієнтів і починати лікування левотироксином в разі, якщо рівень ТТГ > 7 мМО/мл (табл. 1) [38, 46, 47]. Коли рішення про початок терапії прийнято, застосовують левотироксин у дозі від 25 до 75 мкг на добу, якої зазвичай достатньо для досягнення стану еутиреозу [48].

ТХ із маніфестним гіпотиреозом

У разі маніфестного гіпотиреозу необхідно проводити замісну терапію гормонами ЩЗ [37]. Якщо порівнювати з пацієнтами, які не отримували лікування, в осіб, яким лікування було призначено, спостерігали зниження ризику інфаркту міокарда, інсульту, фібриляції передсердь, серцевої недостатності та смерті від серцево-судинних захворювань, а також нижчу смертність від решти причин [49-51].

Метою оптимальної замісної терапії за допомогою Т4 є імітація нормальної фізіології. На жаль, декілька досліджень довели, що терапія левотироксином (LT4) виявляється надмірною або недостатньою у значної частки пацієнтів. Надмірна терапія була пов'язана з більшою її тривалістю, недостатня – з чоловічою статтю, відмінності в стані здоров'я через етнічне походження також могли відігравати роль

у досягненні відповідного рівня біохімічного контролю. Згідно з базою даних National Health and Nutritional Examination Surveys (NHANES), субоптимальне лікування було імовірнішим у латиноамериканців, ніж у неіспаномовної популяції [54].

Доза LT4, необхідна для нормалізації сироваткового рівня ТТГ, залежить від кількості залишкової ендогенної функції ЩЗ та ваги пацієнта, зокрема безжирової маси тіла [37, 55]. Треба зазначити, що інтактна ЩЗ, за оцінками, за добу виробляє приблизно від 85 до 100 мкг Т4 і від 5 до 6,5 мкг Т3, тоді як решта щоденного вироблення – 26,5 мкг/добу Т3 – є результатом периферичного перетворення Т4 на Т3 дейодиназами типу 1 і 2 [56]. Тому в пацієнтів зі збереженою ендогенною функцією ЩЗ початкова доза LT4 має коливатися від 1,4 до 1,8 мкг/кг маси тіла [37, 57, 58].

Після початку терапії LT4 потрібно постійно корегувати дозу залежно від цільових рівнів ТТГ, при цьому оптимальне лікування має бути спрямоване на досягнення рівня ТТГ в межах референсного діапазону, що відповідає віку. Згідно з даними NHANES III, для осіб віком від 30 до 39 років медіана рівня ТТГ становить 1,2 мМО/мл, а 2,5 і 97,5 перцентилі становлять від 0,42 до 3,56 мМО/мл відповідно. Для пацієнтів літнього віку цільовий рівень ТТГ може становити 4-6 мМО/мл [59]. Ці міркування ґрунтуються на метааналізі 40 досліджень, що оцінювали варіабельність нормального діапазону рівнів ТТГ. Було доведено, що нижчі рівні ТТГ пов'язані зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини та підвищеним ризиком переломів, тоді як вищі його рівні – з гіршими серцево-судинними та метаболічними наслідками [60]. Попри часте використання цього патофізіологічного обґрунтування у клінічній практиці, декілька проспективних досліджень виявили відсутність впливу встановлення певних цільових рівнів ТТГ на якість життя, настрої, індекс маси тіла, жирову масу, когнітивні функції, захворювання серця, інсульт, переломи та смертність від усіх причин [40, 52, 61-64]. Оптимальний часовий проміжок для корегування дози LT4 становить 6-8 тиж після початку терапії або зміни дози, щоб забезпечити достатню кількість часу для відновлення нормального стану вісі гіпоталамус–гіпофіз–ЩЗ [37, 40]. Хоча рівні ТТГ змінюються відповідно до добового ритму, величина цих коливань не потребує проведення дослідження в певний час доби [40, 65]. Після встановлення оптимальної дози подальше підтвердження стану еутиреозу рекомендується проводити через 3-6 міс, після цього більшості пацієнтів доцільно проводити лише щорічний моніторинг [40]. Було проаналізовано декілька досліджень впливу часу прийому LT4 та його зв'язку з прийомом їжі на концентрацію ТТГ у сироватці крові. Незважаючи на певну варіабельність дизайну досліджень, головна думка полягає в тому, що режими натще та перед сном є прийнятними, оскільки обидва можуть забезпечувати нормалізацію концентрації ТТГ [40].

Цікавим є той факт, що нормалізація рівня ТТГ і біохімічний еутиреоз не завжди сприяють поліпшенню якості життя. Тому деякі дослідники та клініцисти вважають необхідним об'єктивно оцінювати певні кінцеві точки дії тиреоїдних гормонів на тканинному рівні. Потенційними

маркерами оцінки є глобулін, що зв'язує статеві гормони, остеокальцин, холестерин, креатинкіназа, феритин, N-телопептиди та ферменти, такі як тканинний активатор плазміногену, ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), глутатіон-S-трансфераза та глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа [37]. Фізіологічними параметрами, важливими для оцінки відповіді на терапію, є частота серцевих скорочень, час приходу пульсової хвилі, ехокардіографічні параметри функції лівого шлуночка, час рефлексу ахіллового сухожилля та швидкість основного метаболізму [37]. Були проведені спроби кількісно визначити у цільній крові профілі експресії генів, що відповідають за гормони ЩЗ, але такий підхід потребував підтвердження в більшій вибірці для його потенційного застосування як індексу статусу ЩЗ [66]. Пацієнти, які отримують LT4, часто негативно реагують на призначення їм комбінованої терапії, тобто LT4 і Т3.

У Настановах Американської тиреоїдної асоціації міститься пояснення щодо відсутності достатньої кількості доказів для того, щоб рекомендувати комбіновану терапію. Проте, у разі вибору такої терапії, вона має максимально імітувати фізіологічні процеси з дотриманням молярного співвідношення Т4 до Т3 від 14:1 до 15:1 і коефіцієнт перетворення синтетичного Т4 на Т3 3:1 [37, 76]. Досягненню фізіологічних цілей можуть допомогти препарати Т3 з пролонгованим вивільненням, які нині перебувають на стадії розробки.

Вартим уваги є той факт, що користь від Т3-вмісної терапії була показана в ході аналізу підгрупи пацієнтів із найбільш вираженими симптомами на тлі прийому LT4. Таким чином, це може бути та група пацієнтів, яку доведеться мати на увазі при проведенні в майбутньому добре спланованих і потужних досліджень комбінованої терапії [77]. Підгрупа пацієнтів, яка може мати користь від комбінованої терапії, імовірно, має патофізіологічне підґрунтя, оскільки було доведено, що низькі рівні Т3 під час монотерапії LT4 були пов'язані з наявністю поліморфізму Thr92Ala гена дейодинази типу 2 (DIO2) [78].

Роль хірургічного втручання при ТХ традиційно обмежується випадками, коли спостерігають біль або компресійні симптоми через наявність зоба або супутніх злоскісних вузлів ЩЗ [84]. Проте нещодавно було висунуто гіпотезу, що тиреоїдектомія може бути терапевтичним методом, який використовують для зниження титрів АТПО, оскільки наявність таких антитіл пов'язана зі зниженням якості життя навіть в осіб з еутиреозом.

Отже, у процесі клінічного дослідження цієї концепції пацієнтів із високими титрами АТПО та наявністю симптомів на тлі прийому LT4 розділили на тих, кому була проведена тиреоїдектомія, і тих, хто продовжив медикаментозне лікування. У пацієнтів, що перенесли тиреоїдектомію, рівень АТПО значно знизився, якість життя поліпшилась, зменшилася втома, а ефект зберігався впродовж 12-18 міс [85].

ТХ і вузли ЩЗ

За результатами дослідження патологічних зразків, середня поширеність папілярного раку ЩЗ у пацієнтів із ТХ становила приблизно 27%, із підвищеним, проти загальної популяції, коефіцієнтом

Продовження на стор. 22.

