

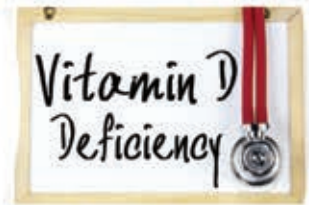
МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 1, 2020

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

ОЛІДЕТРИМ ВІТАМІН D₃ ДЛЯ ДОРОСЛИХ



Том 16,
№ 1,
2020

ДОДАВАННЯ ВІТАМІНУ D В ДОЗІ ВІД 4000 МО
У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ЗНИЖУЄ*:

- ✓ рівень глікемії
- ✓ рівень HbA1c
- ✓ індекс інсуліно-резистентності HOMA-IR

2017 Sept
МЕТА-АНАЛІЗ
24 дослідження*

 polpharma



*The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab, September 2017, 102(9):3097–3110
© Polpharma 2020. Дієї № 51721 від 19.05.2017. Представлено 39-й Конференцією С.А. в Україні, вул. Голубинська, 8/11 буд. 5 поверх, 04010, Київ, Україна. Тел.: (044) 498 91 81 Інформація про діючі речовини для використання у професійній діяльності медичних та фармацевтичних працівників: 19 x Інформаційна система.

ГІПОТИРЕОЗ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ В ДИТЯЧОМУ ВІЦІ: КОГО, КОЛИ ТА ЯК ЛІКУВАТИ?

Maria Cristina Vigone¹, Donatella Capalbo², Giovanna Weber¹, and Mariacarla Salerno³

¹ Department of Pediatrics, Vita-Salute San Raffaele University, м. Мілан, Італія

² Department of Pediatrics, University Hospital Federico II, м. Неаполь, Італія

³ Department of Translational Medical Sciences-Pediatric Section, University of Naples Federico II, м. Неаполь, Італія

Гіпотиреоз легкого ступеня, також відомий як субклінічний гіпотиреоз (СКГ), біохімічно визначається як рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові вище від верхньої межі норми за наявності нормальних концентрацій загального тироксину (Т4) та вільного Т4 (вТ4) у сироватці крові [1]. У неонатальному періоді легкий гіпотиреоз діагностується у разі ТТГ у межах від 6 до 20 мМО/л при нормальному рівні вТ4 [2]. Після неонатального періоду у разі ТТГ 4,5–10 мМО/л СКГ визначається як легкий, а у разі ТТГ > 10 мМО/л — як тяжкий [3]. Унаслідок значної варіабельності концентрацій ТТГ у здорових людей [4] та через використання різних біохімічних методів [5] стійкий СКГ діагностують, якщо при двох незалежних вимірюваннях ТТГ цей показник перевищує верхню межу норми за наявності нормальних значень вТ4 [3]. Останні дані підтверджують систематичні відмінності між найпоширенішими комерційно доступними імуноферментними аналізами з визначення ТТГ [5], і розбіжності спостерігаються, зокрема, щодо верхньої межі норми [6].

У дорослих лікування левотироксином (L-T4) рекомендується, коли рівень ТТГ у сироватці крові становить > 10 мМО/л при підвищеному ризику розвитку симптомів гіпотиреозу та серцево-судинних подій, тоді як тактика ведення пацієнтів, які мають рівень ТТГ < 10 мМО/л, ґрунтується на індивідуальних факторах [7].

Гіпотиреоз легкого ступеня в дітей відрізняється від такого в дорослих як за етіологією, так і за природою. Більше того, хоча в дитинстві явний гіпотиреоз сильно впливає на ріст та нейрокогнітивний розвиток, наслідки гіпотиреозу легкого ступеня все ще не визначені повністю. Тому ведення цього стану є складним і тісно пов'язаним із віком пацієнтів, та відрізняється в новонароджених і в дітей.

Цей огляд надає нові відомості з діагностики та лікування СКГ легкого ступеня в дитячому віці.

ГІПОТИРЕОЗ ЛЕГКОГО СТУПЕНЯ В НОВОНАРОДЖЕНИХ

У неонатальному періоді гіпотиреоз легкого ступеня можна визначити за наявністю значення ТТГ у межах від 6 до 20 мМО/л при нормальному рівні вТ4 [2]. Легкий вроджений гіпотиреоз (ВГ) може бути минулим або постійним. Протягом останніх років підвищена чутливість при визначенні ТТГ, використання знижених порогових значень ТТГ та підвищення частоти виживання все більшої кількості недоношених дітей призвели до прогресивного зростання захворюваності на легку та потенційно минулу форму ВГ [8–11].

ВГ і, зокрема, ВГ легкого ступеня частіше зустрічаються в деяких групах ризику, таких як передчасно народжені або хворі новонароджені [12], немовлята із малим гестаційним віком [13], діти, народжені після запліднення *in vitro* (екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ)) [14], народжені від багатоплідної вагітності [15]. У цих категорій новонароджених початкові скринінг-тести можуть давати невідповідні або нормальні результати, і тому рекомендації Європейського товариства дитячої ендокринології (ESPE) [2] пропонують стратегію повторного скринінгу приблизно у віці 2 тижні або через 2 тижні після

проведення першого скринінгового обстеження. Іншими факторами ризику, які слід враховувати при прийнятті рішення щодо проведення повторного скринінгового тесту, є наявність хромосомопатій, мальформацій, лікування стероїдами під час вагітності або в неонатальному періоді та дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) у матері.

Оптимальне ведення новонароджених із легким ізольованим підвищенням рівня ТТГ все ще обговорюється і має бути індивідуальним. Крім того, через потенційне порушення розвитку нервової системи слід ретельно контролювати кожен випадок ВГ легкого ступеня.

У наступних підрозділах обговорюється особливості кожної категорії новонароджених із групи ризику та лікування гіпотиреозу легкого ступеня в неонатальному періоді.

Автоімунний тиреоїдит у матері

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) у матері є найчастішою причиною гіпотиреозу під час вагітності. Це може бути пов'язане або з наявністю антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО), або, рідше, з наявністю антитіл до рецептора ТТГ. Більше того, у новонароджених від матерів, які під час вагітності отримували тіонамід, може виникнути транзиторна форма гіпотиреозу легкого ступеня, оскільки такі антитиреоїдні препарати здатні проникати через плацентарний бар'єр [16].

Щодо новонароджених від матерів, хворих на АІТ, не існує єдиної думки з приводу того, чи слід проводити повторну оцінку функції ЩЗ протягом першого місяця життя на додаток до першого скринінгу новонароджених. Rovelli et al. [17] запропонували повторно перевіряти функцію ЩЗ у новонароджених між 15-м та 30-м днями, оскільки у дослідженні було встановлене незначне збільшення ТТГ у 28 % осіб у цій когорті. Однак для більшості цих пацієнтів (93,3 %) не було необхідності в призначенні замісної терапії [17], і всі вони мали транзиторну форму гіпотиреозу (неопубліковані дані). Навпаки, згідно з недавнім дослідженням McGovern et al. [18], перший неонатальний скринінг дозволяв виявити всі випадки гіпотиреозу легкого ступеня, і подальше обстеження функції ЩЗ не потрібне [18]. Як висновок, потрібні подальші дослідження, щоб уточнити необхідність проведення повторного скринінгового обстеження всіх новонароджених від матерів, хворих на АІТ.

У новонароджених від матерів із автоімунною патологією ЩЗ та/або за наявності в них братів чи сестер із ВГ в анамнезі слід визначити не тільки рівні антитіл до тиреопероксидази, але й антитіла до рецептора ТТГ [2]. Трансплацентарний пасаж антитіл, що блокують рецептори ТТГ, є причиною 2 % випадків ВГ у Північній Америці із захворюваністю 1 на 180 000 здорових дітей [19]. Порушення функції ЩЗ у новонароджених зазвичай є транзиторним, оскільки антитіла до рецептора ТТГ зникають з кровообігу новонароджених через 3–4 місяці [20]. Однак у деяких випадках слід починати замісну терапію [21]. Більше того, сцинтиграфічному поглинанню йоду нормальної еутопічної залози також може заважати наявність блокуючих антитіл [22].

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹⁻⁴

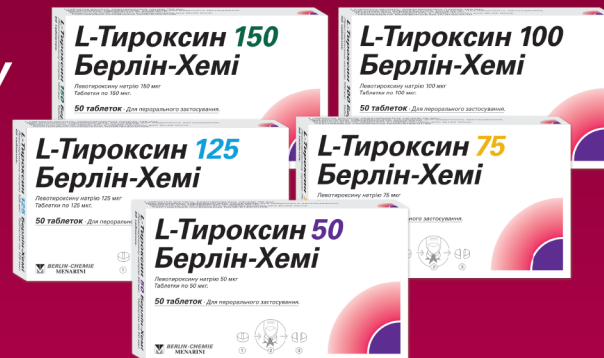
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

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

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

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



Склад:
1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг.

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмалгліколят (тип А), гліцериди довголанцетові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит.

Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (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 L-Тироксин 150 Берлін-Хемі можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку та ін. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування препаратів.

Категорія відпуску. За рецептом.

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

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

Показання.

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

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/ L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.П. № UA/8133/01/01 та UA/8133/01/02 від 06.03.2018, № 450, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.П. № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.П. № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, Р.П. № UA/8133/01/05 від 06.03.2018, № 450

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.
Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

1. Інструкція для медичного застосування препаратів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018, № 450.
2. L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018, № 450.
3. L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018, № 450.
4. L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 06.03.2018, № 450.

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.

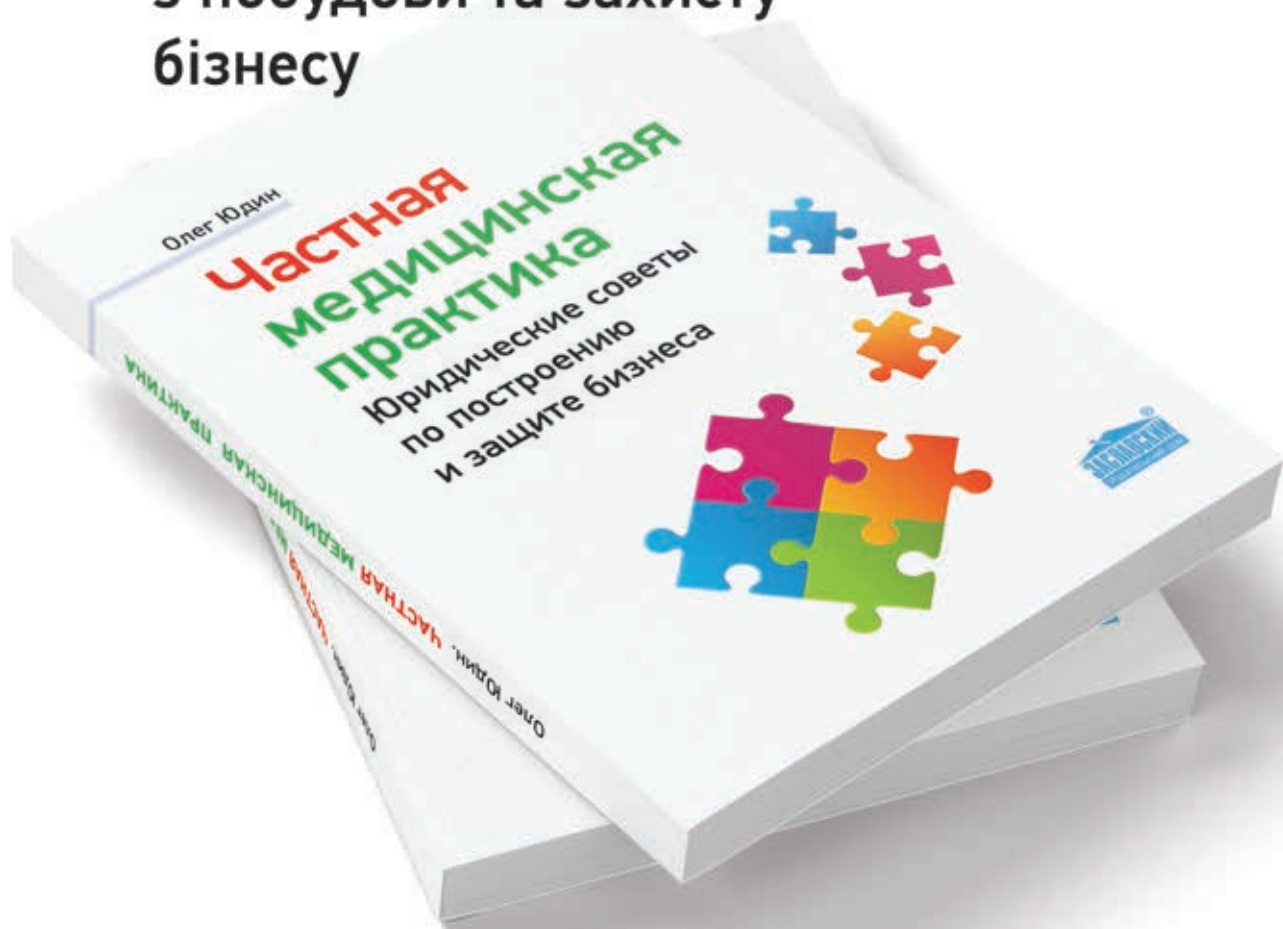


BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

- що фізична особа — підприємець відповідає за боргами бізнесу всім своїм особистим майном;
 - загальна система оподаткування іноді буває більш вигідною, ніж спрощена;
- про те, що ви прийняли на роботу нового лікаря, у строго визначений термін слід повідомити МОЗ України;
 - на які нюанси слід звернути увагу, коли вам пропонують підписати договір;
 - якими документами можна забезпечити себе від власного персоналу;
 - для чого насправді потрібні «Правила внутрішнього розпорядку»;
 - як поводитись, якщо пацієнт написав на вас заяву в «органи»?

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

Замовити книгу можна на сайті www.bookvamed.com.ua

Тел.: +38(044) 223 27 42, +38(099) 095 24 94, +38(067) 325 10 26

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 1, 2020

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, Science Index, «КіберЛенінка», ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO



mif-ua.com



journals.urau.ua



Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 1, 2020

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020
ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

info@mif-ua.com,
тел. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pave189karpinskiy@gmail.com
v_ilinyana@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук. Категорія Б. Наказ МОН України від 11.07.2019 р. № 975

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня акредитації «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України від 20.02.2020 р., протокол № 5

Українською, російською та англійською мовами

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9/113ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,79
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-iej-105.

Адреса редакції:
а/с 74, м. Київ, 04107, Україна
Тел./факс: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

(Тема: До редакції «Міжнародного
ендокринологічного журналу»)
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»
вул. Алчевських, 2, м. Харків, 61002

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Лучицький Є.В. (Київ)
Большова О.В. (Київ)	Маньківський Б.М. (Київ)
Бондаренко В.О. (Харків)	Мітченко О.І. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Пасєчко Н.В. (Тернопіль)
Веселовська З.Ф. (Київ)	Пашковська Н.В. (Чернівці)
Власенко М.В. (Вінниця)	Перцева Н.О. (Дніпро)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Поворознюк В.В. (Київ)
Гончарова О.А. (Харків)	Полторак В.В. (Харків)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Резніков О.Г. (Київ)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Сергієнко В.О. (Львів)
Іващук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.Л. (Київ)	Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)
Козаков О.В. (Харків)	Соколова Л.К. (Київ)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Тронько М.Д. (Київ)
Корпачов В.В. (Київ)	Урбанович А.М. (Львів)
Кравченко В.І. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Кравчун Н.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Редакційна рада

Ісмаїлов С.І. (Ташкент, Республіка Узбекистан)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Мохорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)	Prof. Papanas N. (Александрополіс, Греція)
Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)	Prof. Szabolcs I. (Будапешт, Угорщина)
Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)	Prof. Tatoń J. (Варшава, Польща)
Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Prof. Holick M. (Бостон, США)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2020
© Заславський О.Ю., 2020



International Journal of Endocrinology
Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 16, № 1, 2020

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Correspondence addresses:

Subscription department:

info@mif-ua.com,
Tel. +38 (044) 223-27-42,
+38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 11.07.2019 № 975

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution «Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine» (20.02.2020, Protocol № 5)

In Ukrainian, Russian and English

Registration certificate KB № 19313-9113IIP. Issued by State Registration Service of Ukraine 06/09/2012

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 12,79
Circulation 3000. Order 2020-iej-105.*

Editorial office address:

P.O.B. 74, Kyiv, Ukraine, 04107
Tel./Fax: +38 (044) 223-27-42
E-mail: medredactor@i.ua

*(Subject: Editorial board
of the International Journal of Endocrinology)*
www.mif-ua.com, http://iej.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O. Yu.

Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107

Publishing entity certificate
ДК № 2182 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.
Alchevskykh str., 2, Kharkiv, 61002

Editor-in-Chief

Volodymyr Ivanovych Pankiv

Science Editor

Taras Mykolaiovych Boychuk

Editorial Board

Bobyriova L. Ye. (Poltava)	Luchytskyi Ye. V. (Kyiv)
Bolshova O. V. (Kyiv)	Mankovsky B. M. (Kyiv)
Bondarenko V. O. (Kharkiv)	Mitchenko O. I. (Kyiv)
Vernyhorodskiy V. S. (Vinnytsia)	Pasiechko N. V. (Ternopil)
Veselovska Z. F. (Kyiv)	Pashkovska N. V. (Chernivtsi)
Vlasenko M. V. (Vinnytsia)	Pertseva T. O. (Dnipro)
Gendeleka H. F. (Odesa)	Povorozniuk V. V. (Kyiv)
Goncharova O. A. (Kharkiv)	Poltorak V. V. (Kharkiv)
Didushko O. M. (Ivano-Frankivsk)	Reznikov O. H. (Kyiv)
Zelinska N. B. (Kyiv)	Sergienko V. O. (Lviv)
Ivashchuk O. I. (Chernivtsi)	Sergienko O. O. (Lviv)
Karachentsev Yu. I. (Kharkiv)	Sirenko Yu. M. (Kyiv)
Kyryliuk M. L. (Kyiv)	Skrypnyk N. V. (Ivano-Frankivsk)
Kozakov O. V. (Kharkiv)	Sokolova L. K. (Kyiv)
Komisarenko Yu. I. (Kyiv)	Tronko M. D. (Kyiv)
Korpachev V. V. (Kyiv)	Urbanovych A. M. (Lviv)
Kravchenko V. I. (Kyiv)	Khyzhniak O. O. (Kharkiv)
Kravchun N. O. (Kharkiv)	Yuzenko T. Yu. (Kyiv)

Editorial Council

Ismailov S. I. (Tashkent, Uzbekistan)	Prof. Mascarenhas R. (Lisbon, Portugal)
Melnichenko G. A. (Moscow, Russia)	Prof. Mota M. (Craiova, Romania)
Mokhort T. V. (Minsk, Belarus)	Prof. Papanas N. (Alexandroupolis, Greece)
Sviridenko N. Yu. (Moscow, Russia)	Prof. Radzevičienė L. (Kaunas, Lithuania)
Shestakova M. V. (Moscow, Russia)	Prof. Standl E. (Munich, Germany)
Prof. Agaçi F. (Tirana, Albania)	Prof. Szabolcs I. (Budapest, Hungary)
Prof. Alekna V. (Vilnius, Lithuania)	Prof. Tatoń J. (Warsaw, Poland)
Prof. Czupryniak L. (Warsaw, Poland)	Prof. Tkáč I. (Košice, Slovakia)
Prof. Holick M. (Boston, USA)	Prof. Yki-Järvinen H. (Helsinki, Finland)
	Prof. Zimmet P. (Melbourne, Australia)

Executive secretaries

*Ivan Ivanovych Pavlunyk,
Ivan Volodymyrovych Pankiv*

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Bukovinian State Medical University, 2020
© Zaslavsky O. Yu., 2020

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	7	Appeal of Editor-in-Chief	7
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Передова стаття

Leading Article

<i>Пашковська Н.В., Паньків В.І., Пашковська О.В.</i>		<i>N.V. Pashkovska, V.I. Pankiv, O.V. Pashkovska</i>	
Ожиріння і хвороба Альцгеймера	11	Obesity and Alzheimer's disease	11

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Сазонова Е.Г., Мохорт Т.В., Карлович Н.В., Снапков В.С., Валовик О.Э., Ильинчик О.В.</i>		<i>A.G. Sazonova, T.V. Mokhort, N.V. Karlovich, V.S. Snapkov, O.E. Valovik, O.V. Ilinchik</i>	
Состояние тиреоидной функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек, получающих почечно-заместительную терапию	18	Thyroid function in patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease receiving renal replacement therapy	18
<i>Саволюк С.І.</i>		<i>S.I. Savoliuk</i>	
Критичні моменти післяопераційного періоду, постдекомпресійна дисфункція печінки в хірургії непухлинної обтураційної жовтяниці	27	Critical moments of the postoperative period, postdecompression liver dysfunction in surgery for non-tumor obstructive jaundice	27
<i>Перцева Н.О., Мошенець К.І.</i>		<i>N.O. Pertseva, K.I. Moshenets</i>	
Зміни варіабельності ритму серця під впливом цукрознижуючої терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу	33	Changes in heart rate variability after modification of glucose lowering therapy in type 2 diabetic patients	33
<i>Большова О.В., Музь Н.М.</i>		<i>O.V. Bolshova, N.M. Muz</i>	
Вміст кислотно-лабільної субодиниці в крові дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії	40	The blood level of acid-labile subunit in short children born small for gestational age with normosomatotropinemia	40

Буринюк-Глов'як Х.П., Колоскова О.К.

Особливості обміну глюкози у хворих на бронхіальну астму школярів, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами 47

K.P. Buryniuk-Glovyak, O.K. Koloskova

Glucose metabolism in schoolchildren suffering from bronchial asthma who receive basic anti-inflammatory therapy with inhalation glucocorticosteroids 47

Огляд літератури

Maria Cristina Vigone, Donatella Capalbo, Giovanna Weber, and Mariacarolina Salerno

Гіпотиреоз легкого ступеня в дитячому віці: кого, коли та як лікувати? 52

Maria Cristina Vigone, Donatella Capalbo, Giovanna Weber, and Mariacarolina Salerno

Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated? 52

Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А.

Нейроендокринні пухлини: аспекти діагностики (огляд літератури) 65

A.M. Kvachenyuk, D.A. Kvachenyuk

Neuroendocrine tumors: aspects of diagnosis (literature review) 65

Паньків І.В.

Основные и плейотропные эффекты витамина D у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа 71

I.V. Pankiv

Basic and pleiotropic effects of vitamin D in patients with diabetes mellitus type 1 and 2 71

Паньків В.І.

Синдром тиреотоксикозу: нові клінічні можливості корекції тиреоїдної дисфункції 81

V.I. Pankiv

Thyrotoxicosis syndrome: new clinical opportunities for the correction of thyroid dysfunction 81

Генделека Г.Ф., Генделека А.Н.

Инсулинотерапия сахарного диабета второго типа 86

G.F. Gendeleka, A.N. Gendeleka

Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus 86

Радченко О.М., Королюк О.Я.

Глікований гемоглобін: механізми утворення та клінічне значення (огляд літератури і власні дослідження) 92

O.M. Radchenko, O.Ya. Korolyuk

Glycated hemoglobin: mechanisms of formation and clinical significance (literature review and own researches) 92

Ювілеї

Вітаємо професора, доктора медичних наук Михайла Лазаровича Кирилюка з 60-річчям! 99

Congratulations to Professor, Doctor of Medical Sciences Mykhailo Lazarovych Kyryliuk on his 60th birthday! 99

Професор Володимир Іванович Боцюрко (до 80-річчя з дня народження) 101

Professor Volodymyr Ivanovych Botsiurko (to the 80th anniversary) 101

Jubilee

Клінічний випадок**Clinical Case**

*Kostek H.Y., Köroğlu N., Çömlek F.Ö.,
Dilek E., Tutunculer F.*

Інсулініндукований набряк:
рідкісне ускладнення в пацієнта
з уперше діагностованим
цукровим діабетом 1-го типу
(клінічний випадок) 103

*Kostek H.Y., Köroğlu N., Çömlek F.Ö.,
Dilek E., Tutunculer F.*

Insulin-induced oedema:
a rare complication in a patient
with newly diagnosed
type 1 diabetes mellitus
(a case report) 103

**Ендокринологічна служба
України****Endocrinological Service
of Ukraine**

*Вдовиченко М.М., Вернигородський В.С.,
Власенко М.В., Паламарчук А.В., Прудиус П.Г.*

Досвід роботи відділу
репродуктивної ендокринології
Вінницького обласного
клінічного високоспеціалізованого
ендокринологічного центру 107

*M.M. Vdovychenko, V.S. Vernyhorodskyi,
M.V. Vlasenko, A.V. Palamarchuk, P.H. Prudyus*

Experience of the department
of reproductive endocrinology
of Vinnytsia Regional
Clinical Highly Specialized
Endocrinology Center 107

Шановні читачі!

Нове опитування Medscape визначило, що ендокринологи — одні з найменш задоволених серед медичних фахівців. **У широкомасштабному звіті про стиль життя, щастя й вигорання Medscape Endocrinologist Lifestyle, Happiness & Burnout Report (2020 р.) лише 23 % ендокринологів повідомили про те, що вони «дуже» чи «надзвичайно» задоволені на роботі.** Менший відсоток вказали ревматологи, інтерністи й неврологи. Як і всі інші, ендокринологи відчують себе щасливішими поза роботою. Але навіть там трохи менше від половини (49 %) лікарів-ендокринологів були дуже чи надзвичайно задоволеними.

Результати ґрунтуються на відповідях 15 181 лікаря 29 спеціальностей під час 10-хвилинного онлайн-опитування, проведеного з червня по вересень 2019 року. Близько 1 % респондентів становили ендокринологи.

Більшість ендокринологів вказали на вигорання (31 %), менше — на депресивний стан (2 %). Однак 16 % лікарів повідомили про наявність і вигорання, і депресії.

На запитання про можливі причини вигорання 77 % лікарів відповіли: «занадто багато бюрократичних завдань», 46 % вказали на «недостатню заробітну плату/відшкодування витрат», 34 % сказали про «посилення комп'ютеризації в практичній діяльності (електронні медичні записи)», а 33 % — що «проводять надто багато годин на роботі».

Що стосується заробітної плати, то у звіті Medscape за 2019 рік було встановлено, що зарплати ендокринологів зросли з 212 000 доларів США у 2018 році до 236 000 доларів у 2019 році. Однак ендокринологи все ще посідають найнижчі місця за рівнем оплати праці спеціалістів, перевершивши лише лікарів із системи профілактичної медицини, педіатрії та сімейної медицини. *Про зарплати українських лікарів-ендокринологів краще взагалі не говорити.*

Опитування Medscape також встановило, що ендокринологи не завжди добре справляються з вигоранням. У той час як 42 % сказали, що «спілкуються з членами родини/близькими друзями», щоб подолати вигорання, інші 39 % повідомили про споживання нездорової їжі, 35 % — про ізоляцію від оточуючих, 20 % вживають алкоголь, і ще 12 % вказували на залежність від алкоголю.

Хоча 37 % лікарів справляються з вигоранням, загалом 52 % повідомили, що займаються фізичними вправами лише тричі на тиждень або й менше. Інші



стратегії подолання вигорання включали сон (35 %) і прослуховування музики чи гри на музичних інструментах (25 %). Лише 12 % ендокринологів повідомили, що в даний час вони шукають професійної допомоги для вирішення проблеми вигорання і/або депресії, а 18 % уже робили це раніше.

Більшість лікарів (60 %) ніколи не зверталися по допомогу до психіатрів. На запитання, чому ні, 45 % відповіли: «надмірне навантаження», 40 % — «симптоми недостатньо виражені», а 36 % — «я можу впоратися з цим без допомоги професіонала». Менша частка (13 %) лікарів побоювалися ризикувати розкриттям інформації.

Ендокринологи повідомляють, що зазвичай відпочивають 1–2 або 3–4 тижні на рік — 39 і 43 % відповідно. На запитання, чи витрачають вони «достатньо часу на своє особисте здоров'я та оздоровлення», лише 6 % відповіли, що «завжди» так роблять, і лише 30 % роблять це «більшу частину часу». Більшість робить це лише іноді (39 %) або рідко (25 %).

2020 — число двічі кругле. Воно виглядає як певна віха й наводить на думки про майбутнє. Мета 2020 року — поступово зменшити вплив основних факторів ризику для здоров'я — шкідливих звичок, замінивши їх на нові, позитивні навички. Для цього слід визначити чинник ризику, проаналізувати характер звичок, а потім поведінкову реакцію і подальшу винагороду. Не варто намагатися радикально себе перебудувати, рухайтесь вперед маленькими кроками й поступово — без стресу для організму. У цьому полягає підхід «зменшення шкоди» (harm reduction), який успішно реалізується в боротьбі із залежностями сучасної людини.

Як боротися із залежностями у 2020 році?

Насамперед встановіть digital detox (період свідомої відмови від електронних пристроїв) і визначте періодичність детоксу — чіткий час без телефону. Не використовуйте гаджети під час їжі.

Намагайтесь перемогти залежність від їжі. При цьому не відмовляйтесь від улюбленої їжі — це тільки збільшить бажання роздобути продукт. Будьте розумні в прагненні отримати задоволення від їжі. Уникайте спокус — розумно підходьте до вибору продуктів у крамниці. Не ходіть до супермаркету на голодний шлунок.

Не створюйте запасів — проведіть ревізію в холодильнику. Споживання енергії слід збалансувати з її витратою. Можна себе й обманути для угамування психологічного голоду, для цього вистачить всього однієї-двох цукерок. Пийте більше рідини.

У 2020 році ми відзначатимемо десяту річницю з того часу, як ЮНЕСКО визнала середземноморську кухню культурною спадщиною людства. Однак на практиці самі італійці відмовляються від свого традиційного здорового раціону. Тому раджу обминати фаст-фуди й зменшити свої порції.

Вітання читачам з Уельсу — однієї з чотирьох адміністративно-політичних частин Сполученого Королівства Великої Британії. Це невелика країна, але на ній вмістилися відразу три національні парки, п'ять природних заповідників з різноманітними ландшафтами — від скелястих гір до дзеркальних озер, і десятків добре збережених середньовічних замків. Історія

цього регіону насичена інтригуючими й заплутаними подіями. Валлійською мовою назва цієї країни звучить як *Symgu*, що означає «співвітчизники» або «країна друзів», а німецькою — «незнайомиць» або «іноземець». Уже сама назва свідчить про суперечливість історії місцевого народу, менталітет валлійців і їхній спосіб життя.

Столицею Уельсу є місто Кардіфф, яке прийняло такий почесний статус лише в 1955 році. До цього часу Уельс столиці взагалі не мав!

Для багатьох з нас Уельс асоціюється з королем Артуром, Камелотом, лицарями Круглого столу. Уельс — це цілком гармонійне поєднання старовинних традицій і сучасної культури. Замок у Кардіффі знаходиться в центрі міста. Його спорудили норманські загарбники ще в XI столітті.

Тут, на краю Європи, можна ходити й не бачити людей аж до самісного горизонту. А там, за горизонтом, — незбагненна краса. Щоб її споглядати, треба спочатку дійти, і ось маєш черговий подарунок від нашої планети — найкращого художника, найвправнішого скульптора, і можна відчутти цінність життя і вдосталь насолодитися компанією наодинці із собою.

Про данське хюге і шведський лагом європейці чули багато. Японці мають свою філософію добробуту — ікігай. Це здатність усвідомлено знаходити радість у рутинних справах. Цієї філософії може навчитися кожен з нас. Починати з малого, радіти дрібницям і віднайти гармонію з довкіллям, адже без зв'язку з природою якісне життя неможливе. Японці перетворили милування природою на культ. А традиційний для Японії синтоїзм каже, що чистий будинок — запорука успіху. Позбудьтеся зайвих речей у просторі будинку. Задовольняйтесь тим, що маєте, і доглядайте за будинком, як умієте.

Бути вдячним усьому, що оточує, — ось ключ до гармонійного життя!

**З найкращими побажаннями,
головний редактор, професор
Володимир Іванович Паньків,
член Національної спілки
журналістів України** ■

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж®, Глюкофаж® XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж®: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг; 850 мг; 1000 мг. Глюкофаж® XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіполіпемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперліпемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіполіпемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтералії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж®: для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтералії. Глюкофаж® XR: зменшення ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: № UA/3994/01/01, UA/3994/01/02, UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: UA/3994/02/01, UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичної установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.
1. Garber AJ, et al. Am J Med 1997;103(6):6491-7. 2. Fujjoka K, et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515-29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж®. Р. п. МОЗ України № UA/3994/01/01, UA/3994/01/02, UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж® XR: UA/3994/02/01, UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854-865. 6. Blonde L, et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393-403.

Еутирокс

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози до індивідуальних потреб

- Єдиний в Україні левотироксин у 6 дозуваннях¹
- Оригінальний левотироксин європейської якості²
- Індивідуальний підхід до лікування гіпотиреозу³
- Благоприємний профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс

Діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію 25 мкг, або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг. **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. **Фармакологічні властивості.** Синтетичний левотироксин, який міститься у препараті Еутирокс, виявляє ефекти, ідентичні тим, які має гормон, що секретується щитоподібною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину. **Показання.** Еутирокс 25–200 мкг. Лікування доброякісних захворювань щитоподібної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антиреїдної терапії при гіпертиреозі. Еутирокс 100/150/200 мкг. Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента препарату; недостатність надниркових залоз; гіпофізарна недостатність; тиреотоксикоз, які не лікувались; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий перикардит; комбінована терапія левотироксином та антиреїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцевої аритмії (многотипова аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, поведінковий мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. МОЗ України: № UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній «Асіно» (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препарату, інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

1. Державний реєстр лікарських засобів України <http://www.drfg.com.ua/>. 2. Р. п. МОЗ України: № UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс. Р. п. МОЗ України: № UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. 4. ATA (2014): Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism (Jonklaas J et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. Thyroid. 2014;24 (12):1670-1751).

EUTH-IMH-012018-001
RUS-COS/EUTH/0418/0005

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK  **acino**

N.V. Pashkovska¹, V.I. Pankiv², O.V. Pashkovska³
¹ Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Chernivtsi, Ukraine

² Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ Charles University in Prague, Prague, the Czech Republic

Obesity and Alzheimer's disease

Abstract. *The article reviews modern information on epidemiology and risk factors for Alzheimer's disease in obesity. The literature data on the main pathogenetic links of the development of neurodegenerative disorders in patients with obesity and metabolic syndrome are analyzed, as well as the mechanisms of mutual burden. The article deals with the results of clinical studies on the possibilities of pathogenetic correction of cognitive disorders in Alzheimer's disease, which runs on the background of obesity.*

Keywords: *obesity; metabolic syndrome; Alzheimer's disease; cognitive disorders*

The prevalence of obesity has increased worldwide during the past 50 years, reaching pandemic levels. Today, the number of people suffering from obesity in the world has already exceeded 2 billion, that is about 30 % of the total population (in Ukraine, for example, — 24 %, in the Czech Republic — 26 %, in the United Kingdom — 28 %, in the USA — 36 %). More than 3 million people die each year as a result of being overweight or obese [1]. This situation is a consequence of an increased hypodynamic lifestyle through urbanization and technological advancement, excessive calorie intake, and longer life expectancy for our planet's inhabitants.

Obesity is a global problem of mankind because it significantly increases the risk of serious diseases such as type 2 diabetes mellitus (DM), fatty liver disease, hypertension, myocardial infarction, stroke, depression, osteoarthritis, Pickwickian syndrome, obstructive sleep apnoea, several types of cancer etc., thereby contributing to a decline in both quality of life and life expectancy. Obesity is also associated with increased spending on health and with such socio-economic problems as unemployment, social disadvantages and reduced economic productivity [2, 3].

On the other hand, population aging has led to an increase in the number of people with cognitive impairment, in particular with dementia, that is an extremely important medical and social problem due to considerable economic costs and a requirement for constant physical, psychological care for these patients. According to the World Health Organization (WHO), there are almost 50 million patients with dementia in the world, about 10 million new cases are registered annually, with two-thirds of them being patients with Alzheimer's disease (AD). Currently, the estimated proportion of the general population aged 60 years with dementia is 5–8 %. The future prognosis is rather disappointing: by 2030, the number of patients is expected to increase to 82 million, and by 2050 — up to 152 million [4]. Most of this increase is explained by the growth in the number of people with dementia living in low- and middle-income countries. High prevalence combined with enormous socio-economic significance makes dementia one of the priorities of the WHO.

It is known that approximately 70 % of the risk of developing AD is caused by genetics. However, there is increasing evidence that such factors as cerebrovascular disease, DM, hypertension, obesity, and dyslipidemia increase the risk of developing AD [5].

The issue of obesity and Alzheimer's remains one of the most debatable. Despite the discovery of a large number of pathogenetic mechanisms, the causality of these pathological conditions has not yet been fully established. It should also be noted that the existing data on this issue are extremely contradictory and sometimes radically opposite.

The results of many experimental and clinical studies give reasons to consider obesity one of the risk factors associated with AD. In particular, an increase in fat content in the diet of mice was accompanied by an increase in amyloid- β (A β) accumulation in the hippocampus and cognitive dysfunction [6–8]. In clinical studies, the degree of cerebral atrophy according to neuroimaging in individuals with moderate cognitive impairment is associated with an increase in body mass index (BMI) [9].

Many researchers point to the higher prevalence of obesity and overweight in AD. In particular, in the population study, overweight and obesity in middle age were associated with dementia with odds ratio of 1.71 and 3.88, respectively [10].

According to a meta-analysis of L.A. Profenno et al. [11], obesity is significantly and independently associated with the high risk of developing AD. Moreover, the results of D. Gustafson et al. [12] showed that in women of 70 years of age, every 1.0 increase in BMI is accompanied by a 36% increase in AD risk. Another study showed an association of high risk of developing AD and waist-to-hip ratio [13].

However, as other studies have shown, the risk of obesity-related dementia is gradually diminishing with age [14, 15]. According to the data of Whitehall II Study [16], obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) at the age of 50 years (hazard ratio (HR) = 1.93; 1.35–2.75) but not at 60 or 70 years was associated with risk of dementia. The meta-analysis performed by Fitzpatrick et al. [17] indicated that in later stages of life obesity inversely correlated with the risk of dementia (HR: 0.63; 95% confidence interval (CI): 0.44–0.91). The same authors also reported that below ideal weight (BMI < 20 kg/m²) is also associated with an increased risk of dementia (HR: 1.62, 95% CI: 1.02–2.64). Another meta-analysis by Anstey et al. [18] indicated that both low weight and overweight, as well as obesity at middle age, are associated with a higher risk of dementia development.

Of particular note is the recent meta-analysis of the association of change in body weight with risk of dementia and its subtypes, involving 2.8 million adults with 57,294 dementia cases [19]. According to the results of this analysis, compared with body mass index defined lower-normal weight (18.5–22.4 kg/m²), the risk of all-cause dementia was higher among underweight individuals but lower among those with upper-normal (22.5–24.9 kg/m²) levels. Obesity was associated with higher risk in vascular dementia. Similarly, relative to the lowest fifth of waist circumference, those in the highest fifth had nonsignificant higher vascular dementia risk. Weight loss was associated with higher all-cause dementia risk relative to weight maintenance. Weight gain was weakly associated with higher vascular dementia risk. The relationship between body size, weight change, and dementia is complex and exhibits non-linear associations depending on dementia subtype under scrutiny.

Thus, obesity is an independent risk factor for the development of AD, at least in middle-aged people.

According to most scientists, the development of dementia is caused not so much by obesity itself, but by its metabolic complications — DM, hypertension, dyslipidemia and other components of the metabolic syndrome (MS) [20–23]. The pathogenesis of dementia in MS is multifactorial, including both vascular damage and non-ischemic neuronal death through neurodegeneration. Neurodegenerative and ischemic lesions do not simply coexist in the brain through independent evolution, but rather exacerbate each other, leading to more severe consequences for cognition than any pathology itself. In addition to the universal mechanisms of cognitive dysfunction shared by all components of MS, other pathogenetic pathways also lead to cognitive deficits and dementias that are specific to each component.

As we indicated before, the results of epidemiological, visualization and autopsy studies showed the presence of both cerebrovascular and neurodegenerative mechanisms of brain lesions in the central nervous system [24]. According to a number of large-scale prospective studies, the risk of dementia in patients with type 2 DM increases almost twice, with the risk of Alzheimer's disease — approximately 1.5 times [25, 26]. Recently, it is noted that type 2 DM is characterized by the development of mixed type dementia — vascular and Alzheimer's [27]. It has been found that type 2 DM can also affect the prevalence of mild cognitive impairment, which is considered to be pre-clinical dementia. It is predicted that an increase in the number of patients with type 2 DM and aging will contribute to a further increase in these indicators [28].

The mechanisms that underlie cognitive dysfunction in type 2 DM have not been fully disclosed yet, but a number of convincing hypotheses regarding the formation of vascular, neurodegenerative and metabolic disorders have been proposed. The factors of the development of cognitive impairment in DM include hyper- and hypoglycemia, hyperinsulinemia, cerebral insulin resistance, the formation of glycation end-products, the competition of insulin-degrading enzyme with inhibition of the degradation of β -amyloid peptides, micro- and macrovascular cerebral violations, inflammation, acute cerebrovascular accidents, etc. In the end, the cause is likely multifactorial, but the leading role belongs to chronic hyperglycemia and insulin resistance [22, 28–32].

Previously, it was thought that glucose is consumed by the insulin in the brain, independently due to GLUT-1 and GLUT-3 transporters and insulin signaling mechanisms are realized mainly on the periphery. At the same time, it is finally discovered that this hormone has a neuromodulatory effect on the brain. Signaling of insulin is involved in numerous cerebral functions, including cognition and memory. It is proven that insulin directly provides glucose metabolism in the structures of the central nervous system [23, 28, 29].

Insulin and insulin-like growth factor rapidly bind to tyrosine kinase receptors in the brain, insulin-like growth factor receptors and insulin receptors due to the high degree of identity. Insulin receptors are localized in certain parts of the brain, namely the olfactory bulb, the cerebral cortex, the hypothalamus, the tonsil, and the striped body, but

their highest concentration is in the hippocampus, which is responsible for the mnemonic functions. The binding of insulin to the receptor substrate leads to its autophosphorylation, which initiates the activation of phosphatidylinositol-3-kinase, which stimulates the production of protein kinase B and inhibition of glycogen synthase kinase-3. All this ensures membrane-stabilizing action by suppressing the production of free radicals. It is proven that insulin-stimulated glucose transport in neurons increases the activity of cholinergic synapses in the central nervous system, which creates a substrate for the realization of higher brain functions. In turn, experimental DM in animals contributes to the reduction of neuroplasticity in the neurons of the hippocampus in the context of a violation of glutamate neurotransmission due to a decrease in the density of N-methyl-D-aspartate receptors [28–30].

In patients with type 2 DM, a negative correlation is also found between cognitive function and insulin, C-peptide and the homeostatic model assessment, indicating the role of insulin resistance and hyperinsulinemia in the development of cerebral disorders in this disease [31].

Studies in recent years show that cognitive dysfunction can be related to *insulin resistance* and *neuroinflammation* of the brain, which leads to neurodegeneration that allowed scientists to conventionally consider dementia a kind of “diabetes of the brain”, or “type 3 diabetes” [32].

This hypothesis is confirmed by the fact that the level of insulin and the number of insulin receptors in AD patients, especially in the brain part related to learning and memory, are significantly higher than in healthy subjects. As already noted, insulin and its signaling pathways not only regulate the metabolism of glucose and energy but also modulate learning and memory. Since cognitive structures such as the hippocampus and the anterior cortex (part of the cerebral cortex located in the temporal lobe related to the hippocampal formation) have a high density of insulin receptors and can produce insulin locally, an obstacle at any point of insulin signaling can lead to cognitive impairment, most of which is associated with memory, attention, and executive functions [23, 33].

This is confirmed by the fact that the autopsy of people died of Alzheimer’s disease has shown a decrease in the expression of genes encoding insulin secretion signaling proteins and a lower level of several proteins in this pathway. In addition, plaques that occur in AD and neurofibrillary tangles contain glycated protein, the formation of which may be provoked by the impossibility of insulin action [23, 33–35].

Experimental studies have shown that due to insulin resistance, excessive protein activation of the insulin signaling pathway in the brain causes the formation of amyloid plaques, which negatively affects both short-term and long-term memory, as well as cognitive function. In this case, there is a violation of the signaling cascade, including inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase, protein kinase B and activation of glycogen synthase kinase-3, which induces hyperphosphorylation of tau protein, accumulation of oligomers and oxidative stress leading to mitochondrial dysfunction, apoptosis, secretion of proinflammatory cytokines, and neurodegeneration [34, 35].

In particular, it has been proven that insulin is involved in the regulation of synthesis of amyloid precursor protein (APP) and β -amyloid, the main component of amyloid deposits, and also regulates the phosphorylation of tau protein, which forms the basis of neurofibrillary formations. In this case, this hormone stimulates the transfer of APP and β -amyloid to the membrane and extracellular release of β -amyloid, and insulin resistance causes an increase in the activity of the β - and γ -secretase, with subsequent increase in the content of β -amyloid [36, 37].

Another theory is related to the reduction in the elimination of β -amyloid, whose cerebral clearance can be done by microglial capture or by the insulin-degrading enzyme. However, insulin competes with β -amyloid, which contributes to the accumulation of β -amyloid in the brain [38, 39]. Lowering insulin sensitivity may result in the activation of glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β) enzyme, which catalyzes the phosphorylation of tau protein, a major component of neurofibrillary tangles [40]. Insulin and insulin-like growth factor bind to insulin receptor, leading to its autophosphorylation and activation. Activation of this receptor leads to phosphorylation of phosphoinositide-3 kinase enzyme, which in turn phosphorylates and inhibits GSK3 β enzyme that is important for tau protein phosphorylation. Thus, insulin deficiency/resistance leads to GSK3 β abnormal activation, and consequently, to an increase of p-tau formation [41].

Today, there is no doubt that one of the leading factors in the development of cognitive impairment in DM is *chronic hyperglycemia*, the manifestation of which is associated with cognitive deficits. The results of many studies in patients with diabetes of both types have demonstrated a close relationship between glycemia and glycated hemoglobin with disorders of higher brain function. It has also been established that a higher average daily glycemia is associated with an increased risk of dementia. Negative correlation was found between cognitive functions and the index of postprandial glycemia [42].

Concerning other preclinical studies, hyperglycemia has been shown to increase A β levels in the interstitial fluid, altering neuronal activity. It seems that high glucose metabolism may alter ATP-sensitive potassium channels, which correlate with changes in metabolism, neural activity, and interstitial fluid A β [43, 44]. As a result of persistent hyperglycemia, processes of glucose binding to amino groups of proteins are enhanced, with the formation of heterogeneous and unstable compounds — advanced glycation end products (AGEs), which have the property to modify neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques, which obviously contributes to the progression of neurodegeneration in AD.

In addition to the mechanisms discussed earlier, studies have reported that AGEs induce neuronal death through activation of cell death pathways, in addition to stimulating APP processing through increased expression of β - and γ -secretases (BACE and PSEN1), in a process involving reactive oxygen species generation [45]. Moreover, A β peptide may undergo non-enzymatic glycation, making AGE more neurotoxic than its non-glycated form [46].

Therefore, according to the scientists, the better control of blood glucose levels is necessary to prevent the development of cognitive impairment of different origin in patients with type 2 DM [42]. At the same time, the issue of maximum advantages of compensation for type 2 DM is controversial. Thus, in a number of studies, satisfactory glycemic control was associated with less pronounced cognitive impairment [47, 48]. In contrast, the ACCORD-MIND study, conducted in 52 clinical centers in North America with the involvement of about 3,000 patients with type 2 DM, has shown that active glycemic control is not associated with improved cognitive performance in patients with type 2 DM [49]. In addition, such an approach may be dangerous in terms of the hypoglycemic reactions risk, which adversely affects cognitive function [50, 51], because normal brain functions depend directly on the level of glucose as the main source of energy for cerebral metabolism. Acute *hypoglycemia*, in addition to neuroglycopenic reactions, provokes cardiovascular crises and hemorheological disorders along with the activation of the sympathoadrenal system and hormonal dysregulation. At the same time, hemodynamic and hemorheological disorders that develop in the context of endothelial dysfunction, oxidative stress, violation of the cytokine link of immune regulation, activation of apoptosis factors, etc. increase the risk of focal tissue ischemia and the manifestation of vascular events [52].

In recent years, the hypothesis about the role of *hyperamyliinaemia* in the development of AD has been actively discussed [53–55]. Amylin (or islet amyloid polypeptide, IAPP) is a neuroendocrine hormone secreted by beta cells together with insulin. By interacting with the nuclei of the brain, it regulates the feeling of fullness through central mechanisms, reduces appetite, gastric emptying rate, and also suppresses glucagon secretion, preventing postprandial hyperglycemia. Today, amylin is considered the third islet pancreatic hormone (along with insulin and glucagon), which is involved in maintaining glucose homeostasis. In this case, hyperamyliinaemia, which is often recorded in patients with obesity and insulin resistance, leads to oligomerization of this polypeptide, an increase in its deposition in pancreatic islets, a decrease in the number of β -cells by amplifying the processes of apoptosis and/or necrosis and thereby increasing the development rate of absolute insulin deficiency. A recent study has shown that polymorphism of the amylin gene is associated with AD [53]. Independent studies have shown that elderly patients with AD or moderate cognitive impairment had lower amylin plasma concentrations than controls [54]. The brain tissue analysis of people with AD, which runs on the background of the DM, revealed the deposition of a significant amount of amylin in the gray matter and in the walls of the brain vessels. It was also demonstrated that IAPP (amylin) aggregates are able to enhance the aggregation of A β , providing a potential additional link between AD and type 2 DM. Clearly, future studies will provide further keys to understanding the relation between cognitive decline, obesity and type 2 DM [55].

It is noteworthy that this substance was found in the brain of patients with AD without diabetes [56]. In view of the above, amylin analogs are used as an informational and non-invasive challenge test for AD [57].

Hypertension as a component of MS is associated with an increased risk of developing AD [58]. Noteworthy is the fact that hypertension, especially when it presents in middle age, adversely affects older age cognitive performance and this association decreases with age [59].

Hypertension adversely affects the vascular wall, which can lead to hypoperfusion, ischemia and cerebral hypoxia, and can also cause the dysfunction of the blood-brain barrier. This creates the preconditions for the accumulation of APP and A β [60].

Dyslipidemia is another manifestation of MS associated with the risk of AD. Patients with AD have a 10 % higher cholesterol level compared to healthy people [61]. Hypercholesterolemia has been shown to impair the integrity of the blood-brain barrier [62].

According to experimental studies, hypercholesterolemia is associated with increased beta-amyloid deposition, cognitive deficits, neuroinflammation and cholinergic neuron dysfunction [63, 64].

Some scientists point out the beneficial effect of statins for the prevention of the progression of AD [65, 66]. However, other studies to date have not demonstrated the benefits of statins in AD [66, 67].

The results of recent studies have shown the role of gut microbiota disorders in patients with obesity in the development of neuroinflammation and, as a consequence, increased risk of AD. According to some authors, the microbiota-gut-brain axis is a bidirectional communication system that is not fully understood, but it includes neural, immune, endocrine, and metabolic pathways [69, 70]. The increased permeability of the gut and blood-brain barrier induced by microbiota dysbiosis may mediate or affect AD pathogenesis and other neurodegenerative disorders, especially those ones, which are associated with aging. In addition, bacteria populating in the gut microbiota can secrete large amounts of amyloids and lipopolysaccharides, which might contribute to the modulation of signaling pathways and the production of pro-inflammatory cytokines associated with the pathogenesis of AD. Moreover, imbalance in the gut microbiota can induce inflammation that is associated with the pathogenesis of obesity, type 2 DM, and AD. The purpose of this review is to summarize and discuss the current findings that may elucidate the role of the gut microbiota in the development of AD.

Taking into account the pathogenetic mechanisms already mentioned above, it should also be remembered that in most cases, obesity is the result of an *unhealthy lifestyle*. In addition to malnutrition, due to damage to the musculoskeletal system, patients with obesity are prone to hypodynamia, which can directly affect cognitive processes. On the other hand, cognitive impairment contributes to impaired self-care, reduced compliance, leading to the development and progression of obesity. Thus, modifying eating habits and lifestyle to prevent the development of obesity should be key point in the prevention of AD.

The relevance of this problem is confirmed by the fact that at the Society for Neuroscience recent annual meeting, several research teams presented data on mechanisms that may hamper brain energy metabolism in Alzheimer's

disease and potentially contribute to cognitive decline [71]. At the same time, clinical researchers are exploring ways to slow or prevent dementia using drugs and lifestyle modifications typically prescribed for metabolic disorders such as diabetes or obesity. These aspects have taken on new urgency as several amyloid-targeted therapies for Alzheimer's disease have failed in clinical trials, leading to questions about whether the so-called amyloid hypothesis may be flawed. Further research is needed in this direction.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

References

1. World Population Review. Most Obese Countries 2020. <http://worldpopulationreview.com/countries/most-obese-countries/>. Available from: Feb 3, 2020.
2. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019. 15. 288-298. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
3. Collaboration NC; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017. 390(10113). 2627-42.
4. World Health Organization. Dementia. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>. Available from: Feb 3, 2020.
5. Lane C.A., Hardy J., Schott J.M. Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2018. 25(1). 59-70. doi: 10.1111/ene.13439.
6. Barron A.M., Rosario E.R., Elteriefi R., Pike C.J. Sex-specific effects of high fat diet on indices of metabolic syndrome in 3xTg-AD mice: implications for Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2013. 8(10). e78554. doi: 10.1371/journal.pone.0078554.
7. Julien C., Tremblay C., Phivilay A. et al. High-fat diet aggravates amyloid-beta and tau pathologies in the 3xTg-AD mouse model. *Neurobiol. Aging.* 2010. 31(9). 1516-31. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.08.022.
8. Knight E.M., Martins I.V., Gümüşgöz S., Allan S.M., Lawrence C.B. High-fat diet-induced memory impairment in triple-transgenic Alzheimer's disease (3xTgAD) mice is independent of changes in amyloid and tau pathology. *Neurobiol Aging.* 2014. 35(8). 1821-1832. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.010.
9. Ho A.J., Raji C.A., Becker J.T. et al. Obesity is linked with lower brain volume in 700 AD and MCI patients. *Neurobiol. Aging.* 2010. 31(8). 1326-1339. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.04.006.
10. Xu W.L., Atti A.R., Gatz M., Pedersen N.L., Johansson B., Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology.* 2011. 76(18). 1568-1574. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182190d09.
11. Profenno L.A., Porsteinsson A.P., Faraone S.V. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry.* 2010. 67(6). 505-512. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.02.013.
12. Gustafson D., Rothenberg E., Blennow K., Steen B., Skoog I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* 2003. 163(13). 1524-8. doi: 10.1001/archinte.163.13.1524.
13. Luchsinger J.A., Cheng D., Tang M.X., Schupf N., Mayeux R. Central obesity in the elderly is related to late-onset Alzheimer disease. *Alzheimer. Dis. Assoc. Disord.* 2012. 26(2). 101-105. doi: 10.1097/WAD.0b013e318222f0d4.
14. Wotton C.J., Goldacre M.J. Age at obesity and association with subsequent dementia: Record linkage study. *Postgrad. Med. J.* 2014. 90(1068). 547-51. doi: 10.1136/postgradmedj-2014-132571.
15. Moser V.A., Pike C.J. Obesity and sex interact in the regulation of Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 67. 102-118. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.08.021.
16. Singh-Manoux A., Dugravot A., Shipley M. et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimer's Dement.* 2018. 14(2). 178-186. doi: 10.1016/j.jalz.2017.06.2637.
17. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L., Diehr P., O'Meara E.S., Longstreth W.T., Jr. et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch. Neurol.* 2009. 66(3). 336-342. doi: 10.1001/archneurol.2008.582.
18. Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes. Rev.* 2011. 12(5). e426-e437. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00825.x.
19. Lee C.M., Woodward M., Batty G.D. et al. Association of anthropometry and weight change with risk of dementia and its major subtypes: A meta-analysis consisting 2.8 million adults with 57 294 cases of dementia. *Obes. Rev.* 2020. doi: 10.1111/obr.12989.
20. Li X.Y., Zhang M., Xu W. et al. Midlife modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis of 34 prospective cohort studies. *Curr. Alzheimer. Res.* 2019. 16(14). 1254-1268. doi: 10.2174/1567205017666200103111253.
21. Borshchev Y.Y., Uspensky Y.P., Galagudza M.M. Pathogenic pathways of cognitive dysfunction and dementia in metabolic syndrome. *Life Sci.* 2019. 237. 116932. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116932.
22. Silva M.V.F., Loures C.M.G., Alves L.C.V., de Souza L.C., Borges K.B.G., Carvalho M.D.G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J. Biomed. Sci.* 2019. 26(1). 33. doi: 10.1186/s12929-019-0524-y.
23. Folch J., Olloquequi J., Etcheto M. et al. The involvement of peripheral and brain insulin resistance in late onset Alzheimer's dementia. *Front. Aging Neurosci.* 2019. 11. 236. Published 2019 Sep 6. doi: 10.3389/fnagi.2019.00236.
24. Pashkovska N.V., Pankiv V.I., Grinko N.V., Pashkovska O.V. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *Mіžnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2019. 15(3). 188-195. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172103.
25. Gudala K., Bansal D., Schifano F., Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J. Diabetes Investig.* 2013. 4(6). 640-50. doi: 10.1111/jdi.12087.
26. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F., Pols H.A., Hofman A., Breteler M.M. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology.* 1999. 53(9). 1937-42. doi: 10.1212/wnl.53.9.1937.
27. Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern. Med. J.* 2012. 42(5). 484-91. doi: 10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x.
28. Dodd G.T., Tiganis T. Insulin action in the brain: Roles in energy and glucose homeostasis. *J. Neuroendocrinol.* 2017. 29(10). doi: 10.1111/jne.12513.

29. Costello D.A., Claret M., Al-Qassab H. et al. Brain deletion of insulin receptor substrate 2 disrupts hippocampal synaptic plasticity and metaplasticity. *PLoS One*. 2012. 7(2). e31124. doi: 10.1371/journal.pone.0031124.
30. Crane P.K., Walker R., Hubbard R.A. et al. Glucose levels and risk of dementia. *N. Engl. J. Med.* 2013. 369(6). 540-8. doi: 10.1056/NEJMoa1215740.
31. Laws S.M., Gaskin S., Woodfield A. et al. Insulin resistance is associated with reductions in specific cognitive domains and increases in CSF tau in cognitively normal adults. *Sci. Rep.* 2017. 7(1). 9766. doi: 10.1038/s41598-017-09577-4.
32. Bernstein L.H. Brain and cognition. Available from: <https://pharmaceuticalintelligence.com/2015/10/14/brain-and-cognition/>
33. De la Monte S.M., Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 2014. 88(4). 548-59. doi: 10.1016/j.bcp.2013.12.012.
34. Derakhshan F., Toth C. Insulin and the brain. *Curr. Diabetes Rev.* 2013. 9(2). 102-16.
35. Shpakov A., Chistyakova O., Derkach K., Bondareva V. Hormonal signaling systems of the brain in diabetes mellitus. In: Chang R.C.C., ed. *Neurodegenerative Diseases*. Rijeka, Croatia: In-tech Open Access Publisher, 2011. 349-386 pp. doi: 10.5772/28930.
36. Kleinridders A., Ferris H.A., Cai W., Kahn C.R. Insulin action in brain regulates systemic metabolism and brain function. *Diabetes*. 2014. 63(7). 2232-43. doi: 10.2337/db14-0568.
37. Leszek J., Trypka E., Tarasov V.V., Ashraf G.M., Aliev G. Type 3 diabetes mellitus: a novel implication of Alzheimer's disease. *Curr. Top. Med. Chem.* 2017. 17(12). 1331-1335. doi: 10.2174/1568026617666170103163403.
38. Jackson K., Barisone G.A., Diaz E., Jin L.W., DeCarli C., Despa F. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease? *Ann. Neurol.* 2013. 74(4). 517-26. doi: 10.1002/ana.23956.
39. Xie L., Helmerhorst E., Taddei K., Plewright B., Van Bronswijk W., Martins R. Alzheimer's beta-amyloid peptides compete for insulin binding to the insulin receptor. *J. Neurosci.* 2002. 22(10). RC221. doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-10-j0001.2002.
40. Pivovarova O., Höhn A., Grune T., Pfeiffer A.F., Rudovich N. Insulin-degrading enzyme: new therapeutic target for diabetes and Alzheimer's disease? *Ann. Med.* 2016. 48(8). 614-624. doi: 10.1080/07853890.2016.1197416.
41. Kimura N. Diabetes mellitus induces Alzheimer's disease pathology: histopathological evidence from animal models. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. 17(4). 503. doi: 10.3390/ijms17040503.
42. Abbatecola A.M., Rizzo M.R., Barbieri M. et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology*. 2006. 67(2). 235-40. doi: 10.1212/01.wnl.0000224760.22802.e8.
43. Macauley S.L., Stanley M., Caesar E., Yamada S., Raichle M., Perez R. et al. Hyperglycemia modulates extracellular amyloid- β levels and neuronal activity in vivo. *J. Clin. Invest.* 2015. 125. 2463-2467. doi: 10.1172/jci79742.
44. Stanley M., Macauley S.L., Holtzman D.M. Changes in insulin and insulin signaling in Alzheimer's disease: cause or consequence? *J. Exp. Med.* 2016. 213(8). 1375-1385. doi: 10.1084/jem.20160493.
45. Ko S.Y., Ko H.A., Chu K.H., Shieh T.M., Chi T.C., Chen H.I., Chang W.C., Chang S.S. The possible mechanism of advanced glycation end products (AGEs) for Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2015. 10(11). e0143345. doi: 10.1371/journal.pone.0143345.
46. Li X.H., Du L.L., Cheng X.S., Jiang X., Zhang Y., Lv B.L. et al. Glycation exacerbates the neuronal toxicity of beta-amyloid. *Cell Death Dis.* 2013. 4. e673. doi: 10.1038/cddis.2013.180.
47. Wu J.H., Haan M.N., Liang J., Ghosh D., Gonzalez H.M., Herman W.H. Impact of antidiabetic medications on physical and cognitive functioning of older Mexican Americans with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Ann. Epidemiol.* 2003. 13(5). 369-76.
48. Weinstock R.S., Teresi J., Golland R. et al. Glycemic control and health disparities in older ethnically diverse underserved adults with diabetes: five-year results from the Informatics for Diabetes Education and Telemedicine (IDEATel) study. *Diabetes Care*. 2011. 34(2). 274-9. doi: 10.2337/dc10-1346.
49. Launer L.J., Miller M.E., Williamson J.D. et al. Effects of randomization to intensive glucose lowering on brain structure and function in type 2 diabetes ACCORD Memory in Diabetes Study. *Lancet Neurol.* 2011. 10(11). 969-77. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70188-0.
50. Feinkohl I., Aung P.P., Keller M. et al. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care*. 2014. 37(2). 507-15. doi: 10.2337/dc13-1384.
51. De Galan B.E., Zoungas S., Chalmers J. et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetes Care*. 2014. 37(2). 507-15. doi: 10.2337/dc13-1384.
52. Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J. Neuroinflammation*. 2017. 14(1). 21. doi: 10.1186/s12974-016-0774-5.
53. Roostaei T., Nazeri A., Felsky D. et al. Genome-wide interaction study of brain beta-amyloid burden and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry*. 2017. 22(2). 287-295. doi: 10.1038/mp.2016.35.
54. Zhu H., Xue X., Wang E. et al. Amylin receptor ligands reduce the pathological cascade of Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2017. 119. 170-181. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.03.030.
55. Moreno-Gonzalez I., Edwards Iii G., Salvadores N., Shahnawaz M., Diaz-Espinoza R., Soto C. Molecular interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease through cross-seeding of protein misfolding. *Mol. Psychiatry*. 2017. 22(9). 1327-1334. doi: 10.1038/mp.2016.230.
56. Jackson K., Barisone G.A., Diaz E., Jin L.W., DeCarli C., Despa F. Amylin deposition in the brain: A second amyloid in Alzheimer disease? *Ann. Neurol.* 2013. 74(4). 517-26. doi: 10.1002/ana.23956.
57. Zhu H., Stern R., Tao Q. et al. An amylin analog used as a challenge test for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement. (NY)*. 2017. 3(1). 33-43. doi: 10.1016/j.trci.2016.12.002.
58. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S., Palmertz B., Andreasson L.A., Nilsson L. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*. 1996. 347(9009). 1141-1145. doi: 10.1016/S0140-6736(96)90608-X.
59. Staessen J.A., Richart T., Birkenhager W.H. Less atherosclerosis and lower blood pressure for a meaningful life perspective with more brain. *Hypertension*. 2007. 49(3). 389-400. doi: 10.1161/01.HYP.0000258151.00728.d8.
60. Skoog I., Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol. Res.* 2006. 28(6). 605-611. doi: 10.1179/016164106X130506.

61. Popp J., Meichsner S., Kolsch H., Lewczuk P., Maier W., Kornhuber J. et al. Cerebral and extracerebral cholesterol metabolism and CSF markers of Alzheimer's disease. *Biochem. Pharmacol.* 2013. 86(1). 37-42. doi: 10.1016/j.bcp.2012.12.007.

62. Xue-shan Z., Juan P., Qi W., Zhong R., Li-hong P., Zhihan T. et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Clin. Chim. Acta.* 2016. 456. 107-114. doi: 10.1016/j.cca.2016.02.024.

63. Ricciarelli R., Canepa E., Marengo B., Marinari U.M., Poli G., Pronzato M.A. et al. Cholesterol and Alzheimer's disease: a still poorly understood correlation. *IUBMB Life.* 2012. 64(12). 931-935. doi: 10.1002/iub.1091.

64. Ullrich C., Pirchl M., Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. *Mol. Cell. Neurosci.* 2010. 45. 408-417. doi: 10.1016/j.mcn.2010.08.001.

