

International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 16, № 2, 2020

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 2, 2020

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



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 БЕРЛІТІОН® 300 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 ОД, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ¹⁻³. **Склад:** діюча речовина: 1 ампула по 12 мл концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 388 мг, що відповідає 300 мг тіоктової кислоти; 1 ампула (24 мл) концентрату для розчину для інфузій містить етилендіамінової солі тіоктової кислоти 755 мг, що відповідає 600 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 300 капсули містить 300 мг тіоктової кислоти; 1 капсула препарату Берлітiон® 600 капсули містить 600 мг тіоктової кислоти. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси. Код АТС А16А Х01. **Показання.** Парестезії при діабетичній полінейропатії. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу в анамнезі. **Спосіб застосування.** Після розведення концентрат для розчину для інфузій застосовувати внутрішньовенно протягом 2-4 тижнів на початковій стадії лікування. Вміст 1 або 2 ампул препарату 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 тіоктової 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.** Глінікер Вег 125, 12489, Берлін, Німеччина. Повна інформація про лікарський засіб знаходиться в інструкціях для медичного застосування БЕРЛІТІОН® 300 ОД від 09.08.2017 № 921, РП № UA/6426/01/01, БЕРЛІТІОН® 600 ОД від 26.04.2018 № 803, РП № UA/6426/01/02, БЕРЛІТІОН® 600 КАПСУЛИ від 11.05.2018 № 908, РП № UA/6426/02/02.

1. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 300 ОД.
2. Інструкція для медичного застосування препарату БЕРЛІТІОН® 600 ОД.
3. Інструкція для медичного застосування препарату 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**

Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

Інформація про безрецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Інформація призначена для розповсюдження на конференціях та в спеціалізований прес для медичних та фармацевтичних працівників.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

Склад: 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузлів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брока). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці,

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

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02. Виробник: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

** Згідно з даними роздрібного аудиту системи дослідження ринку «Фармексплорер» з продажів усіх препаратів групи АТХ код Н03С за період 2019 р.

UA_Jod_01-2020_V1_Press. Матеріал затверджено 24.01.2020.

1. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 № 2237, РП № UA/0156/01/01.
2. Інструкція для медичного застосування препарату ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»

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



**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 убезпечити 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**

Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 2, 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





Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 16, № 2, 2020

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020
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
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_ilijna@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

Свідчення про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 19313-9113ПР. Видано Державною реєстраційною службою України 06.09.2012 р.

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 12,56
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-іє-106.

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
Свідчення 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)	Пасечко 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)
Івашук О.І. (Чернівці)	Сергієнко О.О. (Львів)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Сіренко Ю.М. (Київ)
Кирилюк М.І. (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. Tatóň 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:

Павлунік 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

Міжнародний ендокринологічний журнал

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 16, № 2, 2020

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020

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 12,56
Circulation 3000. Order 2020-iej-106.*

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)

Bolshova O.V. (Kyiv)

Bondarenko V.O. (Kharkiv)

Vernyhorodskiy V.S.
(Vinnytsia)

Veselovska Z.F. (Kyiv)

Vlasenko M.V. (Vinnytsia)

Gendeleka H.F. (Odesa)

Goncharova O.A. (Kharkiv)

Didushko O.M.
(Ivano-Frankivsk)

Zelinska N.B. (Kyiv)

Ivashchuk O.I. (Chernivtsi)

Karachentsev Yu.I. (Kharkiv)

Kyryliuk M.L. (Kyiv)

Kozakov O.V. (Kharkiv)

Komisarenko Yu.I. (Kyiv)

Korpachev V.V. (Kyiv)

Kravchenko V.I. (Kyiv)

Kravchun N.O. (Kharkiv)

Luchytskyi Ye.V. (Kyiv)

Mankovsky B.M. (Kyiv)

Mitchenko O.I. (Kyiv)

Pasiechko N.V. (Ternopil)

Pashkovska N.V. (Chernivtsi)

Pertseva T.O. (Dnipro)

Povorozniuk V.V. (Kyiv)

Poltorak V.V. (Kharkiv)

Reznikov O.H. (Kyiv)

Sergienko V.O. (Lviv)

Sergienko O.O. (Lviv)

Sirenko Yu.M. (Kyiv)

Skrypnyk N.V.
(Ivano-Frankivsk)

Sokolova L.K. (Kyiv)

Tronko M.D. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Editorial Council

Ismailov S.I.

(Tashkent, Uzbekistan)

Melnichenko G.A.

(Moscow, Russia)

Mokhort T.V.

(Minsk, Belarus)

Sviridenko N.Yu.

(Moscow, Russia)

Shestakova M.V.

(Moscow, Russia)

Prof. Agaçi F.

(Tirana, Albania)

Prof. Alekna V.

(Vilnius, Lithuania)

Prof. Czupryniak L.

(Warsaw, Poland)

Prof. Holick M.

(Boston, USA)

Prof. Mascarenhas R.

(Lisbon, Portugal)

Prof. Mota M.

(Craiova, Romania)

Prof. Papanas N.

(Alexandroupolis, Greece)

Prof. Radzevičienė L.

(Kaunas, Lithuania)

Prof. Standl E.