Концентрація ТТГ, мМО/мл	Стадія	Вік <65 років	Вік ≥ 65 років
4,5-6,9	I стадія субклінічний гіпотиреоз	Щорічний скринінг рівня ТТГ у безсимптомних пацієнтів. Треба розглядати терапію за наявності: <ul style="list-style-type: none"> • АТПО; • численних симптомів гіпотиреозу; • гіперліпідемії; • прогресуючого підвищення рівня ТТГ; • планування вагітності; • зоба 	Лікування не рекомендовано
7-9,9		Лікування левотироксином для зменшення ризику летального інсульту та смертності, пов'язаної з ІХС	Потрібно розглянути можливість лікування левотироксином для зменшення ризику смертності, пов'язаної з ІХС
≥ 10	II стадія субклінічний гіпотиреоз	Лікування левотироксином для зменшення ризику прогресування стану до клінічного гіпотиреозу, серцевої недостатності, розвитку серцево-судинних подій та смертності, пов'язаної з ІХС	

Тиреоїдит Хашимото: науково обґрунтовані рекомендації з етіології, діагностики та лікування

Продовження. Початок на стор. 20.

ризик 1,59 [86, 87]. Після метааналізу випробувань, метою яких було дослідження цитологічних і патологічних зразків, одержаних у пацієнтів із ТХ, науковці дійшли висновку, що цей зв'язок базується на доказах низької та середньої якості [88].

Окрім папілярного раку ЩЗ тісний зв'язок із ТХ мала первинна неходжкінська лімфома ЩЗ, ризик якої приблизно в 60 разів вищий, ніж у загальній популяції [32]. На частку лімфоми ЩЗ припадає приблизно 5% усіх новоутворень ЩЗ.

Виявлення лімфоми ЩЗ вкрай важливе, оскільки підтвердження цього діагнозу змінює терапію першої лінії – з хірургічного втручання, яке регулярно впроваджується для лікування злоякісних вузлів ЩЗ, на відповідну цільову хіміотерапію для лімфопроліферативних захворювань.

Опис терапії лімфоми ЩЗ та злоякісних вузлів ЩЗ виходить за рамки цього огляду, але його можна знайти у відповідних рекомендаціях [89].

ТХ і вагітність

Поширеність виявлення АТПО у вагітних жінок становить 5-14%, а антитіл до ТГ – 3-18% [90]. Наявність цих антитіл, що свідчить про аутоімунні захворювання ЩЗ, асоційована зі збільшенням ризику повторних викиднів у 2-4 рази,

передчасних пологів – у 2-3 рази [91-94]. Механізми, що лежать в основі цих несприятливих наслідків вагітності у жінок з АТПО і еутиреозом, до кінця нез'ясовані, проте деякі автори припускають, що антитіла до ТГ можуть бути маркерами інших аутоімунних захворювань, що вражають фетоплацентарний комплекс [95]. Однак аутоімунна патологія ЩЗ виявляє додатковий або синергічний вплив на ризик викидня і передчасних пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом вагітних [93, 96]. Нещодавно проведений метааналіз 19 когортних досліджень за участю 47 045 вагітних жінок виявив збільшення ризику передчасних пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом майже втричі і підвищення ризику передчасних пологів у жінок з ізольованою гіпотироксинемією в 1,5 рази [94]. Інший метааналіз 26 досліджень виявив значний

зв'язок між субклінічним гіпотиреозом або гіпотироксинемією в матері та нижчим IQ дитини, затримкою мовлення або загальною затримкою розвитку проти дітей еутиреїдних жінок [97].

Маніфестний гіпотиреоз асоціювався зі збільшенням частоти гестаційної гіпертензії, у тому числі прееклампсії та еклампсії, гестаційного діабету, відшарування плаценти, післяпологової кровотечі, передчасних пологів, низької ваги при народженні, госпіталізації немовлят у відділення інтенсивної терапії, внутрішньоутробної смерті та затримки нейророзвитку потомства [98-100].

Таким чином, маніфестний гіпотиреоз потрібно лікувати для запобігання несприятливому впливу на перебіг вагітності і розвиток дитини, тому терапію необхідно розпочинати до зачаття для досягнення біохімічного еутиреозу [26].

Таблиця 2. Показання до лікування ТХ під час вагітності (адаптовано з Lee and Pearce та Alexander et al.) [26, 95]

Лабораторний показник	Лікування
АТПО негативні, рівень ТТГ ≥ 10 мМО/мл	Терапія левотироксином
АТПО негативні, рівень ТТГ від 4 мМО (або верхнє значення, специфічне для вагітності) до 10 мМО/мл	Розглянути можливість лікування левотироксином
АТПО позитивні, рівень ТТГ перевищує межі для вагітних або >4 мМО/мл	Терапія левотироксином
АТПО позитивні, рівень ТТГ від 2,5 до 4 мМО/мл (або специфічне для вагітних верхнє референсне значення)	Розглянути можливість лікування левотироксином
Ізольована гіпотироксинемія	Не рекомендована терапія левотироксином

Терапія LT4 підвищила рівень успішності екстракорпорального запліднення в АТПО-позитивних жінок із рівнем ТТГ $>2,5$ мМО/мл [26]. Важливо зазначити, що жінки, які лікуються від гіпотиреозу, зазвичай потребують збільшення дози LT4 на 20-30%, що означає додавання 2 таблеток на тиждень на початку першого триместру [26].

Фізіологічне пояснення підвищеної потреби в гормонах ЩЗ ґрунтується на декількох факторах, а саме на підвищеному синтезі в печінці глобуліну, що зв'язує тироксин, та посиленому метаболізму гормону ЩЗ внаслідок його інактивації плацентарною DIO 3 типу [26, 101].

Застосування T3 або T4+T3 не показано під час вагітності, оскільки ліотиронін не проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр у мозок плода [102]. Замісну терапію LT4 треба контролювати щомісяця, адже надмірне або недостатнє лікування призводить до несприятливих наслідків вагітності [26]. Рекомендований цільовий рівень ТТГ коливається в межах нижньої половини референсного діапазону для відповідного триместру або $<2,5$ мМО/мл [26].

Щодо субклінічного гіпотиреозу в матері, Американська тиреоїдна асоціація з 2017 року рекомендує використовувати статус АТПО разом із рівнем ТТГ у сироватці крові для прийняття рішень щодо лікування (табл. 2) [26]. Терапія LT4 не рекомендована при ізольованій гіпотироксинемії [26].

Joanna Klubo-Gwiezdzinska et al., Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment, polish archives of internal medicine 2022; 132 (3).

Друкується в скороченні.

Повну версію дивіться: <https://www.mp.pl/paim/issue/article/16222/>

Адаптований переклад Дарини Павленко



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:.....

E-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:



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?

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Хвороба Гоше (ХГ) – це спадкове панетнічне захворювання, яке в більшості випадків починається в дитинстві та зумовлене дефіцитом активності лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β-глюкозидази). У дітей із клінічними проявами перебіг захворювання зазвичай тяжкий, спостерігають затримку росту і статевого дозрівання, ранній розвиток остеопенії, значну спленомегалію, гепатомегалію, тромбоцитопенію, анемію, сильний біль у кістках, гострі кісткові кризи, а також переломи. Дітям із симптомами ХГ необхідно призначити ферментну замісну терапію (ФЗТ), що допоможе уникнути виснажливого і часто незворотного прогресування патології, а також дасть можливість вести нормальний спосіб життя хворим із ненейропатичною формою захворювання.

Ця клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічних рекомендацій Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013), що були обрані робочою групою як приклад найліпшої практики надання медичної допомоги пацієнтам із ХГ, і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності і безпеки медичних утручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання.

Ключові слова: хвороба Гоше, глюкоцереброзидаза, хітотріозидаза, метод сухої краплі крові, ферментна замісна терапія.

Вступ

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Поширеність ХГ у світі становить приблизно 1:40 000-1:60 000. Серед ашкеназьких євреїв це одна з найпоширеніших генетичних патологій із частотою випадків серед носіїв 1:17. Успадковується за аутосомно-рецесивним типом. Причиною є дефіцит лізосомального ферменту глюкоцереброзидази (кислої β-глюкозидази), що призводить до накопичення субстрату глюкоцереброзиду (глюкозилцераміду) в лізосомах макрофагів та інших клітин, наприклад остеобластів. Заповнені ліпідами «клітини Гоше» акумулюються в різних тканинах і органах, особливо в селезінці, печінці, кістковому мозку (рис. 1, а), легенях та мозку.