65. Hendrie H.C., Hake A., Lane K., Purnell C., Unverzagt F., Smith-Gamble V. et al. Statin use, incident dementia and Alzheimer disease in elderly African Americans. *Ethn. Dis.* 2015. 25(3). 345-354. doi: 10.18865/ed.25.3.345.

66. Lin F.C., Chuang Y.S., Hsieh H.M., Lee T.C., Chiu K.F., Liu C.K. et al. Early statin use and the progression of Alzheimer di-

sease: a total population-based case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015. 94(47). e2143. doi: 10.1097/MD.0000000000002143.

67. Song Y., Nie H., Xu Y., Zhang L., Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2013. 13(4). 817-824. doi: 10.1111/ggi.12044.

68. McGuinness B., Craig D., Bullock R., Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. (1). Cd003160. 10.1002/14651858.CD003160.pub3.

69. Jiang C., Li G., Huang P., Liu Z., Zhao B. The gut microbiota and Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis.* 2017. 58(1). 1-15. doi: 10.3233/JAD-161141.

70. Solas M., Milagro F.I., Ramirez M.J., Martinez J.A. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2017. 37. 87-92. doi: 10.1016/j.coph.2017.10.005.

71. Kuehn B.M. In Alzheimer research, glucose metabolism moves to center stage. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2019.20939.

Received 30.11.2019

Revised 26.12.2019

Accepted 21.01.2020 ■

Information about authors

Natalia Pashkovska, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: npashkovska@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Volodymyr Pankiv, PhD, MD, Professor, Head of the Department of Prevention and Treatment of Diabetes Mellitus and Its Complications, Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Olga Pashkovska, Charles University in Prague, Prague, the Czech Republic

Пашковська Н.В.¹, Паньків В.І.², Пашковська О.В.³

¹ Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України, м. Чернівці, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Карлів університет, м. Прага, Чеська Республіка

Ожиріння і хвороба Альцгеймера

Резюме. В оглядовій статті наведені сучасні відомості щодо епідеміології і чинників ризику хвороби Альцгеймера при ожирінні. Проаналізовано дані літератури щодо основних патогенетичних ланок розвитку нейродегенеративних порушень у пацієнтів із ожирінням і метаболічним синдромом, а також механізмів взаємообтяження. Наведені результати клінічних

та експериментальних досліджень щодо можливостей патогенетичної корекції когнітивних порушень при хворобі Альцгеймера, яка перебігає на тлі ожиріння, зазначені найбільш перспективні напрямки наукових досліджень із цієї проблеми.

Ключові слова: ожиріння; метаболічний синдром; хвороба Альцгеймера; когнітивні порушення

Пашковская Н.В.¹, Паньков В.И.², Пашковская О.В.³

¹ Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет» МЗ Украины, г. Черновцы, Украина

² Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

³ Карлов университет, г. Прага, Чешская Республика

Ожирение и болезнь Альцгеймера

Резюме. В обзорной статье приведены современные сведения об эпидемиологии и факторах риска болезни Альцгеймера при ожирении. Проанализированы данные литературы по основному патогенетическому звеньям развития нейродегенеративных нарушений у пациентов с ожирением и метаболіческим синдромом, а также механизмам взаимообтяжения. Представлены результаты клинических и эксперименталь-

ных исследований относительно возможностей патогенетической коррекции когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера, которая протекает на фоне ожирения, указаны наиболее перспективные направления научных исследований по данной проблеме.

Ключевые слова: ожирение; метаболіческий синдром; болезнь Альцгеймера; когнитивные нарушения

УДК 616.379-008.64-02:616.61-036.12

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199122

Сазонова Е.Г.^{1,2}, Мохорт Т.В.¹, Карлович Н.В.^{1,2},
Снапков В.С.², Валовик О.Э.², Ильинчик О.В.³¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь² ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,
г. Минск, Республика Беларусь³ УЗ «1-я Городская клиническая больница», г. Минск, Республика Беларусь

Состояние тиреоидной функции у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа и хронической болезнью почек, получающих почечно-заместительную терапию

Резюме. Актуальность. Нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) являются распространенной эндокринной патологией среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе получающих почечно-заместительную терапию (ПЗТ). Результаты the Third National Health and Nutrition Examination Survey продемонстрировали, что доля пациентов с гипотиреозом возрастает до 23 % при прогрессирующем нарушении функции почек. **Цель исследования:** изучить влияние ПЗТ на тиреоидную функцию пациентов с сахарным диабетом (СД) 1-го типа и ХБП. **Материалы и методы.** С целью оценки тиреоидного статуса у пациентов с терминальной ХБП в одномоментное исследование были включены 155 пациентов с СД 1-го типа. В оценке функционального статуса ЩЖ использовались расчетные показатели: индекс периферической конверсии и интегральный тиреоидный индекс (ИТИ). ИПК рассчитывался как отношение свободного T_4 к свободному T_3 . **Результаты.** Не было обнаружено достоверных различий между группами пациентов, получающих ПЗТ, и больных СД 1-го типа с коморбидной ХБП и без нее по уровням общих T_4 и T_3 , тиреоглобулина, антител к тиреоглобулину и тиреоидной пероксидазе. Отмечены достоверно более низкие показатели свободного T_4 и свободного T_3 с максимальным снижением при получении ПЗТ. Достоверное снижение уровней антител к рецепторам ТТГ в группе пациентов на ПЗТ в целом, а также после проведения процедуры гемодиализа подтверждает отсутствие влияния аутоиммунного компонента на генез тиреоидных нарушений у пациентов с ХБП и ПЗТ. Определено отсутствие связи между показателями тиреоидного статуса и уровнем компенсации СД 1-го типа у пациентов на ПЗТ, а также между длительностью ХБП и сроками проведения ПЗТ и показателями тиреоидного профиля у пациентов с СД 1-го типа. **Выводы.** Выявленные изменения определяют необходимость оценки уровней сывороточных свободных фракций периферических гормонов ЩЖ, а также проведение гормонального исследования непосредственно после процедуры гемодиализа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; щитовидная железа; почечно-заместительная терапия; хроническая болезнь почек

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Сазонова Елена Геннадьевна, аспирант кафедры эндокринологии УО «Белорусский государственный медицинский университет», врач-эндокринолог ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения», пр. Дзержинского, 83, г. Минск, 220116, Республика Беларусь; e-mail: trofi_elena@mail.ru; контактный тел.: +375-44-729-84-41.
For correspondence: Elena Sazonova, post-graduate student of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University, endocrinologist at the Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Dzerzhinski ave., 83, Minsk, 220116, Republic of Belarus; e-mail: trofi_elena@mail.ru; contact phone: + 375-44-729-84-41.

Full list of author information is available at the end of the article.

Введение

Нарушения функции щитовидной железы (ЩЖ) являются распространенной эндокринной патологией среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), в том числе получающих почечно-заместительную терапию (ПЗТ) [1–4]. Результаты the Third National Health and Nutrition Examination Survey продемонстрировали, что доля пациентов с гипотиреозом возрастает до 23 % при прогрессирующем нарушении функции почек при расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ) < 45 мл/мин/1,73 м² по сравнению с 5 % при pСКФ ≥ 90 мл/мин/1,73 м². При исследовании функционального состояния ЩЖ у пациентов на гемодиализе (ГД) также отмечался рост распространенности гипотиреоза по сравнению с общей популяцией (13–25 % vs ± 5 %) [5]. При терминальной ХБП возможными механизмами развития дистиреоидизма могут выступать эффекты Вольфа — Чайкова, характеризующиеся задержкой экскреции йода из-за нарушения ренальной функции, а также наличие метаболического ацидоза, который приводит к изменениям функциональных тестов ЩЖ (повышенный уровень ТТГ и низкий уровень свободных Т₄ и Т₃), частично компенсируемого при пероральной терапии цитратом натрия [6, 7].

Однако гипотиреоз все еще остается недодиагностированным состоянием у пациентов на терминальных стадиях ХБП ввиду отсутствия специфических симптомов и их мимикрии под проявления уремии и синдрома мальнутриции [3, 8].

Результаты больших когортных исследований по изучению гипотиреоза как нового фактора риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в общей популяции являются противоречивыми и неоднозначными, но с учетом чрезвычайно высокой кардиоваскулярной смертности у пациентов на ГД (около 40 % случаев смерти) функция ЩЖ может оказывать значимое влияние на выживаемость данной категории пациентов [8–11]. В исследовании A.S. You et al., включавшем 15 335 пациентов, была продемонстрирована ассоциация повышенного уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (> 5,0 мМЕ/л) в период одного года до начала ПЗТ с достоверно более высоким риском смертности от всех причин после инициации ГД [12].

В настоящее время количество исследований по изучению эффектов от заместительной гормональной терапии гипотиреоза при ХБП ограничено, однако анализ результатов работы D.H. Shin et al. показал, что заместительная гормональная терапия левотироксином у пациентов с субклиническим гипотиреозом и ХБП может способствовать замедлению прогрессирования почечной недостаточности. Так, из 309 пациентов с субклиническим гипотиреозом и стадиями ХБП 2–4 у 58 % получающих лечение по сравнению с 42 % в группе наблюдения отмечалось более медленное снижение СКФ (–2 мл vs –6 мл/мин/1,73 м²/год соответственно), а также на 50 % меньше был риск выхода на терминальную стадию [13].

Аналогичным образом в двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании 136 пациентов с нефропатией на фоне СД 2-го типа и субклиническим гипотиреозом (определяемым как ТТГ 4,0–7,0 мМЕ/л) и наличием положительного титра сывороточных антител к тиреоидной пероксидазе (АТ к ТПО) лечение левотироксином в течение 48 недель привело к большему снижению экскреции альбумина с мочой, а также общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) по сравнению с плацебо [14].

Таким образом, наличие нарушений со стороны функции ЩЖ у пациентов с ХБП и их медико-социальная значимость, а также немногочисленные данные о состоянии проблемы у пациентов с СД обуславливают актуальность проведения исследований по данной тематике.

Цель исследования — изучить влияние ПЗТ на тиреоидную функцию пациентов с СД 1-го типа и ХБП.

Материалы и методы

В одномоментное поперечное исследование после получения письменного информированного согласия включены 155 пациентов: 59 пациентов с СД 1-го типа без ХБП, 77 пациентов с СД 1-го типа и ХБП, 19 пациентов с СД 1-го типа и ХБП, получающих ПЗТ (среди них 16 человек — при процедуре интермиттирующего гемодиализа 12 ч в неделю, 3 пациента — перитонеального диализа).

Процедуры ГД проводились на high-flux диализаторах фирмы «Fresenius» с высокопроницаемой мембраной из модифицированного диацетата целлюлозы. Поток диализирующего раствора был стандартизирован на уровне 500 мл/мин, а скорость потока крови — 260–350 мл/мин. Пациенты находились на амбулаторном лечении и придерживались гипофосфатной диеты с достаточным содержанием белка и ограничением водно-солевой нагрузки. Во время процедуры ГД пациенты получали индивидуально подобранную болюсную и непрерывную антикоагулянтную терапию. Образцы сыворотки для исследования были получены путем забора крови из периферической вены непосредственно перед процедурой гемодиализа до введения антикоагулянтов и сразу после 4 ч сеанса.

Процедуры перитонеального диализа проводились в амбулаторных условиях с заливками 2 л диализирующего раствора с низким содержанием глюкозы (1,36 %) 3–5 раз в день с шестичасовыми интервалами через перитонеальный катетер в брюшной полости.

Критерии включения: наличие СД 1-го типа и ХБП.

Критерии исключения: возраст старше 70 лет, наличие психических заболеваний, беременность, наличие тиреоидной патологии по данным анамнеза до начала манифестации ХБП.

Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование с анализом анамнестических и антропометрических данных. Гормональные показатели ТТГ, свободный Т₃, свободный Т₄, общий Т₄, общий

T_3 и АТ к ТПО, антитела к рецептору ТТГ, тиреоглобулин определяли иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе Cobas 6000 производства Roche Diagnostics (Япония) лабораторными наборами Roche Diagnostics. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) определен методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе Bio-Rad D-10 производства Bio-Rad Laboratories, Inc. (США). Стадия ХБП выставлена в соответствии с рекомендациями National Kidney Foundation в зависимости от СКФ, рассчитанной по формуле Modification of Diet in Renal Disease 4 [15]. Биохимическое исследование сыворотки крови осуществлялось на автоматическом биохимическом анализаторе BS-200 производства Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd. (Китай). Для исследования сывороточного уровня NGAL иммуноферментным методом использовались диагностические наборы производства Cloud-Clone Corp. (США). Лабораторные исследования выполня-

лись на базе клинико-диагностических лабораторий УЗ «Городской эндокринологический диспансер» и ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения».

В оценке функционального статуса ЩЖ использовались расчетные показатели: индекс периферической конверсии (ИПК) и интегральный тиреоидный индекс (ИТИ). ИПК рассчитывался как отношение свободного T_4 к свободному T_3 , референсный интервал определялся исходя из норм для используемых диагностических наборов и составил 1,79–5,64. ИТИ рассчитывался по формуле: ИТИ = ($свT_3 + свT_4$)/ТТГ.

Референсный интервал для ИТИ составил 3,79–106,30 [16].

Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (протокол № 4 от 05.03.2019).

Таблица 1. Клиническая характеристика групп пациентов, включенных в исследование

Признак	Группа 1 (СД-1 без ХБП), n = 59	Группа 2 (СД-1 и ХБП), n = 77	Группа 3 (ПЗТ), n = 19	Статистическая значимость различий
Пол, м/ж, % (абс.)	28,8/71,2 (17/42)	46,8/53,2 (36/41)	42,1/57,9 (8/11)	$\chi^2_{1-2} = 4,52, p = 0,034$ $\chi^2_{1-3} = 0,64, p = 0,425$ $\chi^2_{2-3} = 0,01, p = 0,915$
Возраст, лет Me (Lq-Uq)	37,10 (28,58–49,96)	43,18 (33,09–52,31)	39,52 (33,22–47,40)	$p > 0,05$
ИМТ, кг/м ² Me (Lq-Uq)	25,34 (22,49–28,09)	24,68 (21,95–28,65)	21,97 (20,28–26,64)	$p > 0,05$
Курение, % (абс.)	18,6 (11)	18,2 (14)	26,3 (5)	$\chi^2_{1-2} = 0,00, p = 0,945$ $\chi^2_{1-3} = 0,15, p = 0,694$ $\chi^2_{2-3} = 0,23, p = 0,634$
АГ, % (абс.)	50,8 (30)	84,4 (65)	100,0 (19)	$\chi^2_{1-2} = 17,89, p < 0,001$ $\chi^2_{1-3} = 12,84, p < 0,001$ $\chi^2_{2-3} = 2,11, p = 0,146$
Наследственность по СД, % (абс.)	11,7 (7)	18,2 (14)	26,3 (5)	$\chi^2_{1-2} = 0,59, p = 0,441$ $\chi^2_{1-3} = 1,33, p = 0,249$ $\chi^2_{2-3} = 0,23, p = 0,634$
Возраст манифестации СД, лет Me (Lq-Uq)	15,23 (11,64–25,01)	12,97 (9,88–28,61)	13,78 (10,64–17,32)	$p > 0,05$
Длительность СД, лет Me (Lq-Uq)	18,57 (12,38–26,30)	23,89 (18,75–32,05)	26,53 (20,90–32,10)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,024^*$
Возраст выявления ХБП, лет Me (Lq-Uq)	–	34,01 (26,78–46,62)	30,29 (23,78–36,96)	$p > 0,05$
Длительность ХБП, лет Me (Lq-Uq)	–	6,28 (3,38–10,68)	9,10 (6,51–13,98)	$p > 0,05$
Длительность ПЗТ, мес. Me (Lq-Uq)	–	–	17,65 (8,25–50,27)	–
Уровень HbA_{1c} , % Me (Lq-Uq)	8,70 (7,10–9,60)	8,50 (7,55–10,02)	8,30 (7,50–8,70)	$p > 0,05$
СКФ, мл/мин/1,73 м ² Me (Lq-Uq)	78,90 (70,00–89,10)	48,50 (28,00–59,00)	5,90 (4,40–8,40)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$
NGAL, нг/мл Me (Lq-Uq)	0,92 (0,48–1,23)	1,48 (0,70–3,19)	6,37 (3,23–12,71)	$p_{1,2} = 0,033^*$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,006$

Примечание: * — за критическое значение принят уровень $p < 0,017$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Для определения связи между явлениями использовали коэффициенты корреляции Пирсона (r), Спирмена (ρ). Влияние фактора на величину показателя определяли методом однофакторного дисперсионного анализа Краскела — Уоллиса. Результаты исследования считали достоверными, различия между показателями — значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$) [17].

Результаты

Группы исследования были сопоставимы по половозрастной структуре, наличию вредных привычек (курение), отягощенному наследственному анамнезу у родственников первой степени родства по СД, ИМТ, возрасту манифестации СД 1-го типа и возрасту выявления нарушения почечной функции, уровню компенсации СД. Не выявлено различий по стажу ХБП между группами 2 и 3, что имеет значение при оценке анализируемых параметров функционального статуса ЩЖ в дальнейшем.

Различия исследуемых групп по длительности СД 1-го типа и наличию артериальной гипертензии (АГ)

Таблица 2. Характеристика метаболических параметров у исследуемых пациентов

Признак Me (Lq-Uq)	Группа 1 (СД-1 без ХБП), n = 59	Группа 2 (СД-1 и ХБП), n = 77	Группа 3 (ПЗТ), n = 19	Статистическая значимость различий
Са, ммоль/л	2,28 (2,22–2,35)	2,28 (2,20–2,40)	2,27 (2,08–2,33)	$p > 0,05$
P, ммоль/л	1,19 (1,05–1,35)	1,25 (1,04–1,45)	1,67 (1,39–2,03)	$P_{1,2} = 0,326$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
Mg, ммоль/л	0,83 (0,80–0,87)	0,80 (0,74–0,85)	0,93 (0,85–1,15)	$P_{1,2} = 0,037^*$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$
K ⁺ , ммоль/л	4,60 (4,20–4,90)	5,00 (4,65–5,30)	5,95 (5,48–6,64)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,001$
Мочевая кислота, мкмоль/л	200,50 (175,50–245,50)	298,50 (235,00–366,00)	327,00 (297,00–379,00)	$P_{1,2} < 0,001$ $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,237$
ЛПНП, ммоль/л	2,85 (2,33–3,31)	3,45 (2,78–4,31)	2,80 (2,35–3,69)	$P_{1,2} = 0,003$ $P_{1,3} = 0,923$ $P_{2,3} = 0,033^*$
Общ. белок, г/л	69,00 (66,00–72,00)	69,00 (66,00–72,00)	66,60 (63,00–70,80)	$p > 0,05$
Альбумин, г/л	37,00 (35,00–39,00)	37,30 (34,00–40,40)	37,90 (35,20–43,00)	$p > 0,05$

Примечание: * — за критическое значение принят уровень $p < 0,017$.

Таблица 3. Показатели тиреоидного статуса пациентов в исследуемых группах

Признак Me (Lq-Uq)	Группа 1 (СД-1 без ХБП), n = 59	Группа 2 (СД-1 и ХБП), n = 77	Группа 3 (ПЗТ), n = 19	Статистическая значимость различий
ТТГ, мМЕ/л	2,00 (1,06–3,54)	2,69 (1,84–4,05)	2,04 (1,27–3,88)	$p_{1,2} = 0,009$ $p_{1,3} = 0,422$ $p_{2,3} = 0,268$
Свободный T ₄ , пмоль/л	14,12 (12,70–16,25)	14,52 (13,27–16,21)	12,25 (11,38–13,48)	$p_{1,2} = 0,143$ $p_{1,3} = 0,035^*$ $p_{2,3} = 0,003$
Свободный T ₃ , пмоль/л	4,43 (4,02–4,89)	4,27 (3,98–4,78)	1,43 (1,31–1,57)	$p_{1,2} = 0,712$ $p_{1,3} = 0,002$ $p_{2,3} = 0,012$
АТ к рТТГ, МЕ/л	0,70 (0,44–1,67)	0,40 (0,30–0,88)	0,30 (0,30–0,52)	$p_{1,2} = 0,492$ $p_{1,3} = 0,009$ $p_{2,3} = 0,035^*$
ИПК	2,05 (0,30–2,96)	3,36 (2,65–3,73)	3,21 (2,99–3,32)	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} = 0,528$
ИТИ	9,57 (5,72–17,30)	7,28 (4,95–10,62)	7,15 (1,09–10,26)	$p_{1,2} = 0,025^*$ $p_{1,3} = 0,033^*$ $p_{2,3} = 0,376$

Примечание: * — за критическое значение принят уровень $p < 0,017$.

обусловлены патогенетическими особенностями прогрессирования ХБП. Уровень липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов-2 (NGAL), был достоверно выше в группах с наличием ХБП, с достижением наибольших значений у пациентов, получающих ПЗТ.

Характеристика метаболических параметров, изменения которых наблюдаются у пациентов как при наличии и прогрессировании ХБП, так и при СД 1-го типа, а также в наибольшей мере могут затрагивать показатели тиреоидного статуса, представлена в табл. 2.

В исследуемых группах отмечены различия по уровням сывороточных калия и фосфора, что обусловлено естественным течением ХБП.

Нами выявлены различия у пациентов групп 2 и 3 по гематологическим показателям, в частности количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, трансферрина и ферритина. Они отражают наибольшую чувствительность данных показателей к снижению почечной функции.

Несмотря на отсутствие различий по уровню ЛПНП между группами, значения данного показателя у исследуемых пациентов с СД 1-го типа и коморбидной ХБП, относящихся к группам высокого и крайне высокого риска по развитию сердечно-сосудистых событий, не соответствовали целевому [21].

Показатели тиреоидного статуса пациентов в исследуемых группах представлены в табл. 3.

Не было обнаружено достоверных различий в исследуемых группах, в частности у пациентов, получающих ПЗТ, по уровням общих T_4 и T_3 , ТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО.

Различия по уровням ТТГ были получены только между пациентами из первой и второй группы, однако в целом по выборке и у пациентов, получающих ПЗТ, его уровни сохранялись в пределах референсного интервала.

В группах пациентов с СД 1-го типа и ХБП отмечались достоверно более низкие показатели $свT_4$ и $свT_3$ с тенденцией к максимальному снижению при получении ПЗТ. При этом уровни $свT_4$ находились в диапазоне низконормальных значений, а уровни $свT_3$ опускались значительно ниже референсных значений для используемых диагностических наборов, несмотря на отсутствие белкового дефицита в исследуемых

группах (табл. 2). Выявленные изменения предопределяют необходимость оценки уровней сывороточных свободных фракций периферических гормонов ЩЖ с целью диагностики нарушений тиреоидной функции у пациентов с диабетическим генезом ХБП и получающих ПЗТ.

ИТИ представляет собой отражение ответа тиреоидных гормонов на периферии по отношению к гипофизарному регулятору. В настоящем исследовании группы достоверно различались по уровню ИТИ ($p = 0,027$), однако при межгрупповом сравнении эти различия нивелировались. Данную ситуацию можно объяснить компенсаторно нормальными уровнями ТТГ, а также низконормальными значениями $свT_4$. При этом максимальное снижение данного показателя у пациентов на ПЗТ также косвенно может свидетельствовать о наличии гипотиреоза.

При прогрессировании ХБП выявленные различия между группами пациентов 1 и 2, а также 1 и 3 в уровнях ИПК, отражающего процессы дейодирования и конверсии T_4 в T_3 , свидетельствуют об адаптивной реакции организма в условиях энергетического дефицита. При этом снижение ИПК в группе пациентов, получающих ПЗТ, по сравнению с пациентами из группы 1, может характеризовать наличие относительного йодного дефицита из-за процессов мальнутриции при уремии.

Достоверное снижение уровней АТ к рецепторам ТТГ подтверждает отсутствие влияния аутоиммунного компонента на генез тиреоидных нарушений у пациентов с ХБП и ПЗТ.

С целью оценки влияния методов почечно-заемственной терапии на показатели тиреоидного статуса было проведено гормональное обследование функции ЩЖ до и после процедуры гемодиализа у 9 пациентов с СД 1-го типа (3 мужчин и 6 женщин). Средний возраст пациентов составил $41,21 \pm 11,09$ года, длительность СД — $28,17 \pm 9,64$ года, а медиана длительности ХБП — $12,98 (4,41-14,98)$ года. Сроки нахождения в листе ожидания донорской почки и получения ПЗТ на момент включения в исследование составили $16,8 (8,25-59,34)$ мес. Отмечалась декомпенсация СД по уровням HbA_{1c} $8,28 \pm 1,57$ %. Характеристика исследуемых параметров представлена в табл. 4.

Таблица 4. Характеристика тиреоидного статуса у пациентов с СД 1-го типа до и после процедуры гемодиализа

Признак Me (Lq-Uq)	Группа 1 до процедуры ГД	Группа 2 после процедуры ГД	Δ значений	Статистическая значимость различий
ТТГ, мМЕ/л	1,82 (1,32–3,25)	1,97 (1,31–2,98)	0,04 (–0,08; 0,11)	$p > 0,05$
Свободный T_4 , пмоль/л	12,25 (11,38–13,0)	15,66 (13,59–16,22)	3,01 (2,41; 3,56)	$p < 0,001$
Свободный T_3 , пмоль/л	3,75 (3,54–3,83)	4,00 (3,82–4,60)	0,25 (0,1; 0,49)	$p < 0,001$
АТ к ТТГ, МЕ/л	0,30 (0,30–0,65)	0,30 (0,30–0,30)	0,57 (0,00; 8,96)	$p = 0,004$
АТПО, МЕ/л	54,51 (12,05–74,74)	19,10 (8,61–55,62)	0,00 (–0,18; 0,00)	$p < 0,001$
ТГ, нг/мл	10,37 (6,87–30,84)	9,71 (5,66–32,68)	–0,41 (–1,47; 1,08)	$p < 0,001$
АТ к ТГ, МЕ/л	159,02 (25,11–336,35)	156,80 (51,59–352,90)	3,82 (–15,05; 25,63)	$p < 0,001$

Медианы значений уровней общих T_4 и T_3 в междиализный период составили 64,57 (50,83–66,98) и 1,45 (1,20–1,57) нмоль/л соответственно, что находится в диапазоне низконормальных значений для используемых тест-систем, однако в анализе клиренса данные показатели не оценивались.

Группы пациентов до и после процедуры ГД не различались по уровням ТТГ, что имеет принципиальное значение, так как для скрининга тиреоидных нарушений в обычных ситуациях используется только данный показатель. В условиях, возникающих при прогрессировании ХБП до терминальной стадии, ТТГ не может исключать наличие изменений функции ЩЖ, что требует облигатного определения свободных фракций пептидных гормонов ЩЖ.

Уровни свободного T_4 до проведения процедуры ГД находились в диапазоне низконормальных значений для используемых диагностических наборов (12,0–22,0 пмоль/л) и достоверно увеличивались в сторону нормализации после ГД. У исследуемых пациентов уровни свободного T_3 до ГД находились ниже нижней границы референсного интервала (3,9–6,7 пмоль/л) и достоверно повышались после процедуры ГД, однако значения показателя соответствовали диапазону низконормальных значений. В группе пациентов до проведения ГД 78 % имели низкий $свT_3$ и 33 % низкий $свT_4$ с изменением после ГД доли пациентов с низкими значениями $свT_3$ до 33 % и $свT_4$ до 11 % (рис. 1, 2). Полученные данные указывают на целесообразность мониторинга функциональных нарушений непосредственно после проведения процедуры ГД с целью исключения влияния метаболических нарушений, наблюдаемых при терминальной ХБП, и уремии на показатели тиреоидного статуса для достоверной оценки результатов гормональных тестов.

До проведения ГД по значениям медианы уровней АТПО до ГД пациенты относились к лицам с положительным уровнем антитиреоидных антител, однако после процедуры ГД эти изменения нивелировались.

Сравнительный анализ групп пациентов до и после ГД показал различия по уровням АТ к рецепторам ТТГ

в сторону их уменьшения, что может обуславливать снижение свободных фракций тиреоидных гормонов в целом по выборке.

Несмотря на то что уровни такого аутоиммунного маркера ЩЖ, как АТ к ТГ, достоверно снижались после процедуры ГД, медиана значений данного показателя оставалась в диагностическом интервале, подтверждающем наличие аутоиммунной патологии (норма < 115,0 МЕ/л). Учитывая отсутствие диагностической ценности АТ к ТГ в проведении дифференциальной диагностики аутоиммунных заболеваний ЩЖ и возможное носительство антител здоровыми лицами, тем не менее в группе пациентов на ПЗТ положительные титры данного параметра могут вносить вклад в нарушение реализации биологического действия ТГ и тем самым обуславливать низкие значения свободных T_4 и T_3 [28].

При проведении корреляционного анализа в выборке пациентов, получающих ПЗТ, статистически значимых корреляций между показателями тиреоидного статуса и уровнем компенсации СД 1-го типа выявлено не было.

Возраст манифестации СД 1-го типа коррелировал с уровнями общего T_3 ($\rho = 0,536$), $свT_3$ ($\rho = 0,493$), АТ ТПО ($\rho = -0,565$). Длительность СД 1-го типа имела ассоциацию с уровнем ТГ ($\rho = 0,627$).

Не выявлено взаимосвязи длительности ХБП и сроков проведения ПЗТ с показателями тиреоидного профиля у пациентов с СД 1-го типа. Возраст появления нарушений почечной функции коррелировал с АТ к рТТГ ($\rho = -0,546$). Возраст пациентов на ПЗТ коррелировал с АТ к рТТГ ($\rho = -0,531$).

Были получены корреляции метаболических параметров у пациентов с СД 1-го типа на ПЗТ с показателями тиреоидной функции. Несмотря на отсутствие различий по белковому обмену между группами (табл. 2), уровень общего белка коррелировал со $свT_3$ ($\rho = 0,473$), а уровень альбумина сыворотки — с АТ ТПО ($\rho = -0,551$).

Отмечена взаимосвязь уровней магния и общего T_4 ($\rho = 0,679$), $свT_4$ ($\rho = 0,538$), АТ к рТТГ ($\rho = -0,551$), а также уровней калия с общим T_4 ($\rho = 0,714$).

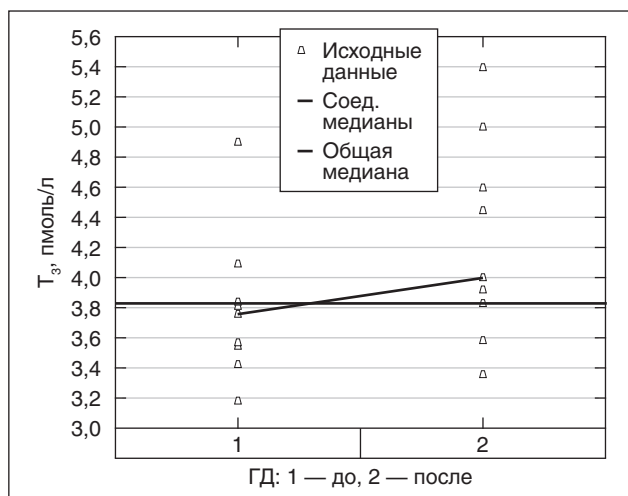


Рисунок 1. Динамика значений $свT_3$ до и после процедуры ГД

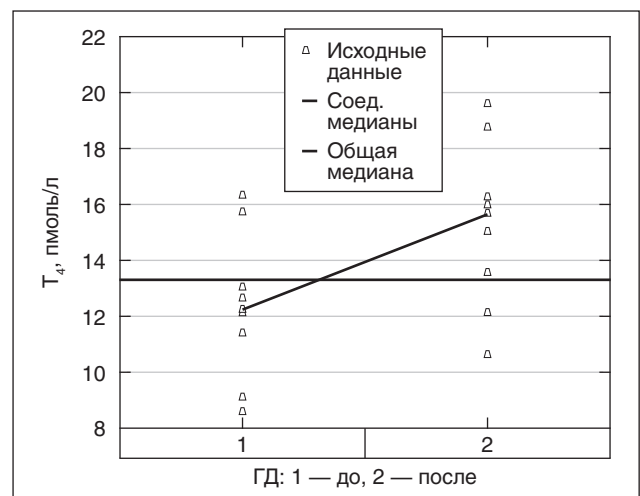


Рисунок 2. Динамика значений $свT_4$ до и после процедуры ГД

Уровень NGAL коррелировал с расчетным ИТИ ($\rho = -0,837$). Значение ЛПНП было связано с АТ ТПО ($\rho = -0,617$).

Обсуждение

В проведенном исследовании установлено отсутствие различий между группами пациентов, получающих ПЗТ, и пациентами с СД 1-го типа с коморбидной ХБП и без нее по уровням общих T_4 и T_3 , ТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО. Уровни ТТГ не различались в исследуемых группах, а также до и после процедуры ГД и сохранялись в пределах референсного интервала, что свидетельствует о снижении диагностической значимости ТТГ в оценке тиреоидных нарушений.

Выявленные различия у пациентов групп 2 и 3 по гематологическим показателям, в частности количеству эритроцитов, уровню гемоглобина, трансферрина и ферритина, отражают наибольшую чувствительность данных показателей к снижению почечной функции.

Несмотря на отсутствие различий по уровню ЛПНП между группами, значения данного показателя у исследуемых пациентов с СД 1-го типа и коморбидной ХБП, относящихся к группам высокого и крайне высокого риска по развитию сердечно-сосудистых событий, не соответствовали целевому [21].

Наличие достоверных различий по уровням магния в сторону его увеличения при снижении рСКФ сопоставимо с имеющимися литературными данными. Магний является кофактором для множества ферментативных реакций, в том числе обеспечивающих трансмембранный транспорт кальция и фосфора [22]. У пациентов с СД 1-го типа отмечена тенденция к гипомагниемии и на этом фоне к ухудшению гликемического контроля из-за влияния на инсулинорезистентность, однако в настоящем исследовании на уровень магния основное влияние имели эффекты ХБП [23]. В условиях снижения почечной функции регуляторные механизмы могут быть недостаточными для обеспечения баланса кишечной абсорбции магния с целью поддержания его уровня в пределах референсного интервала. Низкое содержание магния может быть связано с кальцификацией сосудов и повышенным риском сердечно-сосудистой смертности. Вместе с тем тяжелая гипермагниемия может вызывать нарушения сердечной проводимости. Предполагается, что умеренное повышение уровня магния при ПЗТ может оказывать позитивное воздействие на минерально-костный обмен и сердечно-сосудистые риски, однако точные механизмы в настоящее время не ясны [24].

В общей популяции сывороточный ТТГ обычно используется для скрининга, диагностики и мониторинга лечения при первичном гипотиреозе. С учетом его обратной логарифмической связи с уровнями T_4 и T_3 ТТГ считается наиболее чувствительным и специфическим биохимическим показателем функции ЩЖ [25, 29]. При ХБП в условиях снижения почечной функции может наблюдаться изменение биологической активности ТТГ, тем не менее это практически не сказывается на его сывороточных значениях до терминальной

стадии [26, 27]. Отсутствие изменений со стороны ТТГ в настоящем исследовании также свидетельствует в пользу снижения его ценности как достоверного диагностического маркера нарушений функции ЩЖ у пациентов с СД 1-го типа при ХБП и ПЗТ.

Лимитирующим фактором настоящего исследования является малый объем выборок, что обусловлено относительной доступностью и высоким уровнем оказания высокотехнологичной медицинской помощи, в частности трансплантации почки, короткими сроками нахождения в листе ожидания донорской почки.

Выводы

1. Установлено отсутствие различий между группами пациентов, получающих ПЗТ, и пациентами с СД 1-го типа с коморбидной ХБП и без нее по уровням общих T_4 и T_3 , ТГ, АТ к ТГ, АТ к ТПО. Уровни ТТГ не различались в исследуемых группах, а также до и после процедуры ГД и сохранялись в пределах референсного интервала, что свидетельствует о снижении диагностической значимости ТТГ в оценке тиреоидных нарушений.

2. Отмечены достоверно более низкие показатели $свT_4$ и $свT_3$ с максимальным снижением при получении ПЗТ. При этом уровни $свT_4$ находились в диапазоне низконормальных значений, а уровни $свT_3$ опускались значительно ниже референсных значений для используемых диагностических наборов. Уровни $свT_4$ и $свT_3$ достоверно повышались в сторону нормализации после процедуры ГД. Выявленные изменения определяют необходимость оценки уровней сывороточных свободных фракций периферических гормонов ЩЖ, а также проведение гормонального исследования непосредственно после процедуры ГД, а не в междиагностический период с целью диагностики нарушений тиреоидной функции у пациентов с диабетическим генезом ХБП и получающих ПЗТ.

3. У пациентов на ПЗТ отмечено снижение ИПК по сравнению с пациентами с СД 1-го типа и нормальной функцией почек. Не выявлено различий по уровню ИТИ.

4. Достоверное снижение уровней АТ к рецепторам ТТГ в группе пациентов на ПЗТ в целом, а также после проведения процедуры ГД подтверждает отсутствие влияния аутоиммунного компонента на генез тиреоидных нарушений у пациентов с ХБП и ПЗТ.

5. Определено отсутствие связи между показателями тиреоидного статуса и уровнем компенсации СД 1-го типа у пациентов на ПЗТ, а также между длительностью ХБП и сроками проведения ПЗТ и показателями тиреоидного профиля у пациентов с СД 1-го типа.

Информация о вкладе авторов. *Е.Г. Сазонова* — концепция и дизайн исследования. Сбор и обработка материалов. Анализ полученных данных, написание текста; *Т.В. Мохорт* — концепция и дизайн исследования. Анализ полученных данных, написание текста; *Н.В. Карлович* — сбор и обработка материалов. Анализ полученных данных; *В.С. Снапков* — сбор и обработ-

ка материалов. Выполнение лабораторных исследований; О.Э. Валовик — сбор и обработка материалов; О.В. Ильинчик — сбор и обработка материалов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Kaptein E.M. Thyroid hormone metabolism and thyroid diseases in chronic renal failure. *Endocrine reviews*. 1996. 17. 454–63.
2. Iglesias P., Díez J.J. Thyroid dysfunction and kidney disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. 160. 503–15. PubMed: 19095779.
3. Lo J.C., Chertow G.M., Go A.S., Hsu C.Y. Increased prevalence of subclinical and clinical hypothyroidism in persons with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005. 67. 1047–1052. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00169.x
4. Chonchol M., Lippi G., Salvagno G. et al. Prevalence of Subclinical Hypothyroidism in Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. 3. 1296–1300. doi: 10.2215/CJN.00800208
5. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., Hannon W.H., Gunter E.W., Spencer C.A., Braverman L.E. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(2). 489–499. PubMed: 11836274
6. Brungger M., Hulter H.N., Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *The American journal of physiology*. 1997. 272. 6484–653. DOI: 10.1152/ajprenal.1997.272.5.F648
7. Wiederkehr M.R., Kalogiros J., Krapf R. Correction of metabolic acidosis improves thyroid and growth hormone axes in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association — European Renal Association*. 2004. 19. 11904–1197. DOI: 10.1093/ndt/gfh096
8. Rhee C.M., Brent G.A., Kovesdy C.P., Soldin O.P., Nguyen D., Budoff M.J., Brunelli S.M., Kalantar-Zadeh K. Thyroid functional disease: an under-recognized cardiovascular risk factor in kidney disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015. 30(5). 724–737. PMID: PMC4425477
9. Gencer B., Collet T.H., Virgini V. et al. Thyroid Studies Collaboration. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: an individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. *Circulation*. 2012. 126(9). 1040–1049. PMID: PMC3884576
10. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J., Drexhage H.A., Hofman A., Witteman J.C. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Ann. Intern. Med.* 2000. 132(4). 270–278. PubMed: 10681281
11. US Renal Data System. *USRDS 2014 Annual Data Report: Volume 2 — End-Stage Renal Disease (ESRD) in the United States*. Bethesda, MD; US Renal Data System, 2014.
12. You A.S., Sim J.J., Kovesdy C.P. Association of thyroid status prior to transition to end-stage renal disease with early dialysis mortality. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018. doi: 10.1093/ndt/gfy289
13. Shin D.H., Lee M.J., Kim S.J. et al. Preservation of renal function by thyroid hormone replacement therapy in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012. 97. 27324–2740. DOI: 10.1210/jc.2012-1663
14. Liu P., Liu R., Chen X. et al. Can levothyroxine treatment reduce urinary albumin excretion rate in patients with early type 2 diabetic nephropathy and subclinical hypothyroidism? A randomized double-blind and placebo-controlled study. *Current medical research and opinion*. 2015. 31. 22334–2240. doi: 10.1185/03007995.2015.1094044
15. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am. J. of Kidney Diseases*. 2000. 39(2). 1–266.
16. Kandor V.I. Synthesis, secretion and metabolism of thyroid hormones: *Clinical endocrinology*. SPb.: Piter, 2002. 122–127. (in Russian)
17. Rebrova O. *Statistical analysis of medical data. Application software package Statistica*. M.: Media Sphere, 2002. 312 p. (in Russian)
18. Zha Y., Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients*. 2017. 9(3). pii: E208. doi: 10.3390/nu9030208
19. Gaweda A.E. Markers of iron status in chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2017. 21(1). 21–27. doi: 10.1111/hdi.12556
20. Hamano N., Komaba H., Fukagawa M. Magnesium as a new player in CKD: too little is as bad as too much? *Kidney Int.* 2017. 92(5). 1034–1036. doi: 10.1016/j.kint.2017.05.032
21. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., Koskinas K.C., Casula M., Badimon M. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, ehz455, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
22. Coburn J.W., Popovtzer M.M., Massry S.G., Kleeman C.R. The physicochemical state and renal handling of divalent ions in chronic renal failure. *Arch. Intern. Med.* 1969. 124. 302–311. PMID: 5806042
23. Lin C.C., Huang Y.L. Chromium, zinc and magnesium status in type 1 diabetes. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015. 18(6). 588–92. doi: 10.1097/MCO.0000000000000225
24. Van de Wal-Visscher E.R., Kooman J.P., van der Sande F.M. Magnesium in Chronic Kidney Disease: Should We Care? *Blood Purif.* 2018. 45(1–3). 173–178. doi: 10.1159/000485212: 10.1159/000485212
25. Ladenson P.W. Diagnosis of Hypothyroidism. In: Braverman L.E.; Cooper D.S., ed. *Werner and Ingbar's the Thyroid*. 10th Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013. 6064–611.
26. Carrero J.J., Stenvinkel P., Lindholm B. Endocrine Aspects of Chronic Kidney Disease. In: Taal M.W., Chertow G.M., Marsden P.A., Skorecki K., Brenner B.M., ed. *Taal: Brenner and Rector's The Kidney*. 9th. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012. 21224–2137.
27. Wiersinga W.M., van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome. In: Braverman L.E., Cooper D.S., ed. *Werner and Ingbar's The Thyroid*. 10th. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013. 2034–216.
28. Esfandiari N.H., Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2017. 46(3). 631–648. doi: 10.1016/j.ecl.2017.04.002
29. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of endocrine pathology*. 2019. 2. 46–51. Doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07

Получено/Received 29.10.2019

Рецензировано/Revised 05.12.2019

Принято в печать/Accepted 23.12.2019 ■

Information about authors

Elena Sazonova, post-graduate student of the Department of Endocrinology, Belarusian State Medical University, endocrinologist at the Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

Tatsiana Mokhort, MD, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5040-3460>

Natalia Karlovich, PhD, Assistant Professor, Department of endocrinology, Belarusian State Medical University, Chief Physician of State Institution "Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy", Minsk, Republic of Belarus

Snapkov Vitaliy, MD, Head of the clinical diagnostic laboratory of the State Institution "Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy", Minsk, Republic of Belarus

Valovik Olga, MD, nephrologist, State Institution "Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy", Minsk, Republic of Belarus

Ilyinchik Oksana, MD, Head of the Department of Nephrology, First City Clinical Hospital, Minsk, Republic of Belarus

Сазонова О.Г.^{1,2}, Мохорт Т.В.¹, Карлович Н.В.^{1,2}, Снапков В.С.², Валовик О.Е.², Ільїнчик О.В.³

¹ НЗ «Білоруський державний медичний університет», м. Мінськ, Республіка Білорусь

² ДУ «Республіканський центр медичної реабілітації та бальнеолікування», м. Мінськ, Республіка Білорусь

³ УЗ «1-ша Міська клінічна лікарня», м. Мінськ, Республіка Білорусь

Стан тиреоїдної функції у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу і хронічною хворобою нирок, які отримують замісну ниркову терапію

Резюме. Актуальність. Порушення функції щитоподібної залози (ЩЗ) є поширеною ендокринною патологією серед пацієнтів із хронічною хворобою нирок (ХХН), у тому числі на тлі замісної ниркової терапії (ЗНТ). Результати the Third National Health and Nutrition Examination Survey продемонстрували, що частка пацієнтів із гіпотиреозом зростає до 23 % при прогресуючому порушенні функції нирок. **Мета дослідження:** вивчити вплив ЗНТ на тиреоїдну функцію пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу та ХХН. **Матеріали та методи.** З метою оцінки тиреоїдного статусу в пацієнтів із термінальною ХХН в одномоментне дослідження були включені 155 пацієнтів з ЦД 1-го типу. В оцінці функціонального статусу ЩЗ використовувалися розрахункові показники: індекс периферичної конверсії та інтегральний тиреоїдний індекс (ІТІ). ІПК розраховувався як співвідношення вільного T_4 та вільного T_3 . **Результати.** Не було виявлено вірогідних відмінностей між групами пацієнтів, які отримують ЗНТ, і хворими на ЦД 1-го типу з коморбідною ХХН і без неї за рів-

нями загальних T_4 і T_3 , тиреоглобуліну, антитіл до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази. Відзначено вірогідно більш низькі показники вільного T_4 і вільного T_3 з максимальним зниженням при отриманні ЗНТ. Вірогідне зниження рівнів антитіл до рецепторів ТТГ у групі пацієнтів на ЗНТ в цілому, а також після проведення процедури гемодіалізу підтверджує відсутність впливу автоімунного компонента на генез тиреоїдних порушень у пацієнтів із ХХН і ЗНТ. Визначено відсутність зв'язку між показниками тиреоїдного статусу і рівнем компенсації ЦД 1-го типу в пацієнтів на ЗНТ, а також між тривалістю ХХН і термінами проведення ЗНТ і показниками тиреоїдного профілю у пацієнтів з ЦД 1-го типу. **Висновки.** Виявлені зміни зумовлюють необхідність оцінки рівнів сироваткових вільних фракцій периферичних гормонів ЩЗ, а також проведення гормонального дослідження безпосередньо після процедури гемодіалізу.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; щитоподібна залоза; замісна ниркова терапія; хронічна хвороба нирок

A.G. Sazonova^{1,2}, T.V. Mokhort¹, N.V. Karlovich^{1,2}, V.S. Snapkov², O.E. Valovik², O.V. Ilinchik³

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

² Republican Center for Medical Rehabilitation and Balneotherapy, Minsk, Republic of Belarus

³ City Clinical Hospital 1, Minsk, Republic of Belarus

Thyroid function in patients with type 1 diabetes mellitus and chronic kidney disease receiving renal replacement therapy

Abstract. Background. Impaired thyroid function is a common endocrine pathology among patients with chronic kidney disease (CKD), including those receiving renal replacement therapy. The results of the Third National Health and Nutrition Examination Survey demonstrated that the proportion of patients with hypothyroidism rises to 23 % in progressive impaired renal function. The purpose was to study the effect of renal replacement therapy on the thyroid function in patients with type 1 diabetes mellitus and CKD. **Materials and methods.** We assessed thyroid function in 155 diabetic patients with end-stage CKD in a cross-sectional study. When assessing the functional status of the thyroid gland, the calculated indicators were used: the peripheral conversion index and the integral thyroid index. Peripheral conversion index was calculated as the ratio of free T_4 to free T_3 . **Results.** No significant differences were found between the groups of patients receiving renal replacement therapy and patients with type 1 diabetes mellitus with and

without comorbid CKD in terms of total T_4 and T_3 , thyroglobulin, thyroglobulin antibodies and thyroid peroxidase antibodies. Significantly lower rates of free T_4 and free T_3 were noted with a maximum decrease when receiving renal replacement therapy. A significant decrease in the levels of thyroid-stimulating hormone receptor antibodies confirms the absence of influence of autoimmunity on the origin of thyroid disorders in patients with CKD receiving renal replacement therapy. No relationship was found between the thyroid hormones and HbA1c in type 1 diabetes mellitus patients receiving renal replacement therapy, as well as between the duration of CKD and renal replacement therapy and thyroid profile. **Conclusions.** These changes predetermine the need to assess serum levels of free fractions of peripheral thyroid hormones, as well as hormonal studies immediately after the hemodialysis procedure.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; thyroid gland; renal replacement therapy; chronic kidney disease

УДК 616.36-008.5:616-089.48

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199123

Саволук С.І.

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Критичні моменти післяопераційного періоду, постдекомпресійна дисфункція печінки в хірургії непухлинної обтураційної жовтяниці

Резюме. Актуальність. Сучасні теорії патогенезу постдекомпресійних дисфункцій печінки (ПДДП) намагаються акцентувати увагу на окремій патофізіологічній стороні складного процесу й механізму ініціації. Проте лише комплексний підхід дозволяє об'єктивно визначити механізми розвитку дисфункцій печінки в післяопераційному періоді. **Мета дослідження:** визначення особливостей і закономірностей впливу традиційних і малоінвазивних методів біліарної декомпресії на функціональний стан печінки щодо ПДДП у хворих на обтураційні жовтяниці непухлинної етіології (ОЖНПЕ). **Матеріали та методи.** Проаналізовані результати хірургічного лікування 510 хворих з непухлинною обтураційною жовтяницею. **Результати.** Ранжування хворих за способом і методами біліарної декомпресії дало можливість визначити вплив обраних методів хірургічного лікування на ступінь печінкової дисфункції в післяопераційному періоді шляхом реєстрації динаміки її прогностичних предикторів, що дозволило оцінити ступінь післяопераційної безпеки щодо прогресування проявів постдекомпресійної дисфункції печінки традиційних і малоінвазивних методів зовнішньої і внутрішньої біліарної декомпресії. **Висновки.** Опрацювання підходів до диференційованого вибору хірургічної тактики й методів її реалізації щодо ступеня післяопераційної безпеки методів хірургічної інтервенції і постдекомпресійного обтяження наявної печінкової дисфункції призвело до перерозподілу структури виконаних оперативних втручань у хворих на ОЖНПЕ на користь малоінвазивної корекції, створення обґрунтованих протоколів періопераційного супроводу сприяло зменшенню післяопераційних ускладнень на 10,26 % (з 16,87 до 6,61 %), ПДДП — на 9,19 % (з 10,84 до 1,65 %) і летального кінця — на 6,4 % (з 7,23 до 0,83 %). **Ключові слова:** обтураційна жовтяниця непухлинної етіології; методи хірургічної біліарної декомпресії; ступінь післяопераційної безпеки; постдекомпресійна дисфункція печінки; критичний момент постдекомпресійного періоду

Вступ

Серед чинників, що ускладнюють вибір методів і технологій хірургічного лікування хворих на обтураційні жовтяниці непухлинної етіології (ОЖНПЕ), і причин незадовільних результатів і високої частоти післяопераційних ускладнень головне місце посідають постдекомпресійні дисфункції печінки (ПДДП) різного ступеня декомпенсації, що віддзеркалюють ті морфофункціональні зміни в печінці, які виникають унаслідок біліарної декомпресії і вивчені недостатньо [1].

На сьогодні існує декілька теорій, що застосовуються для пояснення патогенезу ПДДП при використанні методів зовнішньої та внутрішньої біліарної декомпресії:

1) теорія гідравлічного ушкодження паренхіми печінки при різких коливаннях тиску жовчі, що викликають механічну деструкцію структури печінкових балок і некроз частини гепатоцитів [2]; 2) теорія злипання дрібних жовчних проток унаслідок декомпресії, що призводить до утворення недренованих залишкових порожнин, які підтримують холангіт у післяопераційному періоді [3]; 3) теорія ішемічно-реперфузійного оксидантного пошкодження паренхіми печінки [4].

Для використання методів внутрішньої біліарної декомпресії опрацьовані такі положення: 1) теорія переважання печінки внаслідок кишково-печінкової рециркуляції білірубінмоноглюкуроніду, що є основ-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Саволук Сергій Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри хірургії та судинної хірургії, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: savoluk@meta.ua

For correspondence: S.I. Savoluk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of surgery and vascular surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: savoluk@meta.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

ним компонентом токсичної дренажної жовчі при холестази [6]; 2) теорія ендогенної інтоксикації внаслідок системного впливу токсичних продуктів через посилення мікроциркуляції в печінці, всмоктування токсичних компонентів жовчі в кишечнику й активацію системної запальної відповіді [7].

Подані теорії патогенезу ПДДП намагаються акцентувати увагу на окремій патофізіологічній стороні складного процесу й механізму ініціації. Проте лише комплексний підхід дозволяє об'єктивно визначити механізми розвитку дисфункцій печінки в післяопераційному періоді.

Недозований характер при нераціональній біліарній декомпресії призводить до неадекватного біліарного дренажу, що є основою розвитку прогресування післяопераційного холангіту й гемодинамічних та ішемічно-реперфузійних порушень у печінці, які обумовлюють тяжкість проявів гострої печінкової недостатності, клінічна маніфестація якої визначається рівнем загального білірубину в 100 мкмоль/л. Усе це є основою системних метаболічних порушень на ендогенній інтоксикації, які є наслідком ПДДП і надалі стають самостійним етіологічним фактором обтяження. До цього слід додати вплив наркозу, операційної травми й значення вихідного ступеня компрометації печінки (гепатит, цироз печінки, цукровий діабет).

Повертаючись до концепцій патогенезу ПДДП, слід відзначити їх цінність у визначенні стратегічних пріоритетів у періопераційній курації хворих з ОЖНПЕ: 1) необхідність використання інтракорпоральних та екстракорпоральних методів еферентної детоксикації, особливо у хворих після виконання внутрішньої біліарної декомпресії; 2) доцільність застосування методів ендотеліо- та мембранопротекції, технологій антиоксидантного захисту, активної метаболічної превентивної терапії; 3) пріоритет післяопераційного регіонарного лікувального впливу (холангіосанация, холезоноперфузія, холесорбція, інтраорганний і проєкційний електрофорез, спрямований медикаментозний транспорт); 4) концепція раціональної і дозованої біліарної декомпресії.

Мета роботи: визначення особливостей і закономірностей впливу традиційних і малоінвазивних методів біліарної декомпресії на функціональний стан печінки з позиції ПДДП у хворих на ОЖНПЕ.

Матеріали та методи

Спостереження ґрунтуються на результатах оперативної корекції 510 хворих із верифікованою ОЖНПЕ. Середній вік пацієнтів становив $61,70 \pm 0,61$ року: у жінок (61,6 %, 314 осіб) — $62,40 \pm 0,79$ року; у чоловіків (38,4 %, 196 осіб) — $60,60 \pm 0,96$ року. Гендерно-віковий розподіл виявив, що хворі працездатного віку (до 60 років) становили 38,2 % (195), натомість після 60 років — 61,8 % (315): 60–69 років — 148 (29 %), понад 70 років — 167 (32,8 %). У 84 % (428) була наявна супутня патологія, причому по 1 захворюванню — у 37,3 % (190), по 2 — 21,6 % (110), по 3 — 16,7 % (85), по 4 — 8,4 % (43), без соматичної патології — 16 % (82).

Контрольна група сформована з 260 хворих, середній вік — $60,60 \pm 0,85$ року: жінок — 63,5 % (165), серед-

ній вік — $61,80 \pm 1,11$ року; чоловіків — 36,5 % (95 осіб), середній вік — $58,70 \pm 1,27$ року; основна група — 250 осіб, середній вік — $62,80 \pm 0,88$ року: жінок — 59,6 % (149), середній вік — $63,0 \pm 1,12$ року; чоловіків — 40,4 % (101), середній вік — $62,4 \pm 1,4$ року.

Серед причин ОЖНПЕ на частку первинного й резидуального холедохолітазу припадало 80,8 % (412) і 5,8 % (30) відповідно (загалом 86,6 % (442)), їх поєднання з іншими ускладненнями жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) — 9,8 % (50) і 3,6 % (18) (загалом 13,4 % (68)). Так, поєднання первинного холедохолітазу з доброякісними стенозами проток спостерігалось у 3 % (15) (Bismuth I — 9 (1,8 %), Bismuth II — 5 (1,0 %), Bismuth III — 1 (0,2 %)), із рубцевими стриктурами протоків — у 4,2 % (22) (Bismuth I — 8 (1,5 %), Bismuth II — 10 (1,9 %), Bismuth III — 4 (0,8 %)), зі стенозуючим папілітом — 2,6 % (13). Поєднання резидуального холедохолітазу з рубцевими стриктурами протоків — 2 % (10) (Bismuth I — 2 (0,4 %), Bismuth II — 6 (1,2 %), Bismuth III — 2 (0,4 %)), зі стенозуючим папілітом — 1 % (5), стенозуванням холедоходуоденоанастомозу (ХДА) — 0,6 % (3). 57,6 % (294) хворих госпіталізовані після шостої доби виникнення ОЖНПЕ, з них до 14 діб — 33,7 % (172), після 14 діб — 23,9 % (122): до 21 доби — 20,4 % (104), після 21 доби — 3,5 % (18). У 73,4 % (374) рівень загального білірубину перевищував 100 мкмоль/л, з них у 42,2 % (215) — 101–200, у 24,5 % (125) — 201–300, у 6,7 % (34) — понад 301 мкмоль/л.

Ступінь гострої печінкової недостатності (ГПН) визначався за В.А. Вишневським (2003), для деталізації легкого ступеня модифіковано критерії В.П. Зиневича (1986), згідно з якими група з білірубінемією менше за 100 мкмоль/л була розподілена таким чином: I група — компенсована стадія ГПН — рівень білірубину менше за 50 мкмоль/л, що за В.Г. Астапенко (1985), Е.В. Родонезской (2001) визначено як латентна стадія ГПН (62 (12,2 %): контрольна — 32 (6,3 %), основна — 30 (5,9 %)); II група — субкомпенсована стадія ГПН (легкий ступінь) — білірубінемія 50–100 мкмоль/л (74 (14,4 %): контрольна — 38 (7,4 %), основна — 36 (7,0 %)). Стан декомпенсації (білірубінемія 101–200 мкмоль/л) відповідає середньому ступеню ГПН, оскільки рівень 101 мкмоль/л є граничним, що засвідчує порушення всіх функцій печінки (215 (42,2 %): контрольна — 110 (21,6 %), основна — 105 (20,6 %)), термінальна стадія (білірубінемія понад 201 мкмоль/л) відповідає тяжкій ГПН (159 (31,2 %): контрольна — 80 (15,7 %), основна — 79 (15,5 %)).

З урахуванням впливу ГПН і супутньої патології на вихідну тяжкість у задовільному стані госпіталізували 64 (12,5 %) особи, у стані середньої тяжкості — 254 (49,8 %), тяжкому — 172 (33,7 %), край тяжкому — 20 (4,0 %). Градація за анестезіологічним ризиком: II ступінь за ASA — 11,4 % (58), III — 50,4 % (257), IV — 38,2 % (195).

В основі дослідження лежить аналіз комплексного лабораторного моніторингу маркерів 9 станів: синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ), імунореактивності, антиоксидантного дисбалансу, цитопатичної гіпоксії, ендотеліальної дисфункції, функціонального

стану печінки, ендотоксемії, ліпідного й вуглеводного обмінів (62 показники, 10 стандартних індексів). Їх зміни визначалися на момент госпіталізації, після передопераційної підготовки, на 1-шу, 3-тю, 5-ту, 7-му, 9, 12, 15, 18-ту післяопераційну добу.

ССЗВ оцінювався за визначенням фібриногену, неорганічного фосфору, С-реактивного білка, цитокинів — прозапальних (фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін (ІЛ) -1, -2, -6, -8) і протизапальних (ІЛ-4, -10).

Клітинний імунітет вивчали за кількістю лімфоцитів з ідентифікацією загальної популяції Т- (CD3) і В-лімфоцитів (CD19), складу Т-клітинної ланки (Т-хелпери (CD4), Т-супресори (CD8) з імунорегляторним індексом ($PI = CD4/CD8$)), природних кілерів (NK-клітини) (CD16), активованих лімфоцитів з рецептором до ІЛ-2 (CD25) та опосередкований Т-лімфоцитами апоптоз (CD95). Гуморальний імунітет — за IgG, М та А, неспецифічний захист — за циркулюючими імунними комплексами, фагоцитарною активністю нейтрофілів (фаза поглинання (фагоцитарне число та індекс) і перетравлення (завершеність фагоцитозу)).

Антиоксидантний дисбаланс оцінювався за продуктами перекисного окислення ліпідів (дієнові кон'югати (ДК), малоновий діальдегід (МДА), індекс ризику ліпопероксидації) і ферментами захисту: супероксиддисмутаза (СОД), каталаза (КА), церулоплазмін (ЦП), трансферин.

Ступінь цитопатичної гіпоксії визначали за вмістом карбонільних груп, аргініну, аденозиндезамінази, продуктів метаболізму АТФ (ксантин, гіпоксантин) і відповідальних за їх розщеплення ферментів (ксантиноксидаза, ксантиндегідрогеназа), ендотеліальної дисфункції — за вмістом метаболітів оксиду азоту (нітрати, нітриди), гомоцистеїну.

Функціональний стан печінки оцінювався за біохімічними показниками (загальний білок, альбумін, трансамінази (АлАТ, АсАТ, АсАТ/АлАТ), сечовина, креатинін, загальний білірубін і його фракції), органоспецифічними ферментами (орнітинкарбомойлтрансфераза (ОКТ), сорбітолдегідрогеназа, холінестераза, аргіназа, γ -глутамілтрансфераза).

Ендогенну токсемію визначали за МСМ, сорбційною здатністю еритроцитів (СЗЕ), якісними характеристиками альбуміну — ефективна концентрація (ЕКА), зв'язуюча здатність альбуміну (ЗЗА) і плазми (ЗЗП), лейкоцитозом, лейкоцитарними індексами інтоксикації (ЛІІ) (ЛІІ Кальф-Каліфа (ЛІІ), модифікований ЛІІ Dellinger (МЛІІ)), індексами, що поєднують зміни лейкоформули та інших показників (лейкоцитоз і ШОЕ — гематологічний показник інтоксикації Васильєва (ГПІ), загальний білок і ЛІІ — індекс агресії (ІА), ДК і МСМ — індекс ендогенної інтоксикації (ІЕІ)); вуглеводний обмін — за глікемією, глікованим гемоглобіном (HbA1c), ліпідний — за холестеринном, ліпопротеїнами високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ).

Для виконання поставленого завдання дослідження проаналізовано післяопераційну динаміку виділених метаболічних предикторів у хворих з ОЖНПЕ контрольної та основної групи відповідно до груп методів

зовнішньої і внутрішньої біліарної декомпресії. До групи зовнішньої біліарної декомпресії увійшли хворі після виконання традиційного (лапаротомного) зовнішнього дренивання холедоха (ЗДХ), лапароскопічного дренивання холедоха (лапароскопічної холедохостомії (ЛХС)), черезшкірної черезпечінкової холангіостомії (ЧЧХС) і мікрохолецистостомії (ЧЧМХС), ендоскопічної папілотомії (ЕПТ), папілосфінктеротомії (ЕПСТ) і постановки назобіліарного дренажу. До групи внутрішньої біліарної декомпресії увійшли хворі, яким виконано ЕПСТ, ендоскопічне стентування, білідигестивні анастомози (ХДА, холедохоеюноанастомоз (ХЕА)).

Зовнішню декомпресію виконано 240 хворим методами традиційного дренивання холедоха (ЗДХ) (104), лапароскопічної холедохостомії (40), черезшкірної черезпечінкової мікрохолецистостомії (35) і холангіостомії (26), ендоскопічної папілотомії і папілосфінктеротомії у поєднанні з назобіліарним дрениванням (НБД) (35). Внутрішню декомпресію здійснено 236 хворим шляхом білідигестивних анастомозів: холедохоеюноанастомоз (87), холедохоеюноанастомоз за Ру (34), ендоскопічне стентування (18) та ЕПСТ, ЕПТ (97). Комбінована біліарна декомпресія проведена 34 хворим методами черезшкірного черезпечінкового зовнішньо-внутрішнього дренивання (ЧЧЗВД) (12) і подвійного біліарного дренивання шляхом відкритого зовнішнього дренивання холедоха в комбінації з БДА (ХДА) (22). Отже, відкриті втручання виконано 247 хворим (ЗДХ — 104, БДА з ДПК — 87, ХЕА — 34, ХДА із ЗДХ — 22), малоінвазивні втручання — 263 (лапароскопічні (ЛХС) — 40, ендоскопічні — 150 (ЕПСТ, ЕПТ із НБД — 35, ЕПСТ, ЕПТ — 97, стентування — 18), черезшкірні черезпечінкові — 73 (ЧЧМХС — 35, ЧЧХС — 26, ЧЧЗВД — 12)). Після чого в групі зовнішньої і внутрішньої декомпресії здійснений аналіз безпечності виконання кожного з методів.

Клінічне дослідження проводилось із дотриманням передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицини, відповідних законів України; дозволу комісії із біоетики (протокол № 7 засідання комісії з питань етики при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика від 11 червня 2019 року).

Результати дослідження аналізувалися статистичними методами дисперсійного, багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу й прогнозування.

Результати

Поряд із значенням загального білірубіну, гомоцистеїну й загального білка відібрано 14 предикторів з максимальними величинами кореляції: ССЗВ (фібриноген, $r = 0,99457$), антиоксидантного дисбалансу (МДА (0,998112), холестерин (0,99461), КА (-0,98236), ЦП (0,997167)), функціонального стану печінки (ОКТ (0,980746)), ендотоксемії (HbA1c (0,99326), ЗКА, ЕКА (-0,99674), МСМ (0,984), СЗЕ (0,998507)), вуглеводного (глюкоза — 0,99266), ліпідного (ЛПВЩ (-0,98444),

ЛПНЩ (0,98058)) обмінів, на основі яких побудовані прогностичні криві, що класифікували всі хірургічні методи зовнішньої і внутрішньої декомпресії за шкалою їх післяопераційної безпеки (профіль післяопераційної безпеки, критичний момент постдекомпресійного періоду).