(Munich, Germany)

Prof. Szaboics I.

(Budapest, Hungary)

Prof. Tatoń J.

(Warsaw, Poland)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

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	9	Appeal of Editor-in-Chief	9
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Муравйова І.М., Чикалова І.Г., Афанасьєв Д.Є., Копилова О.В., Камінський О.В., Ульяновченко І.В., Рожківська Л.В., Тепла Е.В., Самойлов О.О.</i> Зв’язок вторинного гіперпаратиреозу та коморбідних станів у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС	11	<i>I.M. Muraviova, I.G. Chykalova, D.E. Afanasyev, O.V. Kopylova, O.V. Kaminskyi, I.V. Ulianchenko, L.V. Rozhkivska, E.V. Tepla, O.O. Samoylov</i> Correlation between secondary hyperparathyroidism and comorbid disorders among the Chornobyl NPP accident survivors	11
<i>Перцева Н.О., Чурсинова Т.В.</i> Нарушения углеводного обмена в дебюте болезни Иценко — Кушинга	19	<i>N.O. Pertseva, T.V. Chursinova</i> Carbohydrate metabolism disorders at Cushing disease onset	19
<i>Урманова Ю.М., Мухтарова Ш.Ш., Гроссман А.Б., Мухтарова М.З., Тригулова Р.Х.</i> Прогностические признаки неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа	24	<i>Yu.M. Urmanova, Sh.Sh. Mukhtarova, A.B. Grossman, M.Z. Mukhtarova, R.Kh. Trigulova</i> Prognostic signs of an unfavorable course of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus	24
<i>Большова О.В., Музь Н.М., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О.</i> Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропіємії	30	<i>O.V. Bolshova, N.M. Muz, D.A. Kvacheniuk, M.O. Ryznychuk</i> Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia	30

Гончарова О.А.

Асоціативні зв'язки між рівнем вітаміну D, імунологічними характеристиками й об'ємом щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз унаслідок аутоімунного тиреоїдиту 37

O.A. Goncharova

Associative relationships between vitamin D levels, immunological characteristics and thyroid volume in patients with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis 37

Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М.,
Страфун Л.С., Шляхтич С.Л.,
Раков О.В.

Білі плями в питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози 45

Yu.V. Buldyhina, G.M. Terekhova,
L.S. Strafun, S.L. Shlyakhtych,
O.V. Rakov

White spots in the questions related to selenium deficiency: about the place of selenium-containing drugs in the treatment of thyroid pathology 45

Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В.,
Морозюк Д.М., Верзілов С.М.

Клініко-патогенетична значущість коморбідного остеопорозу при цукровому діабеті в жінок у період менопаузи 52

O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaieva,
D.M. Morozjuk, S.M. Verzilov

Clinical and pathogenetic significance of comorbid osteoporosis in diabetes mellitus in women with menopause 52

Орленко В.Л., Тронько М.Д.,
Єлізарова О.Т.

Клінічні особливості й фактори ризику діабет-асоційованих остеоартритів 58

V.L. Orlenko, M.D. Tronko,
O.T. Yelizarova

Clinical features and risk factors of diabetes-associated osteoarthritis 58

Сорокман Т.В., Попелюк Н.О.

Ожиріння в дітей: критерії прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії 66

T.V. Sorokman, N.O. Popeliuk

Obesity in children: criteria for predicting the development of hypertension 66

Огляд літератури

Literature Review

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.

Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу 73

A.M. Urbanovych, F.V. Laniush

The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2 73

Паньків В.І.

Нові можливості фітотерапії гіпотиреозу 81

V.I. Pankiv

New possibilities of phytotherapy for hypothyroidism 81

<i>Яргін С.В.</i> Фітоестрогени сої: гормональна активність і вплив на репродуктивну систему 85	<i>S.V. Jargin</i> Soy phytoestrogens: hormonal activity and impact on the reproductive system 85
<i>Вацеба Т.С., Соколова Л.К., Пушкарьов В.М.</i> Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури) 90	<i>T.S. Vatseba, L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev</i> The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review) 90

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>E. Xhardo, F. Agaçi</i> Різко виражена гіпертригліцеридемія в пацієнта з незадовільним глікемічним контролем: клінічний випадок 97	<i>E. Xhardo, F. Agaçi</i> Very severe hypertriglyceridemia in a subject with poor glycemic control: a case report with general consideration 97
<i>Черенько С.М., Черенько М.С., Марцинік Є.М.</i> Комплекс Карні, що маніфестував соматотропіноюю гіпофіза та синдромом Кушинга: клінічний випадок і сучасне розуміння проблеми 101	<i>S.M. Cherenko, M.S. Cherenko, E.M. Martsinik</i> Carney complex manifested itself in pituitary somatotropinoma and Cushing syndrome: a clinical case and current understanding of the problem 101

Шановні читачі!