Хоча ХГ і проявляється в рамках певного спектра симптомів, загальноприйнятою є клінічна класифікація з поділом захворювання на три типи: тип I (нейропатичний, Каталог фенотипових маркерів людини (MIM) 230 800), тип II (гострий нейропатичний, MIM 230 900) і тип III (хронічний нейропатичний, MIM 23 100). В Європі, Канаді та США найпоширенішою (94%) формою ХГ є тип I, що характеризується відсутністю первинного залучення в патологічний процес центральної нервової системи. В інших країнах світу, таких як Єгипет, Японія, Швеція, Польща, нейропатичні форми можуть бути поширенішими, ніж ХГ типу I.

Ознаки та симптоми ненейропатичної форми ХГ у дітей: спленомегалія, гепатомегалія, тромбоцитопенія, анемія, відставання в розвитку, затримка росту і статевого дозрівання, остеопенія, сильні болі в кістках (гострі кісткові кризи) та переломи. При ненейропатичній формі ХГ, яку часто невірно описують як патологію дорослого віку, у більшості пацієнтів симптоми проявляються в дитинстві, а діагностують захворювання до досягнення 20-річного віку. Ранній початок захворювання асоціюється з тяжчим перебігом і високим ризиком ускладнень. У 75% нелікованих дітей із симптомами хвороби спостерігають субоптимальний розвиток організму, 34-42% із них мають зріст на рівні ≤5 перцентилів. На момент встановлення діагнозу в більш як 80% дітей виявляють спленомегалію, гепатомегалію та патологію кісток. У дітей, які не отримують лікування, середній об'єм селезінки більш ніж у 20 разів перевищує норму, а середній об'єм печінки – удвічі більший за норму для відповідного віку і ваги. У приблизно 60% підлітків із нелікованою ХГ спостерігають затримку статевого дозрівання, що може призвести до значних негативних психологічних наслідків. Анемія і легка або помірна тромбоцитопенія, асоційовані з гіперспленізмом, наявні приблизно в 40% дітей. Анемія є однією з основних причин втоми, а тромбоцитопенія збільшує ймовірність кровотеч (у тому числі частих носових) і синців.

Патологія кісток зумовлена накопиченням клітин Гоше в кістковому мозку, глюкоцереброзиду в остеобластах та дією цитокінів, що їх виробляють ці клітини. Приблизно 80% дітей із ХГ на момент встановлення діагнозу мають щонайменше одну кісткову патологію. На рентгенологічному знімку дистального відділу стегнової кістки можуть спостерігатися характерні колбоподібні деформації Ерленмейера (рис. 1, б). Деякі діти страждають на хронічний біль у кістках і/або кісткові кризи (гострий початок, тривалі напади болю, що спочатку має тупий характер, надалі стає нестерпним; зазвичай передєе появі остеонекрозу та переломів). Мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ), маса і товщина кортикального шару зазвичай аномально низькі.

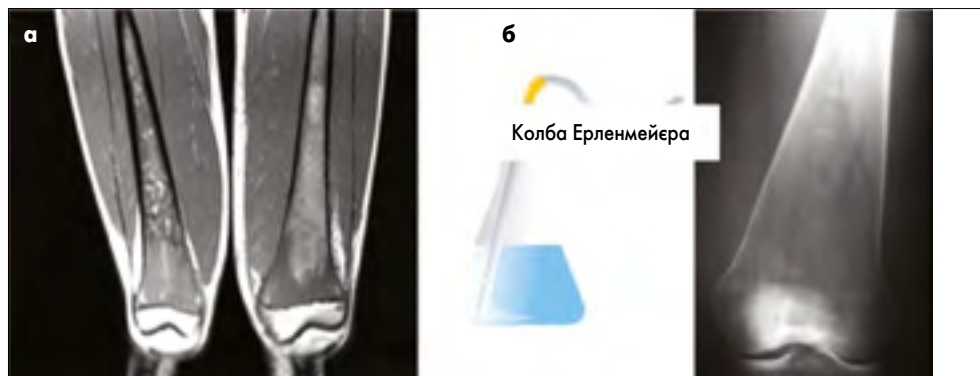


Рис. 1. Інфільтрація кісткового мозку на МРТ-зображенні (а); колбоподібні деформації Ерленмейера на рентгенологічному знімку (б)

Патогенез ХГ II і III типів подібний, він відрізняється переважно за ступенем неврологічної дегенерації – швидкий/гострий перебіг характерний для типу II, хронічний – для типу III. Гостра нейропатична ХГ (II тип) спостерігається дуже рідко (1:500 000) та є панетнічною. Хворі діти можуть бути здоровими при народженні, але до досягнення 2-річного віку в них проявляються системні та неврологічні ознаки патології (часто набагато раніше), які стрімко посилюються. Більшість дітей помирає в ранньому дитинстві, частина – у внутрішньоутробному періоді, інші – упродовж декількох років. ХГ III типу проявляється в ранньому дитинстві, часто має симптоми, подібні до ХГ I типу, та повільно прогресуючий перебіг, що часто призводить до летального наслідку на 2-3-му десятилітті життя. Такі неврологічні ознаки, як горизонтальна окуломоторна апраксія, порушення погляду по вертикальній лінії, аномально повільне стеження за об'єктом та конвергентна

косоокість, зазвичай проявляються в ранньому дитинстві, але можуть і пізніше. Для ХГ типу III було розроблено шкалу оцінки тяжкості захворювання і виділено щонайменше три підтипи. У пацієнтів із типом IIIа спостерігають прогресуючу неврологічну патологію з міоклонусом та деменцією. Хворі на тип IIIб мають значні вісцеральні та скелетні ураження, подібні до симптомів тяжкого типу I, з неврологічними ознаками (переважно горизонтальний над'ядерний параліч погляду), що можуть з'являтися до або після появи соматичних проявів і симптомів. Кісткова патологія зазвичай представлена у вигляді деформацій грудної клітки та вираженого кіфосколиозу без супутнього болю в кістках чи кісткових кризів. Тип IIIс ХГ характеризується різноманітними неврологічними ознаками (зокрема, гідроцефалією), помутнінням рогівки, кальцифікацією аорти і серцевих клапанів, що стає причиною застійної серцевої недостатності та аритмій.

Призначення ФЗТ дітям із ХГ типів I чи III і наявністю симптомів може запобігти розвитку серйозних, незворотних соматичних ускладнень (але не неврологічних), які призводять до інвалідизації хворих.

Рекомендації з діагностики та ведення дітей із ненейропатичною формою ХГ були оновлені міжнародними експертами з ХГ кількох медичних спеціальностей, розроблені The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016).

Діагностика хвороби Гоше

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Діти з наявністю симптомів

Діагноз ХГ у дітей із наявністю симптомів встановлюють на основі історії хвороби, даних медичного огляду і лабораторних тестів, підтверджених результатами ферментного і/або генетичного аналізу.

В історії хвороби мають бути здуття і дискомфорт у ділянці живота, раннє насичення їжею, втома, тенденція до появи кровотеч і синців, сповільнення або зупинка росту дитини, болі в кістках, незадовільна успішність у школі. Сімейний анамнез має містити інформацію про наявність рідних братів чи сестер із ХГ, кровне споріднення, етнічну приналежність, близьких родичів із гіперспленією, проведену спленектомію, наявність споріднених із ХГ патологій – ранньої появи симптомів, подібних до хвороби Паркінсона (ХП), хвороби Альцгеймера.

Під час медичного огляду оцінюють антропометричні дані, обстежують абдомінальну ділянку, шкіру (блідість, синці, петехії), опорно-руховий апарат, нервову систему, серце та легені. Пальпацію живота потрібно починати з пахових ділянок, щоб не пропустити край значно збільшеної селезінки і печінки. Відсутність неврологічних симптомів у ранньому дитячому віці не виключає наявності неврологічних захворювань, оскільки офтальмологічні симптоми можуть вперше проявитися і в пізньому дитячому віці.

Необхідно виконати аналіз крові, в якому, імовірно, спостерігатиметься анемія, тромбоцитопенія, іноді лейкопенія. Також може бути нехарактерний дефіцит фактора XI, який часто спостерігають в ашкеназьких євреїв.