Профіль післяопераційної безпеки — це побудова графічного узагальнення сумарних значень метаболічних предикторів ПДДП у відсотках від відповідного значення норми залежно від післяопераційного терміну. Критичний момент постдекомпресійного періоду — це період максимального ризику виникнення післяопераційних проявів ПДДП.

Аналіз динаміки метаболічних предикторів у ранньому післяопераційному періоді й побудова графічних прогностичних кривих із визначенням максимальної амплітуди їх коливань після здійснення зовнішньої декомпресії показав, що для традиційного зовнішнього дренивання холедоха критичним моментом для виникнення ПДДП є 3-тя — 5-та післяопераційна доба, для лапароскопічного зовнішнього дренивання (ЛХС) — це 1-ша — 3-тя доба, для ЧЧМХС — це 1-ша доба, для ЧЧХС — 1-ша доба, причому встановлена вірогідно більша різниця значень окремих досліджуваних предикторів розвитку й прогресування ПДДП порівняно з ЧЧМХС, для ендоскопічного дренивання (ЕПСТ, ЕПТ) у поєднанні з назобіліарним дрениванням — 1-ша — 2-га доба, причому з статистичною різницею показників між ЕПСТ і ЕПТ: у випадку з ЕПТ динаміка метаболічних предикторів була ближчою до показників черезшкірних черезпечінкових антеградних втручань, а саме до ЧЧМХС, у той час коли ЕПСТ — до ЧЧХС.

Отже, серед методів зовнішньої декомпресії на 1-му місці за безпечністю для хворих з ОЖНПЕ знаходяться черезшкірні черезпечінкові антеградні втручання (ЧЧМХС, ЧЧХС), на 2-му — ендоскопічні ретроградні методи з НБД (ЕПТ або ЕПСТ із НБД), на 3-му — традиційне (лапаротомне) ЗДХ, на 4-му — лапароскопічне ЗДХ, що обґрунтовує доцільність і пріоритетність використання безгазових лапароліфтингових технологій і сфінктерозберігаючих варіантів здійснення ендоскопічної декомпресії. Такий розподіл виглядає цілком обґрунтованим з позиції малоінвазивних хірургічних технологій, окрім лапароскопічного методу, що, на нашу думку, пов'язано з негативним впливом на післяопераційну динаміку метаболічних предикторів постдекомпресійних ускладнень тривалого пневмоперитонеуму. Саме це обґрунтовує пріоритетне використання безгазових (лапароліфтингових) технологій створення робочого маніпулятивного простору під час здійснення лапароскопічних втручань.

Аналізуючи динаміку метаболічних предикторів після здійснення внутрішньої біліарної декомпресії, встановили, що після здійснення ЕПСТ (ЕПТ) критичний момент постдекомпресійного періоду спостерігався впродовж 1-ї післяопераційної доби. Порівняння динаміки показників контрольної та основної групи засвідчило доцільність виконання щадного варіанту ЕПСТ (ЕПТ), що супроводжується меншим ступенем післяопераційної активації системного запалення, та

обґрунтованість його використання при критичних формах ОЖНПЕ з огляду на ймовірність прогресування ПДДП.

Методиці ендоскопічного стентування притаманний критичний момент постдекомпресійного періоду впродовж 1–3-ї доби, після чого спостерігалась вірогідна тенденція до зниження досліджуваних предикторів ускладненого перебігу ОЖНПЕ, що, на нашу думку, пов'язано з недозованістю внутрішньої біліарної декомпресії, на відміну від методики ЕПСТ та ЕПТ, коли після здійснення папілосфінктеротомії чи папілотомії після 1-ї післяопераційної доби спостерігалась фаза асептичного посттравматичного запалення. Саме це забезпечувало набрякове зменшення діаметра декомпресійного отвору, що сприяло більш фізіологічній і дозованій біліарній декомпресії.

При формуванні ХДА критичний момент постдекомпресійного періоду спостерігався впродовж 1–5 діб, після яких відбувалась вірогідно значима тенденція зменшення концентрацій предикторів і, відповідно, ризику постдекомпресійних ускладнень, що збіглося з періодом фізіологічного звуження зони анастомозу внаслідок асептичного запалення й набряку, що забезпечує відносну фізіологічність і дозованість біліарної декомпресії.

Критичний момент постдекомпресійного періоду після формування ХЕА спостерігався впродовж 1–3 діб, після чого відзначалась вірогідна різниця метаболічних предикторів з відповідним зниженням ризику клінічної маніфестації печінкової дисфункції, що спостерігалась раніше, ніж відбувалось фізіологічне звуження зони анастомозу внаслідок асептичного запалення (5-та — 7-ма доба), і була пов'язана із незначною різницею тиску в біліарній системі й відключеній за Ру петлі, що й забезпечило фізіологічність здійснення процесу внутрішньої біліарної декомпресії.

Обговорення

Отже, на першому й другому місці за ступенем безпечності для хворих з ОЖНПЕ стоять малоінвазивні методи ендоскопічного ретроградного внутрішнього дренивання, а саме метод ЕПСТ (для хворих основної групи — її щадний варіант ЕПТ) і ендоскопічного стентування. Переваги ЕПСТ перед стентуванням полягають у тому, що після ЕПСТ внаслідок асептичного запалення спостерігається звуження декомпресійного отвору, що забезпечує фізіологічність і дозованість внутрішнього дренивання, натомість стентування здійснюється в недозованому режимі через сталість діаметра декомпресійного дренажа, що й проявилось в доведенні подовженості тривалості критичного моменту постдекомпресійного періоду (ЕПСТ — 1-ша доба, стентування — 1-ша — 3-тя післяопераційна доба). На третьому місці — метод внутрішнього дренивання шляхом формування ХЕА, на четвертому місці — внутрішня біліарна декомпресія шляхом формування ХДА. Причому ця відмінність полягала не лише в статистично доведеному зменшенні тривалості критичного моменту постдекомпресійного періоду, але й у вірогідно меншій сироватковій концентрації досліджуваних ме-

таболічних предикторів ускладнень упродовж усього терміну післяопераційного спостереження за хворими з ОЖНПЕ. Визначення цих часових інтервалів після операційного періоду, коли прогнозується розвиток післяопераційних ускладнень, дозволило здійснити відповідну цілеспрямовану превентивну корекцію діагностованих метаболічних порушень, забезпечуючи неускладнений перебіг післяопераційного періоду для хворих з ОЖНПЕ.

У зв'язку з виявленими закономірностями перебігу післяопераційного періоду в основній групі курація здійснювалася відповідно до оптимізованих принципів:

1. На передопераційному етапі призначалися антибіотики, що не екскретуються із жовчю, а після операції — ті, що створювали високі концентрації в жовчі. Цілеспрямована доставка антибіотиків здійснювалася захищеними ліпосомами (патент № 84479) — створення медикаментозних депо високих антибактерійних концентрацій у гепатобілярній зоні й ліквідація сприятливих для розвитку гострого холангіту умов через здійснення системної антибактеріальної терапії шляхом цілеспрямованого захищеного ліпосомного транспорту й регіонарного лікувального впливу на основі через дренажної інтрабілярної етапної холезоноперфузії.

2. Післяопераційний ендобілярний лікувальний вплив включав холесорбцію, холезоноперфузію й регіонарну антибактеріальну терапію в комплексі з ліпосомним медикаментозним транспортом у поєднанні з інтраорганним (ІОЕФ) і проєкційним внутрішньотканинним електрофорезом (ВТЕФ).

3. Корекція стадії імунodefекту цитокинового профілю й супресивного типу імунорами.

4. Відновлення функціональної активності печінки й профілактика її ішемічно-реперфузійних пошкоджень системними коректорами й проєкційним фізіотерапевтичним впливом на тлі внутрішньовенної та інтрапортальної подовженої перфузії: 1) локальна магнітотерапія; 2) ВТЕФ; 3) ІОЕФ; 4) їх поєднання (поєднання проєкційної магнітотерапії на печінку й локального внутрішньотканинного електрофорезу на ділянку круглої зв'язки печінки після її медикаментозної блокади на тлі здійснення системної медикаментозної терапії та озонотерапії); 5) проєкційна ДМХ-терапія.

Комплексний вплив на печінку здійснено шляхом застосування поліфункціонального мембрано- й органопротектора з мультимодальними гомеостатичними ефектами — препарату Берлітрон®, який в умовах метаболічних порушень і специфічної органної компрометації дозволяє здійснювати превентивну корекцію і відновлення порушень гомеостазу, зокрема метаболічних та ішемічно-реперфузійних механізмів формування печінкової дисфункції, що є особливо актуальним у післяопераційному періоді, після здійснення білярної декомпресії, з метою профілактики ПДДП, основною причиною яких є гіпоксичні й ішемічно-реперфузійні чинники негативного впливу на скомпрометований гепатоцит порушень портопечінкової гемодинаміки.

5. Корекція ендотеліальної дисфункції, вплив на гіпофосфатемію та пролонгація ефектів комбінованого вегетативного (спінального) блоку.

6. Інтра- та екстракорпоральна детоксикація: I ступінь ГПН — гастроентеросорбція та колоносанация, II — поєднання з ультрафіолетовим опроміненням крові, III — з фільтраційним плазмаферезом, IV — з гемо- і плазмосорбцією, доповнені озонотерапією (в/в, інтрапортальна) і регіонарною холесорбцією.

7. Враховуючи високий ризик періопераційної кровотечі, що зумовлюється порушеннями гемокоагуляції на тлі різного ступеня печінкової недостатності, з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень є пріоритетним використання НМГ 2-ї генерації — беміпарин (препарат Цибор®) у дозах відповідно до діагностованого тромбоемболічного ризику.

8. Застосування протоколу мультимодального знеболювання на основі відмови від опіоїдних наркотичних анальгетиків на користь регіонарних методик пролонгованої анестезії і нестероїдних протизапальних препаратів класу декскетопрофену (препарат Дексалгін®).

Висновки

Опрацювання підходів до диференційованого вибору хірургічної тактики й методів її реалізації з позиції ступеня післяопераційної безпеки методів хірургічної інтервенції та постдекомпресійного обтяження наявної печінкової дисфункції привело до перерозподілу структури виконаних оперативних втручань у хворих на ОЖНПЕ на користь малоінвазивної корекції, створення обґрунтованих протоколів періопераційного супроводу сприяло зменшенню післяопераційних ускладнень на 10,26 % (з 16,87 до 6,61 %), ПДДП — на 9,19 % (з 10,84 % до 1,65 %) і смерті — на 6,4 % (з 7,23 до 0,83 %).

Перспективи подальших досліджень: досягнення чіткості в регламентації і конкретизації показань до застосування відкритих традиційних оперативних втручань і малоінвазивних малотравматичних методів у хворих з доброякісною білярною патологією, що ускладнена ОЖНПЕ та проявами печінкової недостатності, з позиції визначення індивідуальної оцінки ризику ПДДП для кожного окремого методу хірургічної інтервенції, для окремо взятої клінічної ситуації, їх етапної взаємодії для забезпечення принципів радикальності, раціональної періопераційної безпеки при одномоментних та етапних операціях.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Гальперин Е.И. Механическая желтуха: состояние мнимой стабильности, последствия второго удара, принципы лечения. *Анналы хирургической гепатологии*. 2011. 16(3). 16-26.
2. Максимлюк В.І. До патогенезу демпінг-синдрому при хірургічному лікуванні обструктивної жовтяниці. *Шпитальна хірургія*. 1999. 1. 142-144.
3. Дьяченко В.В. Чрескожная чреспеченочная холангиография и эндобилиарные вмешательства у пациентов с механической желтухой. *Клиническая хирургия*. 1997. 3-4. 11-14.

4. Дзюбановський І.Я., Смачило І.І. Реперфузійний синдром у хворих на гостру обтураційну жовтяницю. Львівський медичний журнал. 2005. 11(4). 36-39.

5. Шевчук М.Г., Ткачук О.Л., Шевчук І.М. Постдекомпресійні дисфункції печінки у хворих на обтураційні жовтяниці. Івано-Франківськ: ІФДМУ, 2006. 212 с.

6. Dennery P.A., McDonagh A.F., Spitz D.R. Hyperbilirubinaemia results in reduced oxidative injury in neonatal Gunn rats exposed to hyperoxia. *Free Radical Biol. Med.* 1995. 19. 395-404.

7. Nakano H., Fujiwara Y., Kitamura N.U., Kumada K. et al. Susceptibility to lipopolysaccharide of cholestatic rat liver produced with bile duct ligation: assessments of the mitochondrial glutathione pool and the effects of N-acetylcysteine. *Rev. Med. Interne.* 2000. 21(5). 467-469.

Отримано/Received 05.01.2020

Рецензовано/Revised 24.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2020 ■

Information about author

S.I. Savoliuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of surgery and vascular surgery, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine; e-mail: savoluk@meta.ua

Саволюк С.І.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Критические моменты послеоперационного периода, постдекомпрессионная дисфункция печени в хирургии неопухолевой обтурационной желтухи

Резюме. Актуальность. Современные теории патогенеза постдекомпрессионных дисфункций печени (ПДДП) пытаются акцентировать внимание на отдельной патофизиологической стороне сложного процесса и механизма инициации. Однако только комплексный подход позволяет объективно определять механизмы развития дисфункций печени в послеоперационном периоде. **Цель исследования:** определение особенностей и закономерностей влияния традиционных и малоинвазивных методов билиарной декомпрессии на функциональное состояние печени относительно ПДДП у больных с обтурационной желтухой неопухолевой этиологии (ОЖНОЭ). **Материалы и методы.** Проанализированы результаты хирургического лечения 510 больных с неопухолевой обтурационной желтухой. **Результаты.** Ранжирование больных по способу и методам билиарной декомпрессии дало возможность определить влияние метода хирургического лечения на степень печеночной дисфункции в послеоперационном периоде путем регистрации динамики ее прогностических предикторов, что позволило оценить степень послеоперационной безопасности

традиционных и малоинвазивных методов наружной и внутренней билиарной декомпрессии относительно прогрессирования постдекомпрессионной дисфункции печени. **Выводы.** Разработка подходов к дифференцированному выбору хирургической тактики и методов ее реализации с позиции степени послеоперационной безопасности методов хирургической интвенции и постдекомпрессионного усугубления имеющейся печеночной дисфункции привело к перераспределению структуры выполненных оперативных вмешательств у больных ОЖНОЭ в пользу малоинвазивной коррекции, создание обоснованных протоколов периоперационного сопровождения способствовало уменьшению послеоперационных осложнений на 10,26 % (с 16,87 до 6,61 %), ПДДП — на 9,19 % (с 10,84 до 1,65 %) и летального исхода — на 6,4 % (с 7,23 до 0,83 %).

Ключевые слова: обтурационная желтуха неопухолевой этиологии; методы хирургической билиарной декомпрессии; степень послеоперационной безопасности; постдекомпрессионная дисфункция печени; критический момент постдекомпрессионного периода

S.I. Savoliuk

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

Critical moments of the postoperative period, postdecompression liver dysfunction in surgery for non-tumor obstructive jaundice

Abstract. Background. Modern theories of the pathogenesis of postdecompression liver dysfunctions are trying to focus on a separate pathophysiological side of the complex process and the mechanisms of initiation. However, only an integrated approach allows you to objectively determine the mechanisms of development of liver dysfunction in the postoperative period. The purpose was to determine the characteristics and regularities of the influence of traditional and minimally invasive methods of biliary decompression on the functional state of the liver from the position of postdecompression liver dysfunction in patients with obstructive jaundice of a non-tumor etiology. **Materials and methods.** The results of surgical treatment of 510 patients with non-tumor obstructive jaundice were analyzed. **Results.** Stratification of patients according to the process and methods of biliary decompression allowed evaluating the impact of the methods of surgical treatment on the degree of hepatic dysfunction in the postoperative period by changing its prognostic predictors. With this, postoperative assessment of the

safety of conventional and minimally invasive internal and external biliary decompression was performed in terms of the possible initiation and progression of postdecompression liver dysfunction. **Conclusions.** The development of approaches to differentiated choice of surgical treatment and methods for its implementation from the point of view of the degree of postoperative safety of surgical intervention methods and postdecompression burden of existing liver dysfunction led to a redistribution in the structure of surgical interventions performed in patients with non-tumor obstructive jaundice in favor of minimally invasive correction, the creation of reasonable protocols for perioperative follow-up helped reduce postoperative complications by 10.26 % (from 16.87 to 6.61 %), postdecompression liver dysfunction — by 9.19 % (from 10.84 to 1.65 %) and mortality rate — by 6.4 % (from 7.23 to 0.83 %).

Keywords: non-tumor obstructive jaundice; methods of surgical biliary decompression; degree of postoperative safety; postdecompression liver dysfunction; critical moments of postdecompression period

УДК 616.379-008.64-085:616.12-073.7

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199124

Перцева Н.О., Мошенець К.І.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Зміни варіабельності ритму серця під впливом цукрознижуючої терапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Цукровий діабет (ЦД) визнаний Всесвітньою організацією охорони здоров'я неінфекційною епідемією XXI сторіччя. Серцево-судинна патологія є основною причиною смерті цих пацієнтів. **Мета дослідження:** вивчити показники варіабельності ритму серця (ВРС) у хворих на ЦД 2-го типу залежно від ступеня компенсації, а також їх динаміку після корекції цукрознижуючої терапії. **Матеріали та методи.** Обстежено 53 пацієнти з ЦД 2-го типу та 10 практично здорових людей контрольної групи. Лабораторне дослідження включало визначення С-пептиду, глікованого гемоглобіну (HbA1c), креатиніну крові та мікроальбуміну в ранковій порції сечі. Усім обстежуваним проводилось тривале моніторування глікемії паралельно з електрокардіографією за Холтером протягом 24 годин. Пацієнти були розподілені на дві групи за рівнем HbA1c: група 1 (n = 23) з HbA1c ≤ 7 % і група 2 (n = 30) з HbA1c > 7 %. Групи були розподілені на підгрупи з відсутністю (а) або наявністю (б) гіпоглікемії. Через 6 місяців після модифікації цукрознижуючої терапії проводилось повторне обстеження пацієнтів в тому ж обсязі. **Результати.** Групи та підгрупи хворих на ЦД 2-го типу суттєво не відрізнялись між собою за показниками ВРС (p > 0,05) та мали вірогідне зниження показників SDNN доба, pNN50% доба, VLF доба, високочастотний спектр (HF) ВРС доба порівняно з контрольною групою (p < 0,05). Добові показники загальної потужності спектра (TP) суттєво не відрізнялись від контролю тільки в 1а підгрупі (p > 0,05). Значення низькочастотного спектра (LF) ВРС були вірогідно нижчими порівняно з контролем тільки при аналізі всієї основної групи хворих на ЦД 2-го типу. Показник LF/HF був суттєво вищим від контролю в усіх підгрупах обох груп (p < 0,05). **Висновки.** Пацієнти з ЦД 2-го типу мали вірогідно нижчі показники ВРС, які переважно стосувались SDNN, TP та VLF, HF і LF/HF. Через 6 місяців після модифікації цукрознижуючої терапії отримано вірогідне збільшення практично всіх показників ВРС, окрім LF. Найбільша динаміка стосувалась підвищення показників pNN50% доба (+50 %), pNN50% день (+50 %), RMSSD доба (+43,5 %), RMSSD доба (+28,6 %), HF (+133,1 % — доба, +172,2 % — день, +57,5 % — ніч) та зниження відношення LF/HF (-42,9 % — доба, -46,2 % — день, -32,7 % — ніч) (p < 0,05). Отримані результати наочно демонструють відновлення вагосимпатичного балансу серцево-судинної системи під впливом компенсації вуглеводного обміну.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; варіабельність ритму серця; компенсація вуглеводного обміну

Вступ

Кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у світі неухильно зростає. За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), на 2019 рік кількість хворих на ЦД становить 463 млн людей, що охоплює 9,3 % населення світу загалом, при цьому близько 90 % припадає на ЦД 2-го типу. Прогнозована захворюваність на ЦД на

2030 рік становить 578 млн людей, що відповідає 10,2 % усієї людської популяції, а зростання до 700 млн людей (10,9 % відповідно) до 2045 року дозволяє іменувати ЦД неінфекційною епідемією XXI сторіччя [1].

ЦД 2-го типу знижує очікувану тривалість життя на 10 років, і серцево-судинні ускладнення виходять на перше місце серед причин смертності у цих хворих [2].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Мошенець Катерина Іванівна, асистент кафедри ендокринології, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: k.moshenets@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 971-94-88.

For correspondence: Kateryna Moshenets, Assistant at the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; phone: +38 (050) 971-94-88.

Full list of author information is available at the end of the article.

Нещодавній метааналіз 57 досліджень з вивчення поширеності серцево-судинних захворювань (ССЗ) при ЦД 2-го типу, який включав 4 549 481 хворого, зазначив, що їх загальна частка становила 32,2 % і переважала серед чоловіків. Найчастіше визначалась ішемічна хвороба серця (21,2 %), тоді як поширеність інсульту була найнижчою (7,6 %). ССЗ були причиною смерті в 50,3 % випадків усіх смертей у хворих на ЦД 2-го типу протягом проаналізованих 10 років спостережень. Сприяє цьому і тривалий безсимптомний перебіг ЦД 2-го типу, який ускладнює своєчасне встановлення діагнозу і призводить до того, що більше половини пацієнтів на момент верифікації вже мають серцево-судинні ускладнення [3–6].

Оскільки у фізіологічних умовах регуляція серцевої діяльності є результатом ритмічної активності автоматичних клітин синусового вузла, впливу вегетативної та центральної нервових систем, гуморальних і рефлекторних взаємодій, аналіз варіабельності ритму серця (ВРС) дозволяє оцінити функціональний стан серцево-судинної системи (ССС). Фізіологічне зниження показників ВРС відбувається з віком, імовірно, через зниження загального вегетативного впливу на серцеву діяльність, а органічна патологія ССС (особливо перенесений інфаркт міокарда та шлуночкової аритмії) значно впливає на вегетативний контроль. Останнім часом зниження ВРС розглядається як потужний предиктор раптової смерті в пацієнтів із серцево-судинною патологією, а також в загальній популяції [7–10].

Адекватний глікемічний контроль залишається першочерговим завданням в лікуванні ЦД 2-го типу та основою профілактики хронічних діабетичних ускладнень. Безперечно важливість інтенсивного глікемічного контролю для профілактики мікросудинних ускладнень та ССЗ при ЦД 1-го типу була доведена в дослідженні DCCT [11, 12]. Подібні результати були підтверджені для мікросудинних ускладнень при ЦД 2-го типу, однак вплив інтенсифікації цукрознижувальної терапії на макросудинні ускладнення та можливість зниження кардіоваскулярних ризиків остаточно не встановлені. В метааналізі досліджень ACCORD, ADVANCE, VADT, а також в дослідженні UKPDS зменшення макросудинних ускладнень виявилось статистично невірідним [13–15].

Вочевидь, тільки досягнення цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) не дозволяє попередити розвиток і прогресування хронічних судинних діабетичних ускладнень при ЦД 2-го типу. Суперечливим залишається питання щодо ролі варіабельності глікемії у формуванні діабетичних мікро- та макроангіопатій [16–18]. Відсутні літературні дані про можливість поліпшення функціонального стану ССС при ЦД 2-го типу лише шляхом корекції глікемічного контролю. Ці відкриті питання зумовили проведення даного дослідження.

Мета: вивчити показники ВРС у хворих на ЦД 2-го типу залежно від ступеня компенсації, а також їх динаміку після корекції цукрознижувальної терапії.

Матеріали та методи

На базі відокремленого структурного підрозділу «Клініка медичної академії» ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» обстежено 53 пацієнти з ЦД 2-го типу. Дослідження проводили відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та з дозволу комісії з біоетики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 7 від 11.06.2019). Усі пацієнти перед процедурами обстеження підписали добровільну інформовану згоду.

Верифікація діагнозу відбувалась на підставі діагностичних критеріїв Американської діабетичної асоціації 2016 року та Уніфікованого клінічного протоколу первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2-го типу» № 1118 від 21.12.2012 (МОЗ України). Критерії виключення: відмова пацієнта, гострі діабетичні ускладнення на момент включення; вторинний ЦД; індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²; діабетична проліферативна ретинопатія; діабетична нефропатія IV і V ст.; діабетична стопа (II клас за Вагнером і вище); залізодефіцитна анемія, гемоглобінопатії; гемотрансфузії протягом останніх шести місяців; серцева недостатність III, IV за NYHA; вроджені та набуті вади серця; фібриляція передсердь, частота серцевих скорочень > 100 ударів на 1 хвилину, перенесені гострий коронарний синдром, гостре порушення мозкового кровообігу та транзиторна ішемічна атака; вживання β-блокаторів; порушення автоматизму синусового вузла та провідності; період загострення супутньої хронічної патології; гострі соматичні захворювання; міокардит в анамнезі; швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв/1,73 м²; онкологічні захворювання до п'яти років від повного курсу терапії; антиретровірусна терапія; діагностовані вірусні гепатити В та С; вагітність, лактація.

Для верифікації та оцінки контролю визначали: С-пептид, HbA_{1c}, креатинін крові, мікроальбумін в ранковій порції сечі (альбумінурію — АУ). С-пептид визначався на імунохімічному електрохемілюмінесцентному автоматичному аналізаторі COBAS e 411, Roche Diagnostics GmbH & Hitachi, Японія, 2012. Концентрацію HbA_{1c}, креатиніну крові та мікроальбуміну визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора SAPPHIRE 400, Tokio Boeki, Японія, 2009. ШКФ розраховувалась за формулою СКД-EPI.

У дослідження включено 53 пацієнти з ЦД 2-го типу, із них 23 (44 %) жінки та 30 (55 %) чоловіків. Групу контролю становили 10 практично здорових осіб, які не відрізнялись від основної групи за статевими і віковими характеристиками. Пацієнти були розподілені на дві групи за рівнем HbA_{1c}: група 1 (n = 23) з HbA_{1c} ≤ 7 % і група 2 (n = 30) з HbA_{1c} > 7 %.

Реєстрація електрокардіограми (ЕКГ) за Холтером проводилась в трьох модифікованих відведеннях (MV₄, Y, MV₆) в умовах вільного рухового режиму протягом 24 годин на моніторі SDM23 (виробник ТОВ «ІКС-Техно», Україна). Обчислювання показників ВРС здій-

снювалось за допомогою програмного забезпечення виробника ARNIKA, версія 8.3.9.

Аналіз часової області ВРС здійснювався за показниками: SDNN, RMSSD, PNN50. Частотний спектр ВРС оцінювався за потужностями чотирьох основних частотних діапазонів у мс²: високочастотний (HF), низькочастотний (LF), спектр дуже низької частоти (VLF), загальна потужність спектра (TP), а також відношення низькочастотних компонентів до високочастотних (LF/HF). Усі показники ВРС визначались за добу, день та ніч.

Паралельно з холтерівським монітуванням ЕКГ виконувалось тривале монітування глюкози крові, яке проводилось за допомогою системи iPro2 GMS (Medtronic MiniMed, USA). Бралась до уваги розмах глікемії (РГ) — різниця між максимальним і мінімальним значенням глікемії, та SD — стандартне відхилення від середньої глікемії. Гіпоглікемічний стан фіксували в разі зниження рівня глюкози крові ≤ 3,9 ммоль/л. Групи були розподілені на підгрупи з відсутністю (а) або наявністю (б) гіпоглікемії. Підгрупа 1а включала 12 пацієнтів, 1б — 11 пацієнтів, підгрупа 2а — 18 пацієнтів, підгрупа 2б — 12 пацієнтів.

Усі пацієнти підлягали ехокардіографічному дослідженню з метою виключення органічної патології, яка могла б потенційно вплинути на показники ВРС. Обстеження проводили на апараті PHILLIPS HD3 за допомогою датчика С4-2 в М- і В-режимах за стандартною методикою.

Пацієнтам з відсутністю адекватного глікемічного контролю (HbA1c вище індивідуального цільового рівня та/або гіпоглікемічні стани) проводилась корекція терапії ЦД 2-го типу. Через 6 місяців повторно визначали концентрації HbA1c, встановлювалась система тривалого моніторингу глікемії з паралельною реєстрацією ЕКГ за Холтером.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою методів біостатистики, реалізованих у пакетах програмних продуктів Microsoft Excel (Office Home Business 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT) та Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA).

Результати

Середній вік пацієнтів становив 57 (51–64) років, тривалість захворювання — 9 (6–13) років, ІМТ — 29,4 (28,1; 31,8) кг/м², HbA1c — 8,5 (6,9; 9,5) %, С-пептид — 3,1 (1,6; 4,2) нг/мл, креатинін крові — 89,1 (79,4; 98,5) мкмоль/л, ШКФ — 71 (63; 82) мл/хв/1,73 м², АУ — 26,9 (15,1; 51,2) мг/л. Хворі на ЦД 2-го типу порівняно з контролем мали вірогідно вищий рівень ІМТ, HbA1c, креатиніну крові та АУ та вірогідно нижче значення ШКФ (p < 0,005).

Показники контролю ЦД 2-го типу на початку дослідження та після модифікації схеми цукрознижувальної терапії впродовж шести місяців наведені в табл. 1.

У хворих на ЦД 2-го типу в динаміці спостерігалось вірогідне зменшення HbA1c — -0,7 % (-1,4; -0,1),

Таблиця 1. Показники глікемічного контролю у групах (медіана й інтерквартильний розмах Me (25 %; 75 %))

Показник	Група 1 (n = 23)			Група 2 (n = 30)			Загалом ЦД 2-го типу (n = 53)	Група контролю (n = 10)
	1а (n = 12)	1б (n = 11)	Разом	2а (n = 18)	2б (n = 12)	Разом		
HbA1c (%), перше обстеження	6,6 (6,4; 7)	6,8 (6,6; 6,9)	6,8 (6,6; 6,9)	9,4 (8,5; 10,5)*	9,2 (8,9; 9,5)*	9,3 (8,5; 10,5)*	8,5 (6,9; 9,5)*	5 (4,6; 5,2)
HbA1c (%), друге обстеження	6,5 (6,3; 6,6)	6,8 (6,7; 6,9)*	6,7 (6,5; 6,9)*	8,1 (6,9; 9,2)*	8,2 (7,5; 8,4)*	8,1 (6,9; 9)*	7 (6,6; 8,4)*	
Зміни HbA1c (%)	-0,1 (-0,4; 0)	0,1 (-0,1; 0,2)	0 (-0,1; 0,1)	-1,2 (-2,5; -0,9)	-1 (-1,7; -0,5)	-1,1 (-2,4; -0,7)	-0,7 (-1,4; -0,1)	-
P у динаміці	0,063	0,343	0,816	< 0,001	0,008	< 0,001	< 0,001	-
SD, перше обстеження	2 (1,6; 2,2)	2,8 (2,6; 2,8)*	2,5 (2,1; 2,8)*	2,2 (1,7; 3,2)*	3,7 (2,9; 3,9)*	2,8 (1,7; 3,8)*	2,6 (1,8; 3,3)*	0,9 (0,7; 1)
SD, друге обстеження	1 (0,9; 1,7)	1,7 (1,4; 1,8)*	1,4 (1; 1,8)*	1,6 (1,4; 2,3)*	2,1 (1,4; 2,4)*	1,7 (1,4; 2,4)*	1,6 (1,1; 2,1)*	
Зміни SD	-0,8 (-1; -0,2)	-1,1 (-1,4; -0,8)	-0,9 (-1,2; -0,6)	-0,5 (-0,9; -0,2)	-1,5 (-1,9; -0,8)	-0,6 (-1,6; -0,2)	-0,8 (-1,4; -0,4)	-
P у динаміці	0,154	0,008	0,001	0,039	0,008	0,002	< 0,001	-
РГ (ммоль/л), перше обстеження	5,6 (2,8; 7)	9,1 (8,9; 10,1)*	8,3 (6,1; 9,4)*	6,3 (4,4; 9,4)*	9,4 (8,6; 12,2)*	7,4 (4,8; 10,1)*	8 (5,5; 9,6)*	3,5 (3,2; 3,6)
РГ (ммоль/л), друге обстеження	3,3 (2,5; 6,3)	4,5 (3,1; 5,2)	4 (2,7; 5,5)	4,8 (3,8; 6,7)	3,9 (3,2; 6,3)	4,6 (3,5; 6,7)	4,5 (3,2; 6,3)	
Зміни РГ (ммоль/л)	-0,7 (-2,3; 0)	-5,7 (-6; -3,1)	-3 (-5,8; -1,1)	-1,2 (-1,8; 0,1)	-5,5 (-6; -4,7)	-1,4 (-5,3; -0,4)	-2,2 (-5,5; -0,6)	-
P у динаміці	0,046	0,008	0,001	0,039	0,008	< 0,001	< 0,001	-

Примітки: РГ — розмах глікемії; * — p < 0,05 порівняно з контролем; p у динаміці — у динаміці між першим і другим обстеженням.

SD — $-0,8$ ($-1,4; -0,4$) та розмаху глікемії — $-2,2$ ($-5,5; -0,6$) ($p < 0,001$). Причому SD суттєво зменшилось у підгрупах «б» першої та другої груп, розмах глікемії — у всіх підгрупах обох груп, а зміни HbA1c відбулись тільки за рахунок групи 2, HbA1c — $-1,1$ % ($-2,4; -0,7$) ($p < 0,001$).

При першому обстеженні частка пацієнтів з гіпоглікемічними станами серед усіх хворих становила 41,86 %. Після модифікації цукрознижувальної терапії при повторному обстеженні в групі 1 не було зареєстровано гіпоглікемічних станів, тоді як в групі 2 вони були зафіксовані у двох пацієнтів 26 підгрупи. Загалом частота гіпоглікемічних епізодів при повторному обстеженні суттєво знизилася і визначалась у 4,65 % випадків ($p < 0,001$).

Добові часові та спектральні характеристики ВРС пацієнтів по групах та підгрупах при першому обстеженні, а також порівняно зі здоровим контролем наведені в табл. 2.

Не було знайдено суттєвих відмінностей у значенні показників ВРС як між групами пацієнтів з ЦД 2-го типу, так і при порівнянні окремих підгруп ($p > 0,05$). Як перша, так і друга групи хворих, обидві їх підгрупи та загалом основна група хворих на ЦД 2-го типу статистично суттєво відрізнялися від контролю ($p < 0,05$)

за показниками SDNN доба, pNN50% доба, VLF доба, HF доба, які були вірогідно нижчими. Добові показники TP суттєво не відрізнялись від контролю тільки в 1а підгрупі. Значення LF були вірогідно нижчими порівняно з контролем тільки при аналізі всієї основної групи хворих на ЦД 2-го типу. Показник LF/HF був суттєво вищим від контролю в усіх підгрупах обох груп.

Відповідно до отриманих даних при першому обстеженні у пацієнтів з ЦД 2-го типу відзначалося вірогідне зниження показників ВРС як в часовому, так і в частотному спектрі незалежно від рівня HbA1c. За даними спектрального аналізу ВРС, при ЦД 2-го типу зафіксовано переважання симпатичних впливів на серцеву діяльність.

При повторному обстеженні була проаналізована динаміка часових і частотних характеристик ВРС під впливом зміни стану вуглеводного обміну у показниках наочності. Отримані дані наведені на рис. 1.

Обговорення

Отримані в нашому дослідженні значення показників ВРС при першому обстеженні порівняно з контрольною групою загалом тотожні результатам чисельних подібних досліджень з вивчення автономного забезпечення серцевої діяльності у хворих на ЦД 2-го типу.

Таблиця 2. Добові показники ВРС в обстежених пацієнтів на початку дослідження (медіана й інтерквартильний розмах Me (25 %; 75 %))

Показник	Група 1 (n = 23)			Група 2 (n = 30)			Загалом ЦД 2-го типу (n = 53)	Група контролю (n = 10)
	1а (n = 12)	1б (n = 11)	Разом	2а (n = 18)	2б (n = 12)	Разом		
SDNN доба, мс ²	113 (84; 126)	108 (102; 122)	109,5 (96; 123,5)	115,5 (91; 134)	98 (93; 121)	111 (91; 134)	110 (91; 127)	140,5 (133; 163)
P _к	0,023	0,046	0,002	0,032	0,03	0,003	< 0,001	–
RMSSD доба, мс ²	25 (12; 44)	25 (20; 31)	25 (15,5; 35)	32,5 (22; 53)	25 (16; 43)	31 (22; 46)	28 (17; 43)	34 (30; 56)
P _к	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
pNN50 доба, %	1 (0; 3)	2 (1; 3)	1,5 (1; 3)	3,5 (2; 9)	2 (1; 4)	3 (1; 7)	2 (1; 6)	6,5 (5; 8)
P _к	0,048	0,019	0,011	0,044	0,021	0,024	0,015	–
TP доба, мс ²	3373 (1571; 5821)	4107 (3125; 4875)	4101,5 (2189,5; 5220)	5408 (3025; 8146)	2659 (2007; 5047)	4799 (2420; 8014)	4107 (2269; 6308)	7860,5 (6524; 9591)
P _к	0,134	0,028	0,004	0,028	0,008	0,048	0,003	–
VLF доба, мс ²	2696 (1260; 3319)	3012 (1831; 3696)	2854 (1526,5; 3618,5)	4075,5 (1915; 5932)	1867 (1639; 2981)	2981 (1658; 4910)	2981 (1658; 4259)	5321,5 (4683; 6364)
P _к	0,034	0,015	0,001	0,006	0,025	0,022	0,001	–
LF доба, мс ²	584 (270; 1425)	858 (377; 1028)	721 (338,5; 1114)	954 (640; 1874)	517 (344; 1107)	920 (432; 1633)	884 (398; 1425)	1655,5 (1111; 2592)
P _к	0,154	0,165	0,114	0,097	> 0,05	0,126	0,011	–
HF доба, мс ²	94 (64; 365)	99 (56; 138)	96,5 (60; 178,5)	343 (137; 997)	132 (76; 801)	284 (88; 936)	160 (76; 801)	711 (462; 1124)
P _к	0,011	0,002	0,001	0,018	0,014	0,028	0,006	–
LF/HF доба	5,8 (1,7; 6,2)	6,5 (6,2; 8)	6,2 (5,7; 7,2)	2,8 (2,4; 4,9)	3,9 (2,5; 5,8)	3,1 (2,4; 5,6)	4,9 (2,5; 6,2)	2,3 (2; 2,6)
P _к	0,001	0,015	0,001	0,048	0,002	0,026	0,011	–

Примітка: p_к — порівняння відповідної групи або підгрупи з контролем за критерієм Манна — Уїтні (U).

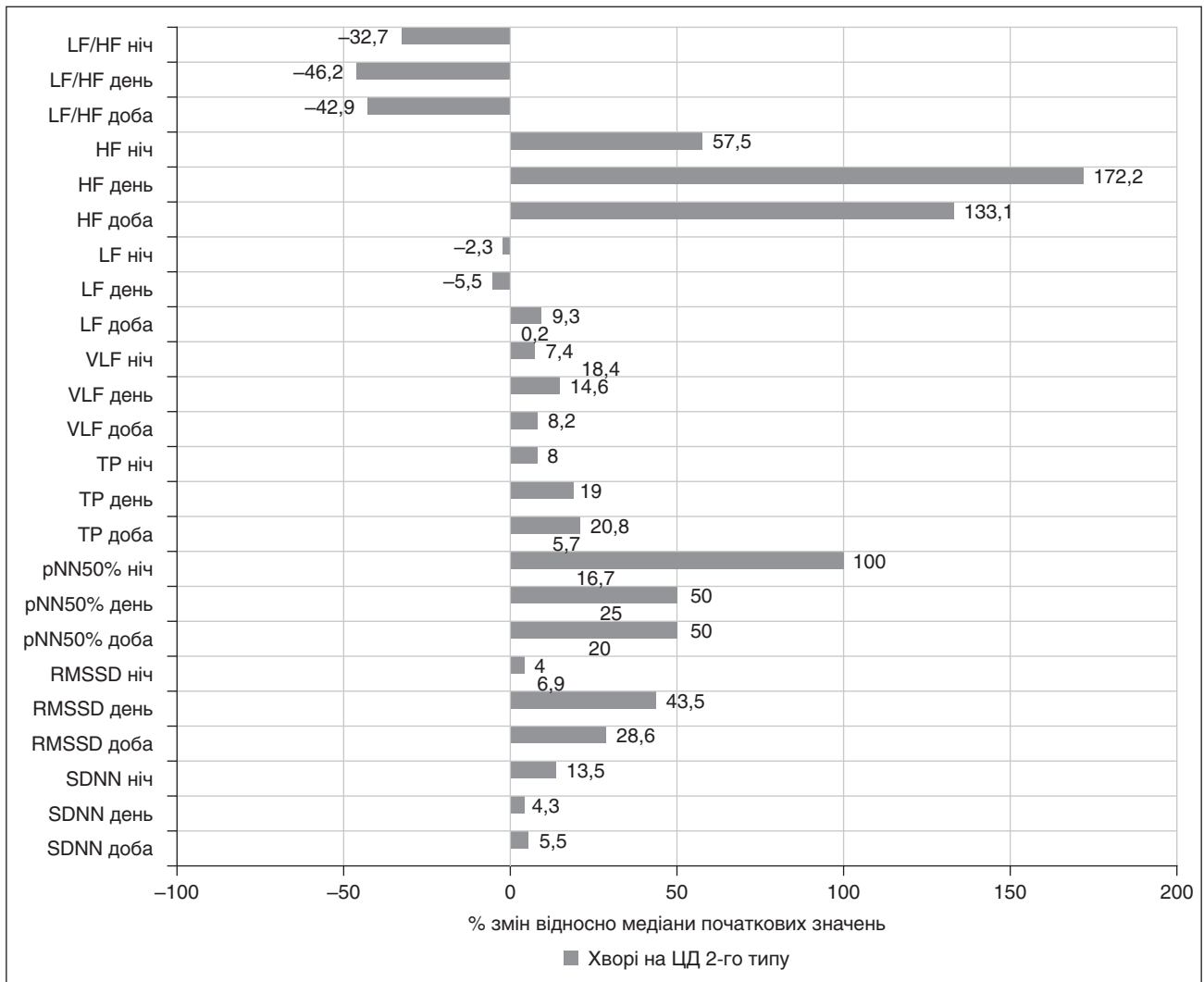


Рисунок 1. Динаміка показників ВРС у показниках наочності медіанних значень (у %) по відношенню до медіани початкового рівня, прийнятого за 100 %

Підсумовуючи результати цих досліджень, слід зазначити, що ЦД 2-го типу супроводжується зниженням ВРС. При цьому таке зниження зачіпає як часовий, так і більшою мірою частотний спектр. Найчастіше повідомляється про зниження TP, HF, LF, VLF та збільшення LF/HF. Переважно зниження того чи іншого показника ВРС залишається нез'ясованим [19–22]. У нашому дослідженні у хворих на ЦД 2-го типу порівняно з контролем були знижені всі добові показники ВРС. Крім цього, статистично вірогідне підвищення показника LF/HF доба вказує на існування відносної гіперсимпатикотонії.

При повторному обстеженні значення показників ВРС мали статистично вірогідні позитивні зрушення. У часовому спектрі найбільша динаміка стосувалась pNN50% доба (+50 %) та pNN50% день (+50 %), RMSSD день (+43,5 %) та RMSSD доба (+28,6 %) ($p < 0,05$). Ці показники характеризують парасимпатичний вплив на серцево-судинну діяльність.

Показник SDNN, який є сумарним відображенням як симпатичних, так і парасимпатичних впливів, мен-

шою мірою, але теж вірогідно збільшувався за періоди «доба» та «ніч». Приріст ВРС визначався як в загальному спектрі, так і в усьому частотному діапазоні, окрім LF. Найбільшою мірою зміни стосувались зростання діапазону HF (+133,1 % — доба, +172,2 % — день, +57,5 % — ніч) та зниження LF/HF (-42,9 % — доба, -46,2 % — день, -32,7 % — ніч) ($p < 0,05$).

Висновки

1. Незалежно від стану глікемічного контролю хворі на ЦД 2-го типу мають вірогідно нижчі характеристики ВРС як в часовому, так і в частотному спектрі.

2. Найбільш вірогідними критеріями оцінки змін ВРС у пацієнтів з ЦД 2-го типу є визначення SDNN, TP та VLF, HF і LF/HF.

3. Покращення глікемічного контролю демонструє вірогідне збільшення практично всіх показників ВРС, окрім LF. При тому позитивна динаміка відбувається переважно за рахунок показників, які відображають парасимпатичну активність (RMSSD, pNN50%, HF), що наочно демонструє відновлення вагосимпатичного балансу.

4. Отримані результати визначають першочергове значення компенсації вуглеводного обміну для профілактики ускладнень цукрового діабету 2-го типу з боку серцево-судинної системи та вказують на можливість відновлення вегетативного забезпечення серцевої діяльності без додавання допоміжної медикаментозної терапії.

Конфлікт інтересів. Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Інформація про внесок кожного автора: Перцева Наталія Олегівна — концепція та дизайн дослідження; Мошенець Катерина Іванівна — збір, обробка, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 9th ed. 2019. Available from: https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf.
2. International Diabetes Federation. *Diabetes and cardiovascular disease*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2016. Available from: <https://idf.org/our-activities/care-prevention/cardiocvascular-disease/cvd-report.html#sub-content-tab-nav>.
3. Madonna R., Pieragostino D., Balistreri C.R. et al. *Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage*. *Vascul. Pharmacol.* 2018. 1537–1891(17). 30322-1. doi: 10.1016/j.vph.2018.01.009.
4. Katakami N. *Mechanism of development of atherosclerosis and cardiovascular disease in diabetes mellitus*. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018. 25(1). 27-39. doi: 10.5551/jat.RV17014.
5. Vaidya V., Gangan N., Sheehan J. *Impact of cardiovascular complications among patients with Type 2 diabetes mellitus: a systematic review*. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2015. 15(3). 487-97. doi: 10.1586/14737167.2015.1024661.
6. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. *Cardiovascular Diabetol. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017*. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. 17(1). 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.
7. Hudjakova L.A., Bagatenkova A.I., Kulahmetov D.R. *Spectral analysis method of heart rate variability*. *Visnik NTUU "KPI". Serija Priladobuduvannja*. 2018. 55(1). 138-44 (in Russian).
8. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use*. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996. 17(3). 354-81. PMID: 8737210.
9. Shaffer F., Ginsberg J.P. *An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms*. *Front Public Health.* 2017. 5. 258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5624990/pdf/fpubh-05-00258>.
10. Bishop S.A., Dech R.T., Guzik P., Neary J.P. *Heart rate variability and implication for sport concussion*. *Clin. Physiol. Funct. Imaging.* 2018. 38(5). 733-42. doi: 10.1111/cpf.12487.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. *N. Engl. J. Med.* 1993. 329. 977-86. doi: 10.1056/NEJM199309303291401.
12. ADVANCE Collaborative Group, Patel A., MacMahon S., et al. *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. *N. Engl. J. Med.* 2008. 358. 2560-72. doi: 10.1056/NEJMoa0802987.
13. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)*. *Lancet.* 1998. 352. 837-53. doi: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
14. Rodriguez-Gutierrez R., Gonzalez-Gonzalez J.G., Zuñiga-Hernandez J.A., McCoy R.G. *Benefits and harms of intensive glycemic control in patients with type 2 diabetes*. *BMJ.* 2019. 367. 15887. doi: 10.1136/bmj.15887.
15. Bergenstal R.M., Beck R.W., Close C.L. et al. *Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring*. *Diabetes Care.* 2018. 41(11). 2275-80. doi: 10.2337/dc18-1581.
16. Heinemann L., Freckmann G., Ehrmann D. et al. *Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet.* 2018. 391(10128). 1367-77. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30297-6.
17. Kovatchev B.P. *Metrics for glycaemic control—from HbA1c to continuous glucose monitoring*. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2017. 13(7). 425-36. doi: 10.1038/nrendo.2017.3.
18. Spallone V. *Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet*. *Diabetes Metab. J.* 2019. 43(1). 3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
19. Nganou-Gnindjio C.N., Mba C.M., Azabji-Kenfack M. et al. *Poor glycaemic control impacts heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross sectional study*. *BMC Res. Notes.* 2018. 11(1). 599. doi: 10.1186/s13104-018-3692-z.
20. Koçer A., Aktürk Z., Maden E., Taşçı A. *Orthostatic hypotension and heart rate variability as signs of cardiac autonomic neuropathy in diabetes mellitus*. *Eur. J. Gen. Med.* 2005. 2(1). 5-9. doi: 10.29333/ejgm/82257.
21. Trivedi G.Y., Saboo B., Singh R.B., Maheshwari A., Sharma K., Verma N. *Can decreased heart rate variability be a marker of autonomic dysfunction, metabolic syndrome and diabetes?* *J. Diabetol.* 2019. 10(2). 48-56. doi: 10.4103/jod.jod_17_18.

Отримано/Received 04.11.2019

Рецензовано/Revised 03.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2019 ■

Information about authors

Natalia Pertseva, MD, PhD, Professor, Head of the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5828-6270>.

Kateryna Moshenets, Assistant at the Department of endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: k.moshenets@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-9953-0081>.

Перцева Н.О., Мошенец Е.И.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины», г. Днепр, Украина

Изменения вариабельности сердечного ритма под влиянием сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Сахарный диабет (СД) признан Всемирной организацией здравоохранения неинфекционной эпидемией XXI века. Сердечно-сосудистая патология является основной причиной смерти этих пациентов. **Цель исследования:** изучить показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у больных СД 2-го типа в зависимости от степени компенсации, а также их динамику после коррекции сахароснижающей терапии. **Материалы и методы.** Обследовано 53 пациента с СД 2-го типа и 10 практически здоровых людей контрольной группы. Лабораторное исследование включало определение С-пептида, гликированного гемоглобина (HbA1c), креатинина крови и микроальбумина в утренней порции мочи. Всем обследуемым проводилось длительное мониторирование гликемии параллельно с электрокардиографией по Холтеру в течение 24 часов. Пациенты были разделены на две группы по уровню HbA1c: группа 1 (n = 23) с HbA1c ≤ 7 % и группа 2 (n = 30) с HbA1c > 7 %. Группы были разделены на подгруппы по отсутствию (а) или наличию (б) гипогликемии. Через 6 месяцев после модификации сахароснижающей терапии проводилось повторное обследование пациентов в том же объеме. **Результаты.** Группы и подгруппы больных СД 2-го типа существенно не отличались между собой по показателям ВСР (p > 0,05) и имели достоверное снижение показателей SDNN сутки, pNN50% сутки, VLF

сутки, высокочастотный спектр (HF) ВРС сутки в сравнении с контрольной группой (p < 0,05). Суточные показатели общей мощности спектра (TP) существенно не отличались от контроля только в 1а подгруппе (p > 0,05). Значения низкочастотного спектра (LF) ВРС сутки были достоверно ниже по сравнению с контролем только при анализе всей основной группы больных СД 2-го типа. Показатель LF/HF сутки был достоверно выше контроля во всех подгруппах обеих групп (p < 0,05). **Выводы.** Пациенты с СД 2-го типа имели достоверно более низкие показатели ВСР, которые преимущественно касались SDNN, TP и VLF, HF и LF/HF. Через 6 месяцев после модификации сахароснижающей терапии получено достоверное увеличение практически всех показателей ВСР, кроме LF. Наибольшая динамика касалась повышения показателей pNN50% сутки (+50 %), pNN50% день (+50 %), RMSSD день (+43,5 %), RMSSD сутки (+28,6 %), HF (+133,1 % — сутки, +172,2 % — день, +57,5 % — ночь) и снижение отношения LF/HF (−42,9 % — сутки, −46,2 % — день, −32,7 % — ночь) (p < 0,05). Полученные результаты наглядно демонстрируют восстановление вагосимпатического баланса сердечно-сосудистой системы под влиянием компенсации углеводного обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; вариабельность сердечного ритма; компенсация углеводного обмена

N.O. Pertseva, K.I. Moshenets

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

Changes in heart rate variability after modification of glucose lowering therapy in type 2 diabetic patients

Abstract. Background. The World Health Organization (WHO) has identified diabetes mellitus (DM) as a non-communicable epidemic of the XXI century. Cardiovascular pathology is a major cause of death for these patients. The purpose was to study the indicators of heart rate variability (HRV) in patients with type 2 DM, depending on the course of the disease, and HRV changes after the management of hyperglycemia. **Materials and methods.** We examined 53 type 2 DM patients and 10 healthy controls. Laboratory tests include determination of C-peptide, glycosylated hemoglobin (HbA1c), serum creatinine and urinary albumin concentration (UAC). All subjects underwent continuous glucose monitoring and 24-hour Holter monitoring at the same time. The patients were divided into 2 groups according to the HbA1c level: group 1 (n = 23) with HbA1c ≤ 7.0 % and group 2 (n = 30) with HbA1c > 7.0 %. The groups were divided into subgroups according to the absence (a) or presence (b) of hypoglycemia. The patients were re-examined after 6 months of glucose-lowering therapy modification. **Results.** HRV parameters did not differ significantly between the groups and subgroups of type 2 DM patients (p > 0.05). Both groups and subgroups, as well as the whole basic group of type 2 DM patient, had a

significant decrease in SDNN daily, pNN50% daily, VLF daily, HF daily indicators compared with control subjects (p < 0.05). There were no statistically significant differences in daily TP between the control group and subgroup 1a only (p > 0.05). LF daily level was significantly lower compared to control only to all patients with type 2 DM. Daily LF/HF ratio was significantly higher in all subgroups of both groups than the control one (p < 0.05). **Conclusions.** Type 2 DM patients had significantly lower HRV, which mainly consists of SDNN, TP, VLF, HF LF/HF ratio. Six months after glucose-lowering therapy modification, we received a significant increase in most HRV indicators, except for LF. Main changes were observed in pNN50% daily (+50 %), pNN50% day (+50 %), RMSSD day (+43.5 %), RMSSD daily (+28.6 %), HF (+133.1 % — daily, +172.2 % — day, +57.5 % — at night) and a decrease in LF/HF ratio (−42.9 % — daily, −46.2 % — day, −32.7 % — at night) (p < 0.05). The results clearly demonstrate the restoration of the cardiac vagosympathetic balance due to compensation of carbohydrate metabolism.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; heart rate variability; compensation for carbohydrate metabolism

УДК 616-007.2-053.1:612.018:612.121

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199125

Большова О.В., Музь Н.М.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вміст кислотно-лабільної субодиноці в крові дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії

Резюме. Актуальність. Недостатній для гестаційного віку ріст становить приблизно 20 % від усіх випадків низькорослості в дітей. Незважаючи на те, що більшість дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) наздоганяють у рості в ранньому дитинстві (протягом першого-другого років життя), майже 10 % таких пацієнтів за невідомих причин залишаються низькорослими. Рівень кислотно-лабільної субодиноці (КЛС) відіграє критичну роль у регуляції рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та зв'язуючого білка 3 (ІФР-ЗБ-3), яким належить важлива роль у регуляції фетального і постнатального росту дитини. На сьогодні невідомо, як саме ці гормони впливають на виникнення ЗВУР та постнатальний ріст таких пацієнтів. **Мета роботи:** визначити рівень КЛС у сироватці крові в пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, які мають нормальний стимульований викид гормона росту. **Матеріали та методи.** Обстежені 25 дітей із низькорослістю, які народилися з ознаками ЗВУР, середній вік яких становив $6,98 \pm 0,55$ року. Усім пацієнтам проведено по два стимуляційні тести (інсулін, клонідин). Установлена наявність нормального викиду гормона росту у всіх обстежених ($> 10,0$ нг/мл). Рівні гормона росту, ІФР-1, ІФР-ЗБ-3 визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 XPi. Рівні тиреотропного гормону, вільного T_4 визначали імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech[®] kit, Czech Republic). Рівень кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові визначали за допомогою набору ELISA Cusabio (Х'юстон, США). Значення виражали в Standard Deviation Score (SDS) відповідно до віку і статі. Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Результати дослідження представлені у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Для перевірки кореляції був використаний коефіцієнт кореляції Пірсона. Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$. **Результати.** Середнє значення КЛС для всіх обстежених пацієнтів становило мінус 0,8 SDS, що значно нижче 0 SDS ($p < 0,05$). Зниження рівня КЛС супроводжується різким зменшенням рівнів ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3. КЛС SDS значно корелює з ІФР-1 SDS ($r = 0,79$) і ІФР-ЗБ-3 SDS ($r = 0,67$). Загалом по групі виявлений слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиноці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР ($r = 0,25$) і маси тіла ($r = 0,18$). У 9 осіб (36 %) з ознаками ЗВУР показники рівнів КЛС, ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 знаходились у межах нижче мінус 1,5 SDS (від мінус 1,5 до мінус 2,0 SDS). У цій групі пацієнтів КЛС SDS значно корелювала із SDS росту ($r = 0,66$). Дівчатка з ознаками ЗВУР при народженні мали нижчі показники КЛС, ніж хлопчики, а саме мінус $0,91 \pm 0,18$ SDS і мінус $0,74 \pm 0,17$ SDS відповідно, хоча різниця між цими показниками була невірогідною ($p > 0,05$). Виявлено, що рівень КЛС у сироватці крові збільшується з віком ($r = 0,74$, $p < 0,05$). **Висновки.** У дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії спостерігається вірогідне зниження рівнів кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові, причому в 36 % випадків — різке зниження цього показника (від мінус 1,5 до мінус 2,0 SDS). Знижений рівень кислотно-лабільної субодиноці супроводжується суттєвим зменшенням рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 та білка, що його зв'язує. Загалом по групі виявлено слабкий

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Большова Олена Василівна, доктор медичних наук, професор, керівник відділу дитячої ендокринної патології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: evbolshova@gmail.com; конт. тел.: +3 8067 236-54-64

For correspondence: Olena Bolshova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com; phone +3 8067 236-54-64

Full list of author information is available at the end of the article.

кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодниниці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР і маси тіла. Однак встановлено, що найнижчі рівні кислотно-лабільної субодниниці асоціюються з найбільшим відставанням у рості пацієнтів зі ЗВУР, найнижчими показниками ІФР-1 і ІФР-3Б-3. Виявлено, що і в групі пацієнтів, які народились з ознаками ЗВУР, і в дітей із соматотропною недостатністю рівень кислотно-лабільної субодниниці в сироватці крові зростає із віком.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку; діти; кислотно-лабільна субодниниця; гормон росту; інсуліноподібний фактор росту 1; інсуліноподібний фактор росту — зв'язуючий білок 3

Вступ

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) визначається в доношеного новонародженого за наявності відставання в довжині та/або масі тіла менше мінус 2 стандартних відхилень (Standard Deviation Score — SDS) від середніх показників для гестаційного віку [1]. Недостатній для гестаційного віку ріст становить приблизно 20 % від усіх випадків низькорослості в дітей. Діти, які народились з ознаками ЗВУР, мають у 7 разів вищий ризик залишитися з низьким ростом у дорослому віці [2]. Виникнення ЗВУР у дитини пов'язують із різними факторами: плацентарною дисфункцією, материнською та акушерською причинами, демографічними чинниками, генетичними аномаліями плода. Однак на сьогодні майже в половині пацієнтів етіологія захворювання залишається не з'ясованою. Незважаючи на те, що більшість дітей зі ЗВУР наздоганяє у рості у ранньому дитинстві (протягом перших двох років життя), майже 10 % дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку за невідомих причин залишаються низькорослими [3].

Було висунуто гіпотезу, що в основі збою спонтанного постнатального компенсаторного зростання в дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку можуть бути порушення в системі «гормон росту (ГР) — інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФР-1) — кислотно-лабільна субодниниця (КЛС)» [4]. КЛС — глікопротеїн із масою 85 кДа, що є одним з елементів потрійного комплексу з ІФР-1 та ІФР-зв'язуючим білком 3 (ІФР-3Б-3) у кровообігу [5]. Було встановлено, що для ефективного створення комплексу необхідно у 2–3 рази більше КЛС, ніж ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Вважається, що головною та найбільш відомою функцією КЛС є регуляція біодоступності ІФР-1 шляхом збільшення його періоду напіввиведення в сироватці крові, що таким чином сприяє ендокринній дії ІФР [6]. Рівень КЛС відіграє критичну роль у регуляції рівнів ІФР та ІФР-3Б-3, що підтверджується експериментальними дослідженнями, які показали зниження темпів росту в мишей-гомозигот із мутацією гена ІФР-КЛС, що пов'язане з різким зниженням рівнів ІФР-1 і ІФР-3Б-3 у крові [7]. За відсутності КЛС рівень ІФР-1 у сироватці крові та ІФР-3Б-3 помітно знижується [8]. Концентрація КЛС у дорослих та дітей із дефіцитом ГР нижча, ніж у здорових групи контролю [9]. Низка авторів вказує на важливість вивчення комплексу ІФР-1/ІФР-3Б-3/КЛС [10–12]. Продукція КЛС регулюється головним чином гормоном росту — індуктором мРНК КЛС у печінці, який збільшує транскрипцію генів КЛС, секрецію гепатоцитами та її сироватковій концентрації [13]. У той же час ІФР-3Б-3 та КЛС є важливими факторами у фізіології ІФР, якому належить важлива роль у регу-

ляції фетального і постнатального росту дитини. Однак на сьогодні не відомо, як саме ці гормони впливають на виникнення затримки внутрішньоутробного розвитку та показники постнатального росту.

Мета роботи: визначити рівень кислотно-лабільної субодниниці в сироватці крові в пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, які мають нормальний стимульований викид гормона росту.

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комисаренка НАМН України» проведено обстеження 25 дітей (10 дівчаток і 15 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,98 \pm 0,55$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР.

Для визначення стимульованого рівня ГР проводили тести з інсуліном та клонідином за стандартними методиками [14]. За результатами функціональних тестів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (> 10 нг/мл). Рівні ГР, ІФР-1, ІФР-3Б-3 досліджували методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulate 2000 XPi. Рівні ТТГ, Т4 вільного досліджували імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів (Immunotech® kit, Чеська Республіка). Усі обстежені пацієнти перебували в стані еутиреозу [15]. Зразки крові для визначення кислотно-лабільної субодниниці були взяті до початку лікування рекомбінантним гормоном росту (rГР). Рівень кислотно-лабільної субодниниці в сироватці крові визначали за допомогою набору ELISA Cusabio (Х'юстон, США). Значення виражали в SDS відповідно до віку і статі.

Для визначення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи: вимірювання росту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. і маси тіла за допомогою електронних вагів Tanita BC587 (Японія). Коефіцієнт стандартного відхилення показників зросту вираховували за допомогою перцентильних кривих зросту тіла, що отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку та статі. Статевий розвиток оцінювали за шкалою Таннера для хлопців і дівчат [16]. Усі обстежені пацієнти мали першу стадію статевого розвитку за Таннером. Групу порівняння становили 15 пацієнтів (5 дівчаток і 10 хлопчиків) з ізольованою повною соматотропною недостатністю. Середній вік дітей становив $6,44 \pm 0,61$ року.

Для статистичної обробки даних використовували пакет програм Microsoft Excel. Дані дослідження подані у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різницю вважали

вірогідною при $p < 0,05$. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої та оберненої кореляції за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати

На підставі отриманих результатів дослідження пацієнти були розподілені на три групи: I — нормальний викид ГР, нормальний або незначно знижений рівень КЛС ($n = 16$); II група — нормальний викид ГР, різко знижений рівень КЛС (від мінус 1,5 до мінус 2,0 SDS, $n = 9$); III група — ізольований дефіцит ГР, різко знижений рівень КЛС ($n = 15$) (табл. 1).

У загальній групі дітей ($n = 25$), які народились з ознаками ЗВУР, виявили вірогідне зниження середнього рівня кислотно-лабільної субодиноці порівняно з референтними значеннями в здорових дітей. Середнє значення КЛС для всіх обстежених пацієнтів становило мінус 0,8 SDS, що суттєво нижче 0 SDS ($p < 0,05$). Зниження рівня КЛС супроводжується різким зниженням рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3. КЛС SDS значно корелює з ІФР-1 SDS ($r = 0,79$) і ІФР-3Б-3 SDS ($r = 0,67$). Загалом по групі виявлено слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиноці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР ($r = 0,25$) і маси тіла ($r = 0,18$).

У пацієнтів II групи (36 % від народжених з ознаками ЗВУР) відставання в рості становило $-3,00 \pm 0,25$ SDS і відповідало ступеню нанізму, однак вірогідно не відрізнялось від ступеня відставання в рості загалом по групі ($-2,96 \pm 0,16$ SDS). У пацієнтів I групи ріст становив $-2,90 \pm 0,21$ SDS, у дітей III групи із соматотропною недостатністю — ($-2,82 \pm 0,17$) SDS ($p > 0,05$).

За результатами проведеного аналізу встановлено, що пацієнти із соматотропною недостатністю мали нижчі середні показники КЛС, ніж пацієнти загальної групи зі ЗВУР, а саме $-1,50 \pm 0,12$ SDS і $-0,80 \pm 0,12$ відповідно ($p < 0,05$). У пацієнтів II групи SDS КЛС становило $-1,28 \pm 0,07$ та суттєво корелювало із SDS росту ($r = 0,66$).

У групі пацієнтів із соматотропною недостатністю виявлено вірогідно нижчі показники кислотно-лабільної субодиноці в дівчаток порівняно з хлопчиками, а

саме $-1,78 \pm 0,13$ SDS і $-1,40 \pm 0,16$ SDS відповідно ($p = 0,05$). Дівчатка з ознаками ЗВУР при народженні загальної групи мали нижчі показники КЛС, ніж хлопчики, а саме $-0,91 \pm 0,18$ SDS і $-0,74 \pm 0,17$ SDS відповідно, хоча різниця між цими показниками була невірогідна ($p > 0,05$).