Світ опинився в умовах епідемії коронавірусної інфекції COVID-19. Настали цікаві часи, коли проблема є, а її розуміння немає. Спостерігаємо вкрай невдалу комбінацію — відсутність стратегічного бачення, навичок кризового менеджменту й заблоковане критичне мислення. Маємо закриті кордони, заборони на експорт і ще чимало чого за відсутності чітких і науково обґрунтованих рекомендацій. Повна дезорієнтація населення досягла воістину всесвітніх масштабів: дані статистики про захворюваність і смертність, які розносять засоби масової інформації, взагалі ні про що не говорять. При цьому жодна авторитетна структура не береться правильно їх про-

аналізувати. Всесвітня організація охорони здоров'я не в змозі виробити єдиний підхід до подання даних. Нині відсутня вірогідна інформація про те, як і коли цей вірус перестрибнув на людину, чи виробляється до нього імунітет. Чи вважається хворобою інфікована людина, яка не має жодних симптомів? А якщо нас усіх протестують і виявиться, що дві третини вже перехворіли й уся ця паніка була безглуздою? Тести самі по собі дають суперечливі результати — це чому?

Коронавірусна інфекція поширилася з континенту на континент зі швидкістю польоту реактивного лайнера, а від людини до людини — у мить ненавмисного

дотику. Люди будь-якого віку можуть заразитися цим новим вірусом. Для більшості перебіг COVID-19 — легкий, із мінімальними симптомами грипу, нагадує звичайну застуду. Однак у 15–20 % випадків COVID-19 має тяжкий перебіг і приблизно в 5 % випадків призводить до критичних станів. При цьому важливо розуміти, що люди похилого віку, а ще з наявністю цукрового діабету 2-го типу (у 20 %) не є основним джерелом поширення інфекції: вони — її головні жертви.

Відомо, що у хворих на цукровий діабет більший ризик виникнення коронавірусної інфекції. При діабеті порушений як гуморальний, так і клітинний імунітет (первинне порушення імунітету). Незадовільний контроль глікемії порушує імунну відповідь на вірусну інфекцію і потенційну бактеріальну інфекцію в легенях (вторинне порушення імунітету). Ожиріння (у 80–90 % хворих на ЦД 2-го типу) — фактор ризику тяжкої інфекції, бронхолегеневої патології тощо. Не забуваємо й про коморбідність і серцево-судинні ускладнення.

Людей, які живуть із діабетом, слід поінформувати про важливість заходів безпеки, щоб по можливості уникнути коронавірусної інфекції. Рекомендації для широкої громадськості (наприклад, регулярно мити руки й уникати дотику до обличчя) удвічі важливіші для людей із діабетом і членів їхніх родин.

Хворі на цукровий діабет повинні ретельно здійснювати самоконтроль глікемії і за появи перших ознак інфекції (підвищена температура, кашель, утруднене дихання) відразу телефонувати до сімейного лікаря. Будь-яка інфекція збільшує рівень глікемії та підвищує потребу в рідині, тому необхідно пити достатню кількість води.

Коронавірусна інфекція COVID-19 вносить корективи в лікування хворих на цукровий діабет. За наявності цукрового діабету 2-го типу у поєднанні з COVID-19 слід відмінити препарати метформіну (підвищення рівня молочної кислоти), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (дегідратація, зміни метаболізму жирів із ризиком розвитку кетозу), агоністи глюкагоноподібного пептиду-1 (нудота й блювання). При показниках глікемії понад 13,0 ммоль/л рекомендується переведення на базис-болюсну інсулінотерапію з розподілом дози інсуліну короткої дії і базального інсуліну 50/50 %. Початок терапії базальним інсуліном — з 10 ОД/добу або 0,1–0,2 ОД/кг маси тіла, інсуліном короткої дії — у дозі 4 ОД або 10 % від дози базального інсуліну перед основними прийомами їжі, титрація дози базального інсуліну проводиться по 2 ОД 1 раз на 3 дні за рівнем глікемії натще. Дози інсуліну короткої дії залежать від рівня глікемії перед їдою і запланованої кількості вуглеводів. Контроль глікемії здійснюється не менше ніж чотири рази на день.

Абсолютно безпечними препаратами для хворих на цукровий діабет 2-го типу за умов епідемії залишаються інгібітори дипептидилпептидази-2, адже вірус COVID-19 не використовує інші рецептори коронавірусу, амінопептидазу N і дипептидилпептидазу-4, як свою мішень.

Слід також пам'ятати, що прийом парацетамолу може помилково завищувати дані CGM-моніторингу глікемії. Тому FDA рекомендує використовувати глюкометри (а не CGM-моніторинг) для вирішення питання про корекцію дози інсуліну.

Вітання читачам із високогірного швейцарського містечка Давос!

Коли йдеться про Швейцарію, відразу згадуються пастухи й корови з величезними дзвіночками на тлі квітучих пасовищ, кристально чистих альпійських озер, чудових дерев'яних шале і величних гір із засніженими вершинами. Полілінгвальна, багатокультурна Швейцарія є переконливим прикладом того, як люди завдяки своїй майстерності і вмінням подолали обмеження довкілля й перетворили його в актив, який утримує їх на передньому краї процвітаючих європейських країн. Як бачимо, економічний успіх перевершив культурну гетерогенність.