Остаточний діагноз встановлюють після визначення рівня активності кислої β-глюкозидази (глюкоцереброзидази) у лейкоцитах, мононуклеарах, фібробластах і/або проведення молекулярного генетичного аналізу. Аспірація і/або біопсія кісткового мозку є інвазивними маніпуляціями і не рекомендуються для виконання з діагностичною метою [12]. Пацієнтам із типом III ХГ для ведення моніторингу прогресування патології треба обов'язково визначити підтип захворювання.

Коментар робочої групи. Встановлення діагнозу ХГ у дорослих ґрунтується на тих самих лабораторних дослідженнях, що і в дітей. На момент розробки цієї клінічної настанови в Україні єдиною установою, де проводять ферментодіагностику ХГ, є Центр орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ» (м. Київ). Тут визначають активність:

- глюкоцереброзидази в лейкоцитах крові або фібробластах шкіри (при ХГ результат дослідження становить <30% від нормальної активності ферменту);
- хітотріозидази (збільшення ферментативної активності >200 Нмоль/год/мл плазми).

За міжнародним класифікатором рідкісних захворювань ORPHANET ХГ має шифр ORPHA:355.

Зростає кількість дітей, в яких діагностують ХГ в досимптомному періоді (за допомогою ферментного чи молекулярного аналізу) шляхом генетичного скринінгу батьків, пренатальної/неонатальної діагностики в спільнотах євреїв ашкеназі або за наявності хворих родичів. Скринінг лізосомальних порушень у новонароджених дає можливість виявити й інших дітей із безсимптомним перебігом захворювання.

Коментар робочої групи. В Україні скринінг на ХГ у новонароджених не проводиться. Ферментний і/або молекулярний аналіз ХГ у досимптоматичному періоді в Україні здійснюється лише в Центрі орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ».

Продовження на стор. 24.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 23.

Молекулярний аналіз і генетичне консультування

Молекулярний аналіз гена кислої β-глюкозидази (глюкоцереброзидази, GBA) рекомендовано проводити кожній дитині з підтвердженим діагнозом ХГ (у тому числі після обстеження хворих без симптомів за допомогою ферментного аналізу), щоб допомогти відрізнити ненейропатичну форму захворювання (тип I) від хронічної нейропатичної (тип III), які в ранньому дитинстві можуть мати однаковий клінічний перебіг. Хоча генотипово-фенотипові кореляції не є абсолютними, принаймні одна мутація N370S захищає від розвитку нейропатичного типу хвороби, тоді як щонайменше одна мутація L444P має тенденцію до посилення тяжкості патології. Більшість пацієнтів, які були виявлені під час скринінгу спільноти євреїв ашкеназі, мали мутації N370S. Нейропатичний фенотип зазвичай пов'язаний із гомозиготною або компаундною гетерозиготною мутацією L444P і D409H; дані стосовно бразильських пацієнтів також свідчать, що нейропатичну форму ХГ здатна спричинити й мутація G377S. Знання генотипу хворих може бути корисним під час проведення сімейного скринінгу та пренатальної діагностики.

Батькам дитини потрібно запропонувати генетичне консультування лікаря, що має досвід ведення пацієнтів із ХГ. Якщо діагноз був встановлений шляхом скринінгу певної спільноти, генетичне консультування необхідно виконувати до настання вагітності. Пари, де обидва партнери є носіями мутації, мусять знати, що кожна їх спільна дитина матиме ризик успадкування ХГ на рівні 25%. З парами, які є носіями мутації N370S, надзвичайно важливо проводити консультації стосовно широкого спектра симптомів захворювання та визначення віку їх першого прояву.

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

Генетичні особливості:

- Ген глюкоцереброзидази (GBA1) розташований на хромосомі 1q21.
- Патогенні варіанти N370S, L444P, 84GG, IVS2+1G>A являють собою, відповідно, 90% мутантних алелів в євреїв ашкеназі та 50-60% мутантних алелів в осіб із ХГ типу I, які не є євреями. Однак негативний результат скринінгу на ці поширені мутації не виключає ХГ. Тому в разі серйозної підозри рекомендується секвенування всього гена GBA.
- Поширеність носійства ХГ в певних популяціях (наприклад, 1/18 в євреїв ашкеназі) є високою [5].
- Мутації зумовлюють розподіл ХГ на 3 класи: легкі, середньотяжкі і тяжкі (нульові). Тяжкість певного генотипу важко передбачити, а рідкісність деяких мутацій робить кореляцію генотип-фенотип суперечливою.
- **При ненейропатичній ХГ I типу:** мутація N370S була визнана легшою. У пацієнтів щонайменше з одним алелем N370S неврологічні симптоми не розвиваються. У пацієнтів, гомозиготних за мутацією N370S, клінічний перебіг легший, ніж у гетерозигот за цією мутацією. Були також описані пацієнти з генотипом N370S/N370S, в яких не виникало жодних симптомів.
- У популяції осіб, які не є євреями, поширеність алеля N370S є вищою серед португальців та іспанців.
- **При нейропатичній формі ХГ III типу:** мутація с.1448T>C (L444P) найчастіше спостерігається у шведів. Пацієнти з щонайменше однією патогенною мутацією L444P мають вищий ризику розвитку неврологічних порушень. Гомозиготність за L444P – це генотип, який найчастіше асоціюється з ХГ II типу і являє собою тяжку патологію з імовірністю неврологічного порушення в дуже молодому віці. Рідкісні генотипи, такі як гомозиготність за D409H та D409H/L444P, також асоціювались із цим фенотипом.
- Гомозиготність за D409H спостерігається рідко та являє собою підтип ХГ III типу [10]. Для цього фенотипу характерні кальцифікація серцевих клапанів, ішемічна хвороба серця, помутніння рогівки та супрануклеарна офтальмоплегія.
- Припущення про тяжкість нульової мутації, наприклад мутації зі зсувом рамки читування або рекомбінантних алелів 84GG, ґрунтується на тому факті, що в гомозиготних пацієнтів із нульовою мутацією зазвичай розвивається тяжкий фенотип і вони помирають під час пренатального періоду або на початку життя, оскільки гомозиготність, імовірно, не сумісна з виживанням/життям.
- Кореляція генотип/фенотип є не зовсім точною, але характеристика генотипу має певну прогностичну цінність.
- Клінічна варіабельність проявів хвороби у братів і сестер відображає неповне розуміння проблеми і може бути пояснена генетичними модифікаторами, однак ця теорія все ще потребує підтвердження.
- **Хвороба Паркінсона:** більш поширена в гетерозиготних носіїв мутації гена GBA порівняно із загальною популяцією. Мутації гена GBA, окрім N370S, асоціюються з підвищеним ризиком розвитку ХП.
- У деяких пацієнтів із дефіцитом сапозину С спостерігали атипичну форму ХГ з нормальною активністю глюкоцереброзидази. У деякого з пацієнтів із дефіцитом активатора ферментів були виявлені складні гетерозиготні мутації гена PSAP.

Коментар робочої групи. Зазначають, що 40,4% (61/124) мутантних алелів гена GBA у пацієнтів із ХГ в Україні мають рідкісні перебудови, які спостерігалися в поодиноких випадках. Сумарна частота мажорних мутацій p.N409S та L483P гена GBA в Україні нижча за середньоєвропейську і становить 50,8% (63/124) від усіх ідентифікованих алелів. 12,9% варіантів гена GBA у пацієнтів із ХГ в Україні становили рекомбінантні алелі, які утворились унаслідок конверсії послідовності функціонального гена і високогомологічного псевдогена GBAP. Виявлена високорівня, порівняно з даними інших європейських дослідників, частота місенс-замін p.R159W та p.G416S (по 4,8%).

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Початкове обстеження хворих із підтвердженим діагнозом

Ретельна первинна оцінка стану здоров'я має важливе значення для всіх дітей зі встановленим діагнозом ХГ, навіть якщо патологія перебуває в досимптомному періоді (Панель 1). Обстеження передбачає аналізи крові, визначення об'єму селезінки та печінки, оцінку захворювань кісток.