Показники рівнів ІФР-1 у пацієнтів II групи були значно знижені порівняно з I групою ($-1,73 \pm 0,08$ SDS і $-1,17 \pm 0,07$ SDS відповідно, $p < 0,05$). Показники рівнів ІФР-3Б-3 у пацієнтів II групи також були знижені порівняно з I групою, становили $-1,55 \pm 0,04$ SDS і $-1,14 \pm 0,04$ SDS відповідно ($p < 0,05$). Таким чином, у дітей з ознаками ЗВУР спостерігали зниження показників ІФР-1 та ІФР-3Б-3, причому більше зниження КЛС супроводжувалось більшим зниженням ІФР-1 та ІФР-3Б-3 ($r = 0,81$) ($p < 0,05$).

Не встановлено вірогідних відмінностей у загальній групі ЗВУР і соматотропною недостатності за показниками SDS росту, ІФР-1, ІФР-3Б-3, що свідчить про те, що і нормальний викид ГР, і різко знижений рівень ГР супроводжуються однаково спрямованими змінами в системі «ГР — ростові фактори». У той же час у пацієнтів I і III груп спостерігався однаковий ступінь відставання в рості, хоча показники SDS КЛС і ІФР-3Б-3 мали вірогідні відмінності ($p < 0,05$): у пацієнтів із дефіцитом гормону росту показники SDS КЛС і ІФР-3Б-3 були суттєво знижені.

Під час дослідження встановлено, що і в загальній групі пацієнтів, які народились з ознаками ЗВУР, і в дітей із соматотропною недостатністю рівень кислотно-лабільної субодиноці в сироватці крові значно збільшувався з віком ($r = 0,74$, $p < 0,05$ і $r = 0,43$ відповідно, $p < 0,05$) (рис. 1).

Обговорення

Нами було обстежено 25 дітей із низькорослістю віком $6,98 \pm 0,55$ року, які при народженні мали ознаки затримки внутрішньоутробного розвитку. При дослідженні встановлено наявність нормального викиду гормону росту на тлі провокаційних тестів з інсуліном та клоні-

Таблиця 1. Клінічні та лабораторні показники дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку та соматотропною недостатністю

Показник	Загальна група (ЗВУР), $n = 25$	I група (ЗВУР), $n = 16$	II група (ЗВУР), $n = 9$	III група (соматотропна недостатність), $n = 15$
Хлопчики/дівчатка	15/10	9/7	6/3	10/5
Гестаційний вік, тижні	$39,52 \pm 0,19$	$39,50 \pm 0,24$	$39,40 \pm 0,33$	$39,13 \pm 0,27$
Довжина тіла при народженні, SDS	$-1,85 \pm 0,10$	$-1,81 \pm 0,15$	$-1,92 \pm 0,13$	$1,21 \pm 0,29^{1-3}$
Маса тіла при народженні, SDS	$-1,90 \pm 0,12$	$-2,00 \pm 0,17$	$-1,77 \pm 0,14$	$0,30 \pm 0,12^{1-3}$
Вік, роки	$6,98 \pm 0,55$	$6,83 \pm 0,71$	$7,25 \pm 0,93$	$6,44 \pm 0,61$
Ріст, SDS	$-2,96 \pm 0,16$	$-2,90 \pm 0,21$	$-3,00 \pm 0,25$	$-2,82 \pm 0,17$
Маса тіла, SDS	$-2,12 \pm 0,14$	$-1,93 \pm 0,12$	$-2,45 \pm 0,30$	$-2,53 \pm 0,25^{1,2}$
ІФР-1, SDS	$-1,37 \pm 0,07$	$-1,17 \pm 0,07$	$-1,73 \pm 0,08^4$	$-1,4 \pm 0,15^3$
ІФР-3Б-3, SDS	$-1,30 \pm 0,05$	$-1,14 \pm 0,04$	$-1,55 \pm 0,07^4$	$-1,4 \pm 0,11^2$
Кислотно-лабільна субодиноця, SDS	$-0,80 \pm 0,12$	$-0,53 \pm 0,16$	$-1,28 \pm 0,07^4$	$-1,50 \pm 0,12^{1,2}$

Примітки: ¹ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників загальної групи із ЗВУР і III групи із соматотропною недостатністю; ² — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників I групи із ЗВУР і III групи із соматотропною недостатністю; ³ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників II групи із ЗВУР і III групи із соматотропною недостатністю; ⁴ — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників I і II груп із ЗВУР.

дином, хоча всі діти мали значне відставання в рості: $-2,96 \pm 0,16$ SDS. Причина того, що частина пацієнтів зі ЗВУР залишаються низькорослими та не мають «спонтанного зростання», на сьогодні точно не встановлена.

Деякі дослідники вважає, що 60 % дітей зі ЗВУР без «спонтанного зростання» мають зниження фізіологічної секреції ГР протягом доби [17, 18]. Знижений рівень ІФР-1 у низькорослих дітей з ознаками ЗВУР може бути наслідком зниженої спонтанної секреції ГР, але оскільки рівень ГР в обстежених пацієнтів перебував у межах норми, таку причину зниження ІФР-1 можна виключити. Однак можна припустити, що в таких дітей синтезується біологічно неактивний ГР або такі діти мають нечутливість тканин до гормону росту. Проте в більшості вони все ще були в нормальному діапазоні, тоді як рівні ІФР-1 вже були менше -1 SDS. Це відповідає останнім даним про рівень КЛС у дітей з ідіопатичною низькорослістю [19].

Оскільки ГР є єдиним відомим основним гормоном, під контролем якого синтезується КЛС у сироватці крові, то ми також очікували аналогічно низький рівень КЛС, як і ГР. Але цього в більшості випадків у дітей з ознаками ЗВУР не спостерігалось на відміну від пацієнтів із соматотропною недостатністю. Можливим поясненням може бути те, що рівень ГР у дітей з ознаками ЗВУР не знижується настільки, щоб впливати на синтез КЛС. Іншою причиною може бути те, що існують інші, невідомі механізми, що беруть участь у секреції КЛС.

Більшість авторів спостерігали в дітей із низькорослістю та з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку середній рівень ІФР-1, ближчий до нижньої межі норми або нижчий за норму, й особливо низький рівень ІФР-3Б-3 [9, 20, 21]. Однак у нашому дослідженні ми встановили в більшості дітей (64 % загальної групи зі ЗВУР) нормальні або незначно знижені рівні КЛС, асоційовані із суттєво зниженими рівнями ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Більше зниження КЛС супроводжувалось більшим зниженням ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Можна припустити нездатність КЛС за таких обставин створити комплекс з ІФР-3Б-3, що в подальшому впливає на ростові фактори. Оскільки всі пацієнти зі ЗВУР мали нормосоматотропінемію, знижені рівні КЛС можна пояснити синтезом біологічно неактивного гормону росту, який не здатен стимулювати продукцію КЛС. Зниження рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 на тлі нормального або незначно зниженого рівня КЛС може бути пов'язане з генетичними або іншими невизначеними факторами або нездатністю утворювати потрійний комплекс.

Ми припускаємо, що в дітей із рівнем кислотно-лабільної субодиноці менше $-1,5$ SDS утворення потрійного комплексу відбувається менш адекватно, що призводить до зниження рівня ІФР-1 та ІФР-3Б-3. Більш низькі їх рівні можуть сприяти недостатньому «спонтанному зростанню» у цих 36 % дітей з ознаками ЗВУР. Це узгоджується з даними, описаними в пацієнтів із гетерозиготною мутацією ІФР-КЛС, які також демонструють нижчий рівень КЛС, ІФР-1 та ІФР-3Б-3, у результаті чого знижується утворення комплексу КЛС — ІФР-1 — ІФР-3Б-3 [22]. Унаслідок цього кінцевий зріст був зменшеним приблизно на 1 SDS [9].

У нашому дослідженні спостерігалось зниження рівня КЛС у середньому по загальній групі пацієнтів зі ЗВУР $-0,80 \pm 0,12$ SDS, що збігається з даними J.S. Renes та співавт. ($-0,5$ SDS) порівняно зі здоровими дітьми такого ж віку [9]. Ці дослідники також встановили, що рівні КЛС менше знижені, ніж рівні ІФР-1 та ІФР-3Б-3 (< -1 SDS). Однак у нашій роботі ми спостерігали більш суттєве зниження рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 ($-1,37 \pm 0,07$ SDS та $-1,30 \pm 0,05$ SDS) — практично таке ж, як у дітей із соматотропною недостатністю ($-1,40 \pm 0,15$ SDS та $-1,40 \pm 0,11$ SDS відповідно). Автори пов'язують не дуже різке зниження КЛС із несуттєвим зниженням спонтанної секреції ГР у дітей зі ЗВУР, яка не здатна серйозно вплинути на продукцію КЛС. У більшості (64 %) наших пацієнтів зі ЗВУР рівні КЛС все ж були в нормальному діапазоні, тоді як рівні ІФР-1 вже були менше -1 SDS. Однак можуть існувати й інші фактори впливу на КЛС.

У той же час у нашому дослідженні ми спостерігали різке зниження КЛС у 36 % пацієнтів із нормальним піком викиду ГР. Таким чином, можна припустити, що в даному випадку рівень ГР не відіграє вирішальну роль для «спонтанного зростання». З іншого боку, рівень КЛС у дітей із дефіцитом ГР вірогідно менший, ніж у дітей зі ЗВУР ($-1,50 \pm 0,12$ SDS та $-0,80 \pm 0,12$ SDS відповідно). Нами встановлена слабка кореляція між рівнем КЛС та ростом загалом по групі, причому чим меншими були рівні КЛС, тим більше відставання в рості спостерігалось ($r = 0,66$). У більшості пацієнтів зі ЗВУР ми спостерігали практично нормальні рівні КЛС, а в 36 % дітей — різке зниження рівня КЛС — саме в цій групі встановлена сильна позитивна кореляція з показниками росту.

Ми з'ясували, що відмічався сильний кореляційний зв'язок між рівнем КЛС у сироватці крові і рівнем ІФР-1, а особливо з рівнем ІФР-3Б-3. Більш сильна кореляція з рівнями ІФР-3Б-3 може свідчити про те, що більша частина ІФР-3Б-3 пов'язана з кислотно-лабільною субодиноцею, оскільки його незв'язана форма швидко втрачає свою функцію [23].

Низька маса тіла для даного гестаційного віку описана в дітей із мутацією ІФР-КЛС, але ми не знайшли кореляції між довжиною і масою тіла при народженні у

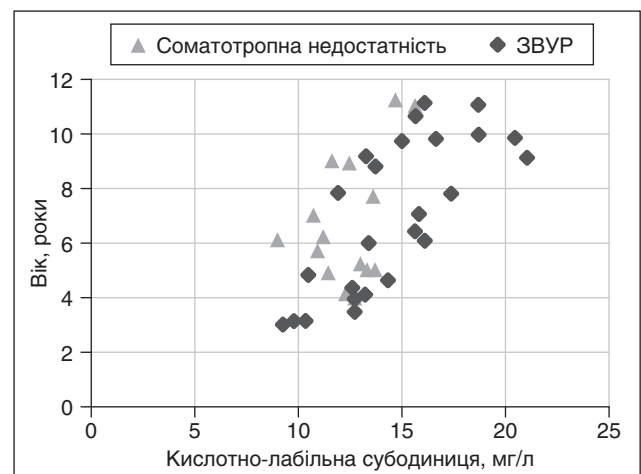


Рисунок 1. Рівень кислотно-лабільної субодиноці (мг/л) у дітей з ознаками ЗВУР та із соматотропною недостатністю

дітей з ознаками ЗВУР та рівнем КЛС [13]. У мишей з мутацією гена ІФР-КЛС маса тіла при народженні також була нормальною [7]. Нещодавня публікація показала значно нижчий рівень КЛС у пуповинній крові у новонароджених з ознаками ЗВУР [24]. Однак у цьому дослідженні були зареєстровані лише рівень сироватки та відсутність стандартних відхилень відносно статі та терміну гестації. Загалом по групі виявлено слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиниці і показників росту пацієнтів з ознаками ЗВУР ($r = 0,25$) і маси тіла ($r = 0,18$). В одному з досліджень показали, що мутації в послідовності ДНК гена ІФР-КЛС та низький рівень експресії білків ІФР-КЛС можуть призвести до затримки росту та розвитку у тварини [25].

Рівні ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у сироватці крові регулюються декількома чинниками. Можна припустити, що статус харчування також впливає на регуляцію синтезу та секрецію КЛС. Ми виявили, що в дітей із меншою масою тіла був нижчий рівень КЛС у сироватці крові. В одному з досліджень продемонстровано нижчий рівень КЛС у хворих після обмеження вживання калорій та в пацієнтів із нервовою анорексією [26, 27]. Ці результати свідчать про те, що статус харчування відіграє певну роль у регуляції рівня КЛС у сироватці крові.

Наші дані показують, що рівень кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові в дітей з ознаками ЗВУР поступово збільшується з віком. Це узгоджується з даними, описаними в дітей із нормальним ростом при одночасному збільшенні рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у сироватці крові [6].

Зниження рівня кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові в дітей із низькорослістю з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, які мають нормальні показники стимульованого викиду гормону росту, супроводжується зниженням рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 та білка, який його зв'язує, що може бути причиною порушення спонтанного постнатального компенсаторного зростання. Дослідження останніх років вказують на необхідність поглибленого вивчення як гормональних, так і молекулярно-генетичних аспектів затримки внутрішньоутробного розвитку.

Висновки

1. У дітей з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії спостерігається вірогідне зниження рівнів кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові, причому в 36 % випадків знайдено різке зниження цього показника (менше $-1,5$ SDS).

2. Знижений рівень кислотно-лабільної субодиниці супроводжується суттєвим зниженням рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 та білка, що його зв'язує.

3. Загалом по групі виявлено слабкий кореляційний зв'язок рівнів SDS кислотно-лабільної субодиниці і показників росту пацієнтів з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку і маси тіла. Проте встановлено, що найнижчі рівні кислотно-лабільної субодиниці асоціюються з найбільшим відставанням у рості в дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку.

4. Установлено, що і в групі пацієнтів, які народились з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, і в

дітей із соматотропною недостатністю рівень кислотно-лабільної субодиниці в сироватці крові зростає з віком.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі в розробці дослідження; у зборі, аналізі й інтерпретації даних; при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: *Большова О.В.* — концепція і дизайн дослідження, клінічні консультації, написання тексту, редагування; *Музь Н.М.* — збір та обробка матеріалу, клінічні консультації, аналіз отриманих даних, аналіз літератури, написання тексту.

Етичні аспекти. Усі процедури, проведені в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 року (з поправками), а також дозволу комісії з біоетики (протокол № 3 засідання комісії з питань етики від 24.06.2019 р. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, Україна). Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на лікування й усі необхідні діагностичні процедури.

Список літератури

1. Clayton P.E., Cianfarani S., Czernichow P., Johannsson G., Rapaport R., Rogol A. Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Paediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(3). P. 804-10. doi: 10.1210/jc.2006-2017.
2. Karlberg J., Albertsson-Wikland K. Growth in full-term small-for-gestational-age infants: from birth to final height. *Pediatr. Res.* 1995. 38(5). P. 733-9. doi: 10.1203/00006450-199511000-00017.
3. Finken M.J.J., van der Steen M., Smeets C.C.J., Walenkamp M.J.E., de Bruin C., Hokken-Koelega A.C.S., Wit J.M. Children Born Small for Gestational Age: Differential Diagnosis, Molecular Genetic Evaluation, and Implications. *Endocr. Rev.* 2018. 39(6). P. 851-894. doi: 10.1210/er.2018-00083.
4. Renes J.S., van Doorn J., Breukhoven P.E., Lem A.J., de Ridder M.A., Hokken-Koelega A.C. Acid-labile subunit levels and the association with response to growth hormone treatment in short children born small for gestational age. *Horm. Res. Paediatr.* 2014. 81(2). P. 126-32. doi: 10.1159/000356926.
5. Khosravi M.J., Diamandi A., Mistry J., Krishna R.G., Khare A. Acid-labile subunit of human insulin-like growth factor-binding protein complex: measurement, molecular, and clinical evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. 82(12). P. 3944-51. doi: 10.1210/jcem.82.12.4415.
6. Baxter R.C., Martin J.L., Beniac V.A. High molecular weight insulin-like growth factor binding protein complex. Purification and properties of the acid-labile subunit from human serum. *J. Biol. Chem.* 1989. 264. P. 11843-11848. PMID: 2473065.
7. Boisclair Y.R., Hurst K.R., Ueki I., Tremblay M.L., Ooi G.T. Organization and chromosomal localization of the gene encoding the mouse acid labile subunit of the insulin-like growth factor binding complex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1996. 93(19). P. 10028-33. doi: 10.1073/pnas.93.19.10028.

8. Domené H.M., Hwa V., Argente J., Wit J.M., Camacho-Hübner C., Jasper H.G. International ALS Collaborative Group. Human acid-labile subunit deficiency: clinical, endocrine and metabolic consequences. *Horm. Res.* 2009. 72(3). P. 129-41. doi: 10.1159/000232486.
9. Renes J.S., van Doorn J., Hokken-Koelega A.C.S. Current Insights into the Role of the Growth Hormone-Insulin-Like Growth Factor System in Short Children Born Small for Gestational Age. *Horm. Res. Paediatr.* 2019. 92. P. 15-27. doi: 10.1159/000502739.
10. Baxter R.C. Circulating levels and molecular distribution of the acid-labile (alpha) subunit of the high molecular weight insulin-like growth factor-binding protein complex. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. 70. P. 1347-1353. doi: 10.1210/jcem-70-5-1347.
11. Juul A., Moller S., Mosfeldt-Laursen E., Rasmussen M.H., Scheike T. The acid-labile subunit of human ternary insulin-like growth factor binding protein complex in serum: hepatosplanchnic release, diurnal variation, circulating concentrations in healthy subjects, and diagnostic use in patients with growth hormone deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. 83. P. 4408-4415. doi: 10.1210/jcem.83.12.5311.
12. Fofanova-Gambetti O.V., Hwa V., Kirsch S., Pihoker C., Chiu H.K. Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF-1/IGFBP-3 deficiency in children of different ethnic origins. *Horm. Res.* 2009. 71. P. 100-110. doi: 10.1159/000183899.
13. van Duyvenvoorde H.A., Kempers M.J., Twickler T.B., van Doorn J., Gerver W.J. Homozygous and heterozygous expression of a novel mutation of the acid-labile subunit. *Eur. J. Endocrinol.* 2008. 159. P. 113-120. doi: 10.1530/EJE-08-0081.
14. Ranke M.B. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. *Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents.* Basel, Karger. 2011; ed.4. P. 102-137.
15. Muz N.M., Bolshova O.V. Thyroid function in term small for gestational age children with growth hormone therapy. *Science Rise: Medical Science.* 2017. 11(19). P. 48-51. doi: 10.15587/2519-4798.2017.116466.
16. Tanner J.M., Davies P.S. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for north American children. *J. Pediatr.* 1985. 107(3). P. 317-29. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1.
17. Boguszewski M., Rosberg S., Albertsson-Wikland K. Spontaneous 24-hour growth hormone profiles in prepubertal small for gestational age children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995. 80(9). P. 2599-606. doi: 10.1210/jcem.80.9.7673401.
18. de Waal W.J., Hokken-Koelega A.C., Stijnen T., de Muinck Keizer-Schrama S.M., Drop S.L. The Dutch Working Group on Growth Hormone. Endogenous and stimulated GH secretion, urinary GH excretion, and plasma IGF-I and IGF-II levels in prepubertal children with short stature after intrauterine growth retardation. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1994. 41(5). P. 621-30. doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb01828.x.
19. Trivin C., Souberbielle J.C., Aubertin G., Lawson-Body E., Adan L., Brauner R. Diagnosis of idiopathic growth hormone deficiency: contributions of data on the acid-labile subunit insulin-like growth factor (IGF)-I and -II and IGF binding protein-3. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism.* 2006. 19. P. 481-489. PMID: 16759033.
20. Rotwein P. Large-scale analysis of variation in the insulin-like growth factor family in humans reveals rare disease links and common polymorphisms. *J. Biol. Chem.* 2017. 292(22). P. 9252-61. doi: 10.1074/jbc.M117.783639.
21. Zaidman V.E. Analysis of acid-labile subunit and its usefulness in pediatrics. *Arch. Argent. Pediatr.* 2017. 115(4). P. 391-398. doi: 10.5546/aap.2017.eng.391.
22. Işık E., Haliloglu B., van Doorn J., Demirbilek H., Scheltinga S.A., Losekoot M. Clinical and biochemical characteristics and bone mineral density of homozygous, compound heterozygous and heterozygous carriers of three novel IGFALS mutations. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(6). P. 657-667. doi: 10.1530/EJE-16-0999.
23. Walenkamp M.J., Losekoot M., Wit J.M. Molecular IGF-1 and IGF-1 receptor defects: from genetics to clinical management. *Endocr. Dev.* 2013. 24. P. 128-37. doi: 10.1159/000342841.
24. Iniguez G., Argandona F., Medina P., Gonzalez C. Acid-labile subunit (ALS) gene expression and protein content in human placentas: differences according to birth weight. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. P. 187-191. doi: 10.1210/jc.2010-0244.
25. Li G.L., Niu L.L., Liu H.F., Guo J.Z. Structure and function of insulin-like growth factor acid-labile subunits in mammalian homologues. 2015. 37(12). P. 1185-93. doi: 10.16288/j.ycz.15-192.
26. Barrios V., Argente J., Munoz M.T., Pozo J., Chowen J.A., Hernandez M. Diagnostic interest of acid-labile subunit measurement in relationship to other components of the IGF system in pediatric patients with growth or eating disorders. *European Journal of Endocrinology.* 2001. 144. P. 245-250. doi: 10.1530/eje.0.1440245.
27. Fukuda I., Hotta M., Hizuka N., Takano K., Ishikawa Y. Decreased serum levels of acid-labile subunit in patients with anorexia nervosa. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. 84. P. 2034-2036. doi: 10.1210/jcem.84.6.5737.

Отримано/Received 04.10.2019

Рецензовано/Revised 14.11.2019

Прийнято до друку/Accepted 03.12.2019 ■

Information about authors

Olena V. Bolshova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatric Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine. E-mail: evbolshova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

Nataliia M. Muz, physician paediatric endocrinologist at the Department of Pediatric Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine. E-mail: n.muzz@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-2174>

Большова Е.В., Музь Н.Н.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Уровень кислотно-лабильной субъединицы в крови детей с признаками задержки внутриутробного развития на фоне нормосоматотропинемии

Резюме. Актуальность. Недостаточный для гестационного возраста рост составляет примерно 20 % от всех случаев низкорослости у детей. Несмотря на то, что у большинства детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) отмечается скачок роста в раннем детстве (в течение первого-второго

года жизни), почти 10 % таких пациентов по неизвестным причинам остаются низкорослыми. Уровень кислотно-лабильной субъединицы (КЛС) играет критическую роль в регуляции уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и связывающего белка 3 (ИФР-СБ-3), которым принадлежит

важная роль в регуляции фетального и постнатального роста ребенка. На сегодняшний день неизвестно, как именно эти гормоны влияют на возникновение ЗВУР и постнатальный рост таких пациентов. **Цель работы:** определить уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови детей, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития, при нормальном стимулированном выбросе гормона роста. **Материалы и методы.** Обследованы 25 детей с низкорослостью, родившихся с признаками ЗВУР, средний возраст которых составил $6,98 \pm 0,55$ года. Всем пациентам проведено по два стимуляционных теста (инсулин, клонидин). Установлено наличие нормального выброса гормона роста у всех обследованных ($> 10,0$ нг/мл). Уровни гормона роста, ИФР-1, ИФР-СБ-3 определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Immulate 2000 ХРi. Уровни тиреотропного гормона, свободного T_4 определяли иммунорадиометрическим методом с помощью стандартных наборов (Immunotech® kit, Czech Republic). Уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови определяли при помощи набора ELISA Cusabio (Хьюстон, США). Значения выражали в Standard Deviation Score (SDS) соответственно возрасту и полу. Для статистической обработки данных использовали пакет программ Microsoft Excel. Результаты исследования представлены в виде средних значений и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Для проверки корреляции был использован коэффициент корреляции Пирсона. Статистическую достоверность оценивали по параметрическому t-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. **Результаты.** Среднее значение КЛС для всех обследованных пациентов составляло минус 0,8 SDS, что значительно ниже 0 SDS ($p < 0,05$). Снижение уровня КЛС сопровождается резким уменьшением уровней ИФР-1 и ИФР-СБ-3. КЛС SDS существенно коррелирует с ИФР-1 SDS, $r = 0,79$, и ИФР-СБ-3 SDS, $r = 0,67$. В целом по группе выявлена сла-

бая коррелятивная связь уровней SDS кислотно-лабильной субъединицы и показателей роста пациентов с признаками ЗВУР ($r = 0,25$) и массы тела ($r = 0,18$). У 9 человек (36 %) с признаками ЗВУР показатели уровней КЛС, ИФР-1 и ИФР-СБ-3 находились в пределах ниже минус 1,5 SDS (от минус 1,5 до минус 2,0 SDS). В этой группе пациентов КЛС SDS значительно коррелировала с SDS роста ($r = 0,66$). У девочек с признаками ЗВУР при рождении были более низкие показатели КЛС, чем у мальчиков, а именно $-0,91 \pm 0,18$ SDS и $-0,74 \pm 0,17$ SDS соответственно, хотя различие между этими показателями было недостоверным ($p > 0,05$). Выявлено, что уровень КЛС в сыворотке крови повышается с возрастом ($r = 0,74$, $p < 0,05$). **Выводы.** У детей с признаками задержки внутриутробного развития на фоне нормосоматотропинемии наблюдается достоверное снижение уровней кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови, причем в 36 % случаев — резкое снижение этого показателя (от минус 1,5 SDS до минус 2 SDS). Снижение уровня кислотно-лабильной субъединицы сопровождается существенным уменьшением уровней инсулиноподобного фактора роста 1 и связывающего его белка. В целом по группе выявлена слабая коррелятивная связь уровней SDS кислотно-лабильной субъединицы и показателей роста и массы тела пациентов с признаками ЗВУР. Однако установлено, что самые низкие уровни кислотно-лабильной субъединицы ассоциируются с наибольшим отставанием в росте пациента со ЗВУР. Определено, что и в группе пациентов, которые родились со ЗВУР, и у детей с соматотропной недостаточностью уровень кислотно-лабильной субъединицы в сыворотке крови повышался с возрастом.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; дети; кислотно-лабильная субъединица; гормон роста; инсулиноподобный фактор роста 1; инсулиноподобный фактор роста — связывающий белок 3

O.V. Bolshova, N.M. Muz

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The blood level of acid-labile subunit in short children born small for gestational age with normosomatotropinemia

Abstract. Background. Insufficient growth in children born small for gestational age (SGA) is about 20 % of all cases of short stature. Despite the fact that most children born small for gestational age have a catch-up growth in early childhood (within 1–2 years of life), almost 10 % of these patients remain with persistent short stature for unknown reasons (Finken M.J.J. et al., 2018). The level of acid-labile subunit (ALS) plays a critical role in regulating the levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and the binding protein-3 (IGF-BP-3), which have an important role in regulating fetal and postnatal growth of the child. Today, it is not known exactly how these hormones affect the occurrence of SGA and postnatal growth of such patients. The purpose of the study was to determine the level of acid-labile subunit in the blood serum in SGA children with short stature with normal growth hormone. **Materials and methods.** We examined 25 prepubertal SGA children with short stature with the average age of 6.98 ± 0.55 years. All patients had two stimulation tests (insulin, clonidine). The growth factor was normal in all examined patients (> 10.0 ng/ml). The blood serum ALS was determined using a Cusabio ELISA kit (Houston, USA). The values are presented in SDS according to the age and gender. For statistical data processing, the Microsoft Excel software package was used. The results of the study are presented in the form of mean values and their standard error ($M \pm m$). Pearson's correlation coefficient was used to test for correlations. A P-value < 0.05 was considered significant. **Results.** The mean ALS level for all examined patients was -0.8 SDS, which is significantly lower than 0 SDS ($p < 0.05$). A decrease in the ALS level is accompanied by a significant de-

crease of IGF-1 and IGF-BP-3 levels. ALS SDS significantly correlates with IGF-1 SDS, $r = 0.79$ and IGF-BP-3 SDS, $r = 0.67$. We found a weak correlation in the total group of short SGA children between SDS ALS levels and patient growth, $r = 0.25$, and body weight, $r = 0.18$. In 9 SGA children with short stature (36 %), the levels of ALS, IGF-1 and IGF-BP-3 were in the range below -1.5 SDS (from -1.5 to -2.0 SDS). In this group of patients, ALS SDS significantly correlated with SDS growth ($r = 0.66$). SGA girls had lower ALS level than boys, -0.91 ± 0.18 SDS and -0.74 ± 0.17 SDS, respectively, although the difference between these indicators was not significant ($p > 0.05$). The study tested that the blood serum ALS increases with age ($r = 0.74$, $p < 0.05$). **Conclusions.** In the short SGA children with normosomatotropinemia, a decrease in serum acid-labile subunit levels is observed, and in 36 % of cases, its significant decrease was found (below -1.5 SDS). A decrease in the level of acid-labile subunit is accompanied by a significant decrease in the levels of insulin-like growth factor-1 and its binding protein. The total group of short SGA children showed a weak correlation between the SDS ALS levels and growth and body weight. However, it was found that the lowest levels of acid-labile subunit are associated with the greatest growth retardation in SGA children with short stature. It was found that the level of acid-labile subunit in blood serum increased with age both in groups of short SGA children and in children with growth hormone deficiency.

Keywords: small for gestational age; children; acid-labile subunit; growth hormone; insulin-like growth factor-1; insulin-like growth factor-binding protein-3

УДК 577.124:616.248-057.874-085.357:615.835.5

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199126

Буринюк-Глов'як Х.П., Колоскова О.К.

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Особенности обмена глюкозы у больных на бронхиальную астму школьников, які отримують базисну протизапальну терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами

Резюме. Актуальність. Інгаляційним глюкокортикостероїдним препаратам належить провідна роль у профілактичному лікуванні бронхіальної астми (БА) на етапі досягнення та в подальшому — для підтримки контролю над клінічними симптомами захворювання. Незважаючи на достатню безпеку, дана група лікарських засобів також не позбавлена побічних ефектів, причому особливої гостроти набуває це питання при тривалих курсах високодозового лікування у дітей дошкільного та шкільного віку. **Мета роботи:** вивчити особливості обміну глюкози у дітей, хворих на бронхіальну астму, на тлі використання інгаляційних глюкокортикостероїдів для оптимізації лікувально-профілактичних заходів та менеджменту захворювання. **Матеріали та методи.** Для досягнення мети дослідження методом випадкової вибірки проведено визначення рівня глікемії натще у 74 госпіталізованих з приводу загострення БА дітей шкільного віку. За одержаними результатами дітей розподіляли на дві клінічні групи порівняння залежно від рівня глікемії, що або перевищував значення 5,5 ммоль/л (37 дітей), або сягав менше 5,5 ммоль/л (37 дітей). **Результати.** Наявність ознак порушень у фізичному розвитку зі схильністю до надлишкової маси тіла у дітей обох клінічних груп порівняння могла сприяти порушенню толерантності до глюкози. У дітей I групи середній вміст глюкози у крові через 2 години після прийому їжі становив $6,43 \pm 0,28$ ммоль/л (мінімально — 4,8 ммоль/л, максимально — 9,5 ммоль/л). У хворих групи порівняння ці результати становили $5,49 \pm 0,11$ ммоль/л (4,4–7,7 ммоль/л) ($P < 0,05$), що свідчило про наявність порушення толерантності до глюкози переважно серед представників I клінічної групи. Слід зазначити, що у I групі вдвічі більшою виявилася частка хворих, в яких через 2 години після прийому їжі рівень глікемії не повернувся до нормальних значень (86,67 % дітей), а у групі порівняння — 40 % випадків ($P < 0,01$). **Висновки.** Гіперглікемія натще у хворих на бронхіальну астму школярів асоціює зі збільшенням відносно норми маси тіла у кожного четвертого пацієнта, що вдвічі більше, ніж у дітей з нормоглікемією, а також у цих хворих через 2 години у 86,67 % випадків не відбувається нормалізації рівня глюкози.

Ключові слова: діти; бронхіальна астма; глюкоза; інгаляційні глюкокортикостероїди

Вступ

Інгаляційним глюкокортикостероїдним препаратам (іГКС) належить провідна роль у профілактичному лікуванні бронхіальної астми (БА) на етапі досягнення та у подальшому — для підтримки контролю над клінічними симптомами захворювання. Застосування цих препаратів вирішило проблему зменшення використання системних глюкокортикостероїдів (сГКС) у хворих на БА з огляду на низку небажаних побічних ефектів останніх, а саме впливу на процеси метаболізму, зокрема обмін глюкози.

Незважаючи на достатню безпеку, дана група лікарських засобів також не позбавлена побічних ефектів, причому особливої гостроти набуває це питання при тривалих курсах високодозового лікування у дітей дошкільного та шкільного віку, оскільки високі дози препаратів і тривале їх застосування у схильних осіб можуть асоціювати з ефектами, аналогічними тим, які спостерігаються при терапії сГКС [1]. Ці небажані явища можуть включати депресію функції надниркових залоз (НЗ), втрату кісткової маси, витончення шкіри, утворення катаракти,

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2020
© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для кореспонденції: Буринюк-Глов'як Христина Петрівна, кафедра педіатрії та дитячих інфекційних хвороб, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: kristina0811@rambler.ru; контактний тел.: +38 (096) 608-89-80.

For correspondence: Khrystyna Buryniuk-Glovyak, Department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kristina0811@rambler.ru; contact phone: +38 (096) 608-89-80.

Full list of author information is available at the end of the article.

зниження лінійного росту, метаболічні зміни та поведінкові відхилення. Разом із тим у науковій літературі немає однозначних доказів того, що звичайні дози іГКС здатні викликати побічні ефекти, такі як значне уповільнення росту кісток, метаболічні зміни, пригнічення функції НЗ. І хоча інгалаційні стероїди на даний час, як і раніше, залишаються рекомендованим методом лікування БА для всіх пацієнтів, вони завжди повинні бути використані в мінімально ефективному дозуванні, сумісному з характером персистування хвороби, оскільки недостатній контроль і часті загострення БА супроводжуються збільшенням медикаментозного навантаження на дитячий організм препаратами сГКС, які мають численні побічні ефекти.

Показано, що діти, які отримують високі дози інгалаційних стероїдів, можуть мати симптоматичну гіпоглікемію як вторинну ознаку гіпофункції НЗ, проте зміни вуглеводного обміну як прояв адреналової недостатності чи гіперінсулінізму при БА у дітей на тлі тривалої терапії високими дозами іГКС у літературі описані вкрай недостатньо. Так, A.J. Drake та співавт. [2] повідомили про чотири випадки гострої гіпоглікемії на тлі БА як клінічну ознаку ятрогенної адреналової недостатності, викликані інгалаційним застосуванням флутиказону пропіонату. Існує думка, що діти, які отримують високі дози інгалаційних стероїдів, можуть страждати від симптоматичної гіпоглікемії, яка є вторинною ознакою гіпофункції НЗ. Гіпоглікемія перш за все супроводжує перебіг метаболічного стресу, особливо під час інфекції, виникає як результат порушення глюконеогенезу. Контрінсулярний гормон кортизон підсилює відновлення печінкових ферментів, що контролюють глюконеогенез та стимулюють секрецію глюкагону. Дефіцит кортизолу, таким чином, обмежує доступність глюкози у клітину під час голодування. G.R. Todd та співавт. описали трьох дітей віком від 7 до 9 років, які отримували іГКС в межах від 500 до 2000 мг/добу протягом періоду від 5 місяців до 5 років та були госпіталізовані з приводу гіпоглікемічних судом (глюкоза крові перебувала в діапазоні між 23,4 і 32,4 мг/дл) [3].

Всупереч цьому низкою досліджень, проведених у дорослій популяції пацієнтів, показано, що приймання іГКС може спровокувати розвиток цукрового діабету або прогресування вже діагностованого діабету [4].

З огляду на таку суперечливість нам здається доцільним проаналізувати особливості вуглеводного обміну, зокрема обміну глюкози, у хворих на БА дітей шкільного віку.

Мета роботи: вивчити особливості обміну глюкози у дітей, хворих на бронхіальну астму, на тлі використання інгалаційних глюкокортикостероїдів для оптимізації лікувально-профілактичних заходів та менеджменту захворювання.

Матеріали та методи

Методом випадкової вибірки проведено визначення рівня глікемії натще у 74 госпіталізованих з приводу загострення БА дітей шкільного віку. Визначення рівня глікемії проведено на тлі відміни препаратів, що могли впливати на одержані результати. За результатами дітей розподіляли на дві клінічні групи порівняння. Першу (I) сформували 37 хворих, в яких натще рівень глікемії пе-

ревищував значення 5,5 ммоль/л, а до складу другої (II) групи порівняння ввійшли 37 пацієнтів з показниками вмісту глюкози у крові менше 5,5 ммоль/л. За основними клінічними характеристиками групи вірогідно не відрізнялися. Середній вік представників I групи становив $10,87 \pm 1,30$ року, а дітей II групи — $11,44 \pm 1,17$ року ($P < 0,05$). Частка хлопчиків — 64,87 і 56,1 % у I та II групах відповідно ($P > 0,05$), а дівчаток — 35,13 та 43,9 % відповідно ($P > 0,05$). Тривалість захворювання на БА у представників I групи — $4,73 \pm 0,58$ року, у хворих II групи — $4,88 \pm 0,56$ року ($P > 0,05$). Розподіл за частотою різної тривалості захворювання на БА також свідчив про порівнянність груп. Так, у I та II групах тривалість БА менше трьох років траплялася у 43,24 та 39,02 % дітей, від 4 до 8 років — у 35,16 та 39,02 % хворих, а понад 9 років — у 21,62 та 21,95 % спостережень (у всіх випадках $P > 0,05$). Не встановлено значущих розбіжностей за даними обтяженості хронічними захворюваннями сімейно-генеалогічного анамнезу, характеристиками перебігу БА та ознаками гіперчутливості до алергенів.

Комплексне обстеження проведено в пульмо-алергологічному відділенні КМУ «Обласна дитяча клінічна лікарня» (ОДКЛ) м. Чернівців. Воно передбачало загальноклінічні, біохімічні, алергологічні, спірографічні дослідження. Рівень глікемії визначали натще до приймання будь-яких лікарських засобів, а також через 2 години після сніданку, за допомогою глюкометра. Разом із тим за допомогою імуноферментного аналізу у сертифікованій лабораторії ОДКЛ м. Чернівців визначали вміст у сироватці крові IgG до інсуліну (ORG 520, Anti-Insulin) (реагенти виробництва ORGENTEC, GmBH, Німеччина). При цьому, за даними виробника, негативними вважаються результати тесту, які не досягають 10 Од/мл, а позитивним є тест із результатами понад 10 Од/мл. За даними К.А. Горст, вміст IgG до інсуліну в сироватці крові становить у середньому 12 г/л, а концентрація сягає норми вже у 7-річному віці. Слід зазначити, що дані автоантитіла виникають за роки до дебюту клінічних ознак цукрового діабету I-го типу та дозволяють відокремити I-й тип діабету від так званого MODY-діабету із відповідним вибором тактики лікування дітей та підлітків [5].

При надходженні хворих до стаціонару під час періоду загострення захворювання тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) оцінювали за бальною шкалою таким чином, що зростання сумарної оцінки симптомів асоціювало з посиленням проявів БОС, а різниця між вихідною та актуальною сумою балів відображувала ступінь дезобструкції бронхів.

Обсяг базисної протизапальної терапії, яку в міжприсупному періоді отримували хворі, оцінювали, спираючись на рекомендації [6], шляхом обчислення еквівалентних доз препаратів іГКС.

Дослідження проводили після одержання інформованої згоди та з урахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень та положень GCHICH, Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., а також дозволу комісії із біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 7 від 15.10.2019).

Статистичний аналіз одержаних результатів здійснювали за допомогою пакета програм Statistica 6.0 (StatSoft, США). При порівнянні середніх абсолютних значень використовували критерій Стьюдента (Pt), а для зіставлення двох часток (%) — критерій кутового перетворення Фішера (Pф). Взаємозв'язок між перемінними вивчали за коефіцієнтом кореляції Спірмена (r). Розбіжності вважали статистично вірогідними при результатах $Pt/Pф < 0,05$.

Результати

Показники фізичного розвитку дитини доволі чітко корелюють з особливостями перебігу БА [7], а також асоціюють зі змінами обміну глюкози. У роботі показано, що маса тіла при народженні у представників клінічних груп суттєво не відрізнялась, та її усереднені результати становили $3193,24 \pm 85,72$ г та $3321,95 \pm 80,07$ г у I та II групі відповідно ($P > 0,05$). При актуальному обстеженні також відмінностей не було: середня маса тіла хворих I групи сягала $39,59 \pm 3,08$ кг проти $37,72 \pm 2,61$ кг у II групі ($P > 0,05$), а середні показники зросту дорівнювали $140,03 \pm 3,55$ см та $138,22 \pm 3,08$ см відповідно ($P > 0,05$). Показники маси тіла представників I групи потрапляли в середньому у перцентильний коридор $61,92 \pm 4,53$ %, а дітей II групи — у $62,54 \pm 4,90$ % ($P > 0,05$). Для показників зросту середній перцентильний коридор у групах порівняння становив відповідно $56,68 \pm 5,07$ % та $59,54 \pm 4,40$ % ($P > 0,05$).

Усереднені значення індексу маси тіла (ІМТ) також вірогідно не відрізнялися у групах порівняння, проте перевищували показники 75-го перцентильного коридору [8] в обох групах, оскільки середні значення ІМТ сягали $23,80 \pm 3,35$ кг/м² та $21,31 \pm 2,26$ кг/м² у I та II групах відповідно ($P > 0,05$). Серед представників I групи дітей із меншим щодо нормальних значень ІМТ хворих не було, частка пацієнтів із перевищенням маси тіла відносно нормативів сягала 24,32 %, а у групі порівняння відсоток таких хворих становив відповідно 12,2 та 36,59 % ($P > 0,05$). Показники зросту хворих відносно нормативів розклалися таким чином: нижче від норми зріст мали 13,51 % дітей I групи проти 17,07 % хворих II групи ($P > 0,05$), а перевищення нормативних значень — 16,22 та 14,63 % пацієнтів відповідно ($P > 0,05$).

Отже, наявність ознак порушень у фізичному розвитку зі схильністю до надлишкової маси тіла у дітей обох клінічних груп порівняння могли сприяти порушенню толерантності до глюкози.

У дітей I групи середній вміст глюкози у крові через 2 години після прийому їжі становив $6,43 \pm 0,28$ ммоль/л (мінімально — 4,8 ммоль/л, максимально — 9,5 ммоль/л). У хворих групи порівняння результати дослідження обміну глюкози становили $5,49 \pm 0,11$ ммоль/л (4,4–7,7 ммоль/л) ($P < 0,05$), що свідчило про коректно сформовані групи та про наявність порушення толерантності до глюкози переважно серед представників I клінічної групи. Слід зазначити, що у I групі вдвічі більшою виявилася частка хворих, в яких через 2 години після прийому їжі рівень глікемії не повернувся до нормальних значень (86,67 % дітей), а у групі порівняння — 40 % випадків ($P < 0,01$). Нами дані результати розцінювалися як ознака

стресової гіперглікемії на тлі загострення БА, а також як результат використання системних глюкокортикоїдів для ліквідації БОС. Так, лише 13,5 % представників I групи та 27,5 % хворих II групи у складі швидкодопоміжної терапії не отримували сГКС.

При повторному дослідженні, проведеному перед випискою зі стаціонару, середні показники глікемії натщесерце вірогідно не відрізнялися і становили $5,43 \pm 0,54$ ммоль/л у I групі та $5,40 \pm 0,33$ ммоль/л у II групі ($P > 0,05$). Разом із тим рівень глікемії через 2 години після прийому їжі знову відображував порушення толерантності до вуглеводнів в обох групах із переважанням гіперглікемії у представників I групи ($8,4 \pm 0,3$ ммоль/л — у I групі та $6,65 \pm 0,65$ ммоль/л — у II клінічній групі; $P < 0,05$).

На протигагу цьому постглікемічний коефіцієнт (за Рафальським), який обчислюється як відношення показників глікемії через 2 години після прийому їжі до вихідних значень натще [9] та в нормі, коливається у межах 0,9–1,04 ммоль/л [10], суттєво був вищим у хворих II групи порівняння і становив у I та II групах $1,04 \pm 0,03$ та $1,19 \pm 0,02$ ммоль/л відповідно ($P < 0,05$). Оскільки перевищення постглікемічного індексу фізіологічних меж асоціює з гіпоінсулінемією у відповідь на стимуляцію [11], можна було припустити порушення синтезу та секреції інсуліну у даних хворих, що підтверджував аналіз розподілу результатів постглікемічного індексу. Так, у межах нормальних значень даного індексу знаходилися результати обстеження 38,46 % хворих I групи та лише 7,32 % дітей II групи ($P < 0,005$), а за межі фізіологічного коридору виходили результати 61,54 та 92,68 % хворих відповідно ($P < 0,05$).

Можна було припустити порушення синтезу, обміну інсуліну або чутливості до нього у представників обох клінічних груп.

Результати вивчення вмісту автоантитіл у сироватці крові хворих не мали статистично вірогідних розбіжностей і сягали у середньому в I клінічній групі $25,91 \pm 7,56$ Од/мл, а у хворих II групи — $24,39 \pm 6,57$ Од/мл ($P > 0,05$) та значно перевищували фізіологічні порогові значення. Так, у межах фізіологічного коридору знаходилися результати даного обстеження у 29,41 % дітей I групи та у 35,71 % хворих II групи порівняння ($P > 0,05$).

Отже, у хворих на БА школярів нормальні значення глікемії натще асоціювали із відносним ризиком низьких титрів автоантитіл до інсуліну ($< 10,0$ Од/мл) таким чином: відносний ризик — 1,15 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,77–1,72), відношення шансів — 1,33 (95% ДІ 0,74–2,41), атрибутивний ризик — 0,07.

Також показана чітка тенденція до вищих доз глюкокортикоїдних препаратів, які отримували представники II клінічної групи у міжприступний період ($405,26 \pm 56,31$ мг/добу проти $380,42 \pm 57,01$ мг/добу у I групі; $P > 0,05$) та під час нападу БА ($331,41 \pm 24,06$ мг/кг проти $303,91 \pm 35,96$ мг/кг у дітей I групи; $P > 0,05$), непрямо відображувало відносно виразнішу тяжкість перебігу захворювання у дітей II групи. Так, у перші три доби стаціонарного лікування бальна оцінка тяжкості бронхообструктивного синдрому також переважала у хворих II групи (рис. 1).

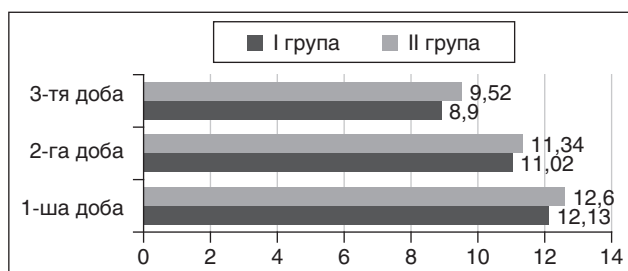


Рисунок 1. Вираженість синдрому бронхіальної обструкції (у балах) упродовж перших трьох днів стаціонарного лікування дітей клінічних груп порівняння

Обговорення

Кореляційний аналіз дозволив встановити статистично значимий взаємозв'язок між тривалістю захворювання на БА та вмістом у сироватці крові дітей II групи автоантитіл до інсуліну ($r = 0,65$; $P < 0,05$), що, можливо, могло розцінюватися з причинно-наслідкової точки зору.

Важливим є те, що з тривалістю захворювання асоціювали і показники фізичного розвитку хворих, які в тому числі могли сприяти порушенням толерантності до вуглеводів. Так, у дітей II групи виявлено кореляцію між стажем хвороби на БА та масою тіла (у кг) на рівні $r = 0,38$ ($P < 0,05$), показниками зросту (у см) — $r = 0,37$ ($P < 0,05$) та ІМТ — $r = 0,25$ ($P > 0,05$).

Якщо брати до уваги, що в загальній когорті хворих на БА тривалість хвороби вірогідно корелювала з її тяжкістю ($r = 0,24$, $P < 0,05$), «завантаженістю» алергологічного анамнезу ($r = 0,26$, $P < 0,05$), масою тіла ($r = 0,46$, $P < 0,05$), зростом ($r = 0,52$, $P < 0,05$) та ІМТ ($r = 0,31$, $P < 0,05$), то можна припустити, що тривалий перебіг БА у хворих із надлишковою масою тіла та схильністю до ожиріння, які, у свою чергу, підтримують процес алергічного запалення із недостатнім контролем над симптомами БА, супроводжується частим застосуванням дещо вищих доз ІГКС. На цьому фоні збільшується медикаментозне навантаження на дитячий організм, зокрема, під час загострень використовуються системні ГКС, що посилюють явища стресової гіперглікемії.

Як непряма ознака гіпоінсулінемії, отримані результати можна було пояснити з декількох позицій. По-перше, високим рівнем контрінсулярних «стресових гормонів» при загостренні БА; по-друге, ятрогенним навантаженням контрінсулярними глюкокортикостероїдами; по-третє, наявністю автоантитіл, які зв'язують молекули ендогенного інсуліну.

В умовах хронічного алергічного запалення та гіпоксемії можлива дисфункція підшлункової залози зі змінами конфігурації молекул інсуліну та формуванням автоагресії до власного гормона, що у перспективі може трансформуватися у клінічні ознаки цукрового діабету. Водночас на доклінічному рівні супроводжується підвищенням вмісту у крові автоантитіл до інсуліну, хоча нами показано, що нормоглікемія натще як тест з виявлення низьких титрів IgG до інсуліну в обстежених дітей характеризувалась недостатньою діагностичною цінністю: чутливість — 35,71 % (95% ДІ 26,35–45,94), специфічність — 70,59 % (95% ДІ 60,60–

79,33), прогностична цінність позитивного результату — 54,84 % (95% ДІ 41,96–67,27)%, а від'ємного результату — 52,34 % (95% ДІ 43,56–61,01).

Висновки

1. Гіперглікемія натще у хворих на бронхіальну астму школярів асоціює зі збільшенням відносно норми маси тіла у кожного четвертого пацієнта, що вдвічі більше, ніж у дітей з нормоглікемією, а також у цих хворих через 2 години у 86,67 % випадків не відбувається нормалізації рівня глюкози.

2. У хворих на бронхіальну астму школярів з нормоглікемією натще більше ніж у 92 % трапляється патологічно змінений індекс Рафальського і тяжче перебігає бронхообструктивний синдром під час загострення.

3. За відсутності розбіжностей за тривалістю астми, при тривалості близько 4,8 року, у кожного четвертого хворого незалежно від рівня глікемії натще визначаються антитіла до інсуліну в сироватці крові.

Конфлікт інтересів. Авторі заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

- Rossi G.A., Cerasoli F., Cazzola M. Safety of inhaled corticosteroids: Room for improvement. *Pulmonary Pharmacology Therapeutics*. 2007. 20(1). 23-35.
- Drake A.J., Howells R.J., Shield J.P., Prendiville A.H., Ward P.S., Crowne E.C. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ*. 2002. 324. 1081-1083.
- Todd G.R., Acerini C.L., Buck J.J., Murphy N.P., Ross-Russell R., Warner J.T. et al. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur. Respir. J.* 2002. 19. 1207-9.
- Suissa S., Kezough A., Ernst P. Inhaled corticosteroids and the risks of diabetes onset and progression. *Am. J. Med.* 2010. 123. 1001-1006.
- Gorst K.A. Assessment of the possibility of detecting antibodies to insulin by enzyme immunoassay. Graduate work. Moscow State University M.V. Lomonosov. Faculty of Biology, Department of Biochemistry. Moscow, 2010. 56 s. (in Russian).
- Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). National Institutes of Health; [яginasthma.org](http://www.ginasthma.org).
- Gold D.R., Damokosh A.I., Dockery D.W., Berkey C.S. Body-mass indexes a predictor of incident asthma in a prospective cohort of children. *Pediatr Pulmonol.* 2003. 36(6). 514-21.
- Polyakov V.K., Averyanov A.P., Bolotova N.V. Standards for body mass index and waist circumference: their role in the diagnosis of obesity in school children. *Pediatrics. Journal named GN Speransky*. 2009. 88(6). 17-20 (in Russian).
- Evsheva I.K., Kulik I.V., Lesockaya E.A. A study of glucose tolerance in patients with lichen planus of the oral mucosa. *Dentistry of the Slavic States*. 2016. 141-143 (in Russian).
- Yarovoj S.P. Features of carbohydrate metabolism in patients with bronchial asthma and extrasystolic arrhythmia. *Tauride Medical and Biological Bulletin*. 2012. 15(2). 286-288 (in Russian).
- Budrejko E.A., Nachtetova T.A. Features of indicators of the state of carbohydrate metabolism in adolescent girls with secondary amenorrhea. *Scientific reports of Belgorod State University. The medicine. Pharmacy*. 2014. 18(189). 134-138 (in Russian).

Отримано/Received 26.11.2019

Рецензовано/Revised 03.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 04.02.2020 ■

Information about authors

Khrystyna Buryniuk-Glovyak, a post-graduate student, Department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: kristina0811@rambler.ru; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2062-1763>

Olena Koloskova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics and pediatric infectious diseases, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: koloskov.ek@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4402-8756>

Буринюк-Гловьяк Х.П., Колоскова Е.К.

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Особенности обмена глюкозы у школьников с бронхиальной астмой, получающих базисную противовоспалительную терапию ингаляционными глюкокортикостероидами

Резюме. Актуальность. Ингаляционным глюкокортикостероидным препаратам принадлежит ведущая роль в профилактическом лечении бронхиальной астмы (БА) на этапе достижения и в дальнейшем — для поддержания контроля над клиническими симптомами заболевания. Несмотря на достаточную безопасность, данная группа лекарственных средств также не лишена побочных эффектов, причем особую остроту этот вопрос приобретает при длительных курсах высокодозного лечения у детей дошкольного и школьного возраста. **Цель работы:** изучить особенности обмена глюкозы у детей, больных бронхиальной астмой, на фоне использования ингаляционных глюкокортикостероидов для оптимизации лечебно-профилактических мероприятий и менеджмента заболевания. **Материалы и методы.** Для достижения цели исследования методом случайной выборки проведено определение уровня гликемии натощак 74 госпитализированным по поводу обострения БА детям школьного возраста. Исходя из полученных результатов, детей распределяли на две клинические группы сравнения в зависимости от уровня гликемии, который или превышал значение 5,5 ммоль/л (37 детей), или не достигал 5,5 ммоль/л (37 детей). **Результаты.** Наличие признаков на-

рушения физического развития со склонностью к избыточной массе тела у детей обеих клинических групп сравнения могло способствовать нарушению толерантности к глюкозе. У детей I группы среднее содержание глюкозы в крови через 2 часа после приема пищи составило $6,43 \pm 0,28$ ммоль/л (минимально — 4,8 ммоль/л, максимально — 9,5 ммоль/л). В группе сравнения эти результаты составили $5,49 \pm 0,11$ ммоль/л (4,4–7,7 ммоль/л) ($P < 0,05$), что свидетельствовало о наличии нарушения толерантности к глюкозе преимущественно среди представителей I клинической группы. Следует отметить, что в I группе вдвое большей оказалась часть больных, у которых через 2 часа после приема пищи уровень гликемии не возвратился к нормальным значениям (86,67 % детей), а в группе сравнения — в 40 % случаев ($P < 0,01$). **Выводы.** Гипергликемия натощак у больных бронхиальной астмой школьников ассоциирует с увеличением относительно нормы массы тела у каждого четвертого пациента, что вдвое больше, чем у детей с нормогликемией, а также у этих больных через 2 часа в 86,67 % случаев не происходит нормализации уровня глюкозы.

Ключевые слова: дети; бронхиальная астма; глюкоза; ингаляционные глюкокортикостероиды

K.P. Buryniuk-Glovyak, O.K. Koloskova
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Glucose metabolism in schoolchildren suffering from bronchial asthma who receive basic anti-inflammatory therapy with inhalation glucocorticosteroids

Abstract. Background. Inhalation glucocorticosteroids (iGCS) play a leading role in preventive treatment of bronchial asthma (BA) at the stage to achieve and further maintain control over clinical symptoms of the disease. In spite of a sufficient safety, this group of pharmacological agents has certain side effects. And this issue becomes especially acute after long courses of high doses of medicines in preschool and schoolchildren. The purpose was to study the peculiarities of glucose metabolism in children suffering from bronchial asthma against the ground of administration of inhalation glucocorticosteroids in order to improve therapeutic-preventive measures and management of the disease. **Materials and methods.** In order to achieve the aim of the study, glycemia level was determined by means of a random sampling method in 74 schoolchildren admitted for exacerbation of bronchial asthma. According to the results obtained the children were divided into two clinical groups of comparison depending on glycemia level, which either exceeded the value 5.5 mmol/l (37 children) or was lower than 5.5 mmol/l (37 children). **Results.** The signs of disorders available in physical

development and susceptibility to excessive body weight in children of both clinical groups could promote disorders to glucose tolerance. In children from I group, an average blood glucose content 2 hours after meal was 6.43 ± 0.28 mmol/l (minimum 4.8 mmol/l, maximum 9.5 mmol/l). In patients from the group of comparison, these results were 5.49 ± 0.11 mmol/l (4.4–7.7 mmol/l) ($P < 0.05$), which indicate the impaired glucose tolerance, mainly among the representatives from the clinical group I. It should be noted that in group I except for the patients whose glycemia level did not return to normal level 2 hours after meal was twice as much (86.67 % children), and in the group of comparison — 40.0 % cases ($P < 0.01$). **Conclusions.** Fasting hyperglycemia in schoolchildren suffering from bronchial asthma is associated with relative increase of the body weight in every fourth patient, which is twice as much than in children with normal glycemia. Glucose level does not become normal 2 hours after meal in 86.67 % cases among these patients.

Keywords: children; bronchial asthma; glucose; inhalation glucocorticosteroids

Maria Cristina Vigone¹, Donatella Capalbo², Giovanna Weber¹, and Mariacarla Salerno³

¹ Department of Pediatrics, Vita-Salute San Raffaele University, м. Мілан, Італія

² Department of Pediatrics, University Hospital Federico II, м. Неаполь, Італія

³ Department of Translational Medical Sciences-Pediatric Section, University of Naples Federico II, м. Неаполь, Італія

Гіпотиреоз легкого ступеня в дитячому віці: кого, коли та як лікувати?

Продовження. Початок див. на суперобкладинці

Резюме. Гіпотиреоз легкого ступеня, також відомий як субклінічний гіпотиреоз (СКГ), біохімічно визначається як збільшення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) вище від верхньої межі норми за наявності нормальних концентрацій загального Т4 та вільного Т4 (вТ4) у сироватці крові. У неонатальному періоді легкий гіпотиреоз діагностується в разі визначення ТТГ у межах від 6 до 20 мМО/л при нормальному рівні вТ4. Після неонатального періоду СКГ визначається як легкий, якщо значення ТТГ перебуває в межах 4,5–10 мМО/л. Лікування гіпотиреозу легкого ступеня в дитячому віці є складним завданням. Головна проблема полягає у визначенні, чи завжди цей стан слід розцінювати як дисфункцію щитоподібної залози легкого ступеня. Дійсно, наслідки нелікованого гіпотиреозу легкого ступеня досі є не повністю встановленими. У неонатальному періоді є занепокоєння з приводу нейрокогнітивних наслідків; у дітей, хоча немає чітких доказів порушень функції зростання чи нейрокогнітивного розвитку, були зафіксовані незначні серцево-судинні порушення. Тому досі існує невизначеність щодо необхідності лікування СКГ в усіх вікових групах, а ведення СКГ має ґрунтуватися на віці дитини, етіології та ступені підвищення рівня ТТГ, а також на інших факторах. У цьому огляді оновлено сучасні дані щодо діагностики та лікування гіпотиреозу легкого ступеня в дитячому віці.

Ключові слова: гіпотиреоз легкого ступеня; субклінічний гіпотиреоз

Недоношені новонароджені та новонароджені з низькою масою тіла

Недоношені новонароджені та новонароджені з низькою масою тіла (ННМТ) перебувають у групі ризику з незрілості гіпоталамо-гіпофізарної системи, передчасної втрати активності трансплацентарного Т4 та йоду, обмеженого резерву ЩЗ, незрілості механізму термогенезу, опосередкованого бурою жировою тканиною, персистуючого метаболізму гормонів ЩЗ та високої захворюваності, що спричиняє синдром еутиреоїдної патології [23]. Більше того, прийом деяких лікарських засобів (дофаміну, кофеїну, фенобарбіталу тощо) може спричинити порушення функції ЩЗ.

Таким чином, у недоношених новонароджених та у ННМТ може розвинутися дисфункція ЩЗ різного ступеня, така як ВГ, СКГ, гіпотироксинемія, синдром еутиреоїдної патології та затримка підвищення рівня ТТГ. Однак недоношеність асоціюється з транзиторною, а не стійкою недостатністю ЩЗ [24].

Woo et al. [25] продемонстрували, що ВГ із затримкою підвищення ТТГ розвивався в одній дитині з 58 дітей із надзвичайно низькою масою тіла при народженні та в одній дитині з 95 дітей із дуже низькою масою тіла при народженні порівняно лише з одним випадком серед 130 309 немовлят масою 1500 г та більше ($P < 0,0001$).

У дослідженні Cavarzere et al. [26] у 57,5 % новонароджених із низькою масою тіла виник ВГ із затримкою підвищення рівня ТТГ, що потребувало призначення L-T4, тоді як у решти немовлят було діагностовано СКГ (21,25 %) або нормальну функцію ЩЗ (21,25 %).

Хоча вплив транзиторної гіпотироксинемії недоношених на стан розвитку нервової системи вивчений досить добре [27–30], вплив стійкого СКГ на розвиток нервової системи в недоношених дітей досліджено недостатньо. Woo et al. [25] продемонстрували, що рівень розвитку в недоношених дітей із затримкою підвищення рівня ТТГ був у 18-місячному віці подібним до такого в немовлят контрольної групи. Однак це дослідження було обмежене невеликим розміром вибірки.

На завершення слід додати, що у недоношених дітей та дітей, народжених із низькою масою тіла, слід ретельно контролювати функцію ЩЗ. У нещодавньому систематичному огляді Hashemipour et al. [12] рекомендують повторно провести скринінгове обстеження недоношених та народжених із низькою та дуже низькою масою тіла немовлят у віці 2, 6 та 10 тижнів, одночасно вимірюючи рівень ТТГ та вТ4, розцінюючи рівень ТТГ 10 мМО/л як порогове значення для визначення осіб із патологією або з підозрою на неї. Згідно з рекомендаціями ESPE [2], ми пропонуємо стратегію повторного

скринінгу у віці 2 тижнів у всіх недоношених або новонароджених із низькою масою тіла та в немовлят, які госпіталізуються до відділень інтенсивної терапії новонароджених. Стратегія додаткового скринінгу у віці від 4 до 6 тижнів може бути розглянута у випадках недоношеності тяжкого ступеня, народження з дуже низькою масою тіла та в критично хворих новонароджених.

Близнюки

У недавно проведених дослідженнях повідомлялося про високу частоту ВГ у разі еутопічної ШЗ при багатоплідній вагітності. У близнюків захворюваність майже вдвічі вища, ніж у дітей, народжених від одноплідної вагітності, і ще вища при народженні від багатоплідної вагітності [15, 31]. Дані італійського національного реєстру немовлят із ВГ також показали високу частоту цієї патології у близнюків, яка є втричі вищою в популяції ВГ (3,5 %), ніж у загальній популяції в Італії (1,1 %) [15]. Також повідомлялося про високу частоту наявності близнюків серед немовлят із тимчасовим гіпотиреозом [15].

Цей підвищений ризик ВГ при багатоплідній вагітності має велике значення щодо загального здоров'я населення, враховуючи велику кількість вагітностей в Італії, а також в інших західних країнах [32].

Близнюки, що народилися монозиготними, зазвичай мають затримку підвищення ТТГ, і тому в них слід рекомендувати повторне проведення скринінгу на 2–4-му тижні [2].

Екстракорпоральне запліднення

У дослідженні Onal et al. [14] продемонстрована висока поширеність СКГ у немовлят, народжених у результаті ЕКЗ. Ця патологія діагностована приблизно в 10 % новонароджених у результаті ЕКЗ у постнатальному віці від 2 тижнів до 1 місяця. Крім того, Sakka et al. [33] продемонстрували вірогідно більшу поширеність СКГ у дітей віком від 4 до 14 років, зачатих за допомогою ЕКЗ, ніж у контрольній групі, за відсутності виявлення тиреоїдних антитіл. Автори надають можливе пояснення цьому факту наявністю епігенетичної аномалії розвитку чутливості до ТТГ, яка пов'язана з маніпуляціями перед імплантацією ембріона [33].

У даний час новонароджені в результаті ЕКЗ не вважаються за скринінговими програмами спеціальною категорією ризику. Однак з огляду на документально підтверджений підвищений ризик розвитку у них СКГ необхідний ретельний моніторинг цих пацієнтів.

Генетичні мутації

Незважаючи на те, що ВГ частіше є спорадичним захворюванням, доведено, що в популяції ВГ вірогідно наявні рідкісні/низькочастотні алелі в генах, пов'язаних із ВГ (*NKX2-1*, *FOXE1*, *PAX8*, *GLIS3*, *JAG1*, *TSHR*, *SLC26A4*, *DUOX2*, *DUOXA2*, *TPO*, *TG*), та частота їх наявності в декількох генах в два-чотири рази вища, ніж у контрольній популяції [34]. Вроджена дисфункція ЩЗ може також виникати на тлі інших складних порушень, таких як синдром Алажілля типу 1 через мутації *JAG1* (*ALGS1*) [35], а також великі печінкові

або паротидні гемангіоми, які можуть продукувати тиреоїдний гормонактивуючий фермент йодтиронінову дейодиназу 3-го типу [36, 37].