Фешенебельний, жвавий, стильний Давос широку популярність отримав завдяки щорічному економічному з'їзду. Тут проводяться щорічний Всесвітній економічний форум та інші міжнародні конгреси, тому його називають «глобальним селом». Цьогорічний ювілейний 50-й Всесвітній економічний форум у Давосі відбувся під знаком кліматичних проблем і зібрав близько трьох тисяч учасників із 117 країн, у тому числі глав 53 держав і урядів. Попри такі загрози, як уповільнення темпів зростання світової економіки й торгівлі, збільшення боргів і фінансові бульбашки, дискусії в Швейцарії велися навколо можливих наслідків екологічних лих.

Цього разу бізнесмени й політики назвали найбільш імовірними загрозами для людства наслідки зміни клімату, кіберзагрози й економічну нестабільність (на той час проблема коронавірусної інфекції ще не набула актуальності). Формат заходу не передбачає розпоряджень і постанов. Однак підсумки форуму заслуговують на увагу, оскільки реально впливають на подальші дії влади в усьому світі. У Давос також злетівся весь світ бізнесу, були там і деякі українці. Останні, яким, здається, краще було б залишалися вдома, отримали можливість зробити селфі на тлі ялинок, повз які проходив сам Дональд Трамп. Нерівність доходів — інша не менш болюча проблема, що обговорюється в Давосі з року в рік. Вона особливо очевидна на давоському «ярмарку марнославства», куди мільярди злітаються на особистих літаках, а номер в готелі може коштувати 10 тисяч швейцарських франків за добу.

З побажанням читачам «Міжнародного ендокринологічного журналу» практикувати інформаційну гігієну, обирати собі рятівні хобі й активності, зберігати спокій, критичний розум і бути здоровими,

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

Муравйова І.М., Чикалова І.Г., Афанасьєв Д.Є., Копилова О.В., Камінський О.В.,
Ульянченко І.В., Рожківська Л.В., Тепла Е.В., Самойлов О.О.

ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», м. Київ, Україна

Зв'язок вторинного гіперпаратиреозу та коморбідних станів у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС

Резюме. Актуальність. Вкрай актуальною проблемою радіаційної медицини є ендокринна коморбідність — ураження під променевим впливом декількох органів внутрішньої секреції. **Мета дослідження:** встановлення зв'язку між вторинним гіперпаратиреозом і захворюваннями щитоподібної та підшлункової залоз у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС у віддалений період. **Матеріали та методи.** Методом сліпої вибірки відібрано 60 осіб, які перебували у відділенні радіаційної ендокринології протягом 2019 року. Серед них було 40 осіб, постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС (група 1), та 20 осіб, які не зазнали дії радіаційного чинника (група 2). Середній вік обстежених становив $60,2 \pm 9,8$ року. Підставою для госпіталізації була декомпенсація цукрового діабету 2-го типу (48,3 %) та гіпотиреозу (46,7 %). **Методи дослідження:** клінічні, інструментальні, лабораторні, статистичні. **Результати.** Частота підвищеного ризику дефіциту вітаміну D та гіперпаратиреозу за результатами клінічного опитування у постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС була дещо вищою, ніж у неопромінених осіб (81,08 та 78,12 %; $\chi^2 = 0,257$, $p = 0,612$; 31,12 та 28,08 %; $\chi^2 = 0,462$, $p = 0,319$ відповідно). За допомогою багатфакторного аналізу була отримана вірогідна модель, яка підтверджує залежність між підвищенням рівня паратгормону та ранніх субклінічних ознак пошкодження органів-мішеней ($F = 4,294$; $p = 0,042$), що доводить доцільність використання клінічних опитувальників. Встановлений вірогідний позитивний зв'язок між рівнем вітаміну D та вільного тироксину ($r = 0,729$; $p = 0,001$), негативний — з рівнем тиреотропного гормону ($r = -0,803$; $p = 0,001$). У постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС з цукровим діабетом 2-го типу зниження концентрації вітаміну D корелює зі збільшенням тривалості терапії метформіном ($r = -0,421$; $p = 0,001$), індексом маси тіла ($r = -0,787$; $p = 0,001$). Рівень паратгормону, навпаки, збільшується з тривалістю цукрового діабету 2-го типу та підвищенням кліренсу креатиніну ($r = 0,724$; $p = 0,001$ та $r = 0,799$; $p = 0,001$). **Висновки.** Недостатність вітаміну D негативно впливає на перебіг коморбідних станів (цукрового діабету 2-го типу та гіпотиреозу) та надлишкову продукцію паратгормону.

Ключові слова: вторинний гіперпаратиреоз; гіпотиреоз; цукровий діабет 2-го типу; аварія на Чорнобильській АЕС

Вступ

Вкрай актуальною проблемою радіаційної медицини є ендокринна коморбідність — ураження під променевим впливом декількох органів внутрішньої секреції. Під час аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС) у 1986 р. стався значний викид у зовнішній простір радіоактив-

них ізотопів, переважно йоду і цезію, що інгаляційно або через продукти харчування потрапили до організму постраждалих осіб. Це сприяло розвитку низки незлоякісних ендокринних захворювань (тиреоїдних і метаболічних), частота яких є статистично вірогідно вищою, ніж у загальній популяції жителів України [1].

Новим незлоякісним аспектом радіаційного опромінення ендокринної системи, в тому числі внаслідок аварії на ЧАЕС, є ураження прищитоподібних залоз [2–6]. Зі збільшенням тривалості життя змінилася структура сучасної патології, і термін «коморбідність» увійшов у медичну практику [7–10].