Первинна оцінка під час діагностики

Панель 1

Лабораторні показники:

- Загальний аналіз крові: обов'язково гемоглобін, лейкоцити, тромбоцити.
- Показники функції печінки: (аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лужна фосфатаза (ЛФ), гамма-глутамілтрансфераза (ГГТ), показники функції нирок (кратинін, сечовина, електроліти).
- Рівень біомаркерів (ангіотензин-перетворювальний фермент, тартрат-резистентна кисла фосфатаза (ТРКФ), хітотріозидаза).
- Феритин, сироваткове залізо, ліпіди (особливо ліпопротеїни високої щільності ЛПВЩ), коагулограма (особливо протромбіновий і тромбопластиновий час), імуноглобуліни.

Оцінка стану печінки:

- Скринінг на наявність поширеного фіброзу чи цирозу: об'ємна МРТ або КТ-обстеження органів черевної порожнини, УЗД, неінвазивна еластографія (фібросканування) особливо в пацієнтів, які перенесли спленектомію.
- Поширений фіброз чи цироз печінки: направлення в клініку гепатології для обстеження пацієнта на наявність портальної гіпертензії та супутніх ускладнень.
- Скринінг на наявність гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК).

Оцінка стану кісток

- Ядерно-магнітно-резонансна томографія нижніх кінцівок або/і поперекового відділу хребта, стегна, гомілки і плечової кістки (інші кістки – залежно від симптомів).
- МШКТ, кількісно оцінена за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (ДЕРА).
- Кількісна візуалізація хімічного зсуву (КВХЗ): кількісна методика МРТ, яка вимірює вміст жиру в кістковому мозку осьового скелета.
- Визначення вмісту вітаміну D в крові.
- Рентгенографічне дослідження стегнової кістки, тазових кісток, усього хребта та інших симптоматичних ділянок*.

Оцінка стану легень

- Ознаки «легеневого серця» (непродуктивний кашель, задишка, знижена толерантність до фізичних вправ): доплерівська ехокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки, КТ з високою роздільною здатністю для грудної клітки, особливо в пацієнтів, які перенесли спленектомію, методи обстеження функції зовнішнього дихання.

Оцінка в дітей

- Коагуляційний скринінг.
- Сімейне обстеження: обидва батьки та всі брати і сестри мають пройти тестування

Аналіз крові

Лабораторні дослідження мають охоплювати розгорнутий аналіз крові, вивчення функції печінки та нирок, визначення рівнів інших біомаркерів. Серед можливих відхилень може бути високий рівень імуноглобулінів, низький рівень холестерину, особливо ЛПВЩ, збільшений протромбіновий час (у 30% пацієнтів), підвищений рівень біомаркерів (хітотріозидази, ССЛ18, тартрат-резистентної кислої фосфатази [ТРКФ] та ангіотензин-перетворювального ферменту [АПФ]). У приблизно 6% осіб не експресується хітотріозидаза (фермент, що його секретують активовані макрофаги, який гідролізує трисахариди, отримані з хітину) через наявність нульової мутації гена; у деяких країнах, наприклад на Тайвані, подібне явище спостерігають приблизно в 30% популяції. Для таких пацієнтів із ХГ дослідження біомаркерів АПФ і ТРКФ доцільно виконувати під час проведення безперервного моніторингу проявів захворювання та вивчення ефективності терапевтичного втручання.

Коментар робочої групи. В Україні з переліку рекомендованих біомаркерів визначають лише рівень хітотріозидази в плазмі крові. Обстеження проводять у лабораторії Центру орфанних захворювань НДСЛ «ОХМАТДИТ». Там же проводиться ідентифікація мутації 24bp гена хітотріозидази, яка призводить до відсутності хітотріозидазної активності в плазмі крові, що може спричинити хибно негативну діагностику ХГ. Проведені дослідження показали, що орієнтовна частота нульової мутації гена хітотріозидази в населення України становить 10,1%. Це доводить необхідність проведення молекулярного дослідження на наявність цієї мутації.

Перед початком лікування рекомендується відібрати початковий зразок сироватки (3 мл), який у подальшому слугуватиме контрольним стандартом, та зберігати його в банку крові за температури -70 °С. У разі появи в майбутньому побічних реакцій після ФЗТ чи проведення інших аналізів/досліджень дуже важливе значення має можливість визначення початкового рівня антитіл у сироватці хворого.

Обстеження селезінки, печінки та кісток

За допомогою МРТ необхідно дослідити об'єм та інфільтрацію селезінки і печінки. За відсутності МРТ певне уявлення про розмір органів може дати ультразвукове дослідження (УЗД) (менш точний метод).

Обстеження кісток в ідеалі має передбачати визначення щільності кісткової тканини, виконаної разом із двоенергетичною рентгенівською денситометрією (двоенергетичною рентгенівською абсорбціометрією – ДЕРА) усього тіла, поперекового відділу хребта і/або стегна, МРТ поперекового відділу хребта і стегнових кісток.

Коментар робочої групи. Через недостатність ресурсного забезпечення двоенергетична рентгенівська денситометрія в Україні виконується обмежено.

The Belgian Working Group on Gaucher Disease, Guidelines for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease (2016)

	Досліджуваний показник	Метод
Скринінг	Метод «сухої краплі крові» (СКК) для визначення активності глюкоцереброзидази. Якщо результат СКК негативний, але є клінічні симптоми, виконати повторний аналіз на лейкоцитах крові	Проточна флуориметрія. Тандемна мас-спектрометрія
Діагноз	Визначення активності глюкоцереброзидази Визначення мутації генів	У лейкоцитах крові або фібробластах шкіри
Перебіг хвороби	Активність ферменту хітотріозидази	У лейкоцитах крові

Коментар робочої групи. Метод СКК не підтверджує діагноз ХГ і потребує подальшого лабораторного обстеження з ретельним зіставленням клінічних симптомів і результатів лабораторних досліджень.

Критерії клінічної класифікації

Ступінь тяжкості	Легкий	Помірний	Тяжкий
Терапія	Динамічне спостереження	30 Од/кг/2 тиж внутрішньовенно*	60 Од/кг/2 тиж внутрішньовенно*
Гемоглобін (г/л)	>100	>80-х<100	<80
Тромбоцити (мм ³)	>100 000	50 000-100 000	<50 000
Розмір печінки (MN**) (волюметрична МРТ чи КТ)	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN**) (волюметрична МРТ або КТ)	<5	5-15	>15
Ураження скелета		Біль у кістках	Хронічний біль у кістках
МРТ (переважний метод візуалізації)	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз
ДЕРА	Легка форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD) криз
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмейєра	Безсимптомні ділянки АВН	АВН Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів)
Кістковий мозок фракція жиру (F _i) ²³ Метод: KBX3****	F _i >23% (популяція здорових осіб: 27% <F _i <55%)	F _i <23%	F _i <23%
Хітотріозидаза* KBX3	<15 000 (або <7500 у носіїв хітотриозидозу)	>15 000 (або >7500 у носіїв хітотриозидозу)	>15 000 (або >7500 у носіїв хітотриозидозу)

Примітки. MN (in multiples of normal) – кратність перевищення норми; KBX3 – кількісна візуалізація хімічних зсувів (QCSI – Quantitative chemical shift imaging); АВН – аваскулярний некроз; SD (standard deviation) – стандартне відхилення.