Поки лише декілька досліджень були зосереджені на захворюваності та/або еволюції ВГ в цих генетичних формах, за винятком тих, що стосуються мутацій генів *DUOX2* та генів рецепторів ТТГ (*PTTG*).

Варіанти втрати функції *PTTG* є найбільш частими причинами резистентності до ТТГ (ТТГ-Р) (OMIM 275200), що викликає різні клінічні фенотипи залежно від ступеня порушення функції *PTTG* [38, 39]. У разі біалельних варіантів пацієнти можуть мати повну ТТГ-Р, що призводить до гіпотиреозу тяжкого ступеня. У пацієнтів із моноалельними мутаціями спостерігається часткова ТТГ-Р, що призводить до розвитку неавтоімунного СКГ [40]. На сьогодні було описано щонайменше 68 мутацій втрати функціонування *PTTG* [39] із варіабельною поширеністю (11–29 %) залежно від популяції [38, 41–44]. Більшість носіїв мають обтяжений сімейний анамнез щодо захворювань ЩЗ.

Тривале спостереження за пацієнтами дитячого віку з СКГ через ТТГ-Р показало сприятливий клінічний результат при нормальному процесі росту, нормальному метаболічному профілі, нормальному показнику щільності кісток та нормальному інтелектуальному розвитку [45].

Гени *DUOX2* і *DUOXA2* є головними елементами, що генерують перекис водню, необхідний для функціонування ТПО [46]. Дефекти генів *DUOX2/DUOXA2* призводять до часткових дисгормоногенних дефектів. Моноалельні мутації *DUOX2* асоціюються з транзиторним ВГ, тоді як біалельні мутації *DUOX2* можуть призводити до транзиторного або постійного ВГ, з високоваріабельним внутрішньо- та міжсімейним фенотипом, що припускає роль генетичних/екологічних модулаторів [46].

У пацієнтів із варіантами *DUOX2* при першому скринінговому обстеженні новонароджених зазвичай реєструється граничний рівень ТТГ, а згодом — високий рівень ТТГ у сироватці крові (ТТГ > 100 мМО/л) при низькому рівні вТ4, вищому рівні тиреоглобуліну (ТГ) та за наявності гіперпластичної ЩЗ при народженні [47].

Ведення гіпотиреозу легкого ступеня в неонатальному періоді

Згідно з рекомендаціями ESPE [2], лікування L-T4 рекомендується, якщо концентрація вТ4 у сироватці крові нижча від нормальних значень для дітей даного віку, незалежно від концентрації ТТГ, і якщо концентрація ТТГ у венозній крові постійно > 20 мМО/л, навіть за умови нормальної концентрації вТ4 у сироватці крові.

Коли у здорової дитини з концентрацією вТ4 у межах норми для її віку вміст ТТГ у венозній крові становить від 6 до 20 мМО/л, обговорюється оптимальна тактика спостереження. Рішення про початок лікування L-T4 залежить від багатьох факторів, таких як вік пацієнта, тривалість дисфункції ЩЗ, тенденція значень ТТГ, етіологія, наявність синдромів та/або іншої патології та вибір батьків.

Коли концентрація ТТГ у венозній крові становить від 6 до 20 мО/л понад 3–4 тижні у дитини без будь-якої патології, рекомендації ESPE пропонують після обговорення з родиною негайно призначити препарат L-T4 і пізніше повторно перевірити рівень ТТГ після припинення лікування або провести повторне визначення рівня ТТГ через 2 тижні після припинення лікування, зокрема, якщо значення ТТГ < 10 мМО/л.

Якщо лікування розпочате, слід підтримувати ТТГ на нормальному для даного віку дитини рівні, а сироваткову концентрацію вТ4 — у межах верхньої половини вікового діапазону. Функцію ЩЗ слід оцінювати через 1–2 тижні після початку лікування L-T4, з частим її моніторингом протягом першого року життя. У спеціальних категорій ризику (недоношені, новонароджені з низькою масою тіла, близнюки, немовлята від матерів з АІТ) легке відхилення від норми показника ТТГ може регресувати, зберігатися або навіть погіршуватися, і це слід ретельно контролювати. Повторну оцінку функції ЩЗ після лікування, як правило, слід проводити після досягнення дитиною 3-річного віку; якщо є висока ймовірність транзиторного підвищення концентрації ТТГ, то повторну оцінку слід провести раніше від вказаного терміну [2].

У більшості дітей, у яких при скринінговому обстеженні новонароджених був встановлений слабко підвищений рівень ТТГ, зазвичай спостерігається прогресуюча нормалізація функції ЩЗ, хоча у 32 % цих пацієнтів може зберігатися легке підвищення ТТГ [48]. В проспективному дослідженні за участю 44 дітей, у яких при скринінгу новонароджених був встановлений слабко підвищений рівень ТТГ, функція ЩЗ нормалізувалася в 56,8 % дітей у середньому віці 5,3 року та в 68,8 % дітей віком від 7,2 до 9,5 року [48].

У випадках із відомою генетичною етіологією ведення СКГ також є суперечливим. У пацієнтів, гетерозиготних до мутацій РТТГ, СКГ, як правило, вважається компенсованим із відповідним чином відрегульованим зв'язком «ЩЗ — гіпофіз» і не потребує лікування [49]. Однак, якщо гетерозиготні мутації РТТГ виявляються в пацієнтів зі спеціальних категорій (недоношені діти, маленькі для свого гестаційного віку новонароджені, немовлята, народжені від багатоплідної вагітності та/або зачаті допоміжними репродуктивними методами), у них може бути розглянуто призначення L-T4 [44].

Навпаки, у носіїв біалельних мутацій спостерігається тенденція до підвищення рівня ТТГ із супутнім зниженням концентрації вТ4, що свідчить про необхідність тривалого спостереження та/або терапії L-T4 [49].

Більшість пацієнтів із мутаціями *DUOX2* виявляються під час скринінгу новонароджених на ВГ; за умов діагностування в них гіпотиреозу легкого або важкого ступеня їм призначають лікування L-T4 незабаром після народження. Широка клінічна варіабельність свідчить про те, що всі пацієнти з ВГ через мутації *DUOX2* повинні пройти повторну оцінку функції щитоподібної залози після 3-річного віку. Дійсно, при повторній оцінці в більшості гетерозиготних пацієнтів спостері-

гається нормальна функція щитоподібної залози; однак необхідно дослідити, чи загрожує цим пацієнтам гіпотиреоз в інші періоди життя, такі як статеве дозрівання або вагітність, коли є висока потреба в гормонах щитоподібної залози [50].

Гіпотиреоз легкого ступеня в дітей

Після неонатального періоду гіпотиреоз легкого ступеня діагностується в разі ТТГ 4,5–10 мМО/л за наявності нормального рівня вТ4.

Даних про епідеміологію СКГ в дитячому віці дуже мало. За результатами двох великих популяційних досліджень, поширеність легкої субклінічної дисфункції ЩЗ у дітей та підлітків становить від 1,7 до 2,9 % [51, 52].

Більшість досліджень свідчать, що СКГ у дітей часто зникає спонтанно або може зберігатися, не переходячи в явний гіпотиреоз. У великому ізраїльському дослідженні в 73,6 % дітей із СКГ легкого ступеня рівень ТТГ нормалізувався протягом 5 років, тоді як приблизно в 25 % із них рівень ТТГ залишався стабільним [52]. Більше того, 2-річне проспективне дослідження за участю 92 дітей показало, що легкий СКГ спонтанно зник у 41,3 % учасників, залишився наявним у 46,7 % і перейшов у гіпотиреоз із ТТГ > 10 мМО/л лише в 12,0 % [53].

Однак історія розвитку СКГ певною мірою залежить від його етіології, про що йдеться у наступних підрозділах.

Тиреоїдит Хашимото

Тиреоїдит Хашимото (ТХ) є однією з найчастіших причин персистуючого СКГ у дітей та підлітків [54]. Основна причина ТХ досі невідома, хоча з цією хворобою асоціюється кілька генетичних та екологічних факторів [55]. ТХ особливо часто зустрічається в дітей з генетичною патологією, такою як синдром Дауна або синдром Тернера [56], а також у пацієнтів з іншими аутоімунними захворюваннями (целякією або цукровим діабетом 1-го типу) [56, 57].

Клінічний перебіг ТХ сильно змінюється залежно від тяжкості імунологічного ураження [56]. Функція ЩЗ при цьому може змінюватися від еутиреозу до явного гіпотиреозу або, іноді, гіпертиреозу. У ретроспективному багатоцентровому дослідженні за участю 608 дітей та підлітків (віковий діапазон від 2,5 до 18,0 року) еутиреоз спостерігався в 52,1 % пацієнтів, тоді як СКГ та явний гіпотиреоз було встановлено відповідно у 19,2 та 22,2 % пацієнтів [58].

Ризик прогресування в явний гіпотиреоз у дітей з аутоімунним СКГ вищий, ніж в осіб із неаутоімунними формами. Погіршення функції ЩЗ було наявним після трьох років спостереження серед 21,4 % дітей з ТХ порівняно з 13,6 % пацієнтів з ізольованою гіпертиреотропінемією в ретроспективному багатоцентровому дослідженні [57]. Ці дані були додатково підтверджені в 2-річному проспективному дослідженні, яке зафіксувало підвищений ризик прогресування до явного гіпотиреозу серед дітей із легким СКГ, асоційованим із ТХ (53,1 %), порівняно з дітьми з легкою неаутоімунною формою (11,1 %) [59].

Функцію ЩЗ впродовж багатьох років також оцінювали в недавно проведеному 5-річному проспективному дослідженні за участю 127 дівчат із легким аутоімунним та неаутоімунним СКГ. Наприкінці дослідження в 61,9 % дівчат із легким неаутоімунним СКГ спостерігалася нормалізація функції ЩЗ, у 26,2 % рівень ТТГ залишався без змін, і лише в 11,9 % СКГ прогресував до явного гіпотиреозу. І навпаки, у групі з аутоімунним СКГ легкого ступеня спостерігалось прогресуюче погіршення функції ЩЗ в 30,6 % дівчат, і лише в 10,6 % рівень ТТГ нормалізувався [60].

Рівні антитіл до рецептора ТТГ та ТПО, у тому числі в разі наявності супутньої целиакиї, асоціювалися з підвищеним ризиком розвитку явного гіпотиреозу в дітей з ТХ [57]. Більше того, у дівчат із ТХ асоціація із синдромом Тернера чи синдромом Дауна ще більше підвищувала ризик погіршення функції ЩЗ [60].

Ожиріння

Ізольоване легке підвищення рівня ТТГ, асоційоване зі значеннями вТ4 та вільного Т3, які знаходяться в межах або трохи вищі від верхнього нормального діапазону, є частою знахідкою в дітей із надмірною масою тіла та ожирінням, з поширеністю від 7 до 23 % [61, 62].

Майже у третини дітей з ожирінням та підвищеним рівнем ТТГ при ультразвуковому дослідженні (УЗД) виявляється гіпоехогенна структура ЩЗ [63, 64], що може свідчити про порушення роботи ЩЗ саме через ожиріння або бути раннім маркером серонегативного АІТ. Однак АІТ рідко є причиною легкого підвищення рівня ТТГ при ожирінні в дітей. У нещодавно проведеному дослідженні на великій когорті з 938 дітей та підлітків з ожирінням встановлено, що АІТ мають лише 7 % осіб [65].

Іншими механізмами, які можуть призвести до підвищення рівня ТТГ у дітей з ожирінням, є мутації гена РТТГ, функціональні порушення в осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» та резистентність до гормонів ЩЗ. Однак найбільш імовірним зв'язком між ожирінням та підвищеним рівнем ТТГ є посилена продукція лептину про-TRH, оскільки лептин здатний стимулювати і тим самим регулювати функцію осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» [62].

Незважаючи на невизначеність щодо основного механізму, висновки, що порушені функції ЩЗ та ТТГ здебільшого нормалізуються після зниження маси тіла, підтримують гіпотезу про те, що збільшення ТТГ у пацієнтів, які страждають від ожиріння, є оборотним і є наслідком, а не причиною ожиріння [62, 65, 66].

Більше того, незначне підвищення рівня ТТГ при ожирінні може означати адаптивну реакцію, метою якої є зменшити достатність енергії для перетворення в жир [62]; тому лікування тироксинам не потрібне дітям, які страждають від ожиріння.

Генетичні синдроми

Добре відомо, що пацієнти з синдромом Дауна мають підвищений ризик порушень рівня тиреоїдних гормонів, включаючи розвиток вродженого або набутого гіпотиреозу [67].

Повідомлялося про високу поширеність (від 25,3 до 60,0 %) СКГ серед таких дітей [68].

Основна причина ізольованого підвищення рівня ТТГ у дітей із синдромом Дауна не з'ясована. Крім тиреоїдної аутоімунності, можливі механізми включають центральне порушення, що спричиняє неналежне вивільнення ТТГ, продукування ТТГ зі зниженою активністю та деякий ступінь нечутливості до ТТГ у ЩЗ [69].

Природний перебіг хвороби ще не встановлений [70], при тому що легкий гіпотиреоз при синдромі Дауна часто самообмежується [3]; у зв'язку з цим рекомендується регулярний контроль функції ЩЗ.

Ефективність прийому L-T4 серед дітей із синдромом Дауна та легкими порушеннями з боку ЩЗ все ще залишається суперечливою. У нещодавно проведеному дослідженні [71] було висловлене припущення, що лікування L-T4 в перші 2 роки життя може призвести до покращення осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» та до зниження ризику розвитку АІТ. Однак для встановлення ефективності терапії L-T4 у дітей з синдромом Дауна потрібні рандомізовані подвійні сліпі контрольовані дослідження.

Іншим генетичним синдромом, що часто асоціюється з гіпотиреозом легкого ступеня, є псевдогіпопаратиреоз 1-го типу, рідкісне генетичне порушення, спричинене дефіцитом G_{α} , що призводить до множинної резистентності гормонів [72].

Дефіцит та надлишок йоду

Взаємозв'язок між споживання йоду та виникненням патології ЩЗ є U-подібним, оскільки як дефіцит, так і надлишок споживання йоду може погіршити роботу ЩЗ.

Хоча дефіцит йоду часто вважається проблемою країн, що розвиваються, індустріалізовані країни теж від нього не застраховані. При помірному та вираженому дефіциті йоду середня концентрація ТТГ у сироватці крові часто незначно збільшується, тоді як співвідношення Т4/вТ4 залишається нормальним. Коли дефіцит йоду стає все більш вираженим, ТТГ підвищується більшою мірою і можуть розвинути зоб і явний гіпотиреоз [73].

З іншого боку, збільшення споживання йоду також призводить до невеликого зростання захворюваності на легкий СКГ, частіше в осіб із позитивним аналізом на тиреоїдні антитіла [73].

Препарати, які містять йод, такі як аміодарон та його основний метаболіт діетиламідарон, викликають підвищення рівня ТТГ, блокуючи здатність йодтиронінової дейодинази типу 2 опосередковувати перетворення Т4 на Т3 [74]. Крім того, останнім часом приділяється увага ролі ятрогенного надлишку йоду від рентгенографічного контрасту. У недавньому дослідженні діти, які отримували йодований рентгенографічний контраст, мали підвищений ризик (у 2,6 раза) розвитку гіпотиреозу, хоча його вплив на функцію ЩЗ залишається незрозумілим [75].

Повідомлялося про зміни функції ЩЗ після лікування ^{131}I -метайодбензилгуанідіном у дітей з нейробластомою, незважаючи на захист йодидом калію. Ви-

никнення дисфункції ЩЗ з часом збільшується; тому рекомендується постійний скринінг на предмет виявлення змін із боку ЩЗ у таких осіб, що вижили [76].

Нарешті, засоби, що зменшують кашель, і харчові добавки, що містять йод, також можуть спричинити дисфункцію ЩЗ [77].

Лікарські засоби та вплив іонізуючого випромінювання

Лікування α -інтерфероном (IFN- α) асоціювалося з порушенням функції ЩЗ [78]. Висунуто гіпотезу щодо автоімунного механізму; також з IFN- α може асоціюватися неавтоімунна дисфункція ЩЗ [78, 79]. У недавньому дослідженні 61 дитини з хронічним гепатитом С, які отримували терапію IFN- α та рибавірином, у процесі лікування у 27,94 % розвинувся СКГ, а у 6,6 % — АІТ; СКГ в більшості випадків був минулим (93,4 %), тоді як АІТ у 75 % випадків зберігався через 24 тижні після закінчення лікування [79].

Протиепілептичні препарати (фенобарбітал, фенітоїн, карбамазепін та вальпроєва кислота) також можуть погіршити функцію ЩЗ [80]. Незважаючи на те що основні механізми не повністю зрозумілі, запропоновано прискорений кліренс ТГ або втручання в регуляцію секреції ТГ гіпофізом [80, 81].

Лікування препаратами літію асоціювалося з розвитком дисфункції ЩЗ. Найчастіші клінічні побічні ефекти препарату — гіпотиреоз та зоб. Поширеність літійіндукованого гіпотиреозу коливається між 6 і 52 %, і це, як правило, субклінічний гіпотиреоз, хоча повідомлялося про гіпотиреоз тяжкого ступеня. Гіпотиреоз може розвиватися без збільшення ЩЗ, а також разом із зобом. Крім того, літій погіршує наявне автоімунне захворювання ЩЗ, прискорюючи підвищення титру тиреоїдних антитіл. Тому слід перевіряти та ретельно контролювати функцію ЩЗ у пацієнтів, які отримують терапію препаратами літію [82].

Вплив лікування, а також іонізуючого випромінювання із зовнішнього середовища в дитинстві може спричинити легку дисфункцію ЩЗ. Хоча добре відомі випадки первинного гіпотиреозу в дітей із злоякісними новоутвореннями, що вижили [83], поширеність СКГ порівняно з явним гіпотиреозом ще не є чітко визначеною.

Повідомлялося про захворюваність на СКГ у 26,5 % дітей, які отримували опромінення перед трансплантацією кісткового мозку, із тенденцією до спонтанного зникнення СКГ протягом років у багатьох випадках [84].

Нарешті, в Україні та Білорусі також було встановлено чітку асоціацію між експозицією ^{131}I та дисфункцією ЩЗ, включаючи СКГ [85, 86].

Ендокринні порушення

Деякі фактори, що викликають ендокринні порушення, такі як хімічні, продукти харчування та споживчі товари, можуть перешкоджати функціонуванню ЩЗ, впливаючи на різні точки її регуляції [87]. Дослідження на людях, у яких вивчали взаємозв'язок між впливом хімічних речовин та зміною рівня циркулюю-

чих гормонів ЩЗ, призвели до варіабельних результатів. Можливо, складно перевірити асоціацію між впливом хімічних речовин та циркулюючими гормонами безпосередньо в людини; однак є дані, що перфторани, поліхлорфеніли, діоксини, бісфенол А, перхлорат та фталати можуть спричинити порушення функції ЩЗ у людини [88].

Зокрема, діоксини та поліхлорфеніли можуть проникати через плацентарний бар'єр і виводитися з грудним молоком. У деяких, але не в усіх дослідженнях вплив цих хімічних речовин у внутрішньоутробному або перинатальному періоді асоціюється з підвищенням рівня ТТГ у немовлят із нез'ясованими тривалими ефектами в старшому віці [88]. Необхідні подальші дослідження для встановлення взаємозв'язку між легкою дисфункцією ЩЗ та впливом речовин, що порушують роботу ендокринної системи, у дітей.

Ідіопатичний СКГ

Термін «ідіопатичний СКГ» означає, що пацієнти з таким діагнозом мають стійке легке підвищення рівня ТТГ за відсутності встановлення чіткої етіології.

Ведення СКГ легкого ступеня в дитячому віці

Чинні рекомендації Американської тиреоїдної асоціації та Європейської тиреоїдної асоціації пропонують призначати L-T4 дорослим із рівнем ТТГ > 10 мМО/л, а також тим, у кого рівень ТТГ становить 4,5–10,0 мМО/л за наявності симптомів або ознак гіпотиреозу та/або антитиреоїдних антитіл та/або доведеної наявності атеросклеротичної серцево-судинної хвороби [89, 90].

У дітей ведення СКГ легкого ступеня все ще є предметом дискусій, і необхідність терапії є сумнівною. Дійсно, потенційний вплив гіпотиреозу легкого ступеня на стан здоров'я не є чітким, а сучасні дані не дозволяють припустити негативного впливу на нейрокогнітивний розвиток та процес росту.

У декількох дослідженнях було оцінено лінійне зростання серед дітей із нелікованим автоімунним [91, 92] та неавтоімунним СКГ легкого ступеня [53, 64, 93, 94], і у більшості з них повідомлялося про нормальний зріст навіть після тривало нелікованого СКГ [53, 92–94]. Крім того, у дітей з ідіопатичним СКГ легкого ступеня не виявлено помітного впливу на лінійне зростання після двох років лікування L-T4 [95, 96].

Дані про вплив СКГ на нейрокогнітивні функції в дітей є суперечливими. Незважаючи на те що у двох невеликих дослідженнях дітей, хворих на СКГ, повідомлялося про легкі відхилення від норми [97, 98], дані великого дослідження повідомляють про нормальну когнітивну функцію у підлітків із СКГ [51]. Крім того, у нещодавньому проспективному дослідженні «випадок — контроль» серед 30 дітей із легким, але тривалим ідіопатичним СКГ було повідомлено про нормальний рівень вербального, практичного та повномасштабного IQ порівняно з еутиреоїдними особами з контрольної групи [93].

У двох дослідженнях, у яких вивчався вплив нелікованого СКГ легкого ступеня на стан кісткової тканини, не було виявлено порушень біохімічних маркерів кісткового метаболізму, мінеральної щільності кісткової тканини в поперековому відділі хребта та якості кісткової тканини [99, 100].

Останнім часом викликає занепокоєння наявність уражень серцево-судинної системи (ССС) у пацієнтів із нелікованим СКГ. Здається, що ішемічна хвороба серця та серцева недостатність частіше за все розвиваються у дорослих людей із СКГ, особливо коли рівень ТТГ перевищує 10 мМО/л [1, 4].

Вищі рівні ТТГ асоціювалися з менш сприятливим рівнем ліпідів навіть у дітей [3]. Більше того, у недавніх дослідженнях «випадок — контроль» продемонстровано, що нелікований легкий СКГ у дітей може асоціюватися з ранніми факторами ризику уражень ССС, такими як легка дисліпідемія, вісцеральне ожиріння, підвищення рівня гомоцистеїну, ранні маркери ендотеліальної дисфункції та доклінічні порушення функції лівого шлуночка [94, 96, 101]. Лікування L-T4 асоціювалося зі сприятливим впливом на більшість біохімічних маркерів ризику захворювань ССС і серцевої та ендотеліальної функції [96, 101].

Однак, незважаючи на ці легкі порушення з боку ССС, поточних даних недостатньо для того, щоб рекомендувати проводити лікування всім дітям із легким СКГ [3, 96], і рішення про лікування слід приймати з огляду на індивідуальні особливості пацієнта.

Схематичний підхід до ведення СКГ легкого ступеня у дітей наведений на рис. 1.

Першим кроком у лікуванні дитини з легким підвищенням рівня ТТГ повинно бути виключення того, що відхилення показника від нормального рівня не спричинені лабораторними похибками, добовою різницею концентрації ТТГ та транзиторними причинами СКГ (фаза одужання від нетиреоїдної хвороби або підгострий тиреоїдит). Персистуючий СКГ має бути підтверджений повторною оцінкою рівня ТТГ через 4–12 тижнів після першого визначення цього показника.

Дітям зі стійким підвищеним рівнем ТТГ рекомендується провести діагностичне обстеження. При зборі анамнезу в такої дитини слід зосередити увагу на наявності гіпертиреотропінемії в неонатальному періоді, аутоімунних та/або генетичних станів, застосуванні медикаментів, які, як відомо, впливають на роботу ЩЗ, попередньому впливі іонізуючого випромінювання та ендемічному дефіциті йоду. Слід звернути увагу на наявність СКГ, зоба та ендокринних, генетичних або аутоімунних захворювань у членів сім'ї. При фізикальному обстеженні слід зосередитись на ознаках гіпотиреозу, зоба, збільшення маси тіла та клінічних особливостях, що свідчать про специфічні генетичні стани.

Усі пацієнти повинні бути обстежені на наявність антитиреоїдних антитіл. УЗД ЩЗ може надати додаткову інформацію про морфологію та будову залози. На основі даних анамнезу, фізикального обстеження

та дисморфічних особливостей може бути розглянуто питання щодо необхідності проведення подальшого обстеження. У пацієнтів, які мешкають в ендемічних на йодний дефіцит районах, рекомендується проводити аналіз екскреції йоду з сечею. У сімейних випадках може розглядатися доцільність проведення генетичного обстеження. У пацієнтів із легким СКГ та наявністю факторів ризику, таких як обтяжений сімейний анамнез з гіперліпідемії, з наявністю акантозу або індексом маси тіла > 90 % рекомендований скринінг ліпідної панелі.

Подальше ведення та прийняття рішення про лікування мають залежати від етіології, ступеня підвищення рівня ТТГ, ризику прогресування до явного гіпотиреозу та наявності клінічних симптомів або ознак легкого порушення функції ЩЗ.

При найпоширенішому клінічному сценарії аутоімунного СКГ лікування L-T4 слід починати в усіх дітей з тяжкими формами (рівень ТТГ > 10 мМО/л) та у дітей із СКГ легкого ступеня з наявністю зоба або ознак чи симптомів гіпотиреозу. У дітей з ТХ сприятливий вплив L-T4 на зоб було відзначено в кількох дослідженнях, навіть у пацієнтів із нормальною функцією або субклінічною дисфункцією ЩЗ [102–104].

У дітей з нелікованим ТХ функцію ЩЗ (вТ4 та ТТГ) слід контролювати кожні 6 місяців. Повторні визначення тиреоїдних антитіл під час подальшого спостереження не сприяють лікуванню СКГ. Виходячи з ознак та симптомів, що наявні у конкретного пацієнта, визначають частоту проведення у нього візуалізаційних досліджень. Має проводитися ретельний моніторинг дітей із синдромом Тернера та синдромом Дауна через наявність у них збільшеного ризику прогресуючої дисфункції ЩЗ.

Лікування СКГ, асоційованого з іншими аутоімунними захворюваннями, такими як целіакія та цукровий діабет 1-го типу, є складним питанням. Навіть за умови встановлення в нещодавньому дослідженні, що наявність целіакії у пацієнтів із ХТ і СКГ є прогностичним фактором недостатності функції ЩЗ [58], даних про ефективність раннього лікування L-T4 таких дітей немає.

Дослідження в дітей та підлітків із цукровим діабетом 1-го типу свідчать про те, що легкий СКГ може асоціюватися з підвищеним ризиком дисліпідемії [105] та симптоматичної гіпоглікемії [106], тоді як порушення зросту було зафіксоване лише в дітей із наявною дисфункцією ЩЗ тяжкого ступеня [91].

За відсутності тривалих досліджень переваг раннього лікування L-T4 рішення щодо лікування СКГ легкого ступеня, асоційованого з цукровим діабетом або целіакією, залишається суперечливим.

На даний час недостатньо даних для встановлення конкретного діапазону ТТГ для визначення необхідності лікування цих пацієнтів, і призначення лікування L-T4 має бути персоналізованим, не тільки з урахуванням наявності невиражених ознак або симптомів недостатності ЩЗ, але й із контролем основного захворювання.

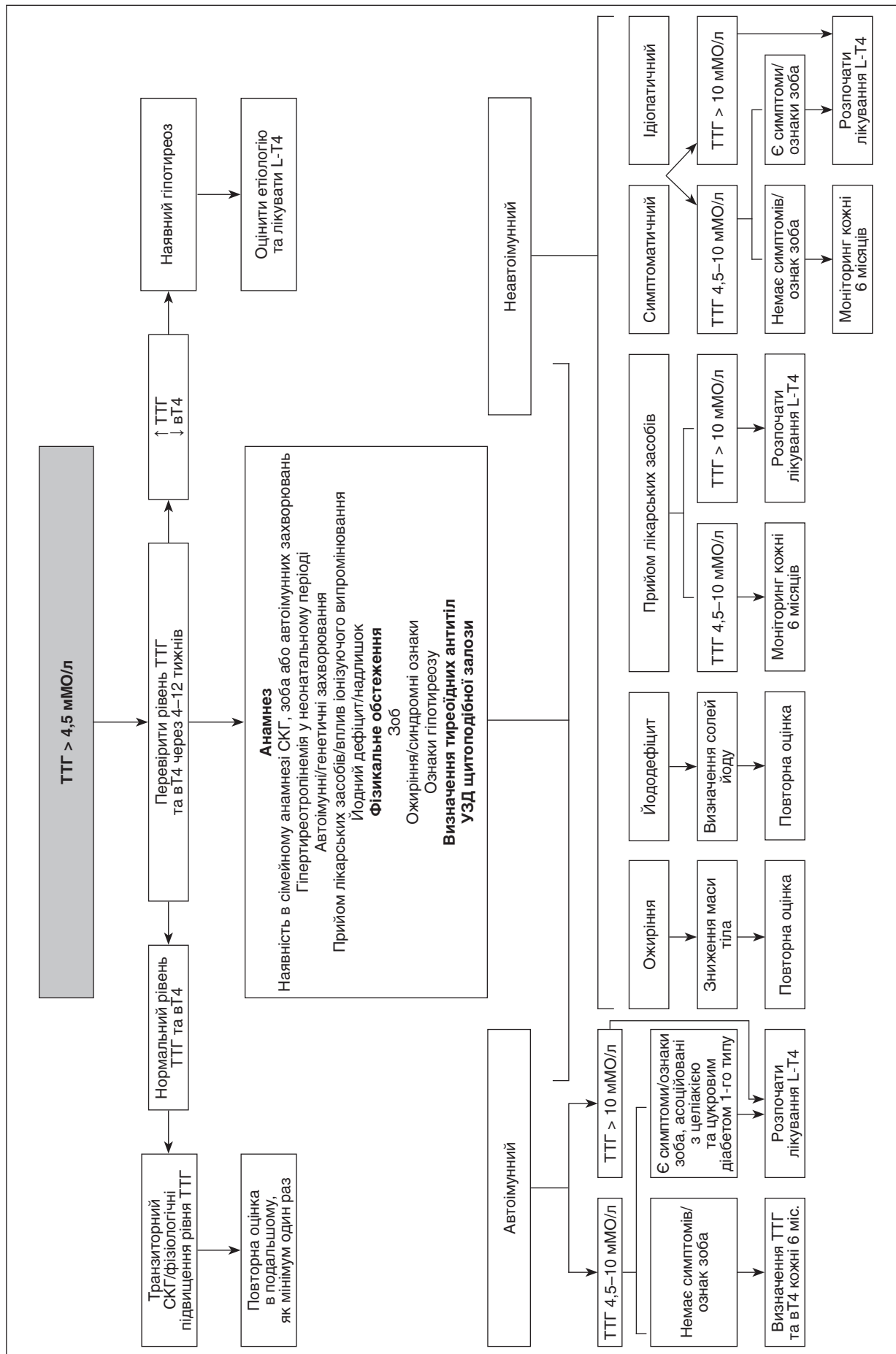


Рисунок 1. Схема підходу до діагностики та ведення СКГ у дітей (адаптовано з Salerno M., Saralbo D., Sergbone M., De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood: current knowledge and open issues. Nat. Rev. Endocrinol. 2016. 12(12). 734-746 [3] за попереднім дозволом)

При диференціальній діагностиці всіх пацієнтів із неавтоімунною, незобовою гіпертиреотропінемією слід враховувати резистентність до ТТГ, але необхідність призначення терапії таким пацієнтам сумнівна, а тип втручання має залежати від віку дитини та ступеня підвищення рівня ТТГ. Призначення лікування рекомендується при явному гіпотиреозі, тоді як при легких та безсимптомних формах рекомендується ретельний моніторинг.

Дітям із надмірною масою тіла або ожирінням слід рекомендувати зміни дієти та способу життя, а функцію ЩЗ слід перевірити після зниження маси тіла. Вживання добавок йоду рекомендується дітям, які проживають в ендемічних щодо йодного дефіциту районах, та/або дітям із документально підтвердженою зниженою екскрецією йоду.

У дітей, які отримували лікарські засоби, що можуть порушити функцію ЩЗ, лікування препаратами L-T4 слід розглянути при рівні ТТГ > 10 мМО/л. Можливе відновлення функції ЩЗ слід оцінити при відміні ліків.

Нарешті, при всіх формах СКГ, які минають у будь-який момент під час спостереження, слід проводити повторне оцінювання функції ЩЗ в подальшому житті, особливо в підлітковому періоді та під час вагітності.

Висновки

Лікування гіпотиреозу легкого ступеня в дитячому віці є складним завданням. Найбільшою проблемою є встановити, чи завжди цей стан слід розцінювати як легку дисфункцію щитоподібної залози. У неонатальному періоді прийняття рішення про початок лікування L-T4 залежить від багатьох факторів, таких як вік пацієнта, тривалість дисфункції щитоподібної залози, тенденція змін значень ТТГ, етіологія, наявність інших синдромів та/або іншої патології та згода батьків. У разі постійного легкого підвищення рівня ТТГ та наявності специфічних факторів ризику (недоношеність, низька маса тіла при народженні, близнюки, немовлята від матерів, хворих на автоімунний тиреоїдит), можливо, було б доцільно розпочати лікування та потім знову провести оцінку функції щитоподібної залози на більш пізньому етапі.

Оптимальне ведення дітей із СКГ залежить від етіології та ступеня підвищення рівня ТТГ і має бути індивідуальним. Незважаючи на те що нелікований СКГ легкого ступеня не асоціюється з порушеннями зросту або нейрокогнітивного розвитку, були виявлені легкі проатерогенні відхилення, які були оборотними в разі лікування L-T4.

Чинні рекомендації підтримують використання терапії L-T4 у дітей із СКГ тяжкого ступеня, зобом або симптомами, що свідчать про гіпотиреоз, тоді як недостатньо доказів, щоб рекомендувати це лікування всім дітям із легкими безсимптомними формами СКГ.

За відсутності терапевтичного втручання слід регулярно проводити клінічне обстеження та дослідження функції щитоподібної залози, щоб забезпечити ранню ідентифікацію дітей, які могли б отримати користь від лікування.

Для повного впровадження рекомендацій щодо лікування дітей із СКГ легкого ступеня необхідні дані подальших досліджень.

Метод пошуку даних

Ми провели пошук статей, опублікованих за період 2007–2017 рр. в PubMed, використовуючи такі терміни або комбінації термінів: вроджений гіпотиреоз, гіпотиреоз легкого ступеня, дисфункція щитоподібної залози легкого ступеня та субклінічний гіпотиреоз. Цей пошук дозволив нам знайти кілька публікацій, які потім були відібрані на основі методології дослідження та їх наукової актуальності.

Список літератури

1. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. *Endocr. Rev.* 2008. 29(1). 76-131.
2. Leger J., Olivieri A., Donaldson M., Torresani T., Krude H., van Vliet G., Polak M., Butler G.; ESPE-PES- SLEP-JSPE-APEG-APPE-ISPAAE Congenital Hypothyroidism Consensus Conference Group. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(2). 363-384.
3. Salerno M., Capalbo D., Cerbone M., De Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood — current knowledge and open issues. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12(12). 734-746.
4. Karmisholt J., Andersen S., Laurberg P. Variation in thyroid function in subclinical hypothyroidism: importance of clinical follow-up and therapy. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. 164(3). 317-323.
5. Clerico A., Ripoli A., Fortunato A., Alfano A., Carrozza C., Correale M., Dittadi R., Gessoni G., Migliardi M., Rizzardi S., Prontera C., Masotti S., Zucchelli G., Guiotto C., Iacovazzi P.A., Iervasi G.; Italian Section of the European Ligand Assay Society (ELAS). Harmonization protocols for TSH immunoassays: a multicenter study in Italy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017. 55(11). 1722-1733.
6. Da Silva V.A., de Almeida R.J., Cavalcante M.P., Pereira Junior L.A., Reis F.M., Pereira M.F., Kasamatsu T.S., Camacho C.P. Two thyroid stimulating hormone assays correlated in clinical practice show disagreement in subclinical hypothyroidism patients. *Clin. Biochem.* 2018. 53. 13-18.
7. Peeters R.P. Subclinical hypothyroidism. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376(26). 2556-2565.
8. Deladoey J., Ruel J., Giguere Y., Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Quebec. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(8). 2422-2429.
9. Olivieri A., Fazzini C., Medda E.; Italian Study Group for Congenital Hypothyroidism. Multiple factors influencing the incidence of congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *Horm. Res. Paediatr.* 2015. 83(2). 86-93.
10. Rabbiosi S., Vigone M.C., Cortinovis F., Zamproni I., Fugazzola L., Persani L., Corbetta C., Chiumello G., Weber G. Congenital hypothyroidism with eutopic thyroid gland: analysis of clinical and biochemical features at diagnosis and after re-evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(4). 1395-1402.
11. Corbetta C., Weber G., Cortinovis F., Calebiro D., Passoni A., Vigone M.C., Beck-Peccoz P., Chiumello G., Persani L. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism (CH). *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2009. 71(5). 739-745.

12. Hashemipour M., Hovsepian S., Ansari A., Keikha M., Khalighinejad P., Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: a systematic review. *Pediatr. Neonatol.* 2018. 59(1). 3-14.
13. Thorpe-Beeston J.G., Nicolaidis K.H., Snijders R.J., Felton C.V., McGregor A.M. Thyroid function in small for gestational age fetuses. *Obstet. Gynecol.* 1991. 77(5). 701-706.
14. Onal H., Ercan O., Adal E., Ersen A., Onal Z. Subclinical hypothyroidism in in vitro fertilization babies. *Acta Paediatr.* 2012. 101(6). e248-e252.
15. Olivieri A., Medda E., De Angelis S., Valensise H., De Felice M., Fazzini C., Cascino I., Cordeddu V., Sorcini M., Stazi M.A.; Study Group for Congenital Hypothyroidism. High risk of congenital hypothyroidism in multiple pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(8). 3141-3147.
16. Léger J. Management of fetal and neonatal Graves' disease. *Horm. Res. Paediatr.* 2016. 87(1). 1-6.
17. Rovelli R., Vigone M.C., Giovanettoni C., Passoni A., Maina L., Corrias A., Corbetta C., Mosca F., Chiumello G., Weber G. Newborn of mothers affected by autoimmune thyroiditis: the importance of thyroid function monitoring in the first months of life. *Ital. J. Pediatr.* 2010. 36. 24.
18. McGovern M., Reyani Z., O'Connor P., White M., Miletin J. Thyroid function testing in neonates born to women with hypothyroidism. *Eur. J. Pediatr.* 2016. 175(12). 2015-2018.
19. Brown R.S., Bellisario R.L., Botero D., Fournier L., Abrams C.A., Cowger M.L., David R., Fort P., Richman R.A. Incidence of transient congenital hypothyroidism due to maternal thyrotropin receptor-blocking antibodies in over one million babies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. 81(3). 1147-1151.
20. Hallett A., Evans C., Moat S., Barton J., Warner J., Gregory J.W. Hypothyroidism in preterm infants following normal screening. *Ann. Clin. Biochem.* 2011. 48(6). 572-574.
21. Bona G., De Luca F., Monzani A., eds. *Thyroid Diseases in Childhood: Recent Advances From Basic Science to Clinical Practice.* Springer Switzerland: Springer International, 2015. 75-83.
22. Brown R.S., Alter C.A., Sadeghi-Nejad A. Severe unsuspected maternal hypothyroidism discovered after the diagnosis of thyrotropin receptor-blocking antibody-induced congenital hypothyroidism in the neonate: failure to recognize and implications to the fetus. *Horm. Res. Paediatr.* 2014. 83(2). 132-135.
23. Fisher D.A. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin. Perinatol.* 2008. 32(6). 387-397.
24. Vigone M.C., Caiulo S., Di Frenna M., Ghirardello S., Corbetta C., Mosca F., Weber G. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J. Pediatr.* 2014. 164(6). 1296-1302.
25. Woo H.C., Lizarda A., Tucker R., Mitchell M.L., Vohr B., Oh W., Phornphutkul C. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J. Pediatr.* 2011. 158(4). 538-542.
26. Cavarzere P., Camilot M., Popa F.I., Lauriola S., Teofoli F., Gaudino R., Vincenzi M., Antoniazzi F. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 175(5). 395-402.
27. Delahunty C., Falconer S., Hume R., Jackson L., Midgley P., Mirfield M., Ogston S., Perra O., Simpson J., Watson J., Willatts P., Williams F.; Scottish Preterm Thyroid Group. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(11). 4898-4908.
28. Uchiyama A., Kushima R., Watanabe T., Kusuda S. Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age. *J. Perinatol.* 2017. 37(5). 602-605.
29. La Gamma E.F., van Wassenaer A.G., Ares S., Golombek S.G., Kok J.H., Quero J., Hong T., Rahbar M.H., de Escobar G.M., Fisher D.A., Paneth N. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of < 28 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2009. 124(2). e258-e268.
30. Osborn D.A., Hunt R.W. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. 1(1). CD005945.
31. Fagard R., Brguljan J., Staessen J., Thijs L., Derom C., Thomis M., Vlietinck R. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures: a study in twins. *Hypertension.* 1995. 26(6 Pt 1). 919-924.
32. Umstad M.P., Gronow M.J. Multiple pregnancy: a modern epidemic? *Med. J. Aust.* 2003. 178(12). 613-615.
33. Sakka S.D., Malamitsi-Puchner A., Loutradis D., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. Euthyroid hyperthyrotropinemia in children born after in vitro fertilization. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(4). 1338-1341.
34. de Filippis T., Gelmini G., Paraboschi E., Vigone M.C., Di Frenna M., Marelli F., Bonomi M., Cassio A., Larizza D., Moro M., Radetti G., Salerno M., Ardissino D., Weber G., Gentilini D., Guizzardi F., Duga S., Persani L. A frequent oligogenic involvement in congenital hypothyroidism. *Hum. Mol. Genet.* 2017. 26(13). 2507-2514.
35. De Filippis T., Marelli F., Nebbia G., Porazzi P., Corbetta S., Fugazzola L., Gastaldi R., Vigone M.C., Biffanti R., Frizziero D., Mandara L., Prontera P., Salerno M., Maghnie M., Tiso N., Radetti G., Weber G., Persani L. JAG1 loss-of-function variations as a novel predisposing event in the pathogenesis of congenital thyroid defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(3). 861-870.
36. Vigone M.C., Cortinovis F., Rabbiosi S., Di Frenna M., Passoni A., Persani L., Chiumello G., Gelmetti C., Weber G. Difficult treatment of consumptive hypothyroidism in a child with massive parotid hemangioma. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2012. 25(1-2). 153-155.
37. Jassam N., Visser T.J., Brisco T., Bathia D., McClean P., Barth J.H. Consumptive hypothyroidism: a case report and review of the literature. *Ann. Clin. Biochem.* 2011. 48(Pt 2). 186-189.
38. Persani L., Calebiro D., Cordella D., Weber G., Gelmini G., Libri D., de Filippis T., Bonomi M. Genetics and phenomics of hypothyroidism due to TSH resistance. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010. 322(1-2). 72-82.
39. Grasberger H., Refetoff S. Resistance to thyrotropin. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. 31(2). 183-194.
40. Narumi S., Hasegawa T. TSH resistance revisited. *Endocr. J.* 2015. 62(5). 393-398.
41. Alberti L., Proverbio M.C., Costagliola S., Romoli R., Boldrighini B., Vigone M.C., Weber G., Chiumello G., Beck-Peccoz P., Persani L. Germline mutations of TSH receptor gene as cause of non-autoimmune subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87(6). 2549-2555.
42. Nicoletti A., Bal M., De Marco G., Baldazzi L., Agretti P., Menabo S., Ballarini E., Cicognani A., Tonacchera M., Cassio A. Thyrotropin-stimulating hormone receptor gene analysis in pediatric patients with nonautoimmune subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(11). 4187-4194.

43. Cassio A., Nicoletti A., Rizzello A., Zazzetta E., Bal M., Baldazzi L. Current loss-of-function mutations in the thyrotropin receptor gene: when to investigate, clinical effects, and treatment. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013. 5(Suppl 1). 29-39.
44. Vigone M.C., Di Frenna M., Guizzardi F., Gelmini G., de Filippis T., Mora S., Caiulo S., Sonnino M., Bonomi M., Persani L., Weber G. Mild TSH resistance: clinical and hormonal features in childhood and adulthood. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2017. 87(5). 587-596.
45. Mizuno H., Kanda K., Sugiyama Y., Imamine H., Ito T., Kato I., Togari H., Kamoda T., Onigata K. Longitudinal evaluation of patients with a homozygous R450H mutation of the TSH receptor gene. *Horm. Res.* 2009. 71(6). 318-323.
46. Fugazzola L., Muzza M., Weber G., Beck-Peccoz P., Persani L. DUOX2 defects: genotype-phenotype correlations. *Ann. Endocrinol. (Paris).* 2011. 72(2). 82-86.
47. Muzza M., Rabbiosi S., Vigone M.C., Zamproni I., Cirello V., Maffini M.A., Maruca K., Schoenmakers N., Beccaria L., Gallo F., Park S.M., Beck-Peccoz P., Persani L., Weber G., Fugazzola L. The clinical and molecular characterization of patients with dysmaturational congenital hypothyroidism reveals specific diagnostic clues for DUOX2 defects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(3). E544-E553.
48. Leonardi D., Polizzotti N., Carta A., Gelsomino R., Sava L., Vigneri R., Calaciura F. Longitudinal study of thyroid function in children with mild hyperthyrotropinemia at neonatal screening for congenital hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(7). 2679-2685.
49. Tenenbaum-Rakover Y., Almashanu S., Hess O., Admoni O., Hag-Dahood Mahameed A., Schwartz N., Allon-Shalev S., Bercoovich D., Refetoff S. Long-term outcome of loss-of-function mutations in thyrotropin receptor gene. *Thyroid.* 2015. 25(3). 292-299.
50. Weber G., Rabbiosi S., Zamproni I., Fugazzola L. Genetic defects of hydrogen peroxide generation in the thyroid gland. *J. Endocrinol. Invest.* 2013. 36(4). 261-266.
51. Wu T., Flowers J.W., Tudiver F., Wilson J.L., Punyasavatsut N. Subclinical thyroid disorders and cognitive performance among adolescents in the United States. *BMC Pediatr.* 2006. 6(1). 12.
52. Lazar L., Frumkin R.B., Battat E., Lebenthal Y., Phillip M., Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(5). 1678-1682.
53. Wasniewska M., Salerno M., Cassio A., Corrias A., Aversa T., Zirilli G., Capalbo D., Bal M., Mussa A., De Luca F. Prospective evaluation of the natural course of idiopathic subclinical hypothyroidism in childhood and adolescence. *Eur. J. Endocrinol.* 2008. 160(3). 417-421.
54. Gopalakrishnan S., Chugh P.K., Chhillar M., Ambaradar V.K., Sahoo M., Sankar R. Goitrous autoimmune thyroiditis in a pediatric population: a longitudinal study. *Pediatrics.* 2008. 122(3). e670-e674.
55. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 170(6). R241-R252.
56. Brown R.S. Autoimmune thyroiditis in childhood. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2013. 5(Suppl. 1). 45-49.
57. Radetti G., Maselli M., Buzi F., Corrias A., Mussa A., Cambiaso P., Salerno M., Cappa M., Baiocchi M., Gastaldi R., Minerba L., Loche S. The natural history of the normal/mild elevated TSH serum levels in children and adolescents with Hashimoto's thyroiditis and isolated hyperthyrotropinaemia: a 3-year follow-up. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2012. 76(3). 394-398.
58. Wasniewska M., Corrias A., Salerno M., Mussa A., Capalbo D., Messina M.F., Aversa T., Bombaci S., De Luca F., Valenzise M. Thyroid function patterns at Hashimoto's thyroiditis presentation in childhood and adolescence are mainly conditioned by patients' age. *Horm. Res. Paediatr.* 2012. 78(4). 232-236.
59. Aversa T., Valenzise M., Corrias A., Salerno M., De Luca F., Mussa A., Rezzuto M., Lombardo F., Wasniewska M. Underlying Hashimoto's thyroiditis negatively affects the evolution of subclinical hypothyroidism in children irrespective of other concomitant risk factors. *Thyroid.* 2015. 25(2). 183-187.
60. Wasniewska M., Aversa T., Salerno M., Corrias A., Messina M.F., Mussa A., Capalbo D., De Luca F., Valenzise M. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173(6). 801-808.
61. Niranjan U., Wright N.P. Should we treat subclinical hypothyroidism in obese children? *BMJ.* 2016. 352. i941.
62. Reinehr T. Thyroid function in the nutritionally obese child and adolescent. *Curr. Opin. Pediatr.* 2011. 23(4). 415-420.
63. Radetti G., Kleon W., Buzi F., Crivellaro C., Pappalardo L., di Iorgi N., Maghnie M. Thyroid function and structure are affected in childhood obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(12). 4749-4754.
64. Rapa A., Monzani A., Moia S., Vivenza D., Bellone S., Petri A., Teofoli F., Cassio A., Cesaretti G., Corrias A., de Sanctis V., Di Maio S., Volta C., Wasniewska M., Tato L., Bona G. Subclinical hypothyroidism in children and adolescents: a wide range of clinical, biochemical, and genetic factors involved. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(7). 2414-2420.
65. Grandone A., Santoro N., Coppola F., Calabro P., Perrone L., Del Giudice E.M. Thyroid function derangement and childhood obesity: an Italian experience. *BMC Endocr. Disord.* 2010. 10(1). 8.
66. Wolters B., Lass N., Reinehr T. TSH and free triiodothyronine concentrations are associated with weight loss in a lifestyle intervention and weight regain afterwards in obese children. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 168(3). 323-329.
67. Pierce M.J., LaFranchi S.H., Pinter J.D. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with Down syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 2017. 87(3). 170-178.
68. King K., O'Gorman C., Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir. J. Med. Sci.* 2013. 183(1). 1-6.
69. Gibson P.A., Newton R.W., Selby K., Price D.A., Leyland K., Addison G.M. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch. Dis. Child.* 2005. 90(6). 574-578.
70. VanVliet G. How often should we screen children with Down's syndrome for hypothyroidism? *Arch. Dis. Child.* 2005. 90(6). 557-558.
71. Zwaveling-Soonawala N., Witteveen M.E., Marchal J.P., Klouwer F.C., Ikelaar N.A., Smets A.M., van Rijn R.R., Endert E., Fliers E., van Trotsenburg A.S. Early thyroxine treatment in Down syndrome and thyroid function later in life. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(5). 505-513.
72. Mantovani G., Spada A., Elli F.M. Pseudohypoparathyroidism and Gsa-cAMP-linked disorders: current view and open issues. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12(6). 347-356.
73. Zimmermann M.B., Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3(4). 286-295.
74. Rosene M.L., Wittmann G., Arrojo e Drigo R., Singru P.S., Lechan R.M., Bianco A.C. Inhibition of the type 2 iodothyronine deiodinase underlies the elevated plasma TSH associated with amiodarone treatment. *Endocrinology.* 2010. 151(12). 5961-5970.

75. Barr M.L., Chiu H.K., Li N., Yeh M.W., Rhee C.M., Casillas J., Iskander P.J., Leung A.M. Thyroid dysfunction in children exposed to iodinated contrast media. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. 101(6). 2366-2370.
76. Clement S.C., van Eck-Smit B.L.F., van Trotsenburg A.S., Kremer L.C.M., Tytgat G.A., van Santen H.M. Long-term follow-up of the thyroid gland after treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine in children with neuroblastoma: importance of continuous surveillance. *Pediatr. Blood Cancer.* 2013. 60(11). 1833-1838.
77. Wassner A.J. Pediatric hypothyroidism: diagnosis and treatment. *Paediatr. Drugs.* 2017. 19(4). 291-301.
78. Tomer Y., Menconi F. Interferon induced thyroiditis. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 23(6). 703-712.
79. Serranti D., Indolfi G., Nebbia G., Cananzi M., D'Antiga L., Ricci S., Stagi S., Azzari C., Resti M.; Italian Study Group for Treatment of Chronic Hepatitis C in Children. Transient hypothyroidism and autoimmune thyroiditis in children with chronic hepatitis C treated with pegylated-interferon- α -2b and ribavirin. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2018. 37(4). 287-291.
80. Benedetti M.S., Whomsley R., Baltes E., Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2005. 61(12). 863-872.
81. Verrotti A., Scardapane A., Manco R., Chiarelli F. Antiepileptic drugs and thyroid function. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2008. 21(5). 401-408.
82. Lazarus J.H. Lithium and thyroid. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 23(6). 723-733.
83. Chemaitilly W., Cohen L.E. Diagnosis of endocrine disease: endocrine late-effects of childhood cancer and its treatments. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(4). R183-R203.
84. Ishiguro H., Yasuda Y., Tomita Y., Shinagawa T., Shimizu T., Morimoto T., Hattori K., Matsumoto M., Inoue H., Yabe H., Yabe M., Shinohara O., Kato S. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. 89(12). 5981-5986.
85. Ostroumova E., Brenner A., Oliynyk V., McConnell R., Robbins J., Terekhova G., Zablotska L., Likhtarev I., Bouville A., Shpak V., Markov V., Masnyk I., Ron E., Tronko M., Hatch M. Subclinical hypothyroidism after radioiodine exposure: Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident (1998-2000). *Environ Health Perspect.* 2008. 117(5). 745-750.
86. Ostroumova E., Rozhko A., Hatch M., Furukawa K., Polyanskaya O., McConnell R.J., Nadyrov E., Petrenko S., Romanov G., Yauseyenko V., Drozdovitch V., Minenko V., Prokopovich A., Savasteeva I., Zablotska L.B., Mabuchi K., Brenner A.V. Measures of thyroid function among Belarusian children and adolescents exposed to iodine-131 from the accident at the Chernobyl nuclear plant. *Environ. Health Perspect.* 2013. 121(7). 865-871.
87. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M., Zoeller R.T., Gore A.C. Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 2009. 30(4). 293-342.
88. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Main K.M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. 355(2). 240-248.
89. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H., Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I., Pessah-Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A.; American Association of Clinical Endocrinologists and American Thyroid Association Taskforce on Hypothyroidism in Adults. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2012. 22(12). 1200-1235.
90. Pearce S.H., Brabant G., Duntas L.H., Monzani F., Peeters R.P., Razvi S., Wemeau J.L. 2013 ETA Guideline: management of subclinical hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2013. 2(4). 215-228.
91. Chase H.P., Garg S.K., Cockerham R.S., Wilcox W.D., Walravens P.A. Thyroid hormone replacement and growth of children with subclinical hypothyroidism and diabetes. *Diabet. Med.* 1990. 7(4). 299-303.
92. Radetti G., Gottardi E., Bona G., Corrias A., Salardi S., Loche S.; Study Group for Thyroid Diseases of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes (SIEDP/ISPED). The natural history of euthyroid Hashimoto's thyroiditis in children. *J. Pediatr.* 2006. 149(6). 827-832.
93. Cerbone M., Bravaccio C., Capalbo D., Polizzi M., Wasniewska M., Cioffi D., Improda N., Valenzise M., Bruzzese D., De Luca F., Salerno M. Linear growth and intellectual outcome in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. 164(4). 591-597.
94. Cerbone M., Capalbo D., Wasniewska M., Mattace Raso G., Alfano S., Meli R., De Luca F., Salerno M. Cardiovascular risk factors in children with long-standing untreated idiopathic subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(8). 2697-2703.
95. Wasniewska M., Corrias A., Aversa T., Valenzise M., Musca A., De Martino L., Lombardo F., De Luca F., Salerno M. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Horm. Res. Paediatr.* 2012. 77(6). 376-381.
96. Cerbone M., Capalbo D., Wasniewska M., Alfano S., Mattace Raso G., Oliviero U., Cittadini A., De Luca F., Salerno M. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 175(1). 11-19.
97. Aijaz N.J., Flaherty E.M., Preston T., Bracken S.S., Lane A.H., Wilson T.A. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effects on or off thyroxine. *BMC Endocr. Disord.* 2006. 6(1). 2.
98. Ergur A.T., Taner Y., Ata E., Melek E., Bakar E.E., Sancak T. Neurocognitive functions in children and adolescents with subclinical hypothyroidism. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2012. 4(1). 21-24.
99. Saggese G., Bertelloni S., Baroncelli G.I., Costa S., Ceccarelli C. Bone mineral density in adolescent females treated with L-thyroxine: a longitudinal study. *Eur. J. Pediatr.* 1996. 155(6). 452-457.
100. Di Mase R., Cerbone M., Improda N., Esposito A., Capalbo D., Mainolfi C., Santamaria F., Pignata C., Salerno M. Bone health in children with long-term idiopathic subclinical hypothyroidism. *Ital. J. Pediatr.* 2012. 38(1). 56.
101. Catli G., Kir M., Anik A., Yilmaz N., Bober E., Abaci A. The effect of L-thyroxine treatment on left ventricular functions in children with subclinical hypothyroidism. *Arch. Dis. Child.* 2014. 100(2). 130-137.
102. Svensson J., Ericsson U.B., Nilsson P., Olsson C., Jonsson B., Lindberg B., Ivarsson S.A. Levothyroxine treatment reduces thyroid size in children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(5). 1729-1734.

103. Scarpa V., Kousta E., Tertipi A., Vakaki M., Fotinou A., Petrou V., Hadjiathanasiou C., Papathanasiou A. Treatment with thyroxine reduces thyroid volume in euthyroid children and adolescents with chronic autoimmune thyroiditis. *Horm. Res. Paediatr.* 2010. 73(1). 61-67.

104. Dorr H.G., Bettendorf M., Binder G., Karges B., Kneppo C., Schmidt H., Voss E., Wabitsch M., Dotsch J. Levothyroxine treatment of euthyroid children with autoimmune hashimoto thyroiditis: results of a multicenter, randomized, controlled trial. *Horm. Res. Paediatr.* 2015. 84(4). 266-274.

105. Denzer C., Karges B., Nake A., Rosenbauer J., Schober E., Schwab K.O., Holl R.W.; DPV Initiative and the BMBF-Competence

Network Diabetes Mellitus. Subclinical hypothyroidism and dyslipidemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. 168(4). 601-608.

106. Mohn A., Di Michele S., Di Luzio R., Tumini S., Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2002. 19(1). 70-73.

Оригінал статті надрукований
в *Journal of the Endocrine Society*.
2018. Vol. 2, Iss. 9 ■

Maria Cristina Vigone¹, Donatella Capalbo², Giovanna Weber¹, and Mariacarla Salerno³

¹ Department of Pediatrics, Vita-Salute San Raffaele University, г. Милан, Италия

² Department of Pediatrics, University Hospital Federico II, г. Неаполь, Италия

³ Department of Translational Medical Sciences-Pediatric Section, University of Naples Federico II, г. Неаполь, Италия

Гипотиреоз легкой степени в детском возрасте: кого, когда и как лечить?

Резюме. Гипотиреоз легкой степени, также известный как субклинический гипотиреоз (СКГ), биохимически определяется как увеличение уровня ТТГ выше верхней границы нормы при наличии нормальных концентраций общего Т4 и свободного Т4 (свТ4) в сыворотке крови. В неонатальном периоде легкий гипотиреоз диагностируется в случае ТТГ в пределах от 6 до 20 мМЕ/л при нормальном уровне свТ4. После неонатального периода СКГ определяется как легкий, если значение ТТГ находится в пределах 4,5–10 мМЕ/л. Лечение гипотиреоза в детском возрасте является сложной задачей. Главная проблема заключается в определении, всегда ли данное состояние следует расценивать как дисфункцию щитовидной железы легкой степени. Действительно, последствия нелеченого гипотиреоза легкой степени до сих

пор не установлены. В неонатальном периоде существуют опасения относительно нейрокогнитивных последствий; у детей, хотя и нет четких доказательств нарушений функции роста или нейрокогнитивного развития, были зафиксированы незначительные сердечно-сосудистые нарушения. Поэтому до сих пор существует неопределенность относительно необходимости лечения СКГ во всех возрастных группах, а ведение СКГ должно основываться на возрасте ребенка, этиологии и степени повышения ТТГ, а также на других факторах. В данном обзоре обновлены современные данные о диагностике и лечении гипотиреоза легкой степени в детском возрасте.

Ключевые слова: гипотиреоз легкой степени; субклинический гипотиреоз

Maria Cristina Vigone¹, Donatella Capalbo², Giovanna Weber¹, and Mariacarla Salerno³

¹ Department of Pediatrics, Vita-Salute San Raffaele University, Milano, Italy

² Department of Pediatrics, University Hospital Federico II, Naples, Italy

³ Department of Translational Medical Sciences-Pediatric Section, University of Naples Federico II, Naples, Italy

Mild Hypothyroidism in Childhood: Who, When, and How Should Be Treated?

Abstract. Mild hypothyroidism, also known as subclinical hypothyroidism (SH), is biochemically defined as serum TSH levels above the upper limit of the reference range, in the presence of normal serum concentrations of total T4 and free T4 (FT4). In the neonatal period, mild hypothyroidism can be defined by the presence of a TSH value between 6 and 20 mIU/L and normal FT4 levels. After the neonatal period, SH can be defined mild if TSH ranges between 4.5 and 10 mIU/L. The management of mild hypothyroidism in childhood is challenging. The major concern is to establish whether this condition should always be considered an expression of mild thyroid dysfunction. Indeed, the effects of

untreated mild hypothyroidism are still not completely defined. In the neonatal period, concern exists about neurocognitive outcome; in children, although there is no clear evidence of alterations in growth or neurocognitive development, subtle cardiovascular abnormalities have been documented. Therefore, there is still uncertainty about the need of treatment across all ages, and the management should be based on the age of the child, the etiology, and the degree of TSH elevation, as well as on other patient factors. This review updates current evidences on diagnosis and management of mild hypothyroidism in childhood.

Keywords: mild hypothyroidism; subclinical hypothyroidism

ДІЛА – гарантія
достовірних
результатів в
ендокринології

Єдина в Україні
лабораторія
з біотин-
незалежними
методиками*



* Серед незалежних лабораторій з ISO 15189 станом на лютий 2020 року.

 **Гаряча лінія для лікарів**
0 800 219 696



www.dila.ua



[dila.ua](https://www.facebook.com/dila.ua)

УДК 616:346.2-006.48

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199127

Кваченюк А.М., Кваченюк Д.А.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Нейроендокринні пухлини: аспекти діагностики (огляд літератури)

Резюме. У роботі проведений аналіз літературних джерел з проблеми ведення хворих із нейроендокринними пухлинами як в історичному ракурсі, так і в сучасному аспекті. Окрему увагу приділено класифікаціям, клініко-діагностичним і лабораторно-діагностичним етапам ведення пацієнта з нейроендокринними пухлинами, особливо дослідженню біологічних маркерів.

Ключові слова: нейроендокринна пухлина; карциноїд; APUD-система; хромогранін А; карциноїдний синдром; огляд

Нейроендокринні пухлини (НЕП) — це досить різноманітна група новоутворень, що беруть початок від нейроендокринних клітин, поширених практично по всіх частинах тіла. У далекому 1902 році Obendorfer вперше застосував поняття «карциноїд» [1]; наприкінці 1970-х років Пірс подав концепцію спеціалізованої високоорганізованої клітинної системи, яку назвав APUD-системою (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) [2, 3]. НЕП здатні продукувати пептиди, що викликають типові гормональні синдроми. Більшість НЕП прогресують повільніше, ніж інші епітеліальні злоякісні новоутворення, але й вони можуть бути агресивними й резистентними до лікування [3].

У клінічній практиці для визначення НЕП шлунково-кишкового тракту (ШКТ) до цього часу використовують декілька синонімів. Obendorfer запропонував термін «карциноїд» для назви інтестинальних пухлин із менш агресивним, ніж в аденокарцином, клінічним перебігом [1]. Ендокринна природа цих пухлин була доведена Мерлінгом у 1938 р. [4]. Термін «карциноїд» у 2000 році був замінений на «ендокринна пухлина» (ЕОЗ) [5]. На сьогодні термін «карциноїд» застосовують тільки для нейроендокринних новоутворень легень.

Терміном «острівцеві клітинні пухлини» називають НЕП підшлункової залози (ПЗ), хоча він не підходить для пухлин, що секретують гормони, які в нор-

мі не продукуються клітинами ендокринних острівців (наприклад, гастрин, адренкортикотропний гормон (АКТГ), вазоактивний інтестинальний пептид та деякі інші). Найбільш поширені в сучасній літературі терміни «нейроендокринна пухлина» і «нейроендокринна карцинома» базуються на наявності в усіх ендокринних (нейроендокринних) клітин спільних імунофенотипових особливостей [6].

До НЕП відносять досить різні групи новоутворень. При найбільш вузькому трактуванні цього терміну в основному мають на увазі карциноїди (НЕП) ШКТ. Ця ж категорія неоплазій може включати новоутворення ендокринних клітин залоз внутрішньої секреції, зокрема медулярний рак щитоподібної залози, феохромоцитому, пухлини гіпофіза. До НЕП також належить так звана карцинома Меркеля, що походить із клітин шкіри, які відповідають за тактильну чутливість [7, 8].

Вивчення особливостей термінології і ступенів малигнізації, які запропоновані ВООЗ, Європейським науковим товариством з вивчення НЕП (ENETS), Американським комітетом з вивчення раку (AJCC) та іншими організаціями, показало, що жодна система класифікації не може вважатися універсальною [8].

З урахуванням особливостей перебігу НЕП різних локалізацій за останнє десятиріччя відбувся перегляд традиційної класифікації. Так, для гастроентеропан-

креатичних (ГЕП) НЕП типовий карциноїд класифікується як високодиференційована НЕП. У 2000 році ВООЗ розробила нову клінічну класифікацію НЕП ШКТ і ПЗ, що враховує органну локалізацію, клінічні прояви, ступінь диференціювання й біологічний потенціал пухлинних клітин [9].