Крім цього, отримані на сьогодні результати численних наукових досліджень свідчать про багатогранний вплив вітаміну D на різні органи і системи організму людини. Унаслідок цього дефіцит або недостатність вищезгаданого вітаміну набувають значущості предиктора розвитку широкого спектра патологічних станів [11–14].

Також звертають на себе увагу певні протиріччя в роботах, що досліджували вплив метформіну на рівень вітаміну D в популяції пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) [15].

З огляду на вищезазначене ми вважали за потрібне проведення даного дослідження.

Мета дослідження: встановлення зв'язку між вторинним гіперпаратиреозом і захворюваннями щитоподібної та підшлункової залоз серед постраждалих внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції у віддалений післяаварійний період.

Матеріали та методи

Для проведення дослідження згідно з метою методом сліпої вибірки були відібрані 60 осіб, які перебували на лікуванні у відділенні радіаційної ендокринології протягом 2019 року. Інформована згода пацієнтів була отримана в перший день госпіталізації. Із них постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (група 1) було 40 (жінок — 50 %, чоловіків — 50 %). До групи порівняння увійшли 20 хворих (жінок — 55 %, чоловіків 45 %), які не зазнали дії радіаційного чинника (група 2). Вік обстежених становив від 37 до 75 років, середній вік — $60,2 \pm 9,8$ року. Найчастішою підставою для госпіталізації була декомпенсація ЦД 2-го типу (48,3 %) та гіпотиреозу (46,7 %).

Для здійснення прогностичної оцінки статусу забезпеченості вітаміном D та функціонування прищитоподібних залоз нами були розроблені клінічні опитувальники, що містять 5 запитань. Ризик нестачі вітаміну D та надлишкової продукції паратгормону можна припустити за наявності двох або більше стверджувальних відповідей. Методи дослідження: загально визнані клінічні, антропометричні (маса тіла, зріст, індекс маси тіла), інструментальні (ультразвукове дослідження щитоподібної та прищитоподібних залоз), лабораторні (біохімічні, гормональні), статистичні (за допомогою професійного програмного пакету Statistica 12.0 for Windows (StatSoft, Inc.)). Використовували частотний, багатофакторний дисперсійний і кореляційний аналіз.

Протокол дослідження був затверджений комісією з етики при ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» (протокол № 4 від 09.04.2019 р.), а саме дослідження проводилося згідно з основними рекомендаціями Гельсінської декларації. До початку та перед проведенням будь-яких процедур мета

і методологія дослідження були повністю роз'яснені учасникам, після чого всі пацієнти дали письмову інформовану згоду на участь у даному дослідженні.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS. Кількісні зміни подані у вигляді середньої величини та стандартного відхилення середньої величини ($M \pm SD$), якісні — у вигляді %. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова — Смирнова. Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA), і, якщо результат був вірогідним, виконувався апостеріорний тест Tuckey. Дані з непараметричним розподілом аналізували з використанням критерію Краскела — Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 . Зв'язок між концентрацією вітаміну D та метаболічними параметрами оцінювали за допомогою одновимірного кореляційного аналізу Пірсона.

Одновимірний і множинний логістичний регресійний аналіз був використаний для виявлення незалежних факторів, що асоційовані з дефіцитом вітаміну D. Для цього дефіцит вітаміну D використовували як залежну змінну, а в ролі предикторів протестували клініко-лабораторні параметри, зміни яких були статистично вірогідними в одновимірній моделі. Дані наведені у вигляді відношення шансів з 95% довірчими інтервалами (95% ДІ). Рівень значущості вважали вірогідним при $p < 0,05$.

Результати

Згідно з метою роботи нами був виконаний частотний аналіз факторів ризику недостатньої забезпеченості вітаміном D за допомогою розроблених клінічних опитувальників у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та осіб контрольної групи (табл. 1).

З позицій міждисциплінарного підходу все частіше обговорюється роль надлишкової продукції паратгормону як незалежного чинника ризику вісцеропатичних подій, тому нами був проведений частотний аналіз факторів ризику їх розвитку (табл. 2).

За частотою факторів ризику розвитку недостатньої забезпеченості вітаміном D і надлишкової продукції паратгормону основна та контрольна групи не відрізнялись між собою, що підтверджує адекватність нозологічного контролю.

За результатами проведеного опитування нами виконана також прогностична оцінка ризику розвитку недостатньої забезпеченості вітаміном D і надлишкової продукції паратгормону в обстежуваних осіб (табл. 3, 4) з розподілом згідно з кількістю факторів ризику на категорії різного ступеня (< 2 — низький, ≥ 2 — підвищений).

Частота підвищеного ризику недостатньої забезпеченості вітаміном D і надлишкової продукції паратгормону в постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС була дещо вищою, ніж у неопромінених осіб, але вірогідно не відрізнялася.

За допомогою багатофакторного аналізу нами була отримана вірогідна модель, що підтверджує залеж-

ність між підвищенням рівня паратгормону та ранніх субклінічних ознак пошкодження органів-мішеней (рис. 1).