Тяжкість	Без проявів хвороби	З проявами хвороби	
		Помірна	Тяжка
Терапія	Динамічне спостереження	60 Од/кг***	60 Од/кг***
Гемоглобін (г/л)	>100	На 20 г/л нижче від нижньої межі вікової норми	Більш ніж на 30 г/л нижче від нижньої межі вікової норми
Тромбоцити (/мм ³)	>100 000	50 000-100 000	<50 000
Розмір печінки (MN)	<1,25	1,25-2,5	>2,5
Розмір селезінки (MN)	<5	5-15	>15
Ураження скелета Симптоми	-	-	(Хронічний) біль у кістках, кістковий криз (зазвичай неправильно діагностується як остеоїеліт) АВН Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів) Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ Кістковий криз Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD)
Оглядова рентгенографія	Деформація кістки за типом конічної колби Ерленмейєра	Безсимптомні ділянки АВН	Патологічні переломи Заміна суглоба(-ів) Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ
МРТ (4-6 років)	Нормальне/незначне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Значне зменшення інтенсивності сигналу на T1/T2 МРТ	Кістковий криз Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD)
ДЕРА (від 4 років, особливо в період статевого дозрівання****)	Легка форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник не гірше -1,5 SD)	Помірна форма остеопенії (МЩКТ: Z-показник від -1,5 до -2,5 SD)	Остеопороз (МЩКТ: Z-показник гірше -2,5 SD)
Ріст		Помірне уповільнення росту нижче -1 / вище -2 SD***	Серйозне уповільнення росту вище -2SD***
Хітотріозидаза	<15 000 (або <7,500 у носіїв хітотриозидозу)	>15 000 (або 7500 у носіїв хітотриозидозу)	>15 000 (або 7500 у носіїв хітотриозидозу)

Примітки. * – оскільки критерії відшкодування в цей час не дають можливості лікування в цих випадках; ** – MN: кратність перевищення норми; *** – оскільки збільшення маси кісткової тканини за допомогою ФЗТ є найбільш ефективним у молодих пацієнтів, що передбачає створення терапевтичного вікна для найліпшої ефективності в дітей при застосуванні високодозової терапії в цей критичний період, коли зростає пікова МЩКТ; **** – стандартні відхилення від середнього зросту батьків (дівчата = зріст батька – 13 + зріст матері/2; хлопчики = зріст батька + зріст матері +13 см/2).

Таблиця 2в. Дорослі/діти: додаткові клінічні критерії тяжкого ураження, що потребують терапії у високих дозах

Початкове дозування*	Найвищий ризик 60 Од/кг кожні 2 тиж внутрішньовенно
Критерії ризику	Наявність одного або кількох із таких симптомів: <ul style="list-style-type: none"> Симптоматичні захворювання скелету. Чітке порушення якості життя через ХГ. Захворювання серця і легень, у тому числі легенева гіпертензія. Посттрансфузійна залежність. Тяжкі захворювання печінки: <ul style="list-style-type: none"> - фіброз (УЗД, КТ, МРТ); - портальна гіпертензія. Тяжкі захворювання селезінки: <ul style="list-style-type: none"> - повторювані й обширні інфаркти; - механічний дискомфорт. Моноклональні білки у крові або сечі (хоча їх наявність, як і поліклональних білків, часто не пов'язана зі ступенем тяжкості хвороби). Спленектомія може розглядатись як метод виключення поодиноких випадків лімфоми лише за наявності ознак лімфоми в інших місцях або в разі відсутності реакції селезінки на МРТ). Будь-які супутні медичні стани, що зумовлюють подальше ускладнення ХГ, або їх ознаки та симптоми

Примітка. * – усі рекомендації щодо початкової дози мають корегуватися в індивідуальному порядку, залежно від клінічної реакції та досягнення мети лікування.

Рекомендації щодо лікування пацієнтів із ХГ

Тяжкий ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
Можливе корегування дози Поступове підвищення на 30 Од/кг кожні 2 тиж внутрішньовенно Краще 1 раз на 2 тиж	Умови <ul style="list-style-type: none"> Відсутність поліпшень через 6 міс після проведення ФЗТ (кожні 2 тиж внутрішньовенно) для некісткових захворювань. Відсутність значних поліпшень відсоткового вмісту жиру в кістковому мозку (оцінка QCSI) через 12 міс після проведення ФЗТ. У пацієнтів, в яких початковий відсотковий вміст жиру становить <23%, цей показник має підвищитися таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23%, менше підвищення або стабілізація можуть вважатися достатніми. Відсутність зниження хітотріозидази або зниження її <15% через 12 міс після проведення ФЗТ
Поступове зниження дози на 30 Од/кг кожні 2 тиж внутрішньовенно або менш часті інфузії: та сама доза кожні 3 тиж протягом 2-3 років, згодом та сама доза кожні 4 тиж	<ul style="list-style-type: none"> Через 6-12 міс після оцінювання в пацієнтів, які не мають тяжких кісткових захворювань, з помітним поліпшенням гематологічних параметрів і гепатоспленомегалії (КТ або МРТ). У разі тяжких кісткових захворювань через 5 років і пізніше, якщо під час діагностичного сканування виключили будь-які подальші ускладнення або було виявлено наявність значних уражень кісткової тканини
Бісфосфонати** Бісфосфонати внутрішньовенно при тяжких ураженнях кісткової тканини	Призначення бісфосфонатів внутрішньовенно рекомендується після першого року проведення ФЗТ
Помірний ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
Можливе корегування дози Поступове підвищення дози на 30 Од/кг кожні 2 тиж внутрішньовенно	Умови <ul style="list-style-type: none"> Відсутність поліпшень через 6 міс після проведення ФЗТ (кожні 2 тиж внутрішньовенно) для некісткових захворювань. Відсутність значних поліпшень відсоткового вмісту жиру в кістковому мозку (оцінка QCSI) через 12 міс після проведення ФЗТ. У пацієнтів, в яких початковий відсотковий вміст жиру становить <23%, цей показник має підвищитися таким чином, щоб принаймні перевищити зазначений рівень. Якщо початкове значення вже є вищим від 23%, менше підвищення або стабілізація можуть вважатися достатніми
Легкий ступінь (див. класифікаційну таблицю 2а)	
ФЗТ не проводять, але ретельний моніторинг є ключовим	

Коментар робочої групи. З метою поліпшення якості життя пацієнтів із ХГ можна змінити кратність інфузії із застосуванням сумарної дози препарату, після стабілізації основних клінічних і лабораторних показників.

Рекомендовані в настанові Belgian expert opinion for diagnosis, treatment and monitoring of Gaucher's disease 2016 року бісфосфонати в лікуванні тяжкої форми ХГ в Україні не призначалися. Робоча група рекомендує індивідуальний підхід у застосуванні бісфосфонатів при тяжкому перебігу ХГ з ураженням кісткової тканини не раніше ніж через рік після початку ФЗТ. В Україні off label бісфосфонати застосовували при недосконалому остеогенезі (<http://www.mif-ua.com/archive/article/34331>).

Таблиця 4. Діти (до 18 років) з ХГ: рекомендації щодо лікування

Ненейропатичні форми ХГ в дітей	Ті самі, що в дорослих, з такими змінами:
Тяжкий ступінь	
60 Од/кг кожні 2 тиж внутрішньовенно	Для корегування загального тяжкого уповільнення темпів зростання
Гострі нейропатичні форми	
Існує узгоджена думка щодо відсутності ефективності і лікування цієї групи, за винятком симптоматичної терапії	ФЗТ є безуспішним методом лікування неврологічної недостатності, яка трапляється при гострій нейропатичній формі ХГ
Хронічні нейропатичні форми	
60 Од/кг кожні 2 тиж внутрішньовенно як довгострокова тривала терапія. Трансплантація стовбурових клітин із проведенням / без проведення ФЗТ	ФЗТ є ефективним і безпечним методом лікування ненейропатичних симптомів при хронічній нейропатичній формі. Ефект ФЗТ на неврологічні симптоми незрозумілий

Коментар робочої групи. Клінічних досліджень для порівняння ефективності трансплантації стовбурових клітин (ТСК) з іншими методами (ФЗТ чи субстрат-редукуюча терапія [СРТ]) не проводилось. ТСК використовувалась як заміна загальноприйнятим

Продовження на стор. 26.

Хвороба Гоше

Клінічна настанова, заснована на доказах

Продовження. Початок на стор. 23.

методам лікування у тяжких випадках за відсутності доступу чи неефективності лікування. Вона добре показала себе при лікуванні нейропатичних форм ХГ стабілізацією неврологічних проявів. Але використання ТСК обмежене через важкість і складність проведення процедури, смертність, ускладнення та відсутність доступних донорів.

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Ферментна замісна терапія

Результатом ФЗТ є розщеплення накопиченого глікозилцераміду та поліпшення або нормалізація вісцеральних, кісткових симптомів і зростання дитини. У більшості літературних джерел описаний ефект ФЗТ з використанням алглюцерази (Цередаза (Ceredase®), Genzyme Corporation) – глікоцереброзидази, отриманої з людської плаценти, що впливає на макрофаги і стала доступною в 1991 р., – та її рекомбінантного наступника, іміглюцерази (Церезим (Cerezime®), Genzyme Corporation), що її застосовують із 1994 року. Альтернативна форма рекомбінантної людської глікоцереброзидази – велглюцераза альфа (ВПРІВ (VPRIV®), Shireplc) доступна з 2010 року. Третя рекомбінантна форма людської глікоцереброзидази – таліглюцераза альфа (Pfizer/Protalix BioTherapeutics, Inc.) отримала схвалення FDA у травні 2012 року.