Крім того, ВООЗ розробила класифікації, що є специфічними для конкретних анатомічних локалізацій, заснованих на комплексі найбільш значущих прогностичних факторів, таких як глибина інвазії, наявність метастазів, розмір первинної пухлини, інвазія кровоносних і лімфатичних судин, нейроінвазія і мітотична активність, індекс проліферації пухлинних клітин Ki-67 (MIB-1) [9, 10].

У даний час провідними європейськими патологами відповідно до консенсусу, досягнутого ENETS у 2010 році, було запропоновано ділити НЕП ШКТ на 3 групи, виходячи з потенціалу їх злоякісності. Він залежить від мітотичної і проліферативної активності пухлинних клітин [11].

Згідно з цим у групи G1–G2 входять високодиференційовані НЕП ШКТ з інтенсивною експресією хромограніну А і синаптофізину. До групи G3 на основі сукупних ознак (наявність множинних і віддалених метастазів, інвазія судин і нервів, зазвичай слабка експресія хромограніну А, але інтенсивна — синаптофізину, високий мітотичний індекс та індекс Ki-67, великі розміри, наявність некрозів, виражений ядерний поліморфізм та інше) відносять низькодиференційовані нейроендокринні карциноми, які наведені в класифікації НЕП ШКТ ВООЗ (2000 року) [3, 8, 12]. Необхідно зазначити, що відповідно до запропонованого за останній час розподілу пухлин на 3 групи (G1–G3) у другу групу потрапляють пухлини з дуже широким спектром індексів Ki-67 — від 2 до 20 %.

Згідно із класифікацією НЕП легень ВООЗ до категорії карциноїдів відносять типовий карциноїд і атипичний карциноїд — НЕП низького й проміжного ступенів злоякісності. Решта два типи пухлин: великоклітинний нейроендокринний рак (ВНЕР) і дрібноклітинний нейроендокринний рак — відносять до категорії низькодиференційованого раку високого ступеня злоякісності, при цьому ВНЕР вважається підгрупою великоклітинних карцином, а дрібноклітинний рак легень є незалежною нозологією [12, 13].

Є і попередня класифікація, що враховує закономірності ембріогенезу [14, 19]. Згідно з цією класифікацією НЕП розрізняють за відділом первинної кишки, з якої виникла неоплазія. До передньокишкового типу (Foregut) відносять НЕП тимуса, легень, бронхів, стравоходу, шлунка, підшлункової залози, проксимального відділу дванадцятипалої кишки. Особливістю цього типу пухлин є відсутність секреторної активності чи її низький ступінь, що не має розгорнутої картини карциноїдного синдрому. До середньокишкового типу (Midgut) відносять пухлини дистальної частини дванадцятипалої кишки, тонкої кишки та проксимальних відділів товстої кишки, включно з апендиксом. Вони часто супроводжуються клінікою карциноїдного синдрому. Задньокишковий тип (Hindgut) характеризу-

ється локалізацією пухлини в дистальних відділах сигмоподібної і прямої кишки. У межах підгруп пухлини характеризуються достатньо різноманітним перебігом, що пов'язаний з їх гістогенезом.

Іноді НЕП ПЗ є проявами синдрому множинної ендокринної неоплазії (МЕН). Українським важливим є питання: пухлина є частиною синдрому МЕН чи самостійним захворюванням? Від вирішення цього питання залежить не тільки лікувальна тактика, але й прогноз хвороби. Синдром МЕН-1 (синдром Вермера) — моногенно детерміноване захворювання (автосомно-домінантне), при якому генетичний дефект розташований у зоні довгого плеча хромосоми 11 (11q13). Мутація в зоні гена на 11q13 призводить до нерегульованої проліферації нейроендокринних клітин з ураженням обов'язкової тріади органів: синхронний чи асинхронний розвиток гіперплазій і/або пухлин декількох чи всіх чотирьох щитоподібних залоз, ендокринних пухлин ПЗ і передньої частки гіпофіза. Рідше одночасно виникають НЕП дванадцятипалої кишки, шлунка, ще рідше — тимуса, легень, щитоподібної залози, надниркових залоз. Клінічні прояви синдрому МЕН-1 дуже варіабельні, але до 40 років практично в усіх пацієнтів обов'язково розвиваються симптоми гіперпаратиреозу. Клінічна маніфестація захворювання припадає в більшості випадків на вік 30–40 років [3, 9–11, 15].

В Україні до цього часу немає статистичних даних щодо захворюваності на НЕП. Це ускладнює аналіз як результатів лікування, так і дотримання етапів діагностичного алгоритму [15, 16]. За даними реєстру SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), у США захворюваність на НЕП на 1 січня 2004 року становила 35 випадків на 100 тис. населення. Відзначається значне збільшення захворюваності на НЕП усіх локалізацій за останні 30 років [5].

НЕП часто діагностується на поширеній стадії. Так, за даними SEER, 50 % хворих на момент встановлення діагнозу вже мають регіонарні чи віддалені метастази. Найбільш часта локалізація (~66 %) — ШКТ, переважає місце розташування — сліпа кишка (17,1 %), пряма кишка (16,3 %). Близько 30 % НЕП трапляється в бронхопульмональній системі [5].

Специфічним клінічним проявом НЕП є карциноїдний синдром. У різних пропорціях ці пухлини секретують біоактивні аміни й пептиди, включаючи серотонін, хромограніни А і С, нейронспецифічну енолазу, 5-гідрокситриптофан, синаптофізін, інсулін, панкреатичний поліпептид, гормон росту, нейротензін, АКГГ, меланокитстимулюючий гормон, кальцитонін, різні тахікініни, фактор росту тромбоцитарного походження, бомбезин, трансформуючий фактор росту R.

При ГЕП список таких маркерів достатньо широкий і включає гастрин, глюкагон, інсулін, проінсулін, С-пептид, панкреатичний поліпептид (ПП), вазоактивний інтестинальний пептид, соматостатин, гістамін та деякі інші гормони. Спектр біохімічних маркерів розширюється при НЕП легень і середостіння за рахунок кальцитоніну, гістаміну, паратиреоїдного гормону та АКГГ; при феохромоцитомі — основних катехоламінів (адреналіну і норадреналіну в крові чи сечі) і їх

метаболітів (нор- і метанефринів). Біохімічні маркери знайшли застосування при пухлинах гіпофіза — визначення пролактину, лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), тестостерону (в чоловіків), естрадіолу (в жінок); при НЕП щитоподібної залози — визначення кальцитоніну, ТТГ, T_3 і T_4 ; при АКТГ-ектопованому синдромі — визначення АКТГ і кортизолу. При деяких локалізаціях НЕП необхідне також визначення інших гормонів і нейропептидів [2, 16].

Секреція того чи іншого гормону не є стабільним параметром пухлини: багато неоплазм можуть секретувати декілька біологічно активних речовин, а при прогресуванні пухлини спектр речовин, що продукуються, часто може змінюватися. У частини хворих є тільки підвищення біохімічних маркерів без жодних проявів клінічної симптоматики хвороби з подальшим розвитком ускладнень. Нефункціонуючі неоплазми можуть діагностуватися на більш пізніх стадіях, ніж функціонуючі, вони характеризуються відносно агресивним перебігом [17, 20].

Найтяжчим ускладненням є карциноїдний криз. Він може виникнути спонтанно чи провокуватися такими факторами, як стрес, анестезія, біопсія пухлини. Усі симптоми в цей період загострюються у зв'язку з викидом у кров великої кількості біологічно активних речовин. Карциноїдний криз — невідкладний стан, що загрожує життю хворого.

Попередній діагноз НЕП може бути виставлений на основі клінічної картини і звичайного гістологічного дослідження, а заключна верифікація проводиться за допомогою імуноцитохімічного дослідження.

Необхідно підкреслити особливе місце хромограніну А в групі загальних маркерів НЕП, порівняно з іншими маркерами він має найкраще співвідношення діагностичної чутливості й специфічності. Хромогранін А відносять до великої родини розчинних високомолекулярних протеїнів, що продукуються нейроендокринними клітинами. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства з НЕП (ENETS) хромогранін А є обов'язковим маркером біохімічного обстеження з метою діагностики, моніторингу й прогнозу НЕП. Хромогранін А характеризується високою діагностичною чутливістю при НЕП шлунка (95 %), здухвинної кишки (80 %), синдрому МЕН (78 %), бронхолегеневої системи (70 %), при цьому в різних дослідженнях була визначена залежність між рівнем хромограніну А, поширеністю процесу й біологічною активністю пухлин [18]. Хромогранін А — це протеїн, що продукується нейроендокринними клітинами й бере участь у синтезі цими клітинами біологічно активних сполук. Важливо підкреслити, що не всі пухлинні клітини активно секретують гормони й подібні їм речовини, однак сироватковий рівень хромограніну А підвищується незалежно від цього. Концентрація хромограніну А в крові людини визначається методом імуноферментного аналізу (ІФА). Принцип ІФА базується на взаємодії специфічного антитіла до хромограніну А, фіксованого на поверхні планшета, з хромограніном А, що міститься в досліджуваному зразку сироватки пацієнта. При формуванні комплексу «хромогранін — антитіло» спеціаль-

ний фермент, що додається в реакційну суміш, змінює її забарвлення. При цьому інтенсивність кольору пропорційна концентрації хромограніну А в сироватці, що досліджується. Інтенсивність кольору вимірюється спеціальним приладом, який переводить параметри світлової хвилі в цифри, що відповідають концентрації хромограніну А. Визначення концентрації хромограніну А проводиться за наявності в пацієнта симптомів, підозрілих щодо НЕП: так звані приливи — почервоніння шкіри обличчя та шиї, часте серцебиття, підвищення артеріального тиску й біль у ділянці серця, спастичний біль у животі, нудота, блювання, діарея, напади задухи (бронхоспазм). Усі ці симптоми обумовлені впливом на організм біологічно активних речовин, що виробляються пухлиною, і формують карциноїдний синдром. Крім первинної діагностики, визначення рівня хромограніну А проводять для оцінки ефективності лікування й контролю за рецидивом пухлини [19].

Правила підготовки до дослідження: виключити з раціону алкоголь протягом 24 годин до дослідження; не приймати їжу протягом 8 годин до дослідження; можна пити чисту негазовану воду; виключити фізичне й емоційне навантаження за 30 хвилин до дослідження; не палити за 30 хвилин до дослідження [19].

За різними даними, чутливість і специфічність хромограніну А як маркера НЕП становить від 45 до 95 %. Людина з нормальним рівнем хромограніну А, найбільш імовірно, не буде мати НЕП. Проте на основі нормального результату тільки цього дослідження абсолютно виключити захворювання неможливо. Результат визначення концентрації хромограніну А повинен оцінюватися в комплексі з дослідженням рівня інших пухлинних маркерів, клінічною картиною, а також даними візуалізуючих методів обстеження. Підвищений рівень хромограніну А у людини з клінічними проявами може вказувати на наявність пухлини, але він не є специфічним для локалізації і морфологічного типу пухлини — у групу НЕП входять різні за клітинним субстратом і локалізацією пухлини, хромогранін А є загальним маркером для них усіх. Крім того, не всі НЕП виробляють біологічно активні речовини, відповідно, не завжди підвищення хромограніну А буде супроводжуватися симптомами карциноїдного синдрому. Це ще раз доводить, що при виявленні підвищеного рівня хромограніну А діагностичний пошук повинен бути подовжений з метою виявлення пухлини (визначення її локалізації за допомогою візуалізуючих методів діагностики) і проведення біопсії з подальшим імуногістохімічним аналізом для морфологічної верифікації типу пухлини. Крім того, підвищення хромограніну А може спостерігатися і при інших пухлинах, що не входять у групу НЕП: рак молочної, підшлункової і передміхурової залоз, рак яєчників [20].

При інтерпретації результатів дослідження необхідно пам'ятати, що підвищення концентрації хромограніну А у сироватці може бути і при інших станах, не пов'язаних із пухлиною.

Низка наукових досліджень виявила кореляцію між рівнем хромограніну А та розміром і гістологічним типом НЕП. Найбільш високі рівні були при великих

і добре диференційованих пухлинах (наприклад, феохромоцитомі, медулярний рак щитоподібної залози), також значно збільшений рівень хромограніну А завжди виявляється при гастриномі (хронічне підвищення рівня гастрину викликає гіперплазію нейроендокринних клітин шлунка, що здатні секретувати хромогранін А) [20].

Зниження рівня хромограніну А на тлі лікування свідчить, найвірогідніше, про ефективність терапії. Якщо ж знижений у процесі лікування рівень хромограніну А починає зростати, скоріше за все, спостерігається рецидив пухлини.

Важливо пам'ятати, що рівень хромограніну А в сироватці крові може змінюватися під впливом різних факторів чи патологічних станів, не пов'язаних із НЕП. Серед факторів, що викликають збільшення концентрації хромограніну А в крові, можна виділити [20]:

- хронічний атрофічний гастрит (гастрит типу А);
- тривалий прийом інгібіторів протонної помпи (омепразол, пантопризол, лансопризол, рабепразол) чи блокаторів гістамінових рецепторів другого типу (ранітидин, фамотидин, нізатидин, роксатидин);
- зниження функції нирок;
- артеріальну гіпертензію;
- серцеву недостатність;
- ревматоїдний артрит;
- запальні захворювання кишечника (неспецифічний виразковий коліт і хвороба Крона).

Необхідно підкреслити, що хоча при цих станах рівень хромограніну А підвищений, все ж він значно менший від того, що спостерігається при НЕП.

На сьогодні не існує стандартизованих тестових систем для визначення концентрації хромограніну А. Це означає, що зіставляти результати досліджень, які виконуються діагностичними системами різних виробників, неможливо. Для адекватного порівняння результатів досліджень рівнів хромограніну А в динаміці актуальні керівництва з медичної практики рекомендують виконувати дослідження з використанням тестової системи одного виробника. При переході на іншу тест-систему пацієнтам мають бути встановлені нові базальні рівні [5, 7].

На відміну від інших лабораторій, у МЛ «ДІЛА» методика імуноаналізу (ELISA, DEMEDITECDEE900 Germany) є біотин-незалежною, немає хук-ефекту до рівня 200 000 мкг/л, аналітична чутливість 5 нг/мл, діапазон вимірювань 8–700 нг/мл, досліджується плазма ЕДТА, що забезпечує стабільність досліджуваного матеріалу, точність лабораторного етапу діагностики і, відповідно, вірогідність отриманого результату. Підвищення ефективності біохімічної діагностики НЕП може бути досягнуто розширенням спектра досліджуваних маркерів, як загальних, так і специфічних, залежно від пухлинної локалізації і клінічної картини. Важливими маркерами для оцінки біологічної активності НЕП і карциноїдного синдрому залишаються серотонін і його метаболіт — 5-гідроксиіндолацтова кислота (5-ГІОК). У клінічній практиці як маркер карциноїдних пухлин найбільш інформативним є дослідження рівня 5-ГІОК, добова екскреція якої більш

стабільна й менше піддається впливу варіабельності, ніж концентрація серотоніну в периферичній крові, оскільки на рівень 5-ГІОК суттєво меншою мірою впливають індивідуальні особливості хворих, їх добові біоритми й психологічний стан при взятті крові [2–4, 15].

Комплексне дослідження 5-гідроксиіндолацтової кислоти в сечі за добу (за клінічної необхідності — бажано двічі в різні дні), серотоніну в плазмі крові та хромограніну А запобігає хибному трактуванню результатів.

На відміну від інших лабораторій, у МЛ «ДІЛА» виконують дослідження як серотоніну (кров), так і його метаболіту 5-ГІОК за добу (добова сеча).

Даний огляд є умовно універсальним, оскільки не охоплює всі клінічні ситуації, пов'язані з наявністю НЕП і карциноїдного синдрому. До огляду не увійшли випадки множинного метастатичного ураження з невідомого первинного вогнища, первинно-множинні пухлини, карциноїдний синдром без наявності пухлини. Морфологічний спектр НЕП дуже складно поєднати в уніфіковану концепцію, що відображає особливості біологічної поведінки різних типів НЕП. У процесі морфологічної і лабораторної діагностики поряд з гістологічним аналізом НЕП велике значення має імуногістохімічне дослідження, що дає можливість оцінити експресію базових для встановлення діагнозу маркерів (хромограніну А і синаптофізину) і визначити рівень проліферативної активності клітин у первинній і метастатичній пухлинах.

Висновки

1. Незважаючи на діагностичні можливості сучасної медицини, НЕП часто діагностується вже на поширеній стадії. Специфічним клінічним проявом НЕП є карциноїдний синдром. Карциноїдний криз — невідкладний стан, що загрожує життю хворого. У частини хворих виявляється лише підвищення біохімічних маркерів без проявів клінічної симптоматики хвороби з подальшим розвитком ускладнень.

2. Перелік маркерів, які секретують НЕП, включає:

- біоактивні аміни й пептиди, включаючи серотонін, хромограніни А і С, нейронспецифічну енолазу, 5-гідрокситриптофан, синаптофізин, інсулін, панкреатичний поліпептид, гормон росту, нейротензин, АКТГ, меланоцитстимулюючий гормон, кальцитонін, різні тахікініни, рилізінг-гормон, фактор росту тромбоцитарного походження, бомбезин, трансформуючий фактор росту Р;

- при ГЕП — гастрин, глюкагон, інсулін, проінсулін, С-пептид, панкреатичний поліпептид (ПП), вазоактивний інтестинальний пептид (ВІП), соматостатин, гістамин та деякі інші гормони;

- при НЕП легень і середостіння досліджуються рівні кальцитоніну, гістаміну, паратиреоїдного гормону та АКТГ;

- при феохромоцитомі досліджуються рівні основних катехоламінів (адреналіну і норадреналіну в крові чи сечі) і їх метаболітів (нор- і метанефринів);

— при пухлинах гіпофіза необхідним є визначення пролактину, ЛГ, ФСГ, тестостерону (у чоловіків), естрадіолу (у жінок);

— при НЕП щитоподібної залози — визначення кальцитоніну, ТТГ, Т₃ і Т₄;

— при АКТГ-ектопованому синдромі — визначення АКТГ і кортизолу.

3. Секреція гормону не є стабільним параметром пухлини (вона може секретувати декілька біологічно активних речовин, спектр речовин може змінюватися при прогресуванні пухлини).

4. Не всі пухлинні клітини активно секретують гормони та подібні їм речовини, однак незалежно від цього підвищується рівень хромограніну А, отже, хромогранін А є обов'язковим маркером біохімічного обстеження з метою діагностики, моніторингу та прогнозу НЕП (висока діагностична чутливість при НЕП шлунка (95 %), здухвинної кишки (80 %), синдромі МЕН (78 %), НЕП бронхолегеневої системи (70 %)).

5. При виявленні підвищеного рівня хромограніну А діагностичний пошук повинен бути подовжений з метою виявлення пухлини (визначення її локалізації за допомогою візуалізуючих методів діагностики) і проведення біопсії з наступним імуногістохімічним аналізом для морфологічної верифікації типу пухлини. При інтерпретації результатів дослідження слід враховувати, що підвищення рівня хромограніну А може спостерігатися і при інших пухлинах, які не входять в групу НЕП: рак молочної, підшлункової і передміхурової залоз, рак яєчників.

6. Регламентованим є використання тестової системи одного виробника при дослідженні рівня хромограніну А в динаміці.

Переваги дослідження хромограніну А в МЛ «ДІЛА»: методика імуноаналізу є біотин-незалежною, що виключає хибний результат при прийомі пацієнтом препаратів із біотином, має високу аналітичну чутливість, що забезпечує точність результатів дослідження й надає можливість визначити найменші коливання маркера в процесі моніторингу за пацієнтом. **МЛ «ДІЛА» — вірогідний результат дослідження рівня хромограніну А.**

У МЛ «ДІЛА» проводять дослідження як серотоніну (кров), так і його метаболіту 5-ГІОК за добу (добова сеча). Комплексне дослідження 5-ГІОК у сечі за добу (за клінічної необхідності — бажано двічі в різні дні), серотоніну в плазмі крові й хромограніну А запобігає хибному трактуванню результатів при діагностиці карциноідів.

Список літератури

1. Obendorfer S. *Karzinomide tumoren des dunn darms*. *Frankf. Z. Pathol.* 1907. 1. 425-429.
2. Padberg B., Schroder S., Capella C. et al. *Multiple endocrine neoplasia type-1 (MEN-1) revisited*. *Virch. Arch.* 1995. 426. 541-548.
3. Hallet J., Law C.H.L., Cukier M. et al. *Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes*. *Cancer.* 2015. 121. 589-97.

4. Singh S., Granberg D., Wolin E. et al. *Patient-reported burden of a neuroendocrine tumor (NET) diagnosis: results from the first global survey of patients with NETs*. *J. Glob. Oncol.* 2016. DOI 10.1200/JGO.2015.002980.

5. Yao J.C., Hassan M., Phan A. et al. *One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States*. *J. Clin. Oncol.* 2008. 26. 3063-72.

6. Stridsberg M., Oberg K., Engstrom U., Lundquist G. *Measurements of chromogranin A, chromogranin B (secretogranin I), chromogranin C (secretogranin II) and pancreostatin in plasma and urina from patients with carcinoid tumours*. *J. Endocrinol.* 1995. 144. 49-59.

7. Ter-Minassian M., Chan J.A., Hooshmand S.M. et al. *Clinical presentation, recurrence, and survival in patients with neuroendocrine tumors: results from a prospective institutional database*. *Endocr. Relat. Cancer.* 2013. 20. 187-96.

8. Barakat M.T., Meeran K., Bloom S.R. *Neuroendocrine tumours*. *Endocrin. Relat. Cancer.* 2004. 11. 1-18.

9. Kulke M.H. *Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease*. *Cancer Treat. Rev.* 2003. 29. 363-370.

10. Rindi G., Bordi C. *Highlights of the biology of endocrine tumours of the gut and pancreas*. *Endocrin. Relat. Cancer.* 2003. 10. 427-436.

11. Yang X., Yang Y., Li Z. et al. *Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis*. *PLoS One.* 2015. 10. e0124884.

12. Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Kam B.L. et al. *Treatment of patients with gastroenteropancreatic (GEP) tumors with the novel radiolabelled somatostatin analogue [177 Lu-DOTA(0), Tyr3octreotate*. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2003. 30. 417-422.

13. Kwekkeboom D.J., Mueller-Brand J., Paganelli G. et al. *Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs*. *J. Nucl. Med.* 2005. 46(1). 62-66.

14. Oberg K., Modlin I.M., De Herder W. et al. *Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease*. *Lancet Oncol.* 2015. 16. e435-46.

15. Klimstra D.S., Modlin I.R., Coppola D. et al. *The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems*. *Pancreas.* 2010. 39. 707-12.

16. *ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Biochemical Markers* / D. O'Toole, A. Grossman, D. Gross et al. *Neuroendocrinology.* 2009. 90. 194-202.

17. Kunz P.L. *Carcinoid and neuroendocrine tumors: building on success*. *J. Clin. Oncol.* 2015. 33. 1855-63.

18. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* / Ed. by McPherson R.A., Matthew R. Pincus. *St. Louis, Missouri: Elsevier,* 2016. 1441.

19. Syversen U., Ramstad H., Gamme K., Qvigstad G., Falkmer S., Waldum H.L. *Clinical Significance of Elevated Serum Chromogranin A Levels*. *Scandinavian Journal of Gasrtroenterology.* 2004. 10. 971-973.

20. Modlin I.M., Gustafsson B.I., Moss S.F. et al. *Chromogranin A — biological function and clinical utility in neuroendocrine tumor disease*. *Ann. Surg. Oncol.* 2010. 17. 2427-43.

Отримано/Received 06.02.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.02.2020 ■

Information about authors

Andrey Kvachenyuk, MD, PhD, Professor, Deputy Director of Clinical Research, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Кваченюк А.Н., Кваченюк Д.А.

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

**Нейроэндокринные опухоли: аспекты диагностики
(обзор литературы)**

Резюме. В работе проведен анализ литературных источников по проблеме ведения больных с нейроэндокринными опухолями как в историческом ракурсе, так и в современном аспекте. Особое внимание уделено классификациям, клинико-диагностическим и лабораторно-диагностическим этапам

ведения пациента с нейроэндокринными опухолями, особенно исследованию биологических маркеров.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль; карциноид; APUD-система; хромогранин А; карциноидный синдром; обзор

A.M. Kvachenyuk, D.A. Kvachenyuk

State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

**Neuroendocrine tumors: aspects of diagnosis
(literature review)**

Abstract. The paper analyzes the literature on the problem of the management of patients with neuroendocrine tumors both from a historical perspective and from a modern aspect. Particular attention is paid to classifications, clinical diagnostic and laboratory

diagnostic stages of the management of a patient with neuroendocrine tumors, especially the study of biological markers.

Keywords: neuroendocrine tumor; carcinoid; APUD-system; chromogranin A; carcinoid syndrome; review

УДК 612.67:616.94-08:615.03

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199128

Паньків І.В.

ВГУЗУ «Буковинський державний медичний університет», г. Чернівці, Україна

Основные и плейотропные эффекты витамина D у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

Резюме. Витамин D, будучи исходно биологически неактивным, превращается в организме в активную форму, взаимодействующую с ядерными рецепторами многих тканей и органов. Вследствие этого сегодня витамин D признан D-гормоном, хотя, следуя исторической традиции, его продолжают называть витамином. Основная роль витамина D сводится к регуляции кальциевого гомеостаза, что во многом связано с влиянием на кишечную абсорбцию ионов кальция и ремоделированием (формированием и резорбцией) костей. Однако в последние десятилетия было выявлено еще по крайней мере 5 областей физиологии, в которых витамин D уверенно проявляет свои функции: врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет; секреция инсулина β -клетками и другие аспекты поддержания гомеостаза глюкозы; работа сердца и регуляция артериального давления; развитие мозга и плода. Наша статья посвящена третьей из перечисленных областей — применению витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типа (СД1 и СД2). В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что витамин D важен для адекватной секреции инсулина и нормализации уровня глюкозы в плазме крови. В клинических работах была установлена взаимосвязь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и риском развития обоих типов сахарного диабета. Показана эффективность витамина D в профилактике и лечении сахарного диабета. Важное значение имеет тот факт, что витамин D проявляет дополнительные плейотропные эффекты, выявленные у пациентов с СД2: нормализует артериальное давление, липиды крови, индекс массы тела, борется с хроническим воспалением, препятствует развитию ретинопатии и диабетической периферической нейропатии. Назначение витамина в больших дозах (2000–4000 МЕ/день или больше) приводит к развитию желаемого эффекта в краткосрочных режимах терапии (3–6 месяцев). Если врач имеет дело с СД1, должны использоваться такие же большие дозы витамина.

Ключевые слова: витамин D; сахарный диабет

Введение

Витамин D традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов. Однако в отличие от всех других витаминов витамин D не является собственно витамином в классическом смысле этого термина, так как он: а) биологически неактивен; б) за счет двухступенчатой метаболизации в организме превращается в активную гормональную форму $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ и в) оказывает многообразные биологические эффекты за счет взаимодействия со специфическими рецепторами, локализованными в ядрах клеток многих тканей и орга-

нов. В этом отношении активный метаболит витамина D ведет себя как истинный гормон, в связи с чем и получил название «D-гормон». При этом, следуя исторической традиции, в научной литературе его называют витамином D [1].

Существует шесть разновидностей витамина D (D_2 – D_7). Витамин D_2 (эргокальциферол) образуется под действием солнечного света в растениях, грибах и некоторых простейших и может быть употреблен с пищей. Витамин D_3 (холекальциферол) образуется в коже человека под действием солнечного света. Ис-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «Международный эндокринологический журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2020
 © Видавель Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2020

Для корреспонденции: Паньків Іван Владимирович, доктор медичинських наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вище державне навчальне заклад України «Буковинський державний медичний університет», Театральна пл., 2, г. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

For correspondence: Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

Full list of author information is available at the end of the article.

следования показывают, что достаточно находиться на солнце 5–30 мин в интервале времени с 10 до 15 ч два раза в неделю с попаданием света на лицо, руки, ноги или спину, чтобы синтезировалось достаточное количество витамина D. Однако, несмотря на простой способ его получения, низкий статус витамина D определяют у 50–80 % населения (если за низкий уровень принимают концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови < 30 нг/мл) или у 20–40 % населения (если за низкий уровень принимают концентрацию 25(OH)D в сыворотке крови < 20 нг/мл). На сегодняшний день нет единого мнения о том, какой же уровень витамина D в сыворотке крови считать низким [2–5].

Синтез витамина D и его метаболический путь представлены на рис. 1. Под воздействием ультрафиолета солнечного света в коже образуется витамин D₃. Кроме того, витамины D₂ и D₃ могут поступать в организм человека с продуктами, в виде биодобавок и лекарственных средств. В любом случае в печени происходит превращение витамина D в 25-гидроксивитамин D, обозначаемый химическими символами 25(OH)D. Именно по уровню 25(OH)D в сыворотке крови судят о том, достаточно ли витамина D в организме человека (см. выше). Далее в почках происходит превращение 25-гидроксивитамина D в 1,25-дигидроксивитамин D, обозначаемый химическими символами 1,25(OH)₂D. Эта форма является активной гормональной формой витамина D (D-гормон, см. выше). Именно она ответственна за основные биологические эффекты, проявляемые витамином в организме человека [6].

Как видим, метаболические пути витаминов D₂ и D₃ одинаковы, поэтому мы обозначали их без индексов, просто буквой D (например, 25(OH)D, 1,25(OH)₂D). Однако следует помнить, что активность витамина D₂ составляет только 1/3 от таковой у витамина D₃ [7].

В литературе была хорошо описана роль витамина D в регуляции кишечной абсорбции ионов кальция и ремоделировании (формировании и резорбции) костей. Помимо почек, способность продуцировать D-гормон и высвобождать его в кровоток была обнаружена еще более чем у 10 внепочечных органов, которые высвобождают D-гормон паракринно (местно). В сумме почечный и внепочечный D-гормон воздействуют более чем на 36 клеточных типов (на них расположены рецепторы к витамину D, обозначаемые VDR), что генерирует оптимальные ответы в системе поддержания кальциевого гомеостаза [7].

Исследования не стояли на месте, и в последние десятилетия VDR были обнаружены также во многих других тканях и органах, не связанных приоритетно с кальциевым обменом. В соответствии с этим сегодня выделяют по крайней мере 5 областей физиологии, в которых витамин D уверенно проявляет свои функции: врожденный иммунитет; адаптивный иммунитет; секреция инсулина β-клетками и другие аспекты поддержания гомеостаза глюкозы; работа сердца и регуляция артериального давления; развитие мозга и плода [7], причем эти области могут перекрываться и взаимно дополнять друг друга.

Учитывая актуальность темы, мы посвятили нашу статью третьей из перечисленных областей — применению витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типа (СД1 и СД2). Наиболее просто связь между витамином D и диабетом может быть понята из результатов наблюдательных исследований: в них было продемонстрировано, что в северных широтах, где воздействие солнечного света ограничено, распространенность СД1 также повышена [8].

В обзоре 2019 г., посвященном профилактическим эффектам витамина D в отношении СД2, представлены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), в которых были получены те или иные положительные результаты, в ряде исследований отсутствовали какие-либо эффекты, 1 исследование еще не завершено. Авторы объяснили такую картину гетерогенностью исследований в отношении дизайна, длительности, вида назначенного лечения (витамин D₂ или D₃, большая или меньшая доза, с кальцием или без него и др.), характеристики пациентов и т.д. [9].

Мы нуждались в расширении анализируемых данных и поэтому при изложении клинических наблюдений опирались на результаты систематических обзоров и метаанализов. Количество включенных в них исследований варьировало в основном от 7 до 26, тип исследований мог быть разным (РКИ, наблюдательные). На примере уже упоминавшейся нами работы [9] хотелось бы показать ориентировочные диапазоны доз, в которых назначался витамин D: при ежедневном приеме — 1000–6000 МЕ, при еженедельном приеме — 40 000–50 000 МЕ, при однократном введении — 100 000–300 000 МЕ внутримышечно.

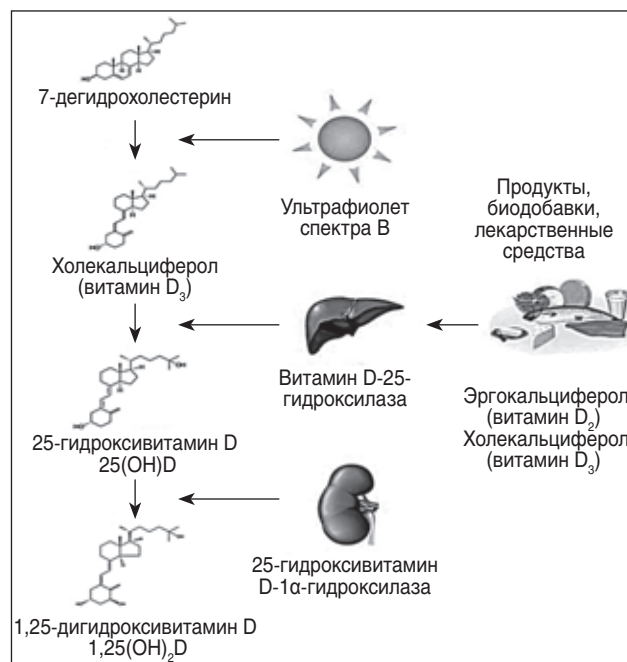


Рисунок 1. Синтез витамина D и его метаболический путь [6]

Примечание: метаболиты витамина D транспортируются в кровь в связанном состоянии: 85–88 % — с витамин-D-связывающим белком (DBP), 12–15 % — с альбумином.

Обоснование роли витамина D в регуляции уровня глюкозы

Данные экспериментальных исследований

В одном из ранних исследований, выполненном на перфузируемых поджелудочных железах крыс, было продемонстрировано, что витамин D и его метаболиты являются эссенциальными для нормальной секреции инсулина [10]. Позднее роль витамина D в секреции инсулина была подтверждена на изолированных островках Лангерганса из поджелудочных желез крыс [11].

Параллельно с исследованиями *in vitro* выполнялись также исследования *in vivo*. В одной из таких работ было изучено влияние содержания витамина D в организме на секрецию инсулина у крыс. При выполнении внутривенного теста на толерантность к глюкозе у крыс без дефицита витамина D показатель KG составил 504 ± 15 , у крыс с дефицитом витамина D — 641 ± 28 . Показатель KG отражает функцию площади под кривой толерантности к глюкозе; повышение его значения указывает на выраженное снижение глюкозоопосредованной секреции инсулина в группе животных с дефицитом витамина D по сравнению со второй группой. Полученные результаты подтверждают концепцию о том, что витамин D играет физиологическую роль в секреции инсулина [12].

В другой работе было изучено влияние однократной подкожной инъекции активного метаболита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ на толерантность к глюкозе и секрецию инсулина. У крыс с дефицитом витамина D клиренс глюкозы был нарушен ($\text{KG} = 912 \pm 37$), но спустя 3 часа после введения упомянутого метаболита клиренс существенно улучшался ($\text{KG} = 676 \pm 13$) и поддерживался на этом уровне в течение 20 часов ($\text{KG} = 688 \pm 24$). Это улучшение соответствовало усилению глюкозоиндуцированной секреции инсулина. Спустя 3 ч после введения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ пик секреции инсулина был повышен на 170 % от контрольных значений. Таким образом, у крыс с дефицитом витамина D наблюдалась быстрая нормализация/стимуляция секреции инсулина и толерантности к глюкозе после однократного введения $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ [13].

С целью изучить функциональную роль витамина D в эндокринной части поджелудочной железы были выведены мыши, экспрессирующие функционально неактивные мутантные VDR (рецепторы к витамину D). У этих мышей тощачковый уровень глюкозы в крови не отличался от такового у здоровых мышей. Однако, когда им выполняли пероральную или подкожную глюкозную нагрузку, уровень глюкозы в крови повышался, а максимальный сывороточный уровень инсулина был снижен приблизительно на 60 %. Уровни матричных РНК (мРНК) инсулина также были снижены. Следовательно, у мышей с мутантными рецепторами к витамину D наблюдалось нарушение синтеза и секреции инсулина [14].

В одном из обзоров при подведении итогов экспериментальных исследований было отмечено, что иммунная система VDR- или витамин-D-дефицитных мышей в основном нормальна, но демонстрирует повышенную чувствительность к аутоиммунным заболе-

ваниям, таким как воспалительная болезнь кишечника и сахарный диабет 1-го типа, после воздействия predisposing факторов [15].

Выше приведен далеко не полный перечень экспериментальных исследований, на сегодняшний день их выполнено значительно больше. В этих исследованиях отчетливо продемонстрировано, что витамин D важен для адекватной секреции инсулина и нормализации уровня глюкозы в плазме крови.

Данные клинических исследований

Большое значение имеют работы, в ходе которых было изучено соотношение между концентрацией витамина D в организме человека и риском развития сахарного диабета.

В одном из метаанализов проспективных исследований изучили взаимосвязь между содержанием $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови и частотой развития СД2. В результате при сравнении более высоких и более низких уровней $25(\text{OH})\text{D}$ относительный риск СД2 составил 0,62 (95% ДИ 0,54–0,70). Регрессионный анализ показал, что более высокие уровни $25(\text{OH})\text{D}$ монотонно связаны с более низким риском сахарного диабета. Эта обратная связь не зависела от пола, длительности наблюдения, размера исследуемых групп, диагностических критериев диабета и метода определения концентрации $25(\text{OH})\text{D}$. Анализ трендов выявил, что увеличение содержания $25(\text{OH})\text{D}$ на каждые 10 нмоль/л сопровождалось 4% снижением риска развития СД2 [16].

Несколькими годами позже был выполнен сходный метаанализ, в котором был оценен риск развития обеих форм сахарного диабета. Было выяснено, что пациенты с СД1 и СД2 имели более низкое содержание $25(\text{OH})\text{D}$ по сравнению с участниками без диабета [17].

Представляло интерес, сохраняются ли описанные выше закономерности в специфических возрастных подгруппах — у пожилых людей и детей.

В соответствующем систематическом обзоре и метаанализе (средний возраст 67,7 года, медиана длительности наблюдения за участниками 7,7 года) было выяснено, что более низкие уровни $25(\text{OH})\text{D}$ были связаны с более высоким риском развития СД2 (с учетом всех поправок: относительный риск 1,17; 95% ДИ 1,03–1,33; $p = 0,02$) по сравнению с более высокими уровнями $25(\text{OH})\text{D}$. Таким образом, наличие гиповитаминоза D влекло за собой увеличение риска развития СД2 у пожилых людей в последующие годы жизни. Для окончательного подтверждения этих данных требуется проведение лонгитюдных исследований [18].

В другом метаанализе, включавшем 10 исследований, было продемонстрировано, что сывороточный уровень витамина D был достоверно ниже у детей с СД1 по сравнению со здоровым контролем [19].

Перечень исследований, подобных приведенным выше, можно продолжать — на сегодняшний день их выполнено достаточно много. В этих исследованиях было отчетливо установлено, что низкое содержание витамина D связано с более высоким риском развития СД1 и СД2.

Механизмы действия витамина D при сахарном диабете

Хорошо известно, что развитие СД1 связано с аутоиммунной деструкцией β -клеток поджелудочной железы [20]. Лечебный эффект витамина D при СД1 связывают со способностью данного вещества проявлять иммунодепрессивные свойства [21].

Врожденный иммунитет во многом связан со способностью цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL), натуральных киллеров (NK), макрофагов и моноцитов инициировать первоначальный неспецифический ответ при повреждении тканей или внедрении патогенных организмов. Воздействуя на ряд механизмов, витамин D предотвращает избыточную активацию врожденного иммунитета и, соответственно, появление тех повреждений, которые могли бы произойти [21].

Дендритные клетки связывают между собой врожденный и адаптивный иммунитет. Они фагоцитируют антиген и выстраивают его на поверхности своих мембран, делая доступным для других иммунных клеток. В результате запускаются процессы адаптивного иммунитета. Витамин D подавляет созревание дендритных клеток, усиливает их апоптоз, уменьшает их антигенпрезентирующую способность [21].

Адаптивный иммунитет включает в себя способность Т-лимфоцитов продуцировать цитокины и В-лимфоцитов — продуцировать иммуноглобулины (антитела). Витамин D ингибировал пролиферацию Т-лимфоцитов, подавлял высвобождение из них провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-6, IFN- γ , TNF- β) и усиливал высвобождение противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, TGF- β). Кроме того, витамин D ингибировал пролиферацию В-лимфоцитов и подавлял продукцию ими иммуноглобулинов [21–25].

Лечебный эффект витамина D при СД2 связывают со способностью данного вещества увеличивать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, повышать чувствительность к инсулину в периферических тканях и уменьшать выраженность системного воспаления [9, 21].

Например, секреция инсулина β -клетками может быть усилена за счет способности витамина D модулировать кальциевые потоки в этих клетках, уменьшать их апоптоз. Повышение чувствительности к инсулину в жировой и мышечной ткани связано прежде всего с увеличением количества инсулиновых рецепторов. Борьба с системным воспалением включает в себя защиту от воздействия цитокинов, снижение концентрации ядерного фактора каппа-би (NF- κ B). Эти и многие другие важнейшие механизмы кратко представлены на рис. 2.

Эффективность назначения витамина D для профилактики и лечения сахарного диабета 1-го и 2-го типа

Лечение сахарного диабета

Для оценки лечебных эффектов витамина D из базы Pubmed были отобраны все систематические обзоры и метаанализы, опубликованные в период 2015–2019 гг. и включавшие в своем названии слова «vitamin D» и «diabetes». Данные, опубликованные в резюме этих исследований, представлены в табл. 1. В общей сложности было выявлено 7 таких публикаций, одна по СД1 и шесть по СД2.

Наличие только одного систематического обзора по СД1, включавшего всего 7 РКИ, говорит о необходимости проведения дальнейших исследований у пациентов с данной формой диабета. При этом предварительные результаты свидетельствуют об эффективном лечебном воздействии витамина D на СД1.

В систематических обзорах и/или метаанализах по СД2 был отмечен тот или иной положительный лечебный эффект:

- в 1 случае — в краткосрочных режимах терапии;
- в 1 случае эффект витамина D был более выражен при использовании больших доз, в краткосрочных режимах терапии, в специфических подгруппах пациентов (без ожирения, с Ближнего Востока, с дефицитом витамина D, с оптимальным гликемическим контролем в исходных условиях);



Рисунок 2. Функции витамина D, связанные с гомеостазом глюкозы [9]

- в 1 случае — в специфических подгруппах пациентов (без ожирения, с дефицитом витамина D);
- в 1 случае отмечено слабое снижение HbA_{1c};
- в 1 случае витамин D был эффективен в подгруппе пациентов с плохим контролем сахарного диабета (HbA_{1c} ≥ 8 % (≥ 64 ммоль/моль)).

В этих систематических обзорах и/или метаанализах, где была подтверждена разной степени эффективность витамина D, было отмечено повышение концентрации сывороточного уровня 25(OH)D (в 2 случаях); уменьшение содержания гликированного гемоглобина (в 3 случаях), тощакового уровня глюкозы (в 2 случаях при проведении подгруппового анализа), инсулина (в 1 случае); снижение инсулинорезистентности (в 2 случаях).

Профилактика сахарного диабета

С теми же критериями поиска, которые были описаны выше, в базе Pubmed был идентифицирован один систематический обзор и метаанализ [35], в рамках которого витамин D назначали лицам без диабета для профилактики возникновения СД2.

В данной работе назначение витамина D не приводило к достоверному снижению тощакового уровня глюкозы, инсулинорезистентности и предотвращению СД2 при обобщенном анализе лиц без диабета из 28 РКИ. Однако достоверные различия были получены, когда участников стратифицировали по их исходным характеристикам:

- тощаковый уровень глюкозы снижался у лиц с индексом массы тела < 25 и у тех, у которых 25(OH)D находился в диапазоне 20–30 нг/мл;
- инсулинорезистентность снижалась у лиц, у которых 25(OH)D превышал 30 нг/мл;
- риск развития СД2 снижался у лиц с преддиабетом и у тех, у кого индекс массы тела находился в диапазоне 25–30;
- предотвращение СД2 было более эффективным, если витамин D использовался в дозе > 2000 МЕ/день и когда его прием осуществляли без кальция.

Предварительные результаты свидетельствуют об эффективном профилактическом воздействии витамина D на риск возникновения СД2 у лиц без диабета.

Таблица 1. Результаты систематических обзоров и/или метаанализов применения витамина D при сахарном диабете 1-го и 2-го типа с лечебной целью

Ссылка на систематический обзор и/или метаанализ	Кол-во и тип включенных исследований	Результаты
Сахарный диабет 1-го типа		
Gregoriou E. et al., 2017 [26]	7 РКИ	Положительные эффекты в отношении ежедневной дозы инсулина, тощакового С-пептида, стимулированного С-пептида
Выводы авторов		
Прием витамина D в форме холекальциферола, по-видимому, эффективен в лечении пациентов с СД1 за счет ослабления естественной динамики болезни		
Сахарный диабет 2-го типа		
Hu Z. et al., 2019 [27]	19 РКИ	↓ HbA _{1c} ↓ инсулинорезистентность (НОМА-IR) ↓ уровень инсулина
Swart K.M. et al., 2018 [28]	12 РКИ	↓ паратиреоидный гормон ↓ холестерин ЛПНП
Li X. et al., 2018 [29]	20 РКИ	↑ сывороточный уровень 25(OH)D ↓ инсулинорезистентность (НОМА-IR)
Wu C. et al., 2017 [31]	24 РКИ для HbA _{1c} 18 РКИ для тощакового уровня глюкозы	В общей популяции: ↓ HbA _{1c} При подгрупповом анализе: ↓ HbA _{1c} ↓ тощаковый уровень глюкозы
Lee C.J. et al., 2017 [32]	19 РКИ для HbA _{1c} 16 РКИ для тощакового уровня глюкозы	↓ HbA _{1c}
Krul-Poel Y.H. et al., 2017 [33]	18 РКИ для 25(OH)D 19 РКИ для HbA _{1c} 13 РКИ для тощакового уровня глюкозы	В общей популяции: ↑ сывороточный уровень 25(OH)D При подгрупповом анализе: ↓ тощаковый уровень глюкозы при HbA _{1c} ≥ 8 % (≥ 64 ммоль/моль)
Выводы авторов		
Прием витамина D у пациентов с СД2 может снижать HbA _{1c} , инсулинорезистентность и уровень инсулина при краткосрочном назначении. Это означает, что витамин D может быть рассмотрен в качестве терапевтического средства наряду с другими подходами к лечению СД2		

Примечания: РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; СД1 — сахарный диабет 1-го типа; СД2 — сахарный диабет 2-го типа; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-IR — гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности; 25(OH)D — 25-гидроксивитамин D; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности.

Плейотропные эффекты витамина D у пациентов с сахарным диабетом

Артериальная гипертензия. В самом первом метаанализе, изучавшем влияние витамина D на уровень давления у пациентов с СД2, было обнаружено, что витамин достоверно снижал диастолическое давление ($-0,160$ мм рт.ст.; 95% ДИ от $-0,298$ до $-0,022$; $p = 0,023$), но не влиял на систолическое давление [36]. В более позднем метаанализе были получены противоположные результаты: витамин D снижал систолическое давление ($-0,97$ мм рт.ст.; 95% ДИ от $-1,94$ до $-0,001$; $p = 0,050$), но не влиял на диастолическое давление [37].

По-видимому, можно заключить, что витамин D действительно оказывает снижающее влияние на величину артериального давления у пациентов с СД2. Однако составляющую этого снижения (систолическая, диастолическая или обе) и величину эффекта необходимо уточнять в дополнительных исследованиях.

Липиды крови. В метаанализе, в рамках которого изучали влияние приема витамина D на липидный профиль пациентов с СД2, было обнаружено, что витамин достоверно снижал сывороточные уровни общего холестерина ($-3,74$ мг/дл; 95% ДИ от $-7,13$ до $-0,34$; $p = 0,031$) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП; $-2,55$ мг/дл; 95% ДИ от $-4,83$ до $-0,26$; $p = 0,029$), но не влиял на триглицериды и мало влиял на липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) [38].

Индекс массы тела. В систематическом обзоре и метаанализе было подтверждено, что дефицит витамина D связан с увеличением индекса массы тела как у пациентов с СД2, так и у лиц без диабета [39]. В то же время включение витамина D в программы похудения гетерогенной группы участников (здоровые, после наступления менопаузы, пациенты с СД2 и т.д.) приводило к достоверному снижению индекса массы тела и окружности талии, но не влияло на снижение веса [40].

Следовательно, эффект витамина D в отношении снижения индекса массы тела является весьма вероятным.

Хроническое воспаление. В систематическом обзоре и метаанализе было подтверждено, что прием витамина D уменьшает выраженность хронического низкоинтенсивного воспаления у пациентов с СД2. Это следовало из того, что данный витамин снижал уровень С-реактивного белка (стандартизованная разность средних $-0,23$; 95% ДИ от $-0,37$ до $-0,09$; $p = 0,002$), TNF- α ($-0,49$; 95% ДИ от $-0,84$ до $-0,15$; $p = 0,005$), скорость оседания эритроцитов ($-0,47$; 95% ДИ от $-0,89$ до $-0,05$; $p = 0,03$) и повышал уровень лептина ($0,42$; 95% ДИ $0,04-0,81$; $p = 0,03$). Не было отмечено влияния витамина на адипонектин, IL-6 и E-селектин [41].

В еще одном систематическом обзоре и метаанализе прием витамина D пациентами с СД2 приводил к достоверному снижению уровня высокочувствительного С-реактивного белка на $0,45$ мкг/мл, но не влиял на TNF- α и IL-6. При проведении подгруппового анализа было обнаружено достоверное снижение высокочувствительного С-реактивного белка на $0,34$ мкг/мл при дозе витамина ≤ 4000 МЕ/день и на $0,31$ мкг/мл при длительности назначения витамина > 12 недель [42].

Можно сделать вывод, что прием витамина D снижал по крайней мере некоторые маркеры хронического низкоинтенсивного воспаления у пациентов с СД2.

Диабетическая ретинопатия. В метаанализе было подтверждено, что дефицит витамина D увеличивает риск развития диабетической ретинопатии у пациентов с СД2 [43]. В одном из исследований было продемонстрировано, что назначение в этих условиях витамина D приводило к ослаблению пролиферации и неоваскуляризации в сетчатке, уменьшая выраженность ретинопатии [44]. В другой работе назначение витамина D в дополнение к фотокоагуляции задерживало прогрессирование ретинопатии различной степени тяжести [45].

Диабетическая периферическая нейропатия. В метаанализе была установлена взаимосвязь между дефицитом витамина D и формированием/прогрессированием диабетической периферической нейропатии у пациентов с СД2 [46]. Вместе с тем результаты отдельных исследований свидетельствуют о том, что прием витамина D может достоверно уменьшать выраженность симптомов и боли при диабетической периферической нейропатии [47, 48].

Выводы

Назначение витамина в больших дозах (2000–4000 МЕ/день или больше) приводит к развитию желаемого эффекта в краткосрочных режимах терапии (3–6 месяцев). Если врач имеет дело с СД1, должны использоваться такие же большие дозы витамина.

Важное значение имеет и тот факт, что витамин D проявляет дополнительные плейотропные эффекты, выявленные у пациентов с СД2: нормализует артериальное давление, липиды крови, индекс массы тела, борется с хроническим воспалением, препятствует развитию ретинопатии и диабетической периферической нейропатии.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ.* 2009. № 7. С. 477-486.
2. Komba S., Kotake-Nara E., Tsuzuki W. Simultaneous Synthesis of Vitamins D2, D4, D5, D6, and D7 from Commercially Available Phytosterol, β -Sitosterol, and Identification of Each Vitamin D by HSQC NMR. *Metabolites.* 2019. V. 9, № 6. Pii: E107.
3. Vitamin D: Roles, Benefits, Forms, Serum Levels, Blood Tests. <https://www.foodtips.org>. 2018.
4. Vitamin D. <https://ods.od.nih.gov>. 2019.
5. Binkley N., Ramamurthy R., Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2010. V. 39, № 2. P. 287-301.
6. Medrano M., Carrillo-Cruz E., Montero I., Perez-Simon J.A. Vitamin D: Effect on Haematopoiesis and Immune System and Clinical Applications. *Int. J. Mol. Sci.* 2018. V. 19, № 9. Pii: E2663.
7. Norman A.W. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. V. 88, № 2. P. 491S-499S.
8. Chakhtoura M., Azar S.T. The role of vitamin d deficiency in the incidence, progression, and complications of type 1 diabetes mellitus. *Int. J. Endocrinol.* 2013. V. 2013. P. 148-673.

9. Muñoz-Garach A., García-Fontana B., Muñoz-Torres M. Vitamin D Status, Calcium Intake and Risk of Developing Type 2 Diabetes: An Unresolved Issue. *Nutrients*. 2019. V. 11, № 3. Pii: E642.
10. Kadowaki S., Norman A.W. Dietary vitamin D is essential for normal insulin secretion from the perfused rat pancreas. *J. Clin. Invest.* 1984. V. 73, № 3. P. 759-766.
11. Jeddi S., Syedmoradi L., Bagheripour F., Ghasemi A. The effects of vitamin d on insulin release from isolated islets of rats. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2015. V. 13, № 1. P. e20620.
12. Cade C., Norman A.W. Vitamin D₃ improves impaired glucose tolerance and insulin secretion in the vitamin D-deficient rat in vivo. *Endocrinology*. 1986. V. 119, № 1. P. 84-90.
13. Cade C., Norman A.W. Rapid normalization/stimulation by 1,25-dihydroxyvitamin D₃ of insulin secretion and glucose tolerance in the vitamin D-deficient rat. *Endocrinology*. 1987. V. 120, № 4. P. 1490-1497.
14. Zeitz U., Weber K., Soegiarto D.W. et al. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J.* 2003. V. 17, № 3. P. 50-9. 511.
15. Bouillon R., Carmeliet G., Verlinden L. et al. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr. Rev.* 2008. V. 29, № 6. P. 726-776.
16. Song Y., Wang L., Pittas A.G. et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013. V. 36, № 5. P. 1422-1428.
17. Shen L., Zhuang Q.S., Ji H.F. Assessment of vitamin D levels in type 1 and type 2 diabetes patients: Results from metaanalysis. *Mol. Nutr. Food Res.* 2016. V. 60, № 5. P. 1059-1067.
18. Lucato P., Solmi M., Maggi S. et al. Low vitamin D levels increase the risk of type 2 diabetes in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017. V. 100. P. 8-15.
19. Liu C., Lu M., Xia X. et al. Correlation of serum vitamin D level with type 1 diabetes mellitus in children: a meta-analysis. *Nutr. Hosp.* 2015. V. 32, № 4. P. 1591-1594.
20. Paschou S.A., Papadopoulou-Marketou N., Chrousos G.P., Kanaka-Gantenbein C. On type 1 diabetes mellitus pathogenesis. *Endocr. Connect.* 2018. V. 7, № 1. P. R38-R46.
21. Harinarayan C.V. Vitamin D and diabetes mellitus. *Hormones (Athens)*. 2014. V. 13, № 2. P. 163-181.
22. Cantorna M.T., Snyder L., Lin Y.D., Yang L. Vitamin D and 1,25(OH)₂D regulation of T cells. *Nutrients*. 2015. V. 7, № 4. P. 3011-3021.
23. Zhang Z., Chen F., Li J. et al. 1,25(OH)₂D₃ suppresses pro-inflammatory responses by inhibiting Th1 cell differentiation and cytokine production through the JAK/STAT pathway. *Am. J. Transl. Res.* 2018. V. 10, № 8. P. 2737-2746.
24. Imazeki I., Matsuzaki J., Tsuji K., Nishimura T. Immunomodulating effect of vitamin D₃ derivatives on type-1 cellular immunity. *Biomed. Res.* 2006. V. 27, № 1. P. 1-9.
25. Verma R., Singh S., Singh B. et al. Role of Active Vitamin D₃ in Immunity. *Indian Journal of Medical Biochemistry*. 2017. V. 21, № 2. P. 166-175.
26. Gregoriou E., Mamais I., Tzanetakou I. et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev. Diabet. Stud.* 2017. V. 14, № 2-3. P. 260-268.
27. Hu Z., Chen J., Sun X. et al. Efficacy of vitamin D supplementation on glycemic control in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of interventional studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019. V. 98, № 14. P. e14970.
28. Swart K.M., Lips P., Brouwer I.A. et al. Effects of vitamin D supplementation on markers for cardiovascular disease and type 2 diabetes: an individual participant data meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. V. 107, № 6. P. 1043-1053.
29. Li X., Liu Y., Zheng Y. et al. The Effect of Vitamin D Supplementation on Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018. V. 10, № 3. Pii: E375.
30. Santos R.K.F., Brandão-Lima P.N., Tete R.M.D.D. et al. Vitamin D ratio and glycaemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018. V. 34, № 3. P. e2969.
31. Wu C., Qiu S., Zhu X., Li L. Vitamin D supplementation and glycemic control in type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2017. V. 73. P. 67-76.
32. Lee C.J., Iyer G., Liu Y. et al. The effect of vitamin D supplementation on glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of intervention studies. *J. Diabetes Complications*. 2017. V. 31, № 7. P. 1115-1126.
33. Krul-Poel Y.H., Ter Wee M.M., Lips P., Simsek S. Management of endocrine disease: The effect of vitamin D supplementation on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. V. 176, № 1. P. R1-R14.
34. Nigil Haroon N., Anton A., John J., Mittal M. Effect of vitamin D supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review of interventional studies. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2015. V. 14, № 3.
35. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis / He S., Yu S., Zhou Z. et al. *Biomed. Rep.* 2018. V. 8, № 5. P. 475-484.
36. Lee K.J., Lee Y.J. Effects of vitamin D on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2016. V. 54, № 4. P. 233-242.
37. Jafari T., Fallah A.A., Rostampour N., Mahmoodnia L. Vitamin D ameliorates systolic but not diastolic blood pressure in patients with type 2 diabetes: Results from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2018. V. 88, № 1-2. P. 90-99.
38. Jafari T., Fallah A.A., Barani A. Effects of vitamin D on serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Nutr.* 2016. V. 35, № 6. P. 1259-1268.
39. Rafiq S., Jeppesen P.B. Body Mass Index, Vitamin D, and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018. V. 10, № 9. Pii: E1182.
40. Perna S. Is Vitamin D Supplementation Useful for Weight Loss Programs? A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicina (Kaunas)*. 2019. V. 55, № 7. Pii: E368.
41. Mousa A., Naderpoor N., Teede H. et al. Vitamin D supplementation for improvement of chronic low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr. Rev.* 2018. V. 76, № 5. P. 380-394.
42. Yu Y., Tian L., Xiao Y. et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Some Inflammatory Biomarkers in Type 2 Diabetes Mellitus Subjects: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann. Nutr. Metab.* 2018. V. 73, № 1. P. 62-73.
43. Luo B.A., Gao F., Qin L. The Association between Vitamin D Deficiency and Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients*. 2017. V. 9, № 3. Pii: E307.

44. Juber S.M. *Evaluation Of Vitamin D Supplementation In Management Of Diabetic Retinopathy. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. 2018. V. 17, № 3. P. 1-45.*
45. Smriti J., B Chandra S., Lubhani J. *A clinical study of vitamin d supplementation in diabetic retinopathy patients with type 2 diabetes mellitus. http://proceedings.aios.org. 2017.*
46. Qu G.B., Wang L.L., Tang X. et al. *The association between vitamin D level and diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: An update systematic review and meta-analysis. J. Clin. Transl. Endocrinol. 2017. V. 9. P. 25-31.*
47. Shehab D., Al-Jarallah K., Abdella N. et al. *Prospective evaluation of the effect of short-term oral vitamin d supplementation on peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus. Med. Princ. Pract. 2015. V. 24, № 3. P. 250-256.*
48. Ghadiri-Anari A., Mozafari Z., Gholami S. et al. *Dose vitamin D supplementations improve peripheral diabetic neuropathy? A before-after clinical trial. Diabetes Metab. Syndr. 2019. V. 13, № 1. P. 890-893.*
49. Scott A., Chambers D., Goyder E., O’Cathain A. *Socioeconomic inequalities in mortality, morbidity and diabetes management for adults with type 1 diabetes: A systematic review. PLoS One. 2017. V. 12, № 5. P. e0177-210.*
50. Bertoni A.G., Krop J.S., Anderson G.F., Brancati F.L. *Diabetes-related morbidity and mortality in a national sample of U.S. elders. Diabetes Care. 2002. V. 25, № 3. P. 471-475.*

Получено/Received 04.09.2019

Рецензировано/Revised 11.10.2019

Принято в печать/Accepted 08.11.2019 ■

Information about author

Ivan Pankiv, MD, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>

Паньків І.В.

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Основні і плейотропні ефекти вітаміну D у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го і 2-го типу

Резюме. Вітамін D, початково біологічно неактивний, перетворюється в організмі на активну форму, що взаємодіє з ядерними рецепторами багатьох тканин і органів. Унаслідок цього сьогодні вітамін D визнаний D-гормоном, хоча за історичною традицією його продовжують називати вітаміном. Основна роль вітаміну D зводиться до регуляції кальцієвого гомеостазу, що багато в чому пов'язано з впливом на кишкову абсорбцію іонів кальцію і ремоделюванням (формуванням і резорбцією) кісток. Однак в останні десятиліття було виявлено ще принаймні 5 галузей фізіології, у яких вітамін D впевнено проявляє свої функції: уроджений імунітет; адаптивний імунітет; секреція інсуліну β-клітинами та інші аспекти підтримки гомеостазу глюкози; робота серця і регуляція артеріального тиску; розвиток мозку і плода. Наша стаття присвячена третій із перерахованих галузей — застосуванню вітаміну D для профілактики і лікування цукрового діабету 1-го і 2-го типу (ЦД1 і ЦД2). В експеримен-

тальних дослідженнях було продемонстровано, що вітамін D важливий для адекватної секреції інсуліну і нормалізації рівня глюкози в плазмі крові. У клінічних роботах було встановлено взаємозв'язок між низьким рівнем вітаміну D у сироватці крові і ризиком розвитку обох типів цукрового діабету. Показана ефективність вітаміну D у профілактиці та лікуванні цукрового діабету. Важливе значення має той факт, що вітамін D проявляє додаткові плейотропні ефекти, виявлені в пацієнтів із ЦД2: нормалізує артеріальний тиск, ліпіди крові, індекс маси тіла, бореться з хронічним запаленням, перешкоджає розвитку ретинопатії і діабетичної периферичної нейропатії. Призначення вітаміну в великих дозах (2000–4000 МО/день або більше) призводить до розвитку бажаного ефекту в короткострокових режимах терапії (3–6 місяців). Якщо лікар має справу з ЦД1, повинні використовуватися такі ж великі дози вітаміну.

Ключові слова: вітамін D; цукровий діабет

I.V. Pankiv

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Basic and pleiotropic effects of vitamin D in patients with diabetes mellitus type 1 and 2

Abstract. Vitamin D, being initially biologically inactive, turns into an active form in the body that interacts with the nuclear receptors of many tissues and organs. Because of this, today vitamin D is recognized as a D-hormone, although, following historical tradition, it continues to be called vitamin. The main role of vitamin D is reduced to the regulation of calcium homeostasis, which is largely due to the effect on the intestinal absorption of calcium ions and bone remodeling (formation and resorption). However, in recent decades at least 5 other areas of physiology have been identified in which vitamin D confidently shows its functions: innate immunity; adaptive immunity; insulin secretion in β-cells and other aspects of maintaining glucose homeostasis; heart function and blood pressure regulation; brain and fetal development. Our article deals with the third of these areas — the use of vitamin D for the prevention and treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus (DM-1 and DM-2). In experimental studies, it was demonstrated

that vitamin D is important for adequate secretion of insulin and normalization of blood glucose levels. In clinical studies, a relationship has been established between low levels of vitamin D in serum and the risk of developing both types of diabetes mellitus. Vitamin D has been shown to be effective in the prevention and treatment of diabetes mellitus, although larger, longer, well-planned, randomized clinical trials are required. It is important that vitamin D exhibits additional pleiotropic effects found in patients with DM-2: it normalizes blood pressure, blood lipids, body mass index, fights chronic inflammation, and prevents the development of retinopathy and diabetic peripheral neuropathy. The administration of vitamin in high doses (2000–4000 IU/day or more) leads to the development of the desired effect in short-term treatment regimens (3–6 months). If the doctor is dealing with DM-1, the same high doses of vitamin A should be used.

Keywords: vitamin D; diabetes mellitus

Кожен день стане сонячним!

ВІТАГАМА D₃ 2000

НОВИНКА!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму¹
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів¹
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему¹



ВІТАГАМА D₃ 2000

Vitagamma® D₃ 2000

Холекальциферол 2000 МО (IU)

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток 



Не містить²:

-  консервантів
-  барвників
-  глютену
-  лактози

1. Поворознюк В., Плутовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування. 2. Листок-вкладки із використання для споживача Вітагама D, 2000.