За допомогою кореляційно-регресійного аналізу нами були отримані вірогідні зв'язки між рівнем вітаміну D, паратгормону та клініко-лабораторними показниками у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС (рис. 2–7).

Обговорення

Компоненти метаболізму вітаміну D та рецепторів до вітаміну D (VDR) поєднуються, утворюючи ендокринну систему вітаміну D. Її функції полягають у генеруванні біологічних реакцій у більше ніж 40 тканинах-мішенях за рахунок регуляції VDR-транскрипції генів (геномний механізм) і швидких позагеномних реакцій, здійснюваних у процесі взаємодії з VDR, що локалізуються на поверхні низки клітин. За рахунок геномних і позагеномних механізмів D-ендокринна система бере участь у регуляції мінерального гомеостазу (насамперед в обміні кальцію і фосфору), концентрації електролітів й обміну енергії, пригнічує клітинну проліферацію та індукцію кінцевого диференціювання, інгібує ангиогенез, стимулює синтез інсуліну, пригнічує секрецію реніну та підвищує синтез кателіцидину в макрофагах [4].

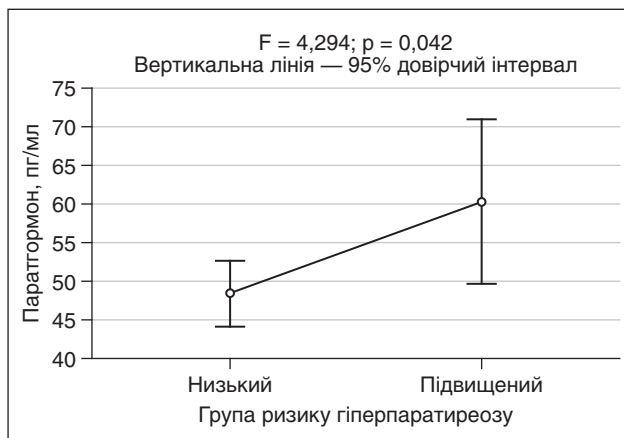


Рисунок 1. Концентрація паратгормону відповідно до категорії ризику гіперпаратиреозу за даними клінічного опитування

Декілька досліджень свідчать, що опромінення прищитоподібних залоз призводить через певний час до виникнення гіперпаратиреозу. Так, показано, що збільшення частоти гіперпаратиреозу в опромінених осіб є у 2,5 раза вищим, ніж у загальній популяції, з латентним періодом 20–46 років [5].

Таблиця 1. Частота факторів ризику розвитку недостатньої забезпеченості вітаміном D у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та неопромінених осіб (%)

Фактори ризику	Група 1 (n = 40)	Група 2 (n = 20)	χ^2	p
Відчуття виснаження, знесилення, втоми	41,12	37,89	2,247	0,134
Переважає перебування у приміщенні	16,27	18,01	1,920	0,166
Відсутність сонячної інсоляції принаймні 30 хв щоденно	20,93	19,21	0,192	0,661
Користування денними кремами з сонцезахисним фактором	5,41	6,25	0,132	0,717
Вживання морської риби жирних сортів 100 г щодня	16,27	18,64	0,132	0,717

Таблиця 2. Частота ранніх субклінічних ознак пошкодження органів-мішеней як предикторів надлишкової продукції паратгормону в постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та неопромінених осіб (%)

Фактори ризику	Група 1 (n = 40)	Група 2 (n = 20)	χ^2	p
Переломи кісток (не пов'язані зі значною травмою або декілька разів)	16,01	14,65	0,375	0,540
Сечокам'яна хвороба (рецидивуюча)	5,46	5,92	1,178	0,278
Виразкова хвороба шлунка або дванадцятипалої кишки (рецидивуюча)	11,14	5,03	0,083	0,959
Наявні аритмії, тахікардія, перебої в роботі серця	28,27	32,31	0,083	0,959
Діагностована артеріальна гіпертензія (гіпертонічна хвороба)	39,12	42,09	0,761	0,383

Таблиця 3. Частота основних категорій ризику недостатньої забезпеченості вітаміном D у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та неопромінених осіб (%)

Очікуваний ризик	Група 1 (n = 40)	Група 2 (n = 20)	χ^2	p
Низький	18,92	21,88	0,257	0,612
Підвищений	81,08	78,12		

Таблиця 4. Частота основних категорій ризику надлишкової продукції паратгормону в постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС та неопромінених осіб (%)

Очікуваний ризик	Група 1 (n = 40)	Група 2 (n = 20)	χ^2	p
Низький	68,88	71,92	0,462	0,319
Підвищений	31,12	28,08		