Кожній дитині та підлітку з наявністю симптомів ХГ треба призначити регулярні внутрішньовенні інфузії ФЗТ. Показання до початку ФЗТ в дітей із наявністю симптомів наведено на Панелі 2.

Панель 2

Показання до початку ФЗТ в дітей із наявністю симптомів

Наявність ≥ 1 критерія з наступних:

- Встановлення діагнозу хвороби з наявністю симптомів до 20-річного віку.
- Тяжка анемія (гемоглобін (Hb) < 8 мг/дл).
- Тяжка тромбоцитопенія ($< 60\,000$ клітин/мл).
- Лейкоцити < 3000 клітин/мл.
- Симптомна патологія кісток (кісткові кризи та остеонекроз в анамнезі).
- Активна патологія кісток (може бути асимптомною).
- Зниження швидкості росту і/або його затримка.
- Затримка статевого дозрівання.
- Наявність рідних братів чи сестер із тяжким перебігом захворювання, що потребують призначення ФЗТ.
- Генотип, що спричинює тяжкий перебіг захворювання (наприклад, наявність мутацій L444P або D409H).
- Зріст < 5 -го перцентиля або суттєве зменшення швидкості росту.
- Z-показник МЩКТ $< 2,0$ [59]
- Об'єм селезінки $> 2,0$ MN, об'єм печінки $> 2,0$ MN

Примітка. MN – кратність перевищення норми.

Дозу підбирають індивідуально відповідно до клінічного статусу пацієнта та його молекулярних показників. Рекомбінантні ферменти доступні більш ніж у 80 країнах світу, у тому числі в Європі. Оскільки лікування є дуже дорогим, процедури відшкодування витрат, схеми і дози початкового лікування різні в різних регіонах. Під час кожного медичного огляду вимірюють вагу дитини та призначають відповідну кількість одиниць препарату на кілограм маси тіла. Постійна катетеризація вени не потрібна, винятками є випадки ускладненого доступу до вени чи виражений страх дитини перед ін'єкцією навіть після попереднього оброблення шкіри місцевим анестетиком, наприклад лідокаїном.

Типовий результат ФЗТ в дітей демонструє суттєве зменшення розмірів селезінки і печінки, а також регресію анемії та тромбоцитопенії. Дані довготривалого спостереження за 884 дітьми, залученими до Реєстру пацієнтів із ХГ (ICGG Gaucher Registry) і які отримували алглюцеразу/іміглюцеразу, показали, що більшість позитивних змін гематологічних показників і приблизно половина поліпшень органомегалії зафіксовані протягом першого року лікування, при цьому параметри продовжували поліпшуватись або залишалися на тому самому рівні протягом щонайменше 8 років терапії (рис. 2 і 3).

Revised recommendations for the management of Gaucher disease in children. European Journal of Pediatrics (2013)

Цей аналіз також продемонстрував поліпшення середніх Z-показників зросту на 1,9 одиниці протягом 8 років лікування алглюцеразою/іміглюцеразою (рис. 4). Графіки на рисунках 2–4 можна використовувати для оцінки індивідуальної відповіді хворого на терапію за тією самою методикою, що й діаграми росту.

У дітей із ХГ, що почали отримувати терапію іміглюцеразою в перші 10 років життя, спостерігається нормальне статеве дозрівання, тоді як у хворих, які не отримували лікування до настання підліткового віку, статеве дозрівання затримується. Оскільки більшість кісткової маси формується протягом пубертатного періоду і досягає максимуму в 30 років, у пацієнтів із ХГ за відсутності лікування неможливість накопичення максимуму кісткової тканини в критичний віковий період разом з остеонекрозом підвищує ризик переломів, у тому числі мікротріщин. ФЗТ збільшує МЩКТ, кісткову масу та щільність кортикального шару, при цьому найбільш виражене поліпшення МЩКТ спостерігали в пацієнтів молодшого віку, що отримували іміглюцеразу. Іміглюцераза також усуває найгостріші кісткові кризи і запобігає появі болю в кістках і переломів. Таким чином, шляхом поліпшення МЩКТ та зменшення кісткових кризів ФЗТ може запобігти виникненню таких серйозних скелетних ускладнень, як компресія суглоба чи хребців та переломів.

У результаті ФЗТ спостерігається повернення до майже нормальних значень підвищених показників таких біомаркерів захворювання, як хітотріозидоза, АПФ, ТРКФ та ССЛ18. Також у результаті лікування виявляється зниження гіперімунглобулінемії та високого рівня феритину. Постійна терапія з використанням іміглюцерази поліпшує або нормалізує рівні IgA та IgM, тоді як IgG є менш сприйнятливим до лікування.

Приблизно в 7% пацієнтів спостерігали періодичні побічні реакції під час або через декілька днів після проведення інфузії препарату. Подібним несприятливим реакціям гіперчутливості або явищам неалергічного походження можна запобігти шляхом повільного введення розчину і збільшення часу інфузії і/або попереднього введення

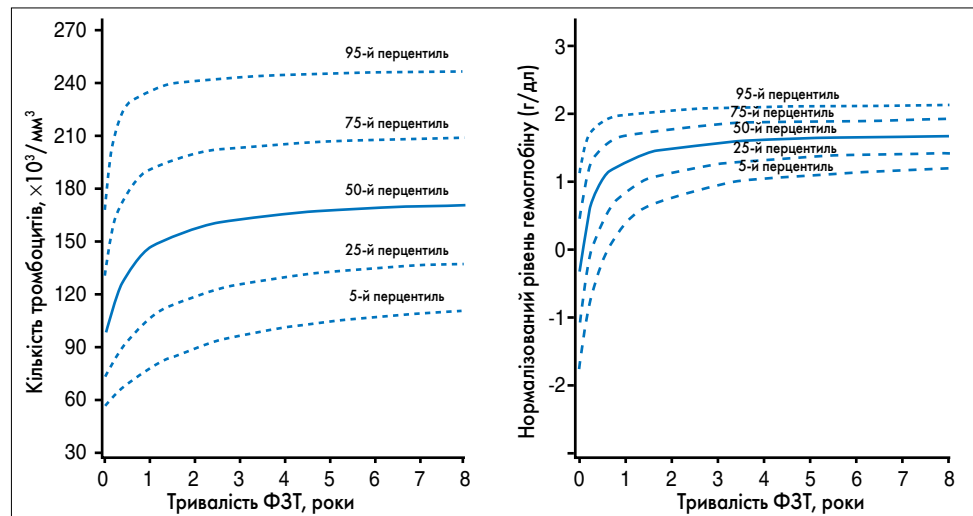


Рис. 2. Зміни рівнів тромбоцитів та гемоглобіну залежно від часу (у роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та співавт. (Andersson et al.) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів із ХГ, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані щодо вмісту тромбоцитів доступні від 768 пацієнтів (7991 спостереження); дані нормалізованого рівня гемоглобіну доступні від 771 хворого (8022 спостереження). Рівні нормалізованого гемоглобіну проаналізовані в г/дл нижче нижньої межі контрольного діапазону. При цьому керувалися такими значеннями норми, скорегованими за віком та статтю: від народження до 6 міс: $< 10,1$ г/дл; від 6 міс до 2 років: $< 9,5$ г/дл; > 2 -12 років: $< 10,5$ г/дл; 12 років, хлопчики: < 12 г/дл; > 12 років, дівчата: < 11 г/дл.