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D, 2000. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D, 2000 містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічні реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнеземії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймати кожної другої доби по 1 таблетці (першу добу приймають 1 таблетку Вітагама D, 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D, 2000). В подальшому потрібно дотримуватись вищезгаданої схеми прийому, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування груддю вітамін D₃ повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погано позначитися на здоров'ї матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D. У період вагітності вітамін D₃ слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина:
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua,
www.woerwagpharma.kiev.ua



НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ



FARMAKOM

ТИРЕОФАРМ[®] PRO

Для збереження балансу гормонів
щитовидної залози



При функціональних порушеннях
щитовидної залози:

- дифузному нетоксичному зобі
- дифузному токсичному зобі
- вузловому зобі
- хронічному автоімунному тиреоїдиті
- гіпер- і гіпотиреозі різної етіології

Рекомендації щодо застосування: додаткове джерело цинку, селену і біологічно активних речовин. Сприяє нормалізації функціонального стану і збереженню балансу гормонів щитовидної залози. Склад: екстракт кореня перстачу білого - 250 мг, цинку оксид (еквівалентно Zn²⁺ - 10 мг), селену оксид (еквівалентно Se²⁺ - 55 мкг), крохмаль картопляний. **Рекомендовано приймати:** дорослим по 1 капсулі на добу під час вживання їжі. Курс прийому — до 3 місяців, можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем. **Протипоказання:** індивідуальна чутливість до компонентів, діти, вагітні, період лактації. **Застереження:** не допускаться одночасний прийом з іншими тиреотропними препаратами без контролю лікаря. **Форма випуску:** капсули 400 мг № 60. Дієтична добавка до раціону харчування. Не є лікарським засобом. Протокол випробувань харчової продукції № 8/2035 від 31 липня 2019 р. **Виробник:** ТОВ ВТФ «Фармаком», Україна, м. Харків, вул. Юр'ївська, 17. Тел./факс: +380 57 717-73-96, www.farmakom.ua.
Більш детальна інформація представлена в інструкції до застосування.

www.farmakom.ua

ДАНА ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ ФАХІВЦІВ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

УДК 615.322:582.711.712

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199129

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Синдром тиреотоксикозу: нові клінічні можливості корекції тиреоїдної дисфункції

Резюме. Стаття присвячена аналізу літератури з вивчення спектра терапевтичних властивостей препарату перстачу білого, доповненого селеном і цинком, що призначається на додаток до стандартного ведення пацієнтів із гіперфункцією щитоподібної залози. У вигляді монотерапії — при субклінічному тиреотоксикозі першого ступеня, а також при досягненні стійкої компенсації дифузного токсичного зоба. У складі комплексної терапії — при субклінічному тиреотоксикозі другого ступеня, при дифузному токсичному зобі при нормалізації вмісту T_4 і T_3 в крові.

Ключові слова: перстач білий; селен; цинк; тиреотоксикоз; лікування; Тиреофарм[®] PRO

Серед сучасних медико-соціальних проблем однією з найактуальніших залишається патологія щитоподібної залози (ЩЗ). Тиреоїдні розлади поліетіологічні, пов'язані з нестачею йоду в доквітлі, аномалією розвитку, автоімунною патологією, запальним процесом у тканині залози, природженим дефектом ферментних систем, медикаментозною терапією, дефіцитом мікроелементів й іншими причинами.

Тиреотоксикоз — синдром, при якому спостерігаються прояви постійного надмірного вмісту тиреоїдних гормонів у крові незалежно від причини підвищення їх рівня. **Гіпертиреоз** — одна з форм тиреотоксикозу внаслідок підвищеного синтезу й секреції гормонів ЩЗ [1]. Поширеність тиреотоксикозу становить 0,8 % у Європі і 1,3 % — у США [2] з перевагою серед жінок. Частота явних форм гіпертиреозу перебуває в межах від 0,5 до 0,8 % у Європі і 0,5 % — у США [3], в Україні (за даними МОЗ, 2016) — 0,12 %. Захворюваність на тиреотоксикоз вища в йододефіцитних регіонах і зменшується за умов усунення йодної недостатності [4].

Тиреотоксикоз із дифузним зобом (хвороба Грейвса, дифузний токсичний зоб, ДТЗ) — автоімунне захворювання, що розвивається внаслідок вироблення антитіл

до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), клінічно проявляється ураженням ЩЗ із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією (ендокринна офтальмопатія, претибіальна мікседема, акропатія). У більшості випадків найбільше клінічне значення при тиреотоксикозі з дифузним зобом має ураження ЩЗ. Використання ширшого терміна «хвороба», а не просто «токсичний зоб», виправдане, оскільки більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу [5].

Стадії тиреотоксикозу: субклінічний тиреотоксикоз (нормальні рівні вільного тироксину і трийодтироніну при зниженому рівні ТТГ гіпофіза); маніфестний (явний) тиреотоксикоз (підвищені рівні вільного тироксину і трийодтироніну при зниженому рівні ТТГ гіпофіза).

Пацієнти з маніфестним тиреотоксикозом унаслідок ДТЗ отримують один з таких варіантів лікування: тиреостатичні препарати, тиреоїдектомію, терапію радіоактивним йодом [5].

Тиреотоксикоз залишається найбільш драматичною сторінкою клінічної тиреоїдології, адже гіперфункція ЩЗ більш небезпечна і складніше контролю-

ється, аніж гіпотиреоз. До того ж лікувальна тактика при захворюваннях ЩЗ за останні десятиліття не зазнала принципових змін. Та й загалом ДТЗ майже через два століття після його опису приховує багато нез'ясованих питань, адже практично відсутні методи лікування цієї патології, які б могли претендувати на етіотропність.

Термін «субклінічний тиреотоксикоз» почав широко використовуватися в клінічній ендокринології упродовж останнього десятиліття. Цей стан визначається при субнормальному (нижче від нижньої границі норми) або «пригніченому» рівні ТТГ у сироватці крові при нормальній концентрації вільних трийодтироніну і тироксину. Тому встановлення діагнозу субклінічного гіпертиреозу ґрунтується лише на лабораторних, а не на клінічних даних. Поширеність субклінічного тиреотоксикозу становить від 0,7 до 6 %. При цьому будь-які специфічні симптоми відсутні або вкрай неспецифічні.

Визначення рівня ТТГ використовується для оцінки тяжкості субклінічного тиреотоксикозу і його градації:

- перший ступінь (ТТГ 0,1–0,39 мМО/л);
- другий ступінь (ТТГ < 0,1 мМО/л).

При зниженому чи гранично низькому ТТГ його рівень слід повторно оцінити через 2–3 місяці, оскільки субклінічний гіпертиреоз визначається як стійке зниження ТТГ.

Питання про доцільність і схеми лікування субклінічного тиреотоксикозу залишається відкритим, адже дотепер відсутні великі й тривалі рандомізовані дослідження, присвячені цій проблемі. У той же час встановлено, що субклінічний тиреотоксикоз пов'язаний із підвищеним ризиком смертності від ішемічної хвороби серця, розвитком фібриляції передсердь, миготливої аритмії, переломів і підвищенням рівня смертності в пацієнтів із рівнем ТТГ < 0,1 мМО/л.

Субклінічний тиреотоксикоз може перебігати з наявністю таких же симптомів, які трапляються при станах, зумовлених надмірним вмістом тиреоїдних гормонів у крові, але ці ознаки виражені меншою мірою, однак вони негативно впливають на якість життя. Субклінічний тиреотоксикоз також іноді проявляється скаргами на напади серцебиття, погану переносимість підвищеної температури довкілля, погану концентрацію уваги, дратівливість, невмотивоване відчуття страху. Як показало Роттердамське дослідження (2000), наявність субклінічного гіпертиреозу є високим фактором ризику розвитку недоумства і хвороби Альцгеймера.

Тому лікування субклінічного тиреотоксикозу показано пацієнтам віком понад 65 років для профілактики прогресування серцево-судинних захворювань і підвищення ризику судинних катастроф, переломів і можливого ризику зменшення прогресування хвороби до маніфестного тиреотоксикозу.

З огляду на потенційний ризик серцево-судинних ускладнень лікування субклінічного тиреотоксикозу людям віком понад 65 років також рекомендується за наявності супутніх захворювань серця, цукрового діа-

бету, інсульту й транзиторних ішемічних атак в анамнезі, а також факторів ризику інсульту, серцевої недостатності, патології периферичних артерій.

Наявність субклінічного тиреотоксикозу супроводжується зниженням щільності кісткової тканини в жінок у постклімактеричному періоді й підвищенням в них ризику розвитку переломів, збільшенням вмісту маркерів у крові і сечі, що вказують на прискорені процеси ремоделювання кісткової тканини, залежні від ступеня інгібування секреції ТТГ. Зміни кісткової тканини, що виявляються при субклінічному тиреотоксикозі, мають оборотний характер при адекватному лікуванні.

У випадку розвитку ендogenous субклінічного гіпертиреозу, особливо у хворих похилого віку, слід позитивно розв'язувати питання про призначення таким пацієнтам тиреостатичної терапії для запобігання переходу захворювання в клінічно явний гіпертиреоз, а також для усунення ознак, зумовлених надлишком тиреоїдних гормонів. У клінічних рекомендаціях з діагностики й лікування субклінічної патології ЩЗ, розроблених американськими експертами, зазначається, що лікування ендogenous субклінічного гіпертиреозу слід розпочинати у хворих віком понад 60 років, у яких виявляють низький рівень ТТГ у сироватці крові (нижче від 0,1 мМО/л), і у хворих з підвищеним ризиком серцево-судинної патології, остеопенії або остеопорозу [1].

Фітотерапія — метод вибору в лікуванні субклінічного тиреотоксикозу, оскільки вона може знижувати можливий ризик прогресування в маніфестну форму тиреотоксикозу. Своєчасне призначення адекватної фітотерапії забезпечує нормалізацію показників функції ЩЗ у пацієнтів похилого віку із субклінічним тиреотоксикозом, що особливо важливо за наявності як супутньої кардіальної патології, так і чинників ризику остеопорозу, а часто й за наявності самого остеопорозу у цієї категорії хворих.

Тому цілком виправданим є інтерес дослідників до пошуку нових засобів корекції тиреоїдної дисфункції ЩЗ [6]. Механізм регулюючого впливу на функцію ЩЗ різних рослин різноманітний і до кінця не вивчений. За таких умов зростає роль лікарських рослин, що чинять багатогранний коригуючий вплив на організм. Такі властивості, зокрема, мають рослини роду перстач, серед них і *перстач білий* (*Potentilla alba L.*). Різноманітні хімічні речовини, що містяться в рослинах роду перстач, зумовлюють широкий діапазон фармакологічних ефектів [7]. Цю рослину українці називають п'ятипалом, п'ятилисноком, п'ятиперсноком завдяки особливому листочку, який складається з п'яти темно-зелених частин, що нагадують формою пальці. Його латинська назва походить від слова *potents*, що означає «сильний», «могутній».

Перші експериментальні випробування перстачу білого проведені українськими дослідниками в сімдесятих роках минулого століття [8]. Наприкінці 90-х років уперше були опубліковані дані про позитивний вплив перстачу білого у хворих із патологією ЩЗ [9]. Перстач білий містить марганець, цинк,

мідь, селен, кобальт, залізо, алюміній, а також елементарний йод та інші мікроелементи. Основні діючі речовини перстачу білого чинять потужний антиоксидантний, протизапальний, цитостатичний і седативний вплив, покращують мікроциркуляцію крові в тканинах, а також мають імуномодулюючий ефект [10, 11].

У проведених дослідженнях встановлено позитивний ефект перстачу білого на структуру й функціональний стан ЩЗ. У 2005 році з екстракту підземної частини перстачу виділено біологічно активну сполуку альбінін. *Альбінін* проявляє тиреотропну й гонадотропну активність шляхом впливу на продукцію ТТГ, який за механізмом зворотного зв'язку регулює синтез гормонів ЩЗ. Кореневище перстачу білого містить елементарний йод і аніон йодистої кислоти, є природним концентратом мікро- і макроелементів (марганець, мідь, цинк, селен, кобальт, залізо тощо), біологічно активних компонентів, таких як флавоноїди, фенолкарбонові кислоти і сапоніни, які нормалізують обмінні процеси в організмі, регулюють гормональний баланс і є необхідними для нормального функціонування ЩЗ.

Наявність біофлавоноїду *кверцетину* з його вираженою антиоксидантною і мембраностабілізуючою активністю забезпечує ефект стабілізації мембран тиреоцитів. Таким чином регулюється проникність клітин ЩЗ, здійснюється захист тиреоцитів від шкідливої дії автоантитіл і вільних радикалів, відновлюється рецепторна і гормонovidільна функції [12–14].

Слід підкреслити, що тиреотропну активність мають тільки кореневища й корінь перстачу білого. Ефективність застосування кореня перстачу білого доведена численними дослідженнями, а ось трава перстачу не справляє тиреотропної дії і недоцільна при лікуванні захворювань ЩЗ [13–15].

У літературі активно обговорюється роль окремих макро- і мікроелементів як чинників регуляції функціональної активності органів і систем і зниження ризику розвитку низки захворювань, у тому числі захворювань ЩЗ. Дослідження останніх років підтверджують, що йододефіцитна патологія ЩЗ значною мірою посилюється дефіцитом інших есенціальних мікроелементів, насамперед дефіцитом **селену**, заліза, цинку як основних молекулярних синергістів йоду, необхідних для реалізації біологічних ефектів тиреоїдних гормонів [16]. При цьому вагоме значення належить селену. Відомо, що йод використовується як матеріал, з якого утворюються основні гормони ЩЗ (трийодтиронін і тетраіодтиронін). Селеноцистеїн входить до складу ферменту йодтиронін-5'-дейодинази, що забезпечує периферичну активацію тиреоїдних гормонів.

Потреба в селені на 90 % задовольняється вживанням харчових продуктів і на 10 % — питною водою. Основна причина селенодефіцитних станів полягає в недостатньому надходженні цього мікроелемента з їжею внаслідок його низького вмісту в ґрунті сільськогосподарських угідь. При цьому проблема дефіциту селену, як і йоду, властива територі-

ям, віддаленим від світового океану, що пов'язано з вимиванням цих мікроелементів із верхніх шарів ґрунту під час танення льодовиків. Недостатнє забезпечення селеном зареєстроване практично в усіх регіонах України [16].

Утворення адекватних кількостей тиреоїдних гормонів забезпечують певні групи селенопротеїнів: глутатіонпероксидази (GPx), дейодинази (D), тіредоксинредуктази (TrxRs) і селенопротеїн P [17]. Глутатіонпероксидази (6 типів) — ферменти, що захищають організм від окиснювального пошкодження. Так, GPx 1–3-го типів каталізують відновлення H_2O_2 та органічних гідропероксидів, а GPx 4-го типу відновлює фосфоліпідні й холестеролові гідропероксидази. У той же час для утворення гормонів ЩЗ необхідне йодування тиреоглобуліну в апікальній ділянці порожнини фолікулів за умов впливу тиреоїдної пероксидази й присутності H_2O_2 . ТТГ регулює синтез H_2O_2 (потенційно небезпечного для тиреоцитів) через складну систему вторинних месенджерів. Тиреоцити захищає ефективна антипероксидантна система. Зокрема, у ЩЗ людини ідентифіковано 3 типи GPx [16].

Інша група селенопротеїнів — ферменти родини дейодиназ — також відіграють важливу роль у тиреоїдному гомеостазі. Вони забезпечують процес послідовної деградації молекули тироксину через каскадний шлях утворення його похідних і руйнування кон'югатів тиреоїдних гормонів із залишками сірчаної й глюкуронової кислот, а також продуктів окиснювального дезамінування й декарбоксілювання тиреоїдних гормонів [17].

Тому недостатнє надходження селену в організм призводить до дефіциту низки ключових для нормального функціонування ЩЗ протеїнів, що створює передумови розвитку й прогресування тиреоїдних захворювань. Згідно з результатами багатьох досліджень, низький рівень селену в плазмі крові пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку аутоімунних захворювань ЩЗ [17, 18]. Оптимальний рівень селену необхідний як для ініціювання імунної відповіді, так і для регулювання надмірної імунної відповіді, а також хронічного запалення. Селен модулює імунітет, чинить захисний вплив на цитоплазматичні мембрани, не допускаючи їх пошкодження [16–18]. Роль дефіциту йоду і селену у формуванні тиреоїдної патології відрізняється. Нестача йоду сприяє розвитку проліферативних і гіперпластичних процесів тканини ЩЗ (дифузний нетоксичний і вузловий зоб, токсична аденома, рак та ін.) [19]. Дефіцит селену супроводжується ризиком активації тиреоїдних аутоімунних процесів. Селен у комплексному лікуванні сприяє зниженню рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази у хворих на аутоімунний тиреоїдит, покращує якість життя пацієнтів з ендокринною офтальмопатією [19].

Роботами останніх років показана ефективність призначення селеновмісних препаратів при ДТЗ. Встановлено, що внаслідок застосування комбінованої терапії, яка включала селен, поряд із зростанням плазмової концентрації селену вірогідно більше підвищувалася еритроцитарна активність GPx по-

рівняно з контрольною групою. Слід відзначити, що еутиреоїдний статус був досягнутий швидше в групі осіб, які отримували комбіновану терапію метимазолом і селеном [18]. Крім того, особливого значення набуває той факт, що в осіб із ДТЗ виявлена негативна кореляційна залежність між рівнем антитіл до рецептора ТТГ і плазмовою концентрацією селену [21]. Останнім часом опубліковані дані щодо ефективності препаратів селену в комплексному лікуванні хворих на ендокринну офтальмопатію. Зокрема, в рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні EUGOGO (Європейська група з офтальмопатії Грейвса) уже через 6 місяців від початку лікування у хворих, які додатково отримували селеніт натрію в дозі 200 мкг/добу, значно покращилась якість життя (у понад 70 % осіб проти 22 % пацієнтів контрольної групи), знизилось ураження очей (у 61 % проти 35 %) і значно сповільнилось прогресування офтальмопатії.

Інтенсивність метаболізму йоду також залежить від забезпечення організму **цинком** [20]. Дефіцит цього мікронутрієнта істотно порушує функціонування ЩЗ. Дефіцит цинку впливає на функцію ЩЗ, і навпаки, гормони ЩЗ впливають на метаболізм цинку [21]. Цинк регулює як синтез, так і механізм дії тиреоїдних гормонів. Концентрація цинку в сироватці крові також впливає на рівень T_3 , T_4 і ТТГ у крові. Крім того, дослідження показали, що транспортери цинку наявні в гіпоталамусі, гіпофізі та ЩЗ, однак їх значення залишається нез'ясованим.

Оскільки цинк входить до складу понад двох тисяч різних білків, молекулярні механізми його впливу на ЩЗ досить різноманітні. При цьому слід підкреслити, що цинк входить до складу рецептора до трийодтироніну.

У структурі цього рецептора були виявлені так звані цинкові пальці — спеціалізовані фрагменти білка, що хелатують цинк [21]. Цинковмісний фермент супероксиддисмутаза забезпечує антиоксидантний захист ЩЗ, а зниження активності цього ферменту збільшує ризик її гіперплазії [22]. Отже, дефіцит селену і цинку посилюється на тлі хронічної йодної недостатності.

Адекватне надходження зазначених мікроелементів — важливий аспект профілактики й лікування захворювань ЩЗ. Вивчення тонких взаємозв'язків між метаболізмом йоду, функцією ЩЗ і певними мікронутрієнтами на підставі даних молекулярної біології, фізіології, біохімії, фармакології і доказової медицини необхідне з практичної точки зору для розробки більш ефективного комплексного підходу до ведення пацієнтів із синдромом тиреотоксикозу.

Тому використання рослин, здатних у значних кількостях накопичувати ті чи інші есенціальні мікроелементи, є перспективним методом лікування підвищеної функції ЩЗ. Доцільним слід вважати призначення дієтичної добавки Тиреофарм® PRO при стандартному веденні пацієнтів з гіперфункцією ЩЗ як додаткового джерела біологічно активних речовин, цинку і селену.

Завдяки збалансованому складу, мембраностабілізуєчому впливу Тиреофарм® PRO доцільно рекомендувати при субклінічному тиреотоксикозі: як монотерапію — при першій стадії, в складі комплексної терапії — на тлі прийому тиреостатиків і зменшенні їх дози (відміни) при субклінічному тиреотоксикозі другої стадії. Препарат рекомендується у хворих на ДТЗ при досягненні компенсації тиреотоксикозу (передусім рівня вільних тироксину і трийодтироніну).

Тиреофарм® PRO містить в одній капсулі екстракт кореня перстачу білого — 250 мг, цинку оксид (еквівалентно Zn^{++} — 10 мг), селену оксид (еквівалентно Se^{++} — 55 мкг).

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016. 26(10). 1343-1421.
2. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillén-Grima F., Galofré J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. 923-31.
3. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T_4 , and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. 87. 489-99.
4. Vejbjerg P., Knudsen N., Perrild H. et al. Lower prevalence of mild hyperthyroidism related to a higher iodine intake in the population: prospective study of a mandatory iodization programme. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. 71. 440-45.
5. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S., Hegedüs L., Laurberg P., Kahaly G.J. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2015. 4(3). 149-63. doi: 10.1159/000438750.
6. Lee B.C., Kang S.I., Ahn Y.M., Doo H.K., Ahn S.Y. An alternative therapy for Graves' disease: clinical effects and mechanisms of an herbal remedy. *Biol. Pharm. Bull.* 2008. 31(4). 583-7.
7. Бачук-Понич Н.В. Препарати перстачу в клінічній практиці. *Фітотерапія*. 2013. 4. 29-33.
8. Триценко О.М., Смик Г.К. Фітохімічне дослідження перстачу білого. *Фармацевтичний журнал*. 1977. 1. 88.
9. Захарія А.В. Дослідження перстачу білого як перспективного засобу для лікування захворювань щитовидної залози. Львів, 1997. 18 с.
10. Семенова Е.Ф., Преснякова Е.В. Химический состав лапчатки белой и применение ее с лечебной целью. *Химия и компьютерное моделирование*. 2001. 5.
11. Shikov A.N., Lazukina M.A., Pozhariyskaya O.N., Makarova M.N., Golubeva O.V., Makarov V.G., Djachuk G.I. Pharmacological evaluation of *Potentilla alba* L. in mice: adaptogenic and central nervous system effects. *Pharm. Biol.* 2011. 49(10). 1023-8. doi: 10.3109/13880209.2011.560162.
12. Кравчун Н.А., Казаков А.В., Чернявская И.В. Терапевтическая коррекция аутоиммунного тиреоидита с гипо- и гиперфункцией щитовидной железы. *Проблемы эндокринологической патологии*. 2010. 3. 36-40.

13. Каминский А.В., Киселева Г.А., Теплая Е.В. Клиническое возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении патологии щитовидной железы. *Лікарська справа*. 2013. 8. 99-108.
14. Tomczyk M., Latte K.P. *Potentilla* — A review of its phytochemical and pharmacological profile. *J. Ethnopharmacol.* 2009. 122(2). 184-204.
15. Wiater A., Pleszczyńska M., Szczodrak J. Anticariogenic activity of the crude ethanolic extract of *Potentilla erecta* (L.) Raeusch. *Herba Polonica*. 2008. 54(2). 41-45.
16. Pashkovska N.V. Selenium and autoimmune thyroid disorders. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. 13(1). 51-56. DOI: 10.2214/2224-0721.13.1.2017.96753.
17. Трошина Е.А., Сениушкина Е.С., Терехова М.А. Роль селена в патогенезе заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2018. 14(4). 192-205.
18. Гончарова О.А., Ильина И.М. Селенодефицит и возрастзависимая патология (в фокусе дейодиназы). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. 4(68). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.4.68.2015.75020>.
19. Кваченюк А.Н., Кваченюк Е.Л. Использование фитотерапии в лечении заболеваний щитовидной железы. *Лікарська справа*. 2012. 3-4. 108-115.
20. Severo J.S., Morais J.B.S., de Freitas T.E.C., Andrade A.L.P., Feitosa M.M., Fontenelle L.C. et al. The Role of Zinc in Thyroid Hormones Metabolism. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2019. 89(1-2). 80-88. doi: 10.1024/0300-9831/a000262.
21. Jain R.B. Thyroid function and serum copper, selenium, and zinc in general U.S. population. *Biol. Trace Elem. Res.* 2014. 159(1-3). 87-98. doi: 10.1007/s12011-014-9992-9.
22. Mahmoodianfard S., Vafa M., Golgiri F., Khoshniat M., Gohari M., Solati Z., Djalali M. Effects of Zinc and Selenium Supplementation on Thyroid Function in Overweight and Obese Hypothyroid Female Patients: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *J. Am. Coll. Nutr.* 2015. 34(5). 391-9. doi: 10.1080/07315724.2014.926161.

Отримано/Received 05.02.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about author

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0002-9205-9530>; Web of Science ResearcherID 0-6794-2018

Паньків В.І.

Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Синдром тиреотоксикоза: новые клинические возможности коррекции тиреоидной дисфункции

Резюме. Статья посвящена анализу литературы по изучению спектра терапевтических свойств препарата лапчатки белой, дополненного селеном и цинком, назначаемого в дополнение к стандартному ведению пациентов с гиперфункцией щитовидной железы. В виде монотерапии — при субклиническом тиреотоксикозе первой степени, а также при

достижении стойкой компенсации диффузного токсического зоба. В составе комплексной терапии — при субклиническом тиреотоксикозе второй степени, диффузном токсическом зобе при нормализации содержания T_4 и T_3 в крови.

Ключевые слова: лапчатка белая; селен; цинк; тиреотоксикоз; лечение; Тиреофарм® PRO

V.I. Pankiv

Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Thyrototoxicosis syndrome: new clinical opportunities for the correction of thyroid dysfunction

Abstract. The article deals with the analysis of the literature on the study of the spectrum of therapeutic properties of *Potentilla alba* preparation, supplemented with selenium and zinc, which is prescribed in addition to standard management of patients with thyroid hyperfunction. Drug is used alone in subclinical thyrototoxicosis degree I, as well as in achieving sta-

ble compensation of diffuse toxic goiter; and as a part of comprehensive therapy — in subclinical thyrototoxicosis degree II, diffuse toxic goiter for normalization of T_4 and T_3 content in the blood.

Keywords: *Potentilla alba*; selenium; zinc; thyrototoxicosis; treatment; Tirofarm® PRO

УДК 616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199130

Генделека Г.Ф.¹, Генделека А.Н.²¹ Одеський національний медичинський університет, г. Одесса, Україна² Коммунальное некоммерческое предприятие «Центр первичной медико-санитарной помощи № 5» Одесского городского совета, г. Одесса, Україна

Инсулинотерапия сахарного диабета второго типа

Резюме. Базальная инсулинотерапия в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами оказывает особое воздействие на тощаковую гликемию. Она является простым способом интродукции инсулинотерапии больным сахарным диабетом 2-го типа. Терапия смесями инсулинов снижает как сахар крови натощак, так и постпрандиальную гликемию, которая оказывает негативное влияние на развитие сосудистых осложнений. При этой простой терапии существуют ограничения в повседневной жизни и неблагоприятное влияние на динамику массы тела. Базис-болус-терапия ориентирована на патофизиологические изменения и при профессиональном обучении и качественном самоконтроле дает хорошие результаты при достаточной гибкости в повседневной жизни. Все аналоги инсулинов обладают преимуществами перед человеческими инсулинами в отношении результатов лечения, безопасности и комплаенса пациентов. Все виды инсулинотерапии в клинической практике могут осуществляться простыми схемами.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; инсулинотерапия; аналоги инсулинов; обзор

Введение

Все больные сахарным диабетом (СД), у которых отсутствует, недостаточна или не поддается стимуляции собственная секреция инсулина, нуждаются в немедленной и пожизненной инсулинотерапии. Промедление в назначении инсулина сопровождается прогрессированием симптомов декомпенсации заболевания (нарастающие признаки дегидратации, потеря массы тела, ацидоз, кетоз, кетоацидоз и др.), что приводит к развитию диабетической комы, угрожающей жизни больного. Выраженная и длительная декомпенсация СД способствует развитию и быстрому прогрессированию диабетических ангиопатий и нейропатий. В инсулинотерапии нуждаются более 30 % всех больных сахарным диабетом 2-го типа и 100 % больных СД 1-го типа [1].

В настоящее время существует возможность выбора между базальной инсулинотерапией, лечением смешанными инсулинами и прандиальной инсулинотерапией. При выборе вида инсулинотерапии, конечно, принимается во внимание оптимальный контроль гликемии и способность больного и его подготовленность к проведению самоконтроля. Главной целью ле-

чения является тщательный контроль гликемии с минимальным риском развития серьезной гипогликемии и значительной прибавки массы тела [2]. Метаанализ крупных интервенционных исследований ACCORD, ADVANCE, UKPDS и VADT установил, что поддержание уровня гликемии, близкой к нормальным показателям, предупреждает не только микро-, но и макрососудистые осложнения. Исходя из этого, требования международных специализированных организаций, как и прежде, являются жесткими к уровню гликированного гемоглобина HbA_{1c}, который колеблется между 6,5 и 7 % (IDF, ADA, EASD, AACE), однако подход к целевым показателям должен быть оправданным. Подчеркивается важность нормализации постпрандиальной гликемии, и здесь условным показателем является уровень менее 9 ммоль/л через 2 часа после приема пищи [3].

Учитывая необходимость тщательного контроля гликемии и прогрессирующий характер течения СД 2-го типа, рано или поздно при достаточно продолжительном течении диабета большинство больных нуждается в лечении инсулином. В исследовании

UKPDS чітко встановлено, що через 5–6 лет лікування производними сульфонилмочевини більше 50 % больных нуждаются в інсулінотерапії [4]. Вообще следует исходить из того, что в Украине около 30 % больных с СД 2-го типа нуждаются в інсулінотерапії.

Патофізіологічне обґрунтування інсулінотерапії.

Одним из наиболее ранних и важных патофизиологических дефектов при СД 2-го типа является недостаточно быстрая секреция прандиального инсулина, в то же время, напротив, базальная продукция инсулина ночью и между приемами пищи в большинстве случаев достаточна. Позже возникает недостаточность секреции инсулина в ночное время и особенно в ранние утренние часы (т.н. феномен «утренней зари»). В сравнении с СД 1-го типа при диабете 2-го типа базальная секреция инсулина в течение дня достаточная, и только затем, спустя некоторое время, в связи с истощением эндогенного резерва требуется базальная інсулінотерапія. Дефіцит прандіального інсуліну влечет за собой рост продукции глюкогена с последующим недостаточным подавлением продукции глюкозы печенью во время еды за счет глюконеогенеза [5]. В результате этого наблюдается значительный постпрандиальный рост гликемии. Постпрандиальные пики гликемии не только способствуют развитию осложнений, но и в значительной степени определяют рост HbA_{1c} . При целевых показателях HbA_{1c} 7 % особую роль в процессе гликирования играет постпрандиальная гликемия в сравнении с тощаковой [6].

Режимы інсулінотерапії. В настоящее время существует три принципиальных и конкурирующих режима інсулінотерапії при СД 2-го типа:

1. Базальная інсулінотерапія в сочетании с пероральными препаратами направлена в первую очередь на уровень гликемии натощак и не влияет прямо на де-

фицит прандиального инсулина. Однако важнейший показатель гликемии после завтрака может в этом случае улучшаться, так как бета-клетки «отдохнут» ночью в связи с назначением базального инсулина и снизится метаболически обусловленная інсулінорезистентність из-за уменьшения глюкозотоксичности [7].

2. Терапія смешанными інсулінами заключается в назначении двух инъекций інсулінов утром и вечером: таким образом восполняется прандиальный компонент. Компонент пролонгированного інсуліну утренней инъекции зачастую покрывает потребность в нем в обеденное время.

3. Прандиальная інсулінотерапія с базальным інсуліном на ночь или без него ориентирована на устранение патофізіологічних дефектов секреції інсуліну.

Базальная інсулінотерапія является простым способом интродукции інсулінотерапії. Больные оценивают тот факт, что необходимо вводить інсулін один раз перед сном. Врачей устраивает этот вид терапіи в связи с незначительным риском развития гипогликемии и небольшими затратами времени на обучение. Для проведения базальной інсулінотерапії в настоящее время существует широкая палитра пролонгированных інсулінов — как человеческих, так и аналогов інсуліну.

НPH-інсулін используется в течение десятилетий и достаточно изучен. Недостатком этого інсуліну является нежелательный пик действия с опасностью ночной гипогликемии, а также значительные колебания при достижении целевых показателей натощак.

Інсулін гларгін по сравнению с NPH-інсуліном не дает пиков, кривая действия имеет плоский характер с незначительным риском развития ночной гипогликемии. Исследования свидетельствуют о возможности

Таблица 1. Обзор інсулінов, доступных в Украине

Вид інсуліну	Препарат інсуліну	Начало (часы)	Пик действия (часы)	Длительность действия (часы)
Інсулін короткого действия	Актрапід Хумодар Р Фармасулін Н Інсуман рапід	0,5–1,0	2–3	4–6
Короткодействующие аналоги інсулінов	Інсулін аспарт (Новорапід) Інсулін глюлізін (Эпайдра) Інсулін лизпро (Хумалог)	< 0,25	0,5–1,5	3–4
Інсуліны средней длительности (NPH-інсуліны)	Хумодар Б Фармасулін НNP Інсуман базал Протафан	1–2	4–6	12–18
Длительно действующие аналоги інсулінов	Інсулін гларгін (Лантус) Інсулін гларгін 300 (Тожео) Інсулін детемир (Левемир) Інсулін деглудек (Тресиба)	3–4 3–4 1–2 3–4	Минимальный Минимальный 3–12 Steady state	18–24 20–30 7–18 > 42
Смеси інсулінов	Хумодар К25 Інсуман комб 25 Фармасулін М 30/70 Микстард	0,5–1,0	2	10–16
Смеси аналогов інсулінов	Хумалог микс	< 0,25	2	10–16
	Новомикс Райзодег	> 1	2	> 42

достижения хороших целевых показателей HbA_{1c} , которые могут быть тождественными таковым при режиме многократных инъекций прандиальными инсулинами.

Инсулин детемир реже вызывает прибавку массы тела и дает более стабильные воспроизводимые показатели гликемии натощак. Это позволяет достигать более низких показателей гликемии без угрозы развития гипогликемии в ночное время. Новые фармакодинамические исследования, проводимые у больных с СД, показывают тождественность кривых действия гларгина и детемира [8].

Назначение инсулина на ночь в первую очередь преследует цель нормализации сахара крови натощак. Доза составляет, как правило, около 10–12 Ед (или 0,2 Ед на 1 кг массы тела, если требуется быстрое достижение целевых показателей). Инсулин вводится в большинстве случаев перед сном. Инсулин гларгин и детемир можно вводить также перед ужином и утром. Титрование дозы представлено в табл. 2. Каждые три дня дозу увеличивают на 3 Ед до тех пор, пока не достигнут целевых показателей гликемии.

При превышении целевых показателей или возникновении гипогликемии дозу необходимо уменьшить на 3 Ед. Эта схема титрования дозы очень хорошо подходит для выполнения самими больными. Для титрования в этом случае необходимо только определение показателей гликемии натощак. После достижения целевых показателей необходимо спорадически также определять уровень гликемии в 2–3 часа ночи для исключения гипогликемии.

В том случае, если, несмотря на достижение целевых показателей гликемии натощак, HbA_{1c} остается высоким, необходимо определение постпрандиальных показателей гликемии. У этих пациентов, как правило, имеются высокие показатели постпрандиальной гликемии. В данном случае необходима интенсификация терапии путем назначения прандиального инсулина или смесей инсулина. Такую терапию необходимо начинать сразу после старта базальной инсулинотерапии и не откладывать на длительное время. По расчетам некоторых авторов, повышение дозы базального инсулина свыше 0,5 ЕД на 1 кг массы тела лишено смысла [9].

С некоторых пор используется комбинация инъекций инкретиномиметиков и инсулина. Это сочетание дает возможность достичь хорошего контроля при относительно низкой потребности в инсулине, сопровождается низким риском развития гипогликемии и приводит к снижению массы тела [10].

Таблица 2. Схема титрования при базальной инсулинотерапии в сочетании с пероральными препаратами

Гликемия натощак, ммоль/л	Изменения дозы инсулина
< 4,4	–2 Ед
4,5–6,1	Доза не изменяется
6,2–7,8	+2 Ед
7,9–10	+4 Ед
> 10	+6 Ед

Использование смесей инсулинов при СД имеет долгую историю. Они позволяют использовать простую схему инсулинотерапии с помощью введения препаратов два раза в сутки. Начало лечения простое как для врача, так и для больного. Утренняя инъекция покрывает с помощью короткого инсулина его потребность для завтрака, а с помощью пролонгированного компонента — для обеда. Следовательно, режим приема пищи в значительной степени предопределен временем инъекций. В особенности это касается обеда, который должен быть в строго определенное время и в привычном объеме. Пролонгированный компонент смеси может повышать риск гипогликемии в предобеденное время, поэтому требуется перекус [11].

Ранний ужин является причиной того, что пролонгированный инсулин не в состоянии обеспечить достаточное подавление глюконеогенеза в печени в утреннее время. Следствием этого является высокая гликемия натощак. Зачастую отмечается значительная прибавка массы тела. Чтобы устранить часть недостатков традиционной терапии смешанными препаратами, в последнее время инсулин короткого действия заменяют в смеси ультракороткими аналогами. В результате этой модификации улучшается фармакодинамика препарата. Постпрандиальная гликемия в сравнении с традиционными смесями снижается и уменьшается склонность к развитию гипогликемии как ночью, так и в течение дня, что благоприятно отражается на снижении массы тела. Кроме того, отпадает необходимость выдерживать временной промежуток между инъекцией и приемом пищи. Современные исследования показывают, что смеси с ультракороткими аналогами позволяют достичь целевых показателей HbA_{1c} меньше 7 % у большей части больных с СД 2-го типа [12].

Терапия смесями с ультракороткими аналогами дважды в день может быть интенсифицирована третьей инъекцией того же инсулина перед обедом. Гибкость этой схемы в повседневной жизни незначительна, а динамика массы тела в сопоставлении с детемиром неблагоприятна.

Смесь аналогов рекомендуется вводить в начале в количестве 10 ЕД перед ужином один раз в сутки или 6 Ед утром перед завтраком и 6 Ед перед ужином (две инъекции в день). Титрование проводят по очень простой схеме (табл. 3). Следует обратить внимание на вероятность возникновения гипогликемии перед обедом при утреннем введении инсулина. В большинстве случаев утренняя доза несколько выше, чем вечерняя.

Таблица 3. Схема титрования смесей аналогов инсулина

Гликемия натощак, ммоль/л	Изменения дозы аналога инсулина
< 4,4	–2 Ед
4,5–6,1	Доза не изменяется
6,2–7,8	+2 Ед
7,9–10	+4 Ед
> 10	+6 Ед

Прандиальная инсулиноterapia и базис-болюс-терапия. Введение инсулина короткого действия перед основными приемами пищи называется прандиальной инсулиноtherapiей, а дополнительное введение на ночь инсулина пролонгированного действия — базис-болюс-therapiей. Выражение «интенсифицированная инсулиноtherapia» или «интенсифицированная традиционная инсулиноtherapia» следует закрепить за СД 1-го типа. Прандиальная терапия направлена, по существу, на устранение дефицита инсулина при приеме пищи. Прандиальная инсулиноtherapia может проводиться как инсулином короткого действия, так и короткодействующим аналогом инсулина. Подавляющее большинство пациентов при гибком образе жизни при использовании короткодействующих аналогов инсулина может достичь хорошего терапевтического эффекта: уменьшается постпрандиальная гликемия и снижается HbA_{1c} . До сих пор неизвестно, приводит ли это к редукции микро- и макрососудистых осложнений СД. Позитивной стороной прандиальной инсулиноtherapiи является отсутствие необходимости вводить инсулин за 30 мин до еды, исключаются перекусы, уменьшается количество гипогликемий и облегчается контроль массы тела. Постпрандиальное введение инсулина не имеет существенных недостатков. Гибкость и непредвиденные обстоятельства в повседневной жизни легче преодолеваются, что для пациентов очень важно. Они имеют возможность это использовать, повышая в конечном итоге качество жизни.

Использование аналогов инсулина характеризуется высокой метаболической безопасностью, поскольку снижается риск развития гипогликемии и прибавки массы тела, а также наблюдается низкий уровень митогенной стимуляции [13]. Поэтому инсулины лизпро и аспарт разрешены к использованию не только у детей, но и на всех этапах беременности [14]. Особых различий в действии присутствующих на рынке короткодействующих аналогов инсулина аспарт, лизпро и глюлизин не отмечается. Индивидуальный выбор зависит от наличия или отсутствия такого препарата на рынке.

Широко распространен очень осторожный подход к началу прандиальной инсулиноtherapiи с применением инсулинов короткого действия или лучше с использованием короткодействующих аналогов инсулина в дозе 12–4–8 ЕД перед завтраком — обедом — ужином. Несмотря на то что суточная доза инсулина составляет 0,5–1 ЕД/кг массы тела, титрация до окончательной дозы при этом варианте продолжается довольно длительное время. Суточная доза распределяется в течение дня следующим образом: 3 : 1 : 2 перед основным приемом пищи и при использовании аналогов инсулина — в соотношении 1 : 1 : 1.

После начала прандиальной инсулиноtherapiи необходимо повышать отдельные дозы на 10–20 % до тех пор, пока постпрандиальная гликемия не достигнет показателя менее 9 ммоль/л. Очень важна величина повышения дозы для того, чтобы достичь целевых показателей в приемлемое время. При использовании современных короткодействующих аналогов инсулина, как показывают исследования, суточная доза

распределяется в течение дня в соотношении 1 : 1 : 1 в соответствии с существующими среднеевропейскими пищевыми привычками, даже если терапия началась с соотношения 3 : 1 : 2 [15].

В случае достижения целевых показателей постпрандиальной гликемии после ужина и перед сном и сохраняющейся высокой гликемией натощак требуется дополнительное введение пролонгированного инсулина на ночь (базис-болюс-therapia). При СД 2-го типа введение базального инсулина в течение дня не требуется. При выборе пролонгированного базального инсулина мы руководствуемся теми же соображениями, что и при выборе базального инсулина при комбинированной терапии с пероральными сахароснижающими препаратами.

В исследовании 4Т установлен хороший терапевтический эффект сочетания аналогов инсулина аспарт и инсулина детемир, особенно если терапия начиналась с использования детемира, а вторым шагом в качестве интенсификации было назначение аналога инсулина аспарт. Побочные действия, такие как гипогликемия, увеличение массы тела, в значительной степени связанные с назначением инсулина короткого действия и его дозой, редко встречались при применении инсулинов аспарт и детемир. Поэтому при проведении базис-болюсной терапии у типичного больного следует обращать внимание на общую дозу инсулина и соотношение базального и пролонгированного компонентов [16].

Зачастую совершают ошибку, перенося правила интенсификации инсулиноtherapiи при СД 1-го типа на практику проведения прандиальной терапии при СД 2-го типа. В рамках обычных вариаций содержания углеводов в пище нет необходимости проводить подсчет углеводов единиц и, соответственно, расчет дозы инсулина. Только при очень значительных отклонениях в содержании углеводов от обычного уровня необходимо корректировать дозу прандиального инсулина — уменьшать или увеличивать. Это связано с тем, что с помощью прандиальной терапии в первую очередь подавляется глюконеогенез в печени. Следовательно, необходимая доза инсулина зависит от индивидуальной инсулинорезистентности, и количество употребляемых углеводов играет соподчиненную роль [17]. Это облегчает затраты на обучение.

Также нет необходимости в таком количестве определений сахара крови, как при СД 1-го типа. Только во время титрования дозы и изменения вида лечения требуется тщательный контроль гликемии с определением пре- и постпрандиальных показателей, с определением уровня сахара в 2–3 часа ночи. Только после завершения титрования дозы и при стабильном течении заболевания и отсутствии других факторов спустя некоторое время определяется гликемический профиль. Частота исследований устанавливается индивидуально и в случае необходимости дополняется отдельными исследованиями в другие дни.

Комбинированное лечение с пероральными сахароснижающими препаратами. Каждая вышеописанная терапия может сочетаться с метформином. Такой тип терапии оправдан с позиций доказательной медицины [18].

С помощью этого вида терапии удастся уменьшить дозу инсулина, особенно ночью, и свести к минимуму прибавку массы тела. Разумеется, что при этом следует учитывать противопоказания к назначению метформина, о чем в последнее время много говорится, и что почти единственным противопоказанием к его назначению является хроническая почечная недостаточность [19].

Комбинированная терапия с производными сульфонилмочевины (глимепирид) имеет смысл только в том случае, когда доза инсулина менее 30 ЕД в сутки и достаточно одной инъекции. С точки зрения патофизиологии секреции инсулина имеет смысл сочетание базального инсулина на ночь и короткодействующих секретогенов натеглинида и репаглинида. Следует заметить, что это возможно только у пациентов с высоким уровнем комплаенса, т.к. необходимо принимать препараты перед каждым основным приемом пищи. Следует только учитывать, что длительно действующие секретогены приводят к быстрому исчезновению эндогенного резерва инсулина, о чем свидетельствуют данные исследования ADOPT. В этом отношении более перспективным будет сочетание ингибиторов ДПП-4 и инсулина с учетом их позитивного влияния на дозу инсулина и динамику массы тела [20].

Перед началом инсулинотерапии необходимо проводить определение гликемического профиля с исследованием пре- и постпрандиальной гликемии. При этом следует обратить внимание, что около 25–30 % людей не завтракают. При выборе метода инсулинотерапии следует учитывать то, что терапия базальными инсулинами в первую очередь направлена на нормализацию гликемии натощак, а прандиальная терапия — на высокий постпрандиальный уровень показателей. Если сочетают прандиальную терапию с назначением базального инсулина (базис-болюс-терапия), то воздействие происходит как на постпрандиальную гликемию, так и на тощаковую. Это же происходит при введении смесей инсулина 2–3 раза в сутки.

При введении только базального инсулина достигается ограниченное влияние на динамику HbA_{1c}. При высоких исходных показателях HbA_{1c} следует с самого начала назначать прандиальную терапию, для того чтобы достичь целевых величин HbA_{1c}. Наряду с этими метаболическими параметрами в первую очередь играют решающую роль желание и способность пациента, а также наличие сопутствующей патологии.

Терапия сочетанием базального инсулина с пероральными сахароснижающими препаратами и лечение смесями инсулинов являются самыми простыми вариантами, для которых характерны постоянные дозы инсулина, незначительное количество инъекций и определенных гликемии. Поэтому они подходят для плохо обученных больных и тех, кто требует постороннего ухода, с высокими показателями HbA_{1c} и кто с самого начала отказывался от инсулинотерапии. Гибкость этой схемы в повседневной жизни незначительна, особенно это касается питания, а эффект носит кратковременный характер.

Прандиальная терапия, особенно базис-болюс-терапия, является затратной, требует хорошего комплаенса пациента в плане проведения самоконтроля и

инъекций, но она обеспечивает гибкость и гарантирует мотивированным пациентам при врачебном наблюдении долгосрочный эффект с достижением компенсации. В связи с наличием различных структурированных методов терапии, удобных средств введения, метаболической и митогенной безопасностью современных инсулинов календарный возраст уже не играет той роли, как ранее, при выборе приемлемой инсулинотерапии.

В заключение следует подчеркнуть, что стойкий успех инсулинотерапии обеспечивают доверительные и откровенные беседы с пациентом, оптимальная индивидуально подобранная терапия, а также длительный контакт с профессиональным и опытным эндокринологом и непрерывное обучение.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Sokolova L.K. *Insulin therapy for patients with diabetes mellitus. When? To whom? For what purpose?* www.iem.net.ua (in Ukrainian).
2. Von Bibra H. et al. *Effects of analogue insulin in multiple daily injection therapy of type 2 diabetes on postprandial glucose control and cardiac function compared to human insulin: a randomized controlled long-term study.* *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. 15 (1). 7.
3. Lovre D., Fonseca V. *Benefits of timely basal insulin control in patients with type 2 diabetes.* *J. Diabetes Complications.* 2015. 29 (2). 295-301.
4. Meah F., Juneja R. *Insulin tactics in type 2 diabetes.* *Med. Clin. North Am.* 2015. 99 (1). 157-186.
5. Holman R.R., Farmer A.J., Davies M.J. et al. *Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes.* *N. Engl. J. Med.* 2009. 361 (18). 1736-1747. doi: 10.1056/NEJMoa0905479.
6. McBrien K.A., Manns B.J., Chui B. et al. *Health care costs in people with diabetes and their association with glycemic control and kidney function.* *Diabetes Care.* 2013. 36 (5). 1172-1180. doi: 10.2337/dc12-0862.
7. Freemantle N., Danchin N., Calvi-Gries F., Vincent M., Home P.D. *Relationship of glycaemic control and hypoglycaemic episodes to 4-year cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes starting insulin.* *Diabetes Obes. Metab.* 2016. 18 (2). 152-158. doi: 10.1111/dom.12598.
8. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. *Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm — 2017 executive summary.* *Endocr. Pract.* 2017. 23 (2). 207-238. doi: 10.4158/EP161682.CS.
9. Gerstein H.C., Bosch J., Dagenais G.R. et al. *Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia.* *N. Engl. J. Med.* 2012. 367 (4). 319-328. doi: 10.1056/NEJMoa1203858.
10. Beck R.W., Riddlesworth T.D., Ruedy K. et al. *Continuous glucose monitoring versus usual Care in Patients with Type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial.* *Ann. Intern. Med.* 2017. 167 (6). 365-374. doi: 10.7326/M16-2855.
11. Riddle M.C., Bolli G.B., Ziemien M. et al. *New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglyce-*

mia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). Diabetes Care. 2014. 37 (10). 2755-2762. doi: 10.2337/dc14-0991.

12. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med. 2007. 357 (17). 1716-1730. doi: 10.1056/NEJMoa075392.*

13. Buse J.B., Wolffenbuttel B.H., Herman W.H. et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care. 2009. 32 (6). 1007-1013. doi: 10.2337/dc08-2117.*

14. Strange P. Treat-to-target insulin titration algorithms when initiating long or intermediate acting insulin in type 2 diabetes. *J. Diabetes Sci Technol. 2007. 1 (4). 540-548. doi: 10.1177/193229680700100412.*

15. Harper R., Donnelly R., Bi Y., Bashan E., Minhas R., Hodish I. Dynamics in insulin requirements and treatment safety. *J. Diabetes Complicat. 2016. 30 (7). 1333-1338. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.05.017.*

16. Hodish I. Can the current healthcare delivery model cope with advanced type 2 diabetes? *J. Diabetes Compl. 2015. 29 (3). 321-322. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2015.01.005.*

17. Hayward R.A., Reaven P.D., Witala W.L. et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med. 2015. 372 (23). 2197-2206. doi: 10.1056/NEJMoa1414266.*

18. Ganz M.L., Winfield N.S., Li Q., Lee Y.C., Gatt E., Huang J.C. Severe hypoglycemia rates and associated costs among type 2 diabetics starting basal insulin therapy in the United States. *Curr. Med. Res. Opin. 2014. 30 (10). 1991-2000. doi: 10.1185/03007995.2014.936930.*

19. Gamble J.M., Chibrikov E., Twells L.K. et al. Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol. 2017. 5 (1). 43-52. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30316-3.*

20. Mora P., Buskirk A., Lyden M., Parkin C.G., Borsa L., Petersen B. Use of a novel, remotely connected diabetes management system is associated with increased treatment satisfaction, reduced diabetes distress, and improved glycemic control in individuals with insulin-treated diabetes: first results from the personal diabetes management study. *Diabetes Technol. Ther. 2017. 19 (12). 715-22.*

Получено/Received 18.10.2019

Рецензировано/Revised 02.12.2019

Принято в печать/Accepted 15.01.2020 ■

Information about authors

Grygorii Gendeleka, MD, PhD, Professor, Department of internal medicine, Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0002-5879-9279>
Antonina Gendeleka, general practitioner — family doctor, Municipal non-profit enterprise "Center of primary health care 5" of Odessa City Council, Odessa, Ukraine

Генделека Г.Ф.¹, Генделека А.М.²

¹ Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

² Комунальне некомерційне підприємство «Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5» Одеської міської ради, м. Одеса, Україна

Інсулінотерапія цукрового діабету другого типу

Резюме. Базальна інсулінотерапія в поєднанні з пероральними цукрознижувальними препаратами чинить особливий вплив на глікемію натще. Вона є досить простим способом інтродукції інсулінотерапії у хворих на цукровий діабет 2-го типу, яким у подальшому показана прандіальна інсулінотерапія. Терапія за допомогою сумішей інсулінів знижує як рівень глюкози натще, так і прандіальну глікемію, що негативно впливає на розвиток судинних ускладнень. За умов цієї спрощеної терапії існують обмеження в повсякденному житті і негативний вплив

на динаміку маси тіла. Базис-болусна терапія орієнтована на патофізіологічні зміни і за умов професійного навчання і якісного самоконтролю дає добрі результати. Усім аналогам інсулінів притаманні переваги порівняно з людськими інсулінами відносно результатів лікування, безпеки та комплайенсу. Будь-які типи інсулінотерапії в клінічній практиці доцільно реалізувати за допомогою простих схем терапії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; інсулінотерапія; аналоги інсулінів; огляд

G.F. Gendeleka¹, A.N. Gendeleka²

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

² Municipal Non-Profit Enterprise "Primary Health Care Centre 5", Odessa, Ukraine

Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus

Abstract. Basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic drugs has a special effect on fasting blood glucose. It is a simple way of introducing insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus subjected to further prandial insulin therapy. Treatment with insulin mixtures reduces both fasting blood glucose and postprandial blood sugar, which has a negative effect on the development of vascular complications. With this simple therapy, there are limitations in everyday life and an adverse effect on the dynamics of body

weight. Basal-bolus therapy focuses on pathophysiological changes, and with professional training and high-quality self-control provides good results with sufficient flexibility in everyday life. All insulin analogues have advantages over human insulins in terms of treatment outcomes, safety and patient compliance. All types of insulin therapy in clinical practice can be carried out by simple schemes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; insulin therapy; insulin analogues; review

Радченко О.М., Королюк О.Я.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна

Глікований гемоглобін: механізми утворення та клінічне значення (огляд літератури і власні дослідження)

Резюме. Рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) свідчить про вміст в організмі кінцевих продуктів посиленого глікозильовання (advanced glycation end products, AGE), однак на практиці потреба у його визначенні недооцінюється. З метою обговорення діагностичного та прогностичного значення HbA1c проведено огляд літератури, проаналізовано результати обстеження 116 хворих на ішемічну хворобу серця з детальним аналізом метаболізму вуглеводів, включаючи проспективне спостереження за ними впродовж 40 місяців. Встановлено, що рівень HbA1c свідчить про вміст AGE, які стимулюють продукцію вільних радикалів та окисну модифікацію протеїнів і ліпідів, зменшують клітинний транспорт, активують запальні цитокіни та хемокіни, викликають імунні реакції та мутації, підвищують активність молекул адгезії та порушують функцію рецепторів. Обговорюється їх роль у патогенезі багатьох захворювань — артеріальної гіпертензії, діабетичних судинних ускладнень, нефропатії, атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, деменції, катаракти, передчасного старіння, втрати м'язової маси, поганого загоєння ран та злякисних пухлин тощо. За власними даними, HbA1c є маркером незадовільного метаболічного контролю впродовж останніх трьох місяців, судинних ускладнень при цукровому діабеті (ЦД), коронарної патології, дисліпідемії, інсулінорезистентності, системного запалення та високої ймовірності виникнення ЦД у найближчі три роки. Цей показник дозволяє диференціювати гостру стресову та хронічну гіперглікемію. Вміст HbA1c слід контролювати не тільки у хворих на ЦД, але й в осіб похилого і старечого віку, курців, пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин та хелікобактерною інфекцією.

Ключові слова: глікований гемоглобін; цукровий діабет; ішемічна хвороба серця; кардіоваскулярний ризик

Вступ

У 2019 році оприлюднено оновлені Європейські настанови щодо ведення діабету, предіабету та серцево-судинних захворювань (ССЗ), які не стільки окреслили підходи до діагностики цукрового діабету (ЦД), скільки акцентували увагу на визначенні кардіоваскулярного ризику та веденні пацієнтів із супутніми ССЗ. Відповідно до цих рекомендацій, (пре-)діабет діагностують як за глікемічними критеріями (глікемія натще, через дві години після стандартного навантаження глюкозою або випадкова), так і за вмістом у крові глікованого гемоглобіну (HbA1c),

рівень якого $\geq 6,5\%$ є критерієм ЦД [1]. Однак власна практика показує, що сімейні лікарі недостатньо обізнані з потребою визначення і контролю HbA1c [2–4], який не входить до переліку обов'язкових безкоштовних досліджень, хоча і згадується у наказі МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при ЦД 2-го типу». Це зумовлює потребу обговорення діагностичного та прогностичного значення рівня HbA1c у практиці лікаря загальної практики, що і стало метою цієї роботи.

Матеріали та методи

Пошук за ключовими словами «глікований гемоглобін», «HbA1c», «кінцеві продукти посиленого глікозилювання» (advanced glycation end products, AGE) в базі PubMed та у вітчизняній періодиці включив близько 38 000 посилань, з яких обрано публікації про утворення HbA1c та клінічні аспекти його визначення.

Власне дослідження полягало в обстеженні та спостереженні впродовж 40 місяців 116 пацієнтів (51 жінка, 65 чоловіків, медіана віку — 63 роки) з ішемічною хворобою серця (ІХС). Окрім обстежень за протоколом, визначено HbA1c методом іонообмінної хроматографії (набір HUMAN, Німеччина), проведено стандартний оральний глюкозотолерантний тест, визначено інсулін і С-пептид методом твердофазової ензимної імуносорбції (набори DRG Instrumentals GmbH, Німеччина). Чутливість печінки до інсуліну оцінювали за індексами НОМА та QUIKI, чутливість периферійних тканин — за індексами Gutt, Cederholm і Matsuda; сумарну секрецію інсуліну — за площею під кривою інсуліну (ППК I_{0-120}) та індексом de Fronzo, ранню — за ППК I_{0-30} , індексами Wareham і Filips, пізню — за ППК I_{30-120} та індексом Stumvoll [5].

Статистичну обробку проводили непараметричними методами (тест Фішера і критерій Манна — Уїтні; коефіцієнт Кендалла τ для кореляцій; кумулятивна частка виживання, F-тест Кокса за методом Каплана — Меєра), за рівень значимості приймали 0,05.

Клінічне дослідження проводилось із дотриманням передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України; дозволу комісії із біоетики (протокол № 1 засідання комісії з питань етики при Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького від 24 січня 2019 року).

Результати

Утворення HbA1c — це фізіологічний процес неферментативного приєднання молекул моносахаридів (глюкози, фруктози) до вільних аміногруп протеїнів, який відбувається постійно, повільно та необоротно, але значно пришвидшується за умов високого рівня глюкози. Внаслідок цього виникають гліковані протеїни зі зміненими властивостями, здатні реагувати з іншими білками, утворюючи незворотні зв'язки через карбонілові групи. Отже, утворюються великі нерозчинні агрегати змінених протеїнів, відомі як глікотоксини, або кінцеві продукти посиленого глікозилювання (AGE) [6]. Глікозилюється не лише гемоглобін, а й протеїни нейронів, ендотеліоцитів, колагену, еластину, ферментів, імунопротеїнів. З віком AGE накопичуються у багатьох тканинах. Їх надмірне утворення пов'язують із хворобою Альцгеймера, атеросклерозом та віковою дегенерацією макули, що переважають у старших вікових групах. Окрім старіння, глікозилюванню сприяють куріння, хронічний алкоголізм, ожи-

ріння, хоча внески цих чинників залишаються дискусійними [7–9]. Отже, в умовах хронічної гіперглікемії та дії несприятливих факторів, фізіологічний процес глікозилювання значно пришвидшується та призводить до утворення надміру AGE, які мають пряму ушкоджуючу дію.

Неферментативне глікозилювання колагену шкіри призводить до вкорочення, витончення та втрати його структурованості. Отже, рубці будуть тоншими, а час загоєння ран — довшим [10]. Глікозилювання колагену IV типу, основного компонента базальної мембрани клубочків нефронів, призводить до зміни її ультраструктури та пропускної здатності з розвитком нефропатії [11].

Дисфункція мембран можлива і в інших клітинах. Зокрема, посилення проникності глюкози всередину еритроцитів, сприяє не тільки утворенню HbA1c, а й виходу аденозинтрифосфатаз, що порушує механічні властивості еритроцитів, послаблює їх еластичність, знижує осмотичну резистентність, посилює адгезію та сприяє утворенню мікротромбів [12]. З-поміж усіх показників загального аналізу крові HbA1c прямо та істотно корелював тільки з шириною розподілу еритроцитів (RDW) — індексом гетерогенності розмірів циркулюючих еритроцитів [12], підвищення якого вказує на порушення еритропоезу та разом з показниками MCV і MCHC використовується для уточнення причини анемії. Цікаво, що дослідження останніх років вказують на кореляції RDW з маркерами запалення та окисного стресу, а також серцевою недостатністю, загальною і серцево-судинною смертністю у хворих на ЦД [13, 14].

Нещодавно з'ясовано, що ймовірним механізмом структурних змін мембрани Бруха та виникнення вікової дегенерації макули є глікозилювання фібронектину [15], багатофункціонального глікопротеїну, що міститься у позаклітинному матриксі та відіграє важливу роль в адгезії, міграції, рості й диференціації клітин і захисних реакціях — гемокоагуляції, загоюванні ран, елімінації стороннього білка тощо. Це один з компонентів первинної матриці епітелізації рани, куди з країв рани мігрують кератиноцити, що сприяє процесу грануляції [16]. В експериментальній тваринній моделі діабету встановлено, що фібронектин відіграє роль ліганда для рецепторів інтегрину, які експресуються на поверхні кератиноцитів. Глікозилювання маскує зв'язувальний сайт і порушує взаємодію з інтегрином [17], що розглядається як один з можливих механізмів поганого загоєння ран у хворих на ЦД.

Глікотоксини стимулюють утворення активних форм кисню, викликаючи окисний стрес, впливають на апоптоз та посилюють експресію генів, залучених у реалізацію хронічних запальних реакцій [2, 6]. Дослідження ролі AGE у патогенезі діабетичних виразок стопи підтвердило їх здатність активувати макрофаги через сигнальний шлях NF- κ B. Це викликає експресію макрофагами принаймні 13 прозапальних цитокінів і 10 хемокінів, активацію 11 антиапоптичних та супресію трьох проапоптичних генів, а також змен-

шує експресію двох рецепторів, необхідних для ефективного фагоцитозу — CD 36 та скавенджер-рецепторів 1-го типу класу В. Як джерело енергії активовані макрофаги використовують винятково глюкозу, внаслідок чого їх метаболічна активність суттєво збільшується. Отже, формується так званий персистуючий запальний фенотип макрофагів, що пояснює повільне завершення запалення і погане загоєння хронічних діабетичних виразок [18].

Внаслідок глікозилювання ліпопротеїнів активується катаболізм ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що значно зменшує їх концентрацію. Приєднання глюкози змінює структуру аполіпопротеїну В (апоВ) — маркера захвату рецепторами ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Атерогенність глікозилюваних апоВ суттєво вища, як і здатність до окиснення. Утворені глікоокси-ЛПНЩ розпізнаються вже не класичними рецепторами, а так званими рецепторами-сміттярами на макрофагах. Їх захват макрофагами посилюється, але внутрішньоклітинний розпад відбувається повільно. Це стимулює перетворення макрофагів у піністи клітини, що запускає або прискорює атерогенез, активує агрегацію тромбоцитів та вивільнення молекул адгезії до ендотелію [7, 19]. Глікоокси-ЛПНЩ мають також імуногенні властивості — їх комплекси з антитілами ще більше стимулюють утворення піністих клітин та посилюють агрегацію тромбоцитів [7]. Неприятливі впливи AGE підсумовані на рис. 1.

З огляду на зазначене AGE відіграють роль у патогенезі найрізноманітніших патологічних станів, зокрема артеріальної гіпертензії, судинних діабетичних ускладнень, нефропатії, атеросклерозу коронарних і/або периферійних артерій, хвороби Альцгеймера, деменції та зниженні когнітивних функцій, катаракти, передчасного старіння, втрати м'язової маси та злоякісних пухлин [2, 6, 7, 20].

Лабораторним критерієм процесу глікозилювання є HbA1c, хоча у науковій літературі зараз обговорюється клінічне значення іншого продукту глікозилювання — глікованого альбуміну. Визначення HbA1c може проводитись методами рідинної катіон-обмінної хроматографії під низьким тиском або електрофорезу. Нормою вважається 4–6 % від загального гемоглобіну, а критичним рівнем — 9,5 % [4, 6]. Проте, за нашими даними, високий нормальний вміст HbA1c 5,7–6,0 % слід також брати до уваги, оскільки саме він виявився точкою відсіку прогностичного аналізу несприятливих подій — виникнення ЦД та серцево-судинних ускладнень [2, 3, 21, 22]. Хибні результати вимірювання HbA1c можуть зустрічатись у вагітних, в осіб, які вживають алкоголь, опіати або великі дози аспірину (ацетильований гемоглобін), та отруєних свинцем, у пацієнтів із хронічною хворобою нирок та уремією, гемоглобінопатіями, залізодефіцитною анемією [2, 4].

Клінічне значення визначення HbA1c. Підвищення вмісту HbA1c є маркером поганого метаболічного контролю ЦД. Проте цим не обмежується його діагностико-прогностичне значення. Вищі показники HbA1c асоціюються з атерогенними дисліпідеміями, активацією симпатичної нервової системи, судинними ускладненнями ЦД, високим ризиком коронарної патології та атипового перебігу ІХС. Навіть високі нормальні значення HbA1c ($\geq 5,7$ – $6,0$ %) вказують на інсулінорезистентність та високу ймовірність виникнення ЦД упродовж найближчих трьох років, дають можливість віддиференціювати гостру стресову гіперглікемію від хронічної, що дозволяє оптимізувати призначення гіпоглікемічних засобів.