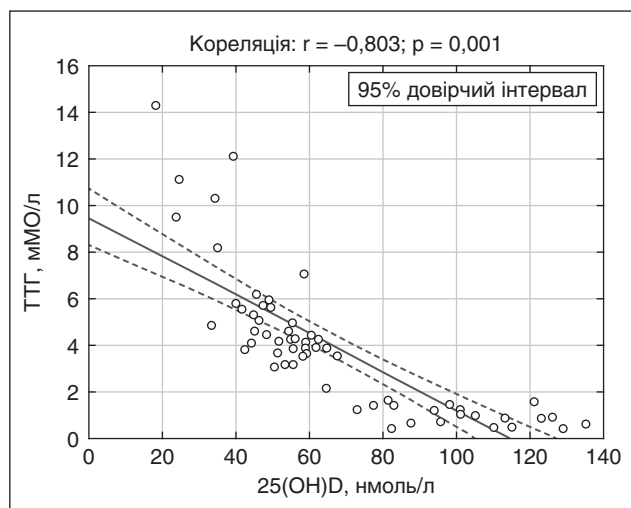


Рисунок 2. Залежність концентрації вітаміну D від рівня ТТГ у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

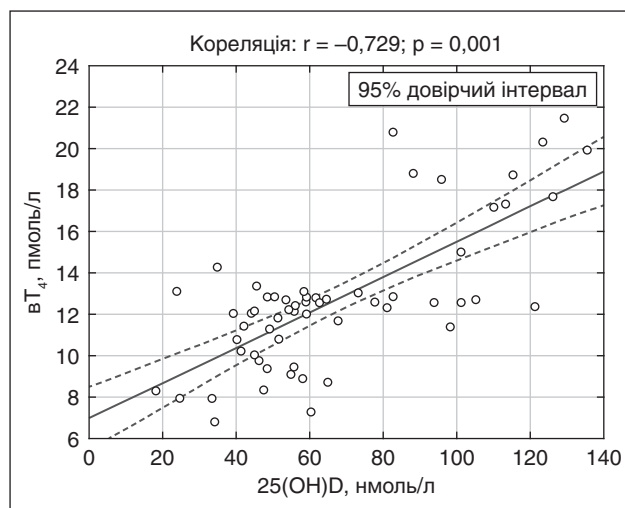


Рисунок 3. Залежність концентрації вітаміну D від рівня VT_4 у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

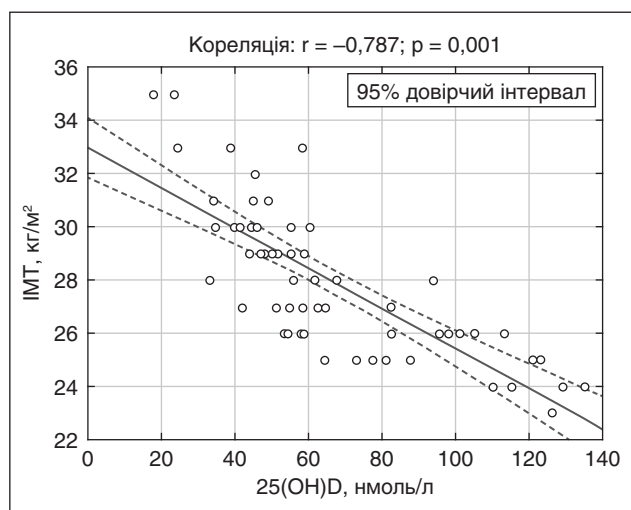


Рисунок 4. Залежність концентрації вітаміну D від індексу маси тіла у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

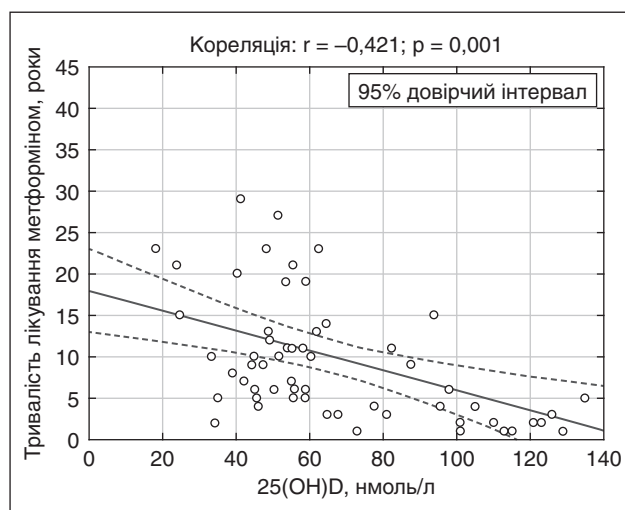


Рисунок 5. Залежність концентрації вітаміну D від тривалості лікування метформіном у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

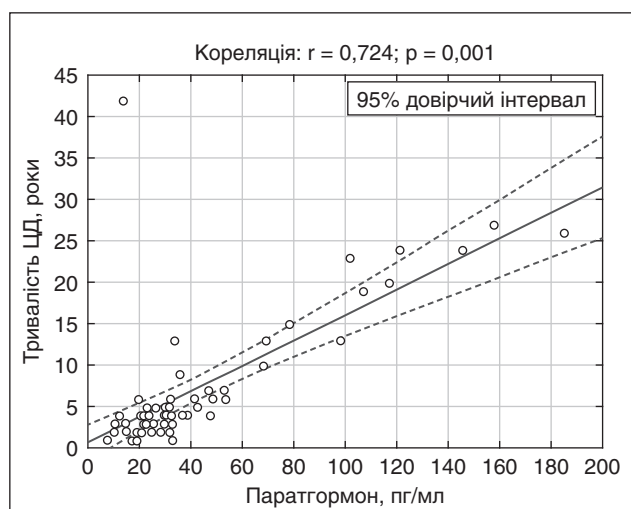


Рисунок 6. Залежність концентрації паратгормону від тривалості цукрового діабету у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

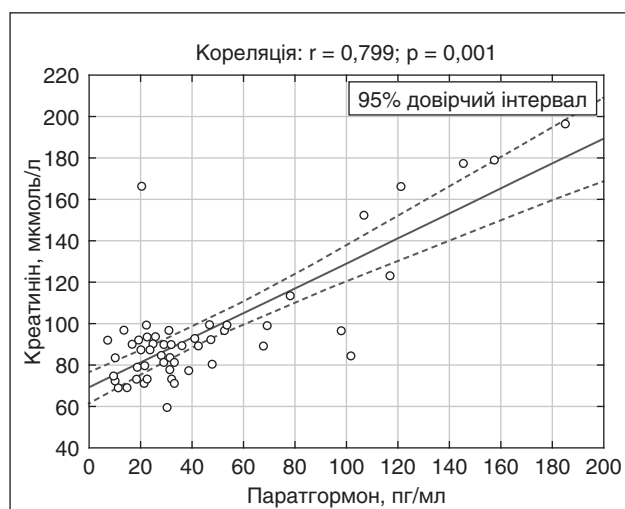


Рисунок 7. Залежність концентрації паратгормону від рівня креатиніну у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС

У дослідженні В.О. Boehm et al. [4] з'ясовано, що в учасників ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС з I–II стадіями гострої променевої хвороби через 24 роки (з 2009 р.) ризик первинного гіперпаратиреозу був значно вищим у 25 % осіб, з коефіцієнтом шансів 63,4 (95% ДІ 35,7–112,5), за визначенням авторів — при нормальних рівнях вітаміну D. Однак наш критичний аналіз цієї публікації свідчить про те, що наведений авторами середній рівень вітаміну D був нижчим за рекомендований від 30 нг/мл.

Це означає поєднання впливу радіаційного чинника та часткову наявність вторинного гіперпаратиреозу, що потребує терапії вітаміном D.

Висновки

1. Частота підвищеного ризику дефіциту вітаміну D та гіперпаратиреозу за результатами клінічного опитування у постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС була дещо вищою, ніж у неопромінених осіб.

2. Методом багатфакторного аналізу підтверджено доцільність використання клінічних опитувальників.

3. Встановлено вірогідний зв'язок між рівнем вітаміну D та тиреотропного гормону, вільного тироксину, тривалістю терапії метформіном.

4. Збільшення концентрації паратгормону корелює з тривалістю цукрового діабету 2-го типу та кліренсом креатиніну.

Обраний напрямок дослідження безпосередньо пов'язаний з виконанням науково-дослідної роботи «Вивчення гормонально-метаболических механізмів порушень стану прищитоподібних залоз у постраждалих осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС» (номер держреєстрації 0119U101473).

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

Список літератури

1. Hatch M., Cardis E. Somatic health effects of Chernobyl: 30 years on. *Eur. J. Epidemiol.* 2017. № 32(12). P. 1047–1054. doi: 10.1007/s10654-017-0303-6.
2. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi region (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. № 23. P. 442–451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
3. Kaminskyi O.V., Kopylova O.V., Afanasyev D.E. et al. Hyperparathyroidism and parathyroid lesions in the ChNPP accident survivors.

Problems of Radiation Medicine and Radiobiology. 2019. № 24. P. 380–394. doi: 10.33145/2304-8336-2019-24-380-394.

4. Boehm B.O., Rosinger S., Belyi D., Dietrich J.W. The parathyroid as a target for radiation damage. *N. Engl. J. Med.* 2011. № 365(7). P. 676–678. doi: 10.1056/NEJMc1104982.

5. Gomez D.L., Shulman D.I. Hyperparathyroidism two years after radioactive iodine therapy in an adolescent male. *Case Reports in Pediatrics.* 2014. № 2014. doi: 10.1155/2014/163848.

6. Avinash S., Gupta R., Mohindroo N.K., Thakur J.S., Azad R. Effect of radiotherapy on thyroid and parathyroid gland functions. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2017. № 5(4D). P. 1499–1503. doi: 10.21276/sjams.

7. Salive M.E. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol. Rev.* 2013. № 35. P. 75–83. doi: 10.1093/epirev/mxs009.

8. Chiang J.I., Jani B.D., Mair F.S., Nicholl B.I., Furler J., O'Neal D. et al. Associations between multimorbidity, all-cause mortality and glycaemia in people with type 2 diabetes: A systematic review. *PLoS One.* 2018. № 13(12). e0209585. doi: 10.1371/journal.pone.0209585.

9. Diederichs C., Berger K., Bartels D.B. The measurement of multiple chronic diseases — a systematic review on existing multimorbidity indices. *The journals of gerontology, Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2011. № 66(3). P. 301–11. doi: 10.1093/gerona/glq208.7.

10. Schafer I., Hansen H., Schon G. et al. The influence of age, gender and socio-economic status on multimorbidity patterns in primary care. First results from the Multicare Cohort Study. *BMC Health Serv. Res.* 2012. № 12. P. 89. doi