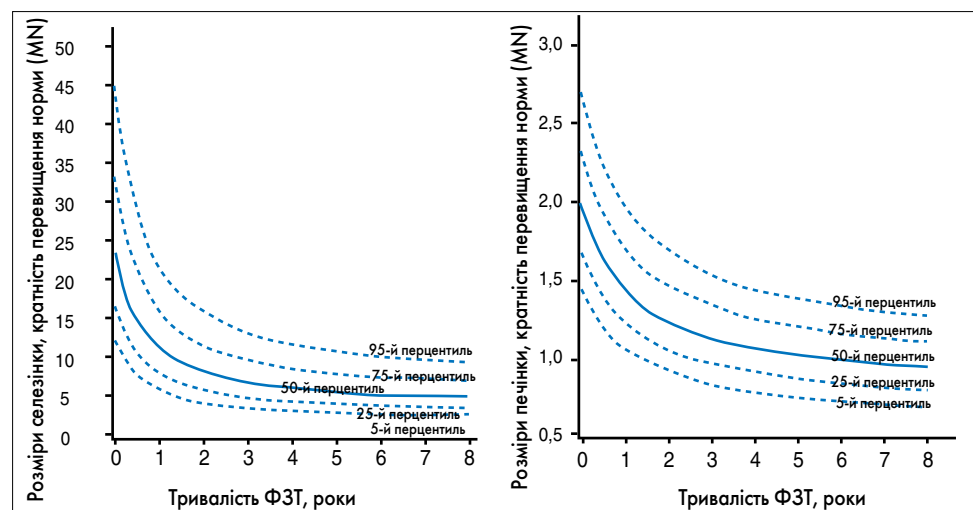


Рис. 3. Зміни розмірів печінки та селезінки залежно від часу (у роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та співавт. (Andersson et al., 2013) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів із ХГ, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані щодо розміру селезінки доступні від 458 пацієнтів (1593 спостереження); дані щодо розміру печінки – від 420 пацієнтів (1524 спостереження).

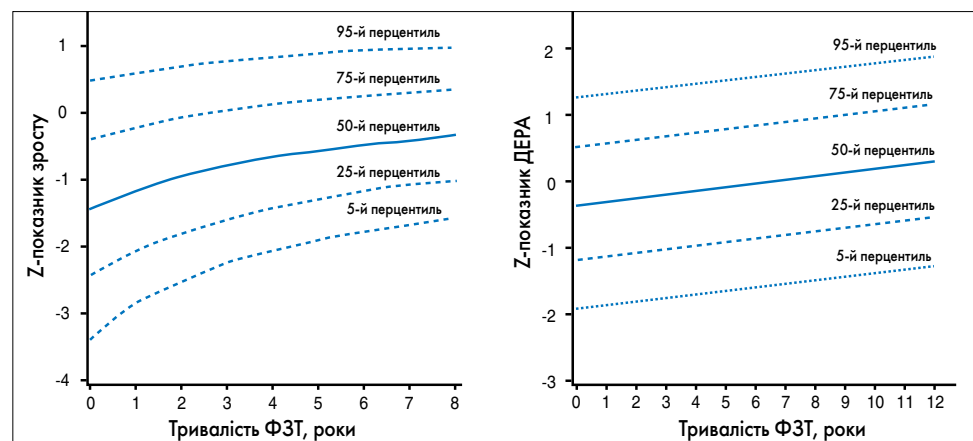


Рис. 4. Зміни Z-показників зросту та МЩКТ хворих залежно від часу (у роках) лікування іміглюцеразою/алглюцеразою. Відтворено з дозволу Андерсон та співавт. (Andersson et al.) [1]. Дані 884 дітей, що залучені до Реєстру пацієнтів із ХГ, станом на 6 січня 2006 року, які мали інтактну селезінку та отримували іміглюцеразу. Дані Z-показників зросту доступні від 702 пацієнтів (5602 спостереження); дані Z-показників МЩКТ – від 127 пацієнтів (244 спостереження).

антигістамінних препаратів чи кортикостероїдів. Спираючися на багаторічний досвід застосування іміглюцерази, встановлено, що схема введення препарату, яка передбачає початкову повільну швидкість введення з поступовим її підвищенням, є профілактичною виникнення побічних реакцій. Як правило, обстеження та первинне лікування дітей із ХГ проводять в умовах стаціонару, де виконується ретельний моніторинг стану хворих. За відсутності побічних ефектів ФЗТ через 6–12 міс у деяких країнах хворим дозволяється проводити подальше лікування вдома. Такий підхід допомагає поліпшити дотримання лікувального режиму та якість життя пацієнтів і їхніх родин. Тривалість госпітальних інфузій необхідно скорегувати в індивідуальному порядку для кожного хворого до переведення його на домашній режим лікування. Якщо протягом 6–12 міс не виникали побічні реакції, пов'язані з введенням препарату, поява в подальшому антитіл класу IgE малоімовірна.

Продовження у наступному номері.

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

Повний текст настанови за посиланням

https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/02/2022_12_06_kn_hvoroba-goshe.pdf

ЗОБОФІТ® ДУО / ЗОБОФІТ® СЕЛЕН



ПРИРОДНИЙ ЗАХИСТ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ!

СПРИЯЄ НОРМАЛІЗАЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО
СТАНУ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ:

- ✓ ГІПОТИРЕОЗИ
- ✓ ГІПЕРТИРЕОЗИ
- ✓ АВТОІМУННОМУ ТИРЕОЇДИТІ
- ✓ ДИФУЗНОМУ, ВУЗЛОВОМУ ТА ЕНДЕМІЧНОМУ ЗОБІ



Добавка дієтична. Не є лікарським засобом. Перед використанням ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Висновок державної санітарної епідеміологічної експертизи № 602-123-20-2/4617 від 05.03.2019 року

Вироблено із стандартизованих рослинних екстрактів EUSA (Франція) у відповідності до міжнародних стандартів ISO/HACCP

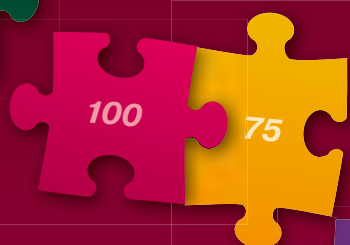
ТОВ НУТРИМЕД ■ вул. Предславинська, 43/2 ■ 03150 Київ ■ Україна ■ Т 044 4540101 ■ INFO@NUTRIMED.UA ■ WWW.NUTRIMED.UA

L-ТИРОКСИН

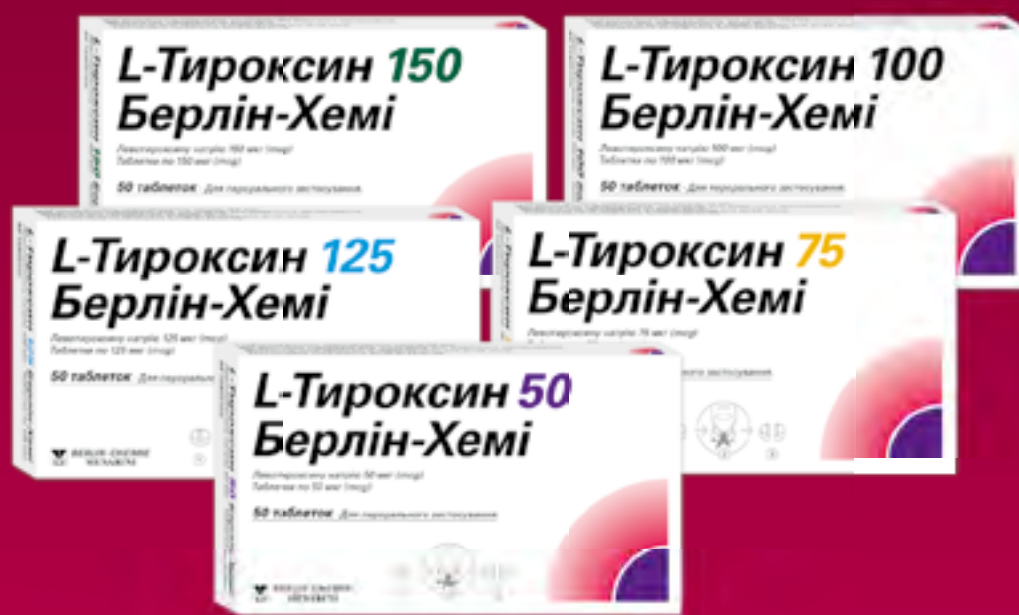
Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



**Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴**



СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарських засобів

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:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить 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.

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 еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреоїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреоїдного 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.

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 (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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 можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлен-

ня про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р. № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р. № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. № 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. № 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. № 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. № 2313, РП № UA/8133/01/05.
- 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-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.



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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**