1. Перш за все HbA1c вважається найкращим критерієм якості метаболічного контролю у хворих на ЦД [4]. Проведені нами обстеження пацієнтів з його підвищенням показали істотно вищі показники глікемії, площі під кривою глюкози, нижчу відповідь інсулі-

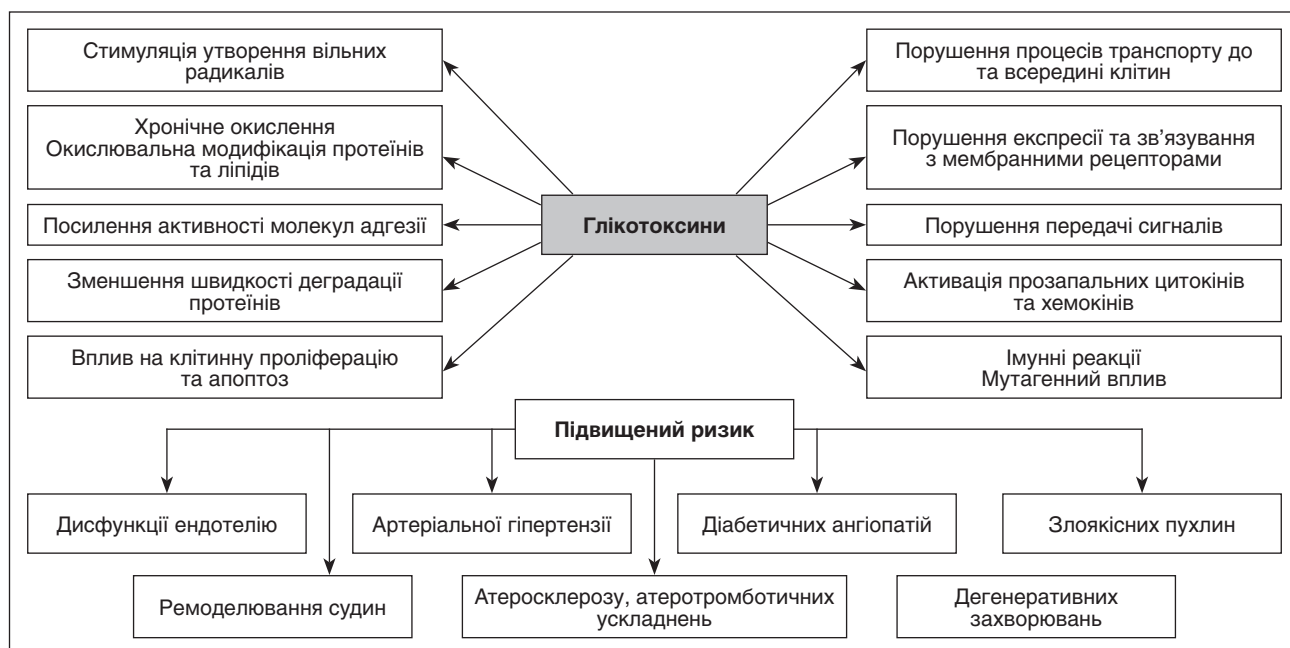


Рисунок 1. Неприятливі впливи накопичення продуктів глікозилювання

ну на глюкозу, нижчі рівні секреції інсуліну та меншу чутливість до нього печінки і периферійних тканин [3, 21, 22]. Однак слід зважати на те, що HbA1c не завжди віддзеркалює рівень глюкози крові, оскільки у третини осіб з еуглікемією вміст HbA1c був підвищеним, а у п'ятої частини осіб з гіперглікемією натще значення HbA1c відповідали нормі [4, 23]. Це підтвердили і власні дані, за якими значення HbA1c перевищували 5,7 % лише у 62,5 % хворих на ЦД та, що більш важливо, у 16,7 % осіб з нормальними показниками глюкозотолерантного тесту, які у даному контексті потребують особливої уваги сімейних лікарів.

2. Рівень HbA1c є маркером *активності синдрому запалення*, про що свідчить виявлений нами істотно вищий вміст високочутливого С-реактивного протеїну за умов підвищення HbA1c (27,4 [25,1; 33,8] проти 26,1 [15,1; 29,2] мг/л в осіб з HbA1c < 5,7 %; $p = 0,021$). На думку гонконгського дослідника Т.С.Т. Fong (2019), підвищення маси тіла активує продукцію С-реактивного протеїну, який потім самостійно посилює процеси глікозилювання та прискорює утворення HbA1c [24].

3. Зростання рівня HbA1c навіть до високих нормальних значень (5,7–6 %) є чутливим прогностичним маркером *високого ризику цукрового діабету впродовж найближчих трьох років*, що підтверджено власним проспективним дослідженням. Виявилось, що прогноз суттєво відрізнявся у групах із різним значенням HbA1c ($\chi^2 = 14,89$; $p = 0,0006$): ЦД виник у 18,8 % осіб з HbA1c < 5,7 %; 60,0 % осіб з HbA1c 5,7–6 % та у 61,1 % з HbA1c > 6 %, а кумулятивні частки виживання становили 72,7, 0 та 37,1 % відповідно (тест Кокса: $p_{1-2} = 0,056$, $p_{1-3} = 0,0003$, $p_{2-3} > 0,05$) (рис. 2).

4. Глікований гемоглобін є маркером *інсулінорезистентності*. За нашими даними, навіть високий нормальний вміст HbA1c ($\geq 5,5$ %) асоціюється зі зниженням індексів Gutt (46,7 [39,8; 55,9] проти 58,3 [50,2; 73,9]; $p < 0,0001$), Cederholm (31,5 [27,8; 38,7] проти 42,8 [34,0; 55,0]; $p < 0,0001$), Matsuda (2,64 [2,20; 3,96] проти 3,90 [2,85; 5,69]; $p = 0,004$), а отже, зі зниженням чутливості периферійних тканин до інсуліну. Саме інсулінорезистентність зумовлює розвиток метаболічного синдрому, який патогенетично об'єднує порушення вуглеводного й ліпідного обміну з артеріальною гіпертензією [3, 21, 22]. Цей аспект важливо брати до уваги в клініці, оскільки зниження чутливості тканин до інсуліну, яку можна діагностувати вже за верхніми нормальними значеннями HbA1c, завжди випереджає діабетичну гіперглікемію.

5. Глікований гемоглобін є маркером *судинних ускладнень цукрового діабету*, оскільки накопичення токсичних продуктів глікозилювання відбувається також субендотеліально і підвищує проникність ендотелію, адгезію клітин крові, хемотаксис моноцитів/макрофагів до артеріальної стінки, викликає проліферацію клітин гладких м'язів [4]. Описана пряма кореляція між рівнем HbA1c та судинним ендотеліальним фактором росту й ендотеліном-1 [25], хоча і не всіма дослідниками вона підтверджена [11]. За іншими да-

ними, глікозилювання порушує ендотеліальну релаксацію судин через зменшення дії оксиду азоту [26] та пригнічує судинорозширювальні властивості еритроцитів [27]. На нашу думку, саме це зумовлює зміну клініки ІХС за умов (пре-)діабету, що проявляється більш тривалими і/або атиповими нападами стенокардії [3, 21, 22]. Проте думка науковців щодо впливу надмірного глікозилювання на ураження судин не є однозначною. Описані менш виражені судинні ураження в осіб з високим рівнем HbA1c, ніж при незначному його підвищенні [28], а також відсутність зв'язку HbA1c із рівнем пульсового тиску при ЦД [29]. Однак ці дані лише підкреслюють потребу звертати увагу на високі нормальні показники HbA1c та визначати тактику ведення таких пацієнтів.

6. Глікований гемоглобін є маркером *атерогенних дисліпидемій*, оскільки корелює з рівнями тригліцеридів (ТГ), ЛПНЩ та атерогенністю сироватки [7, 19]. Власні дослідження показали, що у хворих на ІХС за умов HbA1c $\geq 5,7$ % вміст у крові холестерину (ХС) ЛПВЩ був значно нижчим (0,95 [0,88; 1,08] проти 1,22 [0,93; 1,50] ммоль/л; $p = 0,0003$), а значення коефіцієнта атерогенності та відношення ТГ/ХС ЛПВЩ — вищими (4,09 [3,36; 5,70] проти 3,67 [2,54; 5,14]; $p = 0,039$; 1,71 [1,43; 2,10] проти 1,22 [0,80; 1,92]; $p = 0,0007$ відповідно). За даними Л.М. Стрільчук, індекс ТГ/ХС ЛПВЩ пов'язаний з активацією системного запалення та синдромом ендогенної інтоксикації (прямі кореляції з лейкоцитами крові $\tau = 0,41$; $p = 0,012$ і загальним фібриногеном $\tau = 0,57$; $p = 0,006$; креатиніном $\tau = 0,42$; $p = 0,014$ і сечовиною $\tau = 0,40$; $p = 0,020$) та схильністю до гіперкоагуляції (обернений зв'язок з протромбіновим часом $\tau = -0,49$; $p = 0,027$) [30]. Імовірно, саме процеси глікозилювання патогенетично пов'язують вік, куріння, ЦД із запуском атерогенезу та прискоренням атеросклеротичного процесу, замикаючи порочне коло.

7. Разом із холестеролемією та гомоцистеїнемією HbA1c вважається незалежним прогностичним метаболічним маркером *ризиків коронарної патології*, що

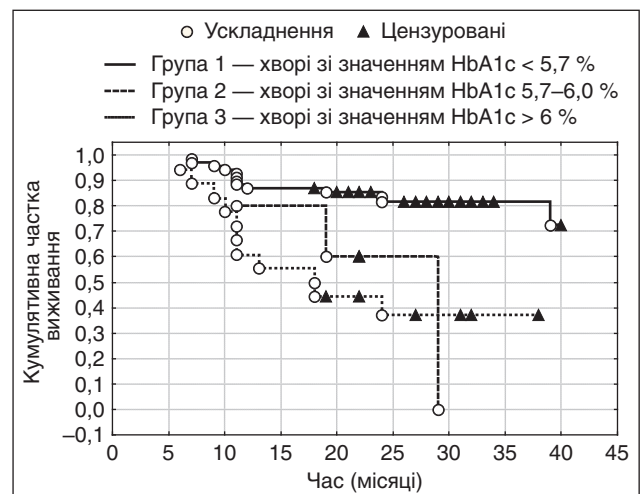


Рисунок 2. Криві виживання без ЦД (метод Каплана — Меєра) у хворих на ІХС залежно від вмісту глікованого гемоглобіну

дозволяє оцінити глобальний коронарний ризик не тільки у хворих на ЦД, але й у всіх інших категоріях пацієнтів [4, 21].

8. Зростання рівня HbA1c у хворих на коронарну патологію до високих нормальних меж (5,5–6,0 %) та понад норму вказує на високу ймовірність атипичного перебігу клінічних проявів ІХС, передусім больових нападів. За нашими даними, у таких пацієнтів удвічі частіше спостерігались атипичні прояви гострого коронарного синдрому (43,6 проти 22,1 %; $p = 0,019$), а тривалість ангінозних приступів була довшою (20 [15; 30] проти 15 [10; 20] хвилин, $p = 0,030$).

9. Рівень HbA1c корелює із симпатикотонією, свідченням чого є виявлені нами істотно вищі значення частоти серцевих скорочень (88 [75; 100] проти 77 [65; 91] уд/хв; $p = 0,031$) та індексу симпатичної активації 55,5 [51,2; 60,5] проти 51,5 [46,8; 58,7] %; $p = 0,041$) у хворих на ІХС за умов значень HbA1c уже в межах високої норми ($> 5,7$ %). Активація симпатичної нервової системи викликає тахікардію, артеріальну гіпертензію, підвищує кардіоваскулярний ризик і ризик смерті.

10. Рівень HbA1c дозволяє диференціювати гостру стресову гіперглікемію від хронічної при ЦД, а відтак оптимізувати призначення гіпоглікемічних засобів [31]. Це особливо важливо у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та іншими атеротромботичними ускладненнями (інсульти, тромбози тощо), в яких часто виникають гострі стресові гіперглікемії з нормальним умістом HbA1c [21].

Клінічне значення глікованого гемоглобіну продовжує вивчатись. Нові перспективи відкрились після встановлення факту підвищення вмісту HbA1c в осіб, інфікованих *Helicobacter pylori* [32], що визначає додаткові напрямки наукових та клінічних досліджень.

Висновки

1. Рівень HbA1c свідчить про вміст в організмі AGE, які стимулюють продукцію вільних радикалів та окисну модифікацію білків і ліпідів, зменшують клітинний транспорт, активують запальні цитокіни, викликають імунні реакції та мутації, підвищують активність молекул адгезії.

2. Глікований гемоглобін — маркер диференціації гострої стресової гіперглікемії від хронічної, поганого метаболічного контролю впродовж останніх трьох місяців, судинних діабетичних ускладнень, інсуліно-резистентності та ймовірності виникнення цукрового діабету у найближчі 3 роки, а також атерогенної дисліпидемії, системного запалення та атеросклеротичного ураження артерій.

3. Вміст HbA1c слід контролювати не тільки у хворих на ЦД, але й в осіб похилого і старечого віку, курців, пацієнтів з атеросклеротичним ураженням судин та хелікобактерною інфекцією.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
2. Radchenko O.M. Glycosylated haemoglobin — metabolic marker of impairment. *Problems of Endocrine Pathology*. 2008. 1. 104-107. (in Ukrainian)
3. Radchenko O.M., Korolyuk O.Ja. Glucose homeostasis impairment: changes of views during 40 years. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2015. 2. 95-8. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mezh_2015_2_19. (in Ukrainian)
4. Kojić D.S., Đerić M., Eremić K.N. Glycated hemoglobin A1c as a modern biochemical marker of glucose regulation. *Med. Pregl*. 2014. 67(9-10). 339-44.
5. Korolyuk O.Ja., Radchenko O.M., Gorbach L.O., Gorbach M.O. Pathogenetic mechanisms of glucose-insulin regulation in patients with ischemic heart disease with carbohydrate metabolism impairment. *Medical Hydrology and Rehabilitation*. 2010. 1. 76-85.
6. Review criteria for assessment of glycohemoglobin (glycated or glycosylated) hemoglobin in vitro diagnostic devices. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/review-criteria-assessment-glycohemoglobin-glycated-or-glycosylated-hemoglobin-vitro-diagnostic>.
7. Alzahrani S.H., Baig M., Aashi M.M., Al-Shaibi F.K., Alqarni D.A., Bakhamees W.H. Association between glycated hemoglobin (HbA1c) and the lipid profile in patients with type 2 diabetes mellitus at a tertiary care hospital: a retrospective study. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2019. 12. 1639-44. doi: 10.2147/DMSO.S222271.
8. Bala M., Meenakshi, Aggarwal S. Correlation of body mass index and waist/hip ratio with glycated hemoglobin in prediabetes. *EJIFCC*. 2019. 30(3). 317-24. PMID: PMC6803770. PMID: 31695588.
9. Urberg M., Shammass R., Rajdev K. The effects of cigarette smoking on glycosylated haemoglobin in nondiabetic individuals. *J. Family Practice*. 1989. 5. 1125-29. PMID: 2597247.
10. Van Putte L., De Schrijver S., Moortgat P. The effects of advanced glycation end products (AGEs) on dermal wound healing and scar formation: a systematic review. *Scars, Burns & Healing*. 2016. <https://doi.org/10.1177/2059513116676828>.
11. Bruno C.M., Meli S., Marcino M. et al. Plasma endotelin-1 levels and albumin excretion rate in normotensive, microalbuminuric type 2 diabetic patients. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2002. 16(2). 114-17. PMID: 12144123.
12. Bhutto A.R., Abbasi A., Abro A.H. Correlation of Hemoglobin A1c with red cell width distribution and other parameters of red blood cells in type II diabetes mellitus. *Cureus*. 2019. 11(8). e5533. doi: 10.7759/cureus.5533.
13. Al-Kindi S.G., Refaat M., Jayyousi A., Asaad N., Al Suwaidi J., Abi Khalil C. Red cell distribution width is associated with all-cause and cardiovascular mortality in patients with diabetes. *Biomed. Res. Int*. 2017. 2017. 5843702. doi: 10.1155/2017/5843702.
14. Xanthopoulos A., Giamouzis G., Melidonis A., Kitai T., Paraskevopoulou E., Paraskevopoulou P., Patsilinos S., Triposkiadis F., Skoularigis J. Red blood cell distribution width as a prognostic marker in patients with heart failure and diabetes mellitus. *Cardiovasc. Diabetol*. 2017. 16(1). 81. doi:10.1186/s12933-017-0563-1.

15. Thao M.T., Gaillard E.R. The glycation of fibronectin by glycolaldehyde and methylglyoxal as a model for aging in Bruch's membrane. *Amino Acids*. 2016. 48(7). 1631-9. doi: 10.1007/s00726-016-2222-3.
16. Berlanga-Acosta J., Schultz G.S., López-Mola E., Guillen-Nieto G., García-Siverio M., Herrera-Martínez L. Glucose toxic effects on granulation tissue productive cells: the diabetics' impaired healing. *Biomed. Res. Int.* 2013. 2013. 256043. doi:10.1155/2013/256043.
17. Jacobsen J.N., Steffensen B., Häkkinen L., Kroghfelt K.A., Larjava H.S. Skin wound healing in diabetic $\beta 6$ integrin-deficient mice. *APMIS (Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica)*. 2010. 118(10). 753-64 DOI: 10.1111/j.1600-0463.2010.02654.x
18. Morey M., O'Gaora P., Pandit A., Héllary C. Hyperglycemia acts in synergy with hypoxia to maintain the pro-inflammatory phenotype of macrophages. *PLoS One*. 2019. 14(8). e0220577. doi: 10.1371/journal.pone.0220577.
19. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc. Nation. Acad. Scien. USA*. 1993. 90. 6434-38 doi: 10.1073/pnas.90.14.6434.
20. Kanaya A.M., Barret-Connor E., Gildengorin G., Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults. A 4-year prospective study of the Rancho Bernardo Study Cogort. *Arch. Int. Med.* 2004. 174(12). 1327-33. PMID: 15226167.
21. Korolyuk O.Ja., Radchenko O.M., Gorbach L.O., Gorbach M.O. Peculiarities of diagnosis the first time appeared hyperglycemia in patients with ischemic heart disease. *Circulation and haemostasis*. 2011. 3-4. 23-8.
22. Radchenko O.M., Korolyuk O.Ja. Peculiarities of ischemic heart disease course and treatment in patients with glucose metabolism impairment and diabetes mellitus. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2015. 6(70). 11-5. (in Ukrainian)
23. Murray L., Jimenez-Navarrete A., Francisco M. Calidad del control glicémico según la hemoglobina glicosidada vs la glicemia en ayunas; analisis en una población urbana y otra rural de diabeticos costarricenses. *Acta med. costarric.* 2004. 46. 139-44.
24. Fong T.C.T. Indirect effects of body mass index growth on glucose dysregulation via inflammation: causal moderated mediation analysis. *Obes. Facts*. 2019. 12(3). 316-327. doi: 10.1159/000500422.
25. Itoh M., Kazikawa H., Itoh Y. et al. The relationship between glycemic control and plasma VEGF and ET-1 concentration in diabetic patients. 18th International Diabetes Federation Congress, France. 2003; Poster Display, № 2704.
26. Angulo J., Sanchez-Ferrer C.F., Peiro C. et al. Impairment of Endothelium-Dependent Relaxation by Increasing Percentages of Glycosylated Human Hemoglobin. Possible Mechanisms Involved. *Hypertension*. 1996. 28. 583-92.
27. James P.E., Lang D., Tufnell-Barret T. et al. Vasorelaxation by red blood cells and impairment in diabetes. reduced nitric oxide and oxygen delivery by glycated hemoglobin. *Circulation Research*. 2004. 94. 976-82. DOI: 10.1161/01.RES.0000122044.21787.01.
28. Stagnaro-Neri M., Stagnaro S. Semeiotica Biofisica: la manovra di Ferrero-Marigo nella diagnosi clinica della hiperinsulinemia-insulinoreistenza. *Acta Med. Medit.* 1997. 13. 125-36.
29. Ugalde-Canitrot A., Bajo-Martinez A., Bernal E. et al. Evaluation of endothelial function and extracellular matrix turnover in type 2 diabetic patients with elevated ambulatory blood pressure. 18th International Diabetes Federation Congress, France. 2003; Poster Display: № 2703.
30. Strilchuk L.M. Calculated parameters of lipidogram: modern scientific positions and correlations with laboratory and instrumental parameters. *Acta Medica Leopoliensia*. 2017. XXIII(3). 72-8. (in Ukrainian)
31. Luethi N., Cioccarelli L., Tanaka A., Kar P., Giersch E., Deane A.M., Mårtensson J., Bellomo R. Glycated Hemoglobin A1c Levels Are Not Affected by Critical Illness. *Crit. Care Med.* 2016. 44(9). 1692-4. doi: 10.1097/CCM.0000000000001656.
32. Chen J., Xing Y., Zhao L., Ma H. The Association between *Helicobacter pylori* infection and glycated hemoglobin in diabetes: a meta-analysis. *J. Diabetes Res*. 2019. 3705264. doi: 10.1155/2019/3705264.

Отримано/Received 28.10.2019

Рецензовано/Revised 26.11.2019

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2019 ■

Information about authors

Olena Radchenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olradchenko@gmail.com; contact phone: +380679396439; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0003-1108-963X>

Olga Korolyuk, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: olga_korolyuk@ukr.net; contact phone: +380679396439; ORCID id: <http://orcid.org/0000-0003-4236-2061>

Радченко Е.М., Королюк О.Я.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, г. Львів, Україна

**Гликированный гемоглобин:
механизмы образования и клиническое значение
(обзор литературы и собственные исследования)**

Резюме. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) свидетельствует о содержании в организме конечных продуктов усиленного гликозилирования (advanced glycation end products, AGE), однако на практике необходимость в его определении недооценивается. С целью обсуждения диагностического и прогностического значения HbA1c проведен обзор литературы, проанализованы результаты обследования 116 больных ишемической болезнью сердца с детальным анализом метаболизма углеводов, включая проспективное

наблюдение за ними на протяжении 40 месяцев. Установлено, что уровень HbA1c свидетельствует о содержании AGE, которые стимулируют продукцию свободных радикалов и окислительную модификацию белков и липидов, уменьшают клеточный транспорт, активируют воспалительные цитокины и хемокины, вызывают иммунные реакции и мутации, повышают активность молекул адгезии и нарушают функцию рецепторов. Обсуждается их роль в патогенезе многих заболеваний — артериальной гипертензии, диабетических

сосудистых осложнений, нефропатии, атеросклероза, болезни Альцгеймера, деменции, катаракты, преждевременного старения, потери мышечной массы, плохого заживления ран и злокачественных опухолей и др. По собственным данным, HbA1c является маркером неудовлетворительного метаболического контроля в течение последних трех месяцев, сосудистых осложнений сахарного диабета, коронарной патологии, дислипидемий, инсулинорезистентности, системного воспаления и высокой вероятности возникновения сахарного

диабета в ближайшие три года. Этот показатель позволяет дифференцировать острую стрессовую и хроническую гипергликемию. Содержание HbA1c следует контролировать не только у больных сахарным диабетом, но и у лиц пожилого и старческого возраста, курящих, пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов и хеликобактерной инфекцией.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин; сахарный диабет; ишемическая болезнь сердца; сердечно-сосудистый риск

O.M. Radchenko, O.Ya. Korolyuk

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Glycated hemoglobin: mechanisms of formation and clinical significance (literature review and own researches)

Abstract. Although the level of glycated hemoglobin (HbA1c) indicates the body content of the advanced glycation end products, its value is underestimated in clinical practice. In order to discuss the diagnostic and prognostic value of HbA1c, we conducted a comprehensive literature review and analyzed the results of own investigation that included clinical examination and laboratory testing of 116 patients with coronary artery disease, with a detailed analysis of carbohydrate metabolism and subsequent follow-up period of up to 40 months. It was found that HbA1c level tends to represent the content of advanced glycation end products, which stimulate free radical production and oxidative modification of multiple proteins and lipids, reduce cellular transport, activate pro-inflammatory cytokines and chemokines, cause immune responses and mutations, increase the activity of adhesion molecules, and cause malfunction of receptors. Nowadays, the role of advanced glycation end products is discussed in the pathophysiology of different diseases, such as arterial hy-

pertension, diabetic vascular complications, nephropathy, atherosclerosis, Alzheimer's disease, dementia, cataract, premature aging, loss of muscle mass, poor wound healing, malignant tumors, etc. According to our data, HbA1c not only indicates poor metabolic control within the preceding 3 months, but also is a sensitive marker of vascular diabetic complications, atherogenic dyslipidemia, insulin resistance, systemic inflammation, coronary events, and the risk of transformation to diabetes mellitus during the next 3 years. Besides, HbA1c is an effective tool for differentiation of stress hyperglycemia, which frequently occurs in patients with acute cardiovascular events, and chronic hyperglycemia caused by overt or latent glucose dysregulation. Blood HbA1c levels should be monitored not only in diabetic patients but also in elder people, smokers, patients with atherosclerotic arterial diseases, and *Helicobacter pylori* infection.

Keywords: glycated hemoglobin; diabetes mellitus; coronary artery disease; cardiovascular risk

Вітаємо професора, доктора медичних наук Михайла Лазаровича Кирилюка з 60-річчям!



14 грудня 2019 року відзначив свій ювілей відомий український учений-ендокринолог, доктор медичних наук, професор, лікар-ендокринолог вищої категорії Михайло Лазарович Кирилюк – завідувач відділу нейроендокринології і загальної ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України.

Ще під час навчання в Чернівецькому державному медичному інституті вагомий вплив на науковий світогляд Михайла Кирилюка мав видатний нейроен-

докринолог світового рівня, професор Я.Д. Кіршенблат. Тому після закінчення з відзнакою в 1983 році медичного інституту М.Л. Кирилюк продовжив навчання в очній аспірантурі в Київському медичному інституті під керівництвом видатного українського вченого — академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України, доктора медичних наук, професора О.Г. Резнікова. В 1987 році М.Л. Кирилюк успішно захистив кандидатську дисертацію, присвячену вивченню гіпоталамічної природи центральної реалізації дії ніфтолідів і так званого ендогенного гонадотропного ефекту антиандрогенів.

Викладацьку діяльність майбутній професор розпочав на кафедрі патологічної фізіології Чернівецького медичного інституту. Результати наукової роботи М.Л. Кирилюка опубліковані в таких авторитетних виданнях, як «Доповіді Академії наук УРСР», «Проблемы эндокринологии», «Физиологический журнал СССР», «Фізіологічний журнал АН УРСР».

З 1990 року М.Л. Кирилюк працює в Одесі, де він продовжив свою науково-педагогічну та клінічну роботу на посадах завідувача лабораторією реабілітації Всесоюзного науково-дослідного інституту гігієни водного транспорту МОЗ СРСР, головного наукового співробітника сектора профпатології Українського науково-дослідного інституту медицини транспорту МОЗ України, асистента кафедри патологічної фізіології, професора кафедри факультетської терапії (внутрішньої медицини № 1) Одеського національного медичного університету, завідувача відділом відновного лікування хворих ендокринологічного профілю в Українському науково-дослідному інституті медичної реабілітації та курортології МОЗ України. Завдяки його невичерпній енергії була створена перша в Південному регіоні України школа терапевтичної андрології (в Одеському міському андрологічному центрі «Андромед»), вдосконалено методи фізіотерапії і медичної реабілітації в ендокринології.

У 2001 році М.Л. Кирилюк в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України захистив докторську дисертацію, присвячену дослідженню патогенного впливу на організм моряків комплексу умов тривалого рейсу (науковий консультант — проф. А.І. Гоженко).

З 2010 по 2012 р. професор М.Л. Кирилюк працював на посаді професора кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, а з 2012 року переходить на постійну роботу завідувача відділу клініч-

ної ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Крім того, читає лекції на кафедрі психології Інституту післядипломної освіти Національного університету імені Т. Шевченка за курсом медичної сексології та психології. Протягом останніх семи років проф. М.Л. Кирилюк був експертом з клінічної медицини Департаменту атестації кадрів Міністерства освіти та науки України.

Серед заслуг професора М.Л. Кирилюка є створення першого в Україні наукового відділу нейроендокринології на базі Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, активний розвиток наукової роботи в даному напрямку, а спільно з іншими науковими і практичними установами України — вивчення патогенезу діабетичної ретинопатії і діабетичного макулярного набряку, що отримало міжнародне визнання.

Професор М.Л. Кирилюк — дійсний член Міжнародної федерації нейроендокринології (INF), член Української асоціації андрології та сексуальної медицини (УААСМ) і редакційної колегії багатьох журналів ендокринологічного профілю, є автором 330 наукових робіт, 8 наукових і практичних посібників, монографій, 12 патентів на винаходи, 70 раціоналізаторських пропозицій. Видані ним практичний посібник «Атлас ультразвукової діагностики захворювань органів чоловічої половини с патоморфологічними даними» (2007 р.) і монографія «Редкие случаи эндокринной патологии» не мають аналогів на теренах колишнього СРСР.

Михайло Лазарович — прекрасний педагог, його лекції користуються популярністю і заслуженим успіхом серед наукових співробітників і практикуючих лікарів різних спеціальностей.

***Від редакційної колегії «Міжнародного ендокринологічного журналу»,
колективу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України,
шановний Михайле Лазаровичу, прийміть щирі й теплі поздоровлення з ювілеєм!
Ювілей – це не просто свято, це здобутки всіх років життя.***

***Ми знаємо Вас як яскраву, неординарну особистість, висококваліфікованого,
вмілого керівника, науковця, який по праву може пишатися духовним
та інтелектуальним потенціалом, успіхами та досягненнями.***

***Найвищий професіоналізм, талант, безмежна відданість справі, працьовитість
і наполегливість у досягненні поставлених цілей дали змогу Вам досягти значних успіхів
у Вашій діяльності, здобути шану та повагу серед колег.***

***Бажаємо Вам міцного здоров'я, щастя, благополуччя, оптимізму
та нових творчих успіхів. Зичимо Вам невпинного руху вперед, а професійна діяльність
нехай буде сповнена задоволенням і творчими перемогами. Бажаємо також,
щоб наші дружні вітання додали життєвої наснаги у скарбничку Вашої душі. ■***

Професор Володимир Іванович Боцюрко (до 80-річчя з дня народження)

25 січня 2020 року виповнилося 80 років із дня народження доктора медичних наук, професора кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету Володимира Івановича Боцюрка.

Володимир Боцюрко народився в селі Мар'ямпіль Галицького району Івано-Франківської області. Після закінчення місцевої середньої школи в 1957 році вступив до Івано-Франківського (тоді Станіславського) медичного училища, у 1959 році, після його закінчення, був призваний на військову службу, а 1962 року, після демобілізації, вступив на медичний факультет Івано-Франківського медичного інституту, який закінчив із відзнакою в 1968 році. Практичну діяльність В.І. Боцюрко розпочав у медсанчастині Бурштинської ТЕС, де був призначений завідувачем клініко-діагностичною лабораторією. Упродовж подальших чотирьох років навчався в заочній аспірантурі на кафедрі біохімії Івано-Франківського медичного інституту, якою завідував заслужений діяч науки України, професор Г.О. Бабенко. З 1972 року Володимир Боцюрко працював на посаді асистента кафедр пропедевтики внутрішніх хвороб, факультетської, госпітальної терапії цього інституту. Кандидатську дисертацію, присвячену обміну мікроелементів при ревматизмі, захистив у 1978 р. У 1985 році доцент В.І. Боцюрко за конкурсом був призначений завідувачем курсу ендокринології. Докторську дисертацію захистив у 1996 році на актуальну тему, пов'язану з техногенною катастрофою на Чорнобильській



АЕС: «Віддалені соматогенетичні ефекти інкорпорованого радіоактивного йоду в осіб із захворюваннями щитоподібної залози в умовах ендемічної місцевості». У цей же час на базі курсу ендокринології була відкрита кафедра, яку очолив доктор медичних наук В.І. Боцюрко. У 1997 році йому було присвоєно вчене звання професора, а у 2009 році він був обраний академіком Академії наук вищої школи України (відділення біології, хімії та медицини).

В.І. Боцюрко — автор понад 130 наукових праць і багатьох винаходів. Написаний 1999 року підручник з ендокринології рішенням президії Академії медичних наук України визнаний кращим серед підручників для медичних вузів, за що автору була присуджена в 1999 році премія АМН.

За безпосередньою участю В.І. Боцюрка в 1994 році вперше в історії незалежної України в Івано-Франківську був проведений з'їзд ендокринологів України. Основні напрямки наукової діяльності професора В.І. Боцюрка — цукровий діабет, захворювання щитоподібної і прищитоподібних залоз. В.І. Боцюрко розробив перший вітчизняний препарат поєднаної дії Біфтоп, призначений для лікування кишкового дисбактеріозу й діабетичного стеатогепатозу, який захищено чотирма патентами. Брав участь у численних зарубіжних конференціях і конгресах. У 2001 році рішенням Міжнародного біографічного центру при Кембриджському університеті визнаний людиною року з врученням відповідної медалі.

В.І. Боцюрко проводить велику громадську роботу. Тривалий час був відповідальним секретарем науково-практичних журналів «Галицький лікарський вісник» та «Архів клінічної медицини», член редакційної ради журналу «Ендокринологія», член правління Асоціації ендокринологів України.

Професор активно займається краєзнавчою роботою як член Національної спілки краєзнавців України. Найбільше уваги приділяє відродженню давнього духовного центру Галичини — містечка Пречистої Діви Марії — Маріямполя. У 2006 році заснував громадську організацію, яка опікується цією проблемою. За його безпосередньою участю в Маріямполі постали пам'ятні знаки на честь жителів Маріямполя, які зробили великий внесок у розвиток містечка. Як член правління Івано-Франківського міського відділення ВО «Просвіта», активно працює по цій лінії не тільки в Івано-Франківську, але й у Маріямполі. У його планах провести там повну реконструкцію будинку «Просвіти» і створити разом із церквою духовний центр нової української родини, оскільки він вважає, що родина — найнадійніший стрижень держави. За активну просвітницьку роботу нагороджений медаллю ВО «Просвіта» — «Будівничий України».

Незважаючи на поважний вік, Володимир Іванович Боцюрко сповнений сил та енергії і готовий і надалі працювати на благо України.

***Колектив кафедри ендокринології
Івано-Франківського національного медичного університету
та редакційна колегія «Міжнародного ендокринологічного журналу»
бажають ювілярові міцного здоров'я,
наснаги та нових творчих успіхів. ■***

UDC 616-008.615

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199132

 H.Y. Kostek¹, N. Köroğlu², F.Ö. Çömlek¹, E. Dilek¹, F. Tutunculer¹
¹ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

² Department of Pediatrics, Trakya University Faculty of Medicine, Edirne, Turkey

Insulin-induced oedema: a rare complication in a patient with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (a case report)

Abstract. *Insulin-induced oedema is a rare complication of insulin therapy and occurs shortly after the initiation of intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (DM) or in patients with poorly controlled type 2 DM following the initiation of insulin therapy and also in underweight patients on large doses of insulin. It is characterized by the development of lower extremity oedema or less common generalized oedema after administration of insulin and resolves spontaneously within a few weeks. We report a case of a 9-year-old boy with newly diagnosed type 1 DM, who developed insulin oedema of lower extremities and scrotum within a few days after the initiation of insulin treatment.*

Keywords: oedema; type 1 diabetes mellitus; insulin

Introduction

Peripheral or generalized oedema is an unusual complication of insulin therapy in the absence of heart, liver or renal diseases [1]. It has been reported in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus (DM), in poorly controlled type 2 DM following the initiation of insulin therapy and in underweight patients on large doses of insulin [2]. It can present with a spectrum of severity ranging from mild peripheral oedema to cardiac failure and massive serous effusions [3]. Its nature is commonly transient and benign and frequently is a self-limited condition that resolves spontaneously without any treatment or with diuretic therapy [3–7].

Although multiple potential mechanisms underlying insulin oedema have been proposed [5, 8], the pathogenetic mechanisms of insulin-induced oedema remain to be clarified [4]. The first pediatric report was described

in 1979 and since then around 16 cases have been described [9, 10].

We report a 9-year-old boy with newly diagnosed type 1 DM, who presented with oedema of the lower extremities and scrotum within a few days after the initiation of insulin therapy.

Case presentation

A 9-year-old boy was admitted to our hospital with a 2-month history of polyuria and polydipsia and with a recent weight loss of 6 kg. He was diagnosed with type 1 DM. He had no family history of type 1 DM or autoimmune diseases. On admission, his height was 130 cm (–0.88 SD) and his weight was 27 kg (–0.75 SD), body mass index was 15.9 kg/m². He was on pubertal Tanner stage 2. Physical examination was normal except for clinical signs of mild dehydration. Laboratory investigation revealed a blood

glucose level of 476 mg/dl, ketonuria without acidosis, venous blood pH of 7.33 and elevated glycosylated haemoglobin concentration of 19.6 % (normal value 3.6–5.8). He was initially treated with subcutaneous regular insulin for determination of daily insulin requirement and was managed on basal-bolus regimen, consisting of once-daily insulin glargine and 3 times daily pre-meal insulin lispro (total 31 units daily, 1.6 units/kg/day). On the 4th day of the therapy, the insulin dosage had to be increased to 2.2 units/kg/day to achieve blood glucose level within the target range. Mild bilateral pitting ankle oedema was first noted on day 6 of the therapy and progressed over the tibiae and scrotum next day (Fig. 1). At this time, patient's weight increased from 27 (on admission) to 32 kg. His blood pressure and vital signs were normal. The rest of his physical examination parameters were unremarkable. Laboratory investigations revealed renal and kidney function tests to be normal as well as serum albumin level. Urine analysis was normal. Chest X-ray and abdominal ultrasonography were normal. Doppler ultrasonography of the lower leg veins and arteries showed no evidence of thrombosis. Based on the clinical and laboratory findings, the patient was diagnosed with insulin oedema.

He was treated conservatively with salt and fluid restriction. Five days later, oedema started improving when his insulin requirement decreased to 1.1 units/kg/day with excellent glycemic control. Oedema completely disappeared within 10 days and no relapse occurred so far.

In addition, because he had Tanner stage 2 testicular development on physical examination, we performed a GnRH stimulation test due to suspicion of central precocious puberty (CPP). GnRH stimulation test revealed a pubertal luteinizing hormone peak of 5.08 mIU/L, confirmed the activation of the gonadotropic axis. Bone age was 10 year and 6 months according to the Greulich and Pyle method. A contrast enhanced brain magnetic reso-

nance imaging was normal. A diagnosis of idiopathic CPP was performed and the patient started treatment with GnRH agonists.

Discussion

Insulin-induced oedema is a rare and probably under-reported complication appearing after initiating or intensifying insulin therapy [11]. Its nature is generally transient and benign and it is usually a self-limiting condition that resolves spontaneously without any treatment or with diuretic therapy; however, it can present in a variety of ways, from mild peripheral oedema to cardiac failure and massive serous effusions [3, 5–7].

The diagnosis of insulin oedema is based on the exclusion of all other known causes of oedema. Therefore, it should be considered after excluding cardiac, renal and hepatic causes of oedema in a diabetic child [12]. Our patient was diagnosed with insulin oedema after other identifiable causes of oedema, such as cardiac dysfunction, liver failure, nephrotic syndrome and thrombosis were all excluded by ultrasonography and the results of blood and urine examinations.

The majority of the pediatric patients reported so far were recently diagnosed with type 1 DM [1, 6, 10, 12, 13]. The other several predisposition factors including the use of large dose insulin, underweight, hypoalbuminemia, recurrent hypoglycemia under poor diabetic control, current treatment for ketoacidosis and 3243 mitochondrial tRNA^{Leu (UUR)} mutation have been proposed in the literature [14].

Our patient had many risk factors for the development of insulin oedema. He had remarkably weight loss during the previous 2 months. He had been currently treated for diabetic ketosis and was taking large doses of insulin (> 1 units/kg/day). Despite all of these described predisposition factors mentioned in the lit-



Figure 1: A — oedema of the both ankles up to the levels of the tibiae noted 6 days after initiation of insulin therapy, B — scrotal swelling due to insulin oedema after initiation of insulin therapy

erature the questions as to why insulin oedema is rare and whether any individual susceptibility or particular physiological conditions provoking oedema exist remain unanswered [14].

Multiple pathogenic mechanisms for insulin oedema are described. Insulin treatment has mainly two effects including antinatriuresis and increased capillary permeability. Insulin has a direct antinatriuretic effect by enhancing renal tubular sodium reabsorption by stimulating the Na⁺/K⁺ exchanger 3 in the proximal tubule, and it causes vasodilation and increases vascular permeability [4]. It has also an indirect antinatriuresis effect via suppressing secretion of glucagon which causes natriuresis [15]. Transient inappropriate hyperaldosteronism has been suggested as the other contributing factor to develop fluid retention [4]. Rarely, mutation of the 3243 mitochondrial tRNA has been reported in peripheral oedema and hepatic dysfunction, suggesting a further role of mitochondrial function in vasomotor function in the periphery but the majority of the patients with this mutation had type 2 DM [16].

Treatment approaches for insulin oedema are various depending on oedema severity. As insulin oedema is generally a transient condition, it may resolve with fluid and salt restriction and reduction in insulin dose.

Diuretic therapy may be indicated in more severe decompensated cases. An aldosterone antagonist such as spironolactone may be chosen in cases of severe insulin oedema associated with inappropriate hyperaldosteronism [4]. Specific enzyme therapy like coenzyme Q is used in selected patients with mitochondrial mutation [16]. Our patient was treated conservatively with fluid and salt restriction. Oedema started improving within 5 days and completely disappeared over 15 days. In most of the reported cases in literature, oedema resolved within 7–10 days with only fluid and salt restriction, without necessity of diuretics [1, 6, 10], similar to our case.

In conclusion, insulin-induced oedema should be considered during introduction of insulin therapy in children and adolescents with newly diagnosed type 1 DM especially on high-dose daily insulin therapy.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

References

1. Mamoulakis D., Bitsori M., Galanakis E., Raissaki M., Kalmanti M. Insulin induced edema in children and adolescents. *J. Paediatr. Child Health.* 2006. 42. 655–657.
2. Juliusson P.B., Bjercknes R., Sovik O., Kvistad P.H. Generalized edema following insulin treatment of newly diagnosed diabetes mellitus. *Tidsskr. Nor. Laegeforen.* 2001. 212. 919–20.
3. Lee P., Kinsella J., Borkman M., Carter J. Bilateral pleural effusions, ascites, and facial and peripheral oedema in a 19-year-old woman 2 weeks following commencement of insulin lispro and detemir — an unusual presentation of insulin oedema. *Diabet. Med.* 2007. 24. 1282–85.
4. Kalambokis G., Tsatsoulis A., Economou G., Tsianos E.V. A case of insulin edema with inappropriate hyperaldosteronism. *J. Endocrinol. Invest.* 2004. 27. 957–960.
5. Evans D.J., Pritchard-Jones K., Trotman-Dikenson B. Insulin edema. *Postgrad. Med. J.* 1986. 62. 665–8.
6. Baş V.N., Cetinkaya S., Agladioglu S.Y., Kendirci H.V.P., Bilgili H., Yıldırım N., Aycan Z. Insulin oedema in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2010. 2. 46–48.
7. Adamo L., Thoeke M. Generalized insulin edema after intensification of treatment with insulin analogues. *BMJ Case Report.* 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007037.
8. Kalambokis G.N., Tsatsoulis A.A., Tsianos E.V. The edematogenic properties of insulin. *Am. J. Kidney Dis.* 2004. 44. 579–90.
9. Lawrence J.R., Dunnigan M.G. Diabetic (insulin) oedema. *Br. Med. J.* 1979. 2. 445.
10. Bulus A.D., Andiran N., Köksal A.O. Insulin edema in type 1 diabetes mellitus: Report of a case and brief review of the literature. *Iran J. Pediatr.* 2016. 26. e5077.
11. Hopkins D.F., Cotton S.J., Williams G. Effective treatment of insulin-induced edema using ephedrine. *Diabetes Care.* 1993. 16. 1026–1028.
12. Goturu A., Jain N., Lewis I. Bilateral cataracts and insulin oedema in a child with type 1 diabetes. *BMJ Case Reports.* 2013. doi: 10.1136/bcr-2012-008235.
13. Aravamudhan A., Gardner C., Smith C., Senniappan S. Insulin oedema in a child with newly diagnosed diabetes mellitus. *Eur. J. Pediatr.* 2014. 173. 685–687.
14. Zenda T., Murase Y., Yoshida I., Muramoto H., Okada T., Yagi K. Does the use of insulin in a patient with liver dysfunction increase water retention in the body, i.e. cause insulin oedema? *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003. 15. 545–549.
15. Spark R.F., Arky R.A., Boulter P.R., Saudek C.D., O'Brian J.T. Renin, aldosterone and glucagon in the natriuresis of fasting. *N. Eng. J. Med.* 1975. 292. 1335–1340.
16. Suzuki Y., Kadowaki H., Taniyama M., Kadowaki T., Katagiri H. et al. Insulin edema in diabetes mellitus associated with the 3243 mitochondrial tRNA Leu (UUR) mutation: a case report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995. 29. 137–142.

Received 06.01.2020

Revised 19.01.2020

Accepted 24.01.2020 ■

Information about authors

Humeyra Yasar Kostek, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, 22030-Edirne, Turkey

N. Koroğlu, Department of Pediatrics, Trakya University Faculty of Medicine, 22030-Edirne, Turkey

F. Çömlek, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, 22030-Edirne, Turkey

E. Dilek, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, 22030-Edirne, Turkey

F. Tutunculer, Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, 22030-Edirne, Turkey

Kostek H.Y.¹, Köroğlu N.², Çömlek F.Ö.¹, Dilek E.¹, Tutunculer F.¹

¹ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, м. Едірне, Туреччина

² Department of Pediatrics, Trakya University Faculty of Medicine, м. Едірне, Туреччина

**Інсулініндукований набряк:
рідкісне ускладнення в пацієнта з уперше діагностованим
цукровим діабетом 1-го типу
(клінічний випадок)**

Резюме. Спричинений введенням інсуліну набряк належить до рідкісних ускладнень інсулінотерапії. Він виникає невдовзі після початку інтенсивної терапії інсуліном у пацієнтів з уперше діагностованим цукровим діабетом (ЦД) 1-го типу або в пацієнтів із погано контрольованим ЦД 2-го типу після початку терапії інсуліном, а також у пацієнтів із низькою масою тіла при введенні великих доз інсуліну. Процес характеризується

розвитком набряку нижніх кінцівок або менш поширеним набряком після введення інсуліну з подальшим спонтанним розсмоктуванням протягом декількох тижнів. Автори повідомляють про випадок розвитку набряку нижніх кінцівок та мошонки в 9-річного хлопчика з уперше діагностованим ЦД 1-го типу через декілька днів після початку лікування інсуліном.

Ключові слова: набряк; цукровий діабет 1-го типу; інсулін

Kostek H.Y.¹, Köroğlu N.², Çömlek F.Ö.¹, Dilek E.¹, Tutunculer F.¹

¹ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Endocrinology, Trakya University Faculty of Medicine, г. Эдирне, Турция

² Department of Pediatrics, Trakya University Faculty of Medicine, г. Эдирне, Турция

**Инсулининдуцированный отек:
редкое осложнение у пациента с впервые диагностированным
сахарным диабетом 1-го типа
(клинический случай)**

Резюме. Вызванный введением инсулина отек относится к редким осложнениям инсулинотерапии. Он возникает вскоре после начала интенсивной терапии инсулином у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом (СД) 1-го типа или у пациентов с плохо контролируемым СД 2-го типа после начала терапии инсулином, а также у пациентов с низкой массой тела при введении больших доз инсулина. Процесс характеризуется развитием отека

нижних конечностей или менее распространенным отеком после введения инсулина с последующим самопроизвольным рассасыванием в течение нескольких недель. Авторы сообщают о случае развития отека нижних конечностей и мошонки у 9-летнего мальчика с впервые диагностированным СД 1-го типа через несколько дней после начала лечения инсулином.

Ключевые слова: отек; сахарный диабет 1-го типа; инсулин

УДК 612.621

DOI: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199133

Вдовиченко М.М.¹, Вернигородський В.С.², Власенко М.В.²,
Паламарчук А.В.², Прудіус П.Г.¹¹ КНП «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр
Вінницької обласної ради», м. Вінниця, Україна² Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Досвід роботи відділу репродуктивної ендокринології Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру

Протягом кількох останніх десятиліть у всьому світі, зокрема і в Україні, спостерігається неухильне зростання патології генеративної і гормональної функцій репродуктивних органів. Висока частота розладів менструальної функції, що у структурі гінекологічної патології становлять 60–70 %, збільшення кількості гормонозалежних пухлин геніталій і молочних залоз, усе частіше поєднання гінекологічної патології з ендокринними захворюваннями викликають інтерес до проблем ендокринної гінекології як у гінекологів, так і у лікарів інших спеціальностей [1].

Сучасна ендокринна гінекологія стала фундаментальним міждисциплінарним розділом гінекології, який знаходиться на стику відразу декількох медичних дисциплін, зокрема ендокринології, андрології, акушерства-гінекології, дерматології. Тому на сьогодні лікар гінеколог-ендокринолог став затребуваним фахівцем. Його роль як лікаря, що спеціалізується на ендокринній патології жіночої репродуктивної системи, досить велика в лікуванні багатьох гінекологічних захворювань, оскільки подвійна спеціалізація дає нові можливості й інший погляд на гінекологічні проблеми [2, 3].

Стрімке зростання ендокринно-гінекологічної патології стало причиною створення мережі служб репродуктивної та ендокринної гінекології в Україні, зокрема відділення ендокринної гінекології та андрології в м. Вінниця. Наказом по Управлінню охорони здоров'я Вінницької обласної державної адміністрації від 09.11.1994 р. за № 209 було затверджено положення про організацію у складі Вінницького обласного ендокринологічного диспансеру відділення ендокринної гінекології та андрології, а з 09.07.2014 р. — відділу репродуктивної ендокринології.

Головним завданням відділу стало надання кваліфікованої лікувально-діагностичної допомоги хворим із порушеннями гормональної регуляції репродуктивної системи різних вікових груп, хворим з ендокринними порушеннями репродуктивної системи, а також вагітним з різною ендокринною патологією.

За останні 3 роки (2017–2019) лікарями відділу було прийнято 24 363 жінки, з них 12 103 — первинні пацієнтки, серед яких 5643 — сільські жителі, 1392 — діти. Структура прийнятих хворих така: із дисфункцією яєчників — 13,1 %, склерополікістозом яєчників (СПКЯ) — 4,5 %, аменореєю I та II ст. — 2,2 %, безпліддям та невиношуванням ендокринного генезу — 12,5 %, ендометріозом — 5,9 %, дисменореєю I та II ст., передменструальним синдромом — 10,7 %, клімактеричним і посткастраційним синдромами — 16,2 %, синдромом гіперандрогенії — 12,7 %, синдромом гіперпролактинемії — 6,5 %, порушенням статевого розвитку — 0,7 %, синдромом Тернера — 0,7 %, гіпоталамічним синдромом — 5,9 %, вагітністю та цукровим діабетом (ЦД) — 3,2 %, вагітністю та іншою ендокринною патологією (ожирінням, патологією щитоподібної залози, надниркових залоз), що ускладнює її перебіг, — 3,0 %.

Однією з важливих проблем гінекології є безпліддя ендокринного генезу, яке в структурі жіночого безпліддя становить 45–50 % і є найскладнішим щодо діагностики та лікування. Основною його ознакою є хронічна

ановуляція та недостатність лютеїнової фази на фоні тих або інших гормональних відхилень, які можуть бути обумовлені багатьма причинами — як ураженням на різних рівнях репродуктивної системи, так і порушенням функції інших ендокринних залоз.

Завдяки постійному впровадженню у відділі сучасних методик діагностики та лікування кількість вагітних щорічно збільшується. За останній період кількість жінок, які завагітніли на тлі лікування, збільшилась на 14 % (275 жінок у 2017–2019 рр. проти 216 жінок з ендокринним безпліддям за попередній період). Тож ефективність лікування становила 28,5 %, що відповідає республіканським показникам.

Гіперандрогенія — ще одна з найчастіших причин порушень репродуктивної і менструальної функцій (олігоменорея, ановуляція, безпліддя) у жінок репродуктивного віку. Крім порушень менструального циклу, гіперандрогенія призводить до різноманітних косметичних дефектів (акне, гірсутизм, себорея, алопеція, хлоазма).

На жаль, у наш час проблема лікування акне далека від вирішення. При тяжкому перебігу це захворювання може призвести згодом до виражених косметичних дефектів. Але навіть при легкому та середньому ступені тяжкості акне у пацієнтів може спостерігатися психологічний дискомфорт. А оскільки захворювання починається в пубертатному періоді, воно нерідко сприяє розвитку відчуття власної неповноцінності, уразливості з подальшим порушенням міжособистісних відносин, соціально-психологічної дезадаптації. Тому гіперандрогенія становить важливу проблему сучасної ендокринної гінекології та потребує пильної уваги не тільки гінекологів-ендокринологів, але й дерматологів і косметологів. Лікарями відділу проводиться консультативна робота серед цих жінок, призначається індивідуальна системна терапія, зокрема замісна гормональна терапія.

Крім того, у сферу діяльності гінеколога-ендокринолога входять захворювання, пов'язані з молочними залозами, оскільки жіночі статеві органи і молочні залози перебувають в єдиному нейроендокринному зв'язку. Серед патологій молочних залоз мастопатія займає провідну позицію. Доброякісні захворювання виявляють у 25 % жінок віком до 30 років і у 60 % пацієнток старше 40 років. На сучасному етапі слід розглядати мастопатію як фонове захворювання для розвитку раку. Тільки рання діагностика на стадії дифузного гіперпластичного процесу і проведення патогенетичного лікування, а також спостереження за цими пацієнтками реалізують профілактику раку молочної залози. Тому всі захворювання молочних залоз знаходяться не тільки в компетенції лікаря-мамолога, але і гінеколога-ендокринолога. За цей період було виявлено 3025 жінок із різними формами мастопатії, 238 — з фіброаденомами молочних залоз, 6 — з раком молочної залози.

Гормональні зміни в організмі можуть спричинити багато гінекологічних проблем. Дефіцит гормонів робить свій внесок у розвиток абдомінального типу ожиріння і метаболічного синдрому, порушень з боку сер-

цево-судинної системи, справляє негативний вплив на уродинаміку, синтез колагену та ін.

Понад 70 % стаціонарних хворих — це жінки в пре- та постменопаузальному віці, серед яких 80 % — хворі на ЦД зі скаргами на порушення з боку уrogenітального тракту: сухість, свербіж і печіння у піхві, нетримання сечі, що обумовлено зниженням рівня естрогенів після настання менопаузи, яке призводить до прогресуючих атрофічних процесів слизової уретри, піхви, сечового міхура.

Не підлягає сумніву той факт, що ЦД негативно впливає на розвиток і становлення репродуктивної системи, є першопричиною порушень дітородної функції та безпліддя, тяжких запальних процесів статевих органів, ускладнень вагітності й пологів. Так, у дівчаток-підлітків, хворих на ЦД, у 2–3 рази частіше спостерігаються певні відхилення у перебігу пубертату, що проявляються затримкою статевого розвитку, розладом менструального циклу, а надалі — збільшенням кількості гінекологічної й акушерської патології.

Особливо несприятливий вплив має ЦД на вагітність. Незапланована, а тим більше небажана, вона призводить до збільшення кількості абортів, уроджених вад розвитку (6–10 %), неонатальної захворюваності, високої перинатальної (10–30 %) та материнської (0,2–0,7 %) смертності. Тому у серпні 2000 р., згідно з розпорядженням Вінницької обласної державної адміністрації № 390 від 05.10.1999 р. «Про обласні заходи щодо практичного виконання Комплексної Програми, спрямовані на забезпечення Комплексної програми «Цукровий діабет», був створений кабінет планування вагітності у хворих на ЦД 1-го типу. Кабінет є відділом обласного (регіонального) діабетологічного центру у складі консультативно-поліклінічного відділення Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру.

Робота кабінету організовується відповідно до «Положення про кабінет планування вагітності у хворих на ЦД 1-го типу» та наказу № 8 «Про зміни щодо керівного складу диспансеру та затвердження керівного складу обласного (регіонального) діабетологічного центру» від 22.12.2000 р. Головним завданням кабінету стало створення та ведення реєстру підлітків, жінок фертильного віку та вагітних, хворих на ЦД 1-го типу, з метою визначення груп ризику патології вагітності (пізній гестоз, загроза переривання вагітності, діабетична фетопатія, багатоводдя, плацентарна недостатність та ін.), проведення профілактично-лікувальної (зокрема, підбір індивідуальної та безпечної контрацепції) санітарно-освітньої роботи серед таких хворих.

Станом на 2019 р. у реєстрі знаходиться 724 жінки фертильного віку з ЦД 1-го типу. Із цієї категорією жінок постійно працюють лікарі відділу. Проводяться превентивні заходи щодо профілактики та раннього лікування гінекологічної патології, індивідуальні бесіди з питань контрацепції та планування вагітності, читається цикл лекцій у школі хворих на цукровий діабет (12 лекцій на рік кожним лікарем, згідно з графіком).

Завдяки профілактично-лікувальній роботі за останні 3 роки помітно зменшилась кількість жінок: із запальними процесами (сальпінгіт та оофорит — з 2,4 % у 2017-му до 1,8 % у 2019 р., вагініт та вульвіт — з 4,8 % у 2017-му до 3,5 % у 2019 р., кандидоз вульви та вагіни — з 4,6 % у 2017-му до 3,6 % у 2019 р.), ерозією й ектропіоном шийки матки — з 2,5 % у 2017-му до 1,7 % у 2019 р., міомою — з 3,2 % у 2017-му до 2,4 % у 2019 р. Деяко збільшилась кількість пацієнтів із дисфункцією яєчників (в основному за рахунок жінок із дитячим та юнацьким ЦД 1-го типу) — з 4,6 % у 2017-му до 5,1 % у 2019 р., ендометріозом — з 0,6 % у 2017-му до 1,2 % у 2019 р. На тому самому рівні залишається кількість хворих з іншою патологією (дисменорея, СПКЯ).

Лікарями відділу приділяється велика увага вибору індивідуальних методів та засобів контрацепції залежно від тяжкості перебігу ЦД та наявності судинних ускладнень. Гормональна контрацепція призначається переважно жінкам із ЦД 1-го типу у стані компенсації і без тяжких судинних ускладнень. На сьогодні це 10,9 % жінок, і щороку кількість продовжує збільшуватися (з 7,5 % — у 2017 р. до 10,9 % — у 2019 р.). Жінки з ЦД 1-го типу у стані суб- та декомпенсації і судинними ускладненнями користуються бар'єрними методами (8,1 %), хімічними засобами (пасти, свічки) — 7,2 % та внутрішньоматковими системами (зокрема, системою «Мірена») — 5,4 %. Збільшилась кількість жінок із хірургічною стерилізацією під час операції кесаревого розтину — з 1,6 % у 2017 р. до 2,1 % — у 2019 р. Майже 21,1 % жінок не користуються жодним методом контрацепції. В основному це жінки з тяжкою супутньою патологією, такі, які не живуть або рідко живуть статевим життям або мають інші особисті та релігійні переконання.

З періоду існування кабінету, а особливо останніми роками, лікарями приділяється велика увага прегравідарній підготовці, що дозволяє уникнути тяжких наслідків для здоров'я матері та немовляти, знижує як материнську, так і перинатальну захворюваність і смертність. У відділі розроблено алгоритм дій, згідно з яким проводиться прегравідарна підготовка:

1. Стіяка компенсація ЦД — не менш як за 3–4 місяці до зачаття (глюкоза плазми натще до 6,1 ммоль/л, через 2 години після їжі — до 7,8 ммоль/л), глікований гемоглобін < 6,5 %).

2. Навчання у школі хворих на ЦД (вміння розраховувати хлібні одиниці, проводити самоконтроль глікемії).

3. Використання тільки людських і аналогів людських інсулінів ультракороткої, короткої і тривалої дії, а якщо є можливість — інсулінової помпи.

4. Контроль артеріального тиску, а при артеріальній гіпертензії — гіпотензивна терапія (відміна інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту та призначення допегіту).

5. Обстеження очного дна з розширенням зіниць, за необхідності проведення лазерної коагуляції сітківки.

6. Обстеження функції нирок (креатинін крові, ШКФ, мікроальбумінурія, добова протеїнурія).

7. Виявлення та лікування вогнищ хронічної інфекції, зокрема інфекцій, які передаються статевим шляхом.

8. Визначення рівня тиреотропного гормону та вільного тироксину з метою виявлення субклінічного гіпотиреозу.

9. Відмова від шкідливих звичок (куріння, вживання алкоголю та ін.), складання індивідуального плану харчування, фізичних навантажень та режиму інсулінотерапії.

10. При тривалості ЦД понад 10 років — консультація кардіолога.

11. Прийом фолієвої кислоти 500 мкг/добу, йодиду калію 150 мкг/добу (за відсутності протипоказань).

За ініціативи головного спеціаліста — акушера-гінеколога та ендокринолога Департаменту охорони здоров'я у 2015 році був розроблений та впроваджений маршрут вагітної з ЦД. Згідно з цим маршрутом, під час вагітності у хворої на ЦД у відділеннях Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру проводиться 3 планових госпіталізації — у строк до 12 тижнів, 22–24 тижні та 30–32 тижні. Рішення щодо ступеня ризику та можливості виношування вагітності приймається консилиумом у складі завідуючого відділенням, лікуючого лікаря-ендокринолога, гінеколога, співробітника кафедри та інших спеціалістів (за потреби) у термін до 12 тижнів. За наявності протипоказань і високого ступеня ризику вагітна з відповідним висновком консилиуму направляється у Центр планування сім'ї (ЦПС) Вінницької обласної клінічної лікарні (ВОКЛ) ім. М.І. Пирогова для вирішення питання про подальшу тактику ведення вагітності. За відсутності протипоказань вагітність пролонгується згідно з протоколом «Ведення вагітності у хворих на передгестаційний цукровий діабет» (наказ МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.). Диспансерний нагляд здійснюється акушером-гінекологом та ендокринологом за місцем проживання згідно з наказом МОЗ України № 417 від 15.07.2011 р. Позапланові госпіталізації у Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр проводяться тільки при декомпенсації ЦД (кетоз, кетоацидоз) у реанімаційне відділення у строк до 32-го тижня, лише після консультації спеціалістами ЦПС ВОКЛ ім. М.І. Пирогова з результатами УЗД та КТГ плода; з 34-го тижня — госпіталізація тільки у відділення патології вагітності ВОКЛ ім. М.І. Пирогова. Щорічно кількість хворих на ЦД у світі зростає і, відповідно, збільшується кількість вагітних із ЦД 1-го типу. Упродовж цього періоду під наглядом лікарів відділу та ендокринологів центру спостерігалось 145 вагітних, хворих на ЦД (з них 16 вагітних із ЦД 2-го типу).

Вагітність планувалась та проводилась прегравідарна підготовка згідно з алгоритмом у 62 (42,0 %) жінок, завагітніли випадково — 83 (58,0 %). Вчасно стали на облік (до 12 тижнів) та були госпіталізовані у відділення — 78 жінок (53,8 %), 37 (25,6 %) — у строк 20–24 тижні, 30 (20,6 %) — у термін після 24 тижнів. Рівень HbA1c до 7,5 % був у 65 (44,8 %) вагітних, від

8 до 10 % — у 50 (34,5 %) та > 10 % — у 30 (20,6 %) вагітних. У 15 % (n = 12) пацієнток перебіг вагітності був ускладнений загрозою переривання, у 22 % (n = 17) — загрозою передчасних (34–35 тижнів) пологів. Багатоводдя спостерігалось у 32,4 % (n = 25) випадків, маловоддя — у 4 % (n = 3). Хронічна плацентарна недостатність виявилась в 30 % (n = 23) випадків, великий плід (> 4000 г) — в 17 % (n = 13). У 6,8% (n = 5) спостерігалась прееклампсія легкого та середньої ступеня тяжкості після 32–34 тижнів.

Вагітність закінчилась у 8,3 % (n = 12) випадків самовільним викиднем і медичним абортom у строк до 12-го тижня, в 18,7 % (n = 27) — кесаревим розтином. Передчасні пологи були у 18 % (n = 26) жінок. Народили самостійно (36–39 тижнів) — 45,1 % (n = 65) жінок. Рівень ускладнень вагітностей і пологів у жінок, які проходили прегравідарну підготовку, був на порядок нижчим — на 32,2 %, ніж у жінок, які завагітніли випадково. Отже, прегравідарна підготовка має суттєвий вплив на кінцевий результат і повинна поширюватись на всіх жінок, хворих на ЦД 1-го типу, які планують вагітність.

У своїй роботі гінекологи-ендокринологи використовують найсучасніші методи діагностики жіночих хвороб: ультразвукове обстеження, КТ і МРТ, кількісне та якісне визначення гормонів у крові, сечі та слині, біохімічних показників, цитологічні, генетичні дослідження, кольпоскопію та ін. Лікування гінекологічних захворювань проводиться тільки після повного комплексного обстеження жінки з урахуванням її індивіду-

альних особливостей на основі розроблених сучасних протоколів і стандартів лікування, зважаючи на досягнення доказової медицини.

Ось чому на сьогодні гостро постала необхідність переглянути роль гінеколога-ендокринолога як жіночого терапевта у збереженні фізичного, психічного та репродуктивного здоров'я жінки та надати офіційний статус цій професії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Barnhart K.T., DeCherney A.H. Are reproductive endocrinologists still gynecologists? *Fertil Steril.* 2015. 104(1). 24-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.04.034.
2. Cedars M.I., Rosenwaks Z. Who are we? A perspective on the reproductive endocrinologist and infertility specialist in the 21st century. *Fertil Steril.* 2015. 104(1). 26-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.034.
3. Omurtag K., Lebovic D.I. Reproductive endocrinology and infertility fellowships: is the 'reproductive endocrinology' portion obsolete? *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2015. 27(4). 271-5. doi: 10.1097/GCO.000000000000190.

Отримано/Received 25.11.2019

Рецензовано/Revised 20.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 14.01.2020 ■



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599056 від 21.11.2011 р.



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Берлітiон®

ТІОКТОВА КИСЛОТА

- Лікування парестезій при діабетичній полінейропатії¹⁻³
- Берлітiон® 600 капсули не містять лактозу у складі³
- Вироблено в Німеччині¹⁻³



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

Скорочені інструкції для медичного застосування препаратів БЕРЛІТОН® 300 ОД, БЕРЛІТОН® 600 ОД, БЕРЛІТОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тiоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тiоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тiоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тiоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тiоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату Берлітiон® 300 ОД розводити у 250 мл 0,9% розчину натрію хлориду та вводити внутрішньовенно, тривалість інфузії має становити не менше 30 хвилин. Для подальшої терапії застосовують пероральні форми тiоктової кислоти у дозі 300-600 мг на добу. **Побічні реакції.** Повний перелік побічних реакцій знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів Берлітiон®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Глінкер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921, РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803, РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908, РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату Берлітiон® 600 КАПСУЛИ.



Представництво
«Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29,
тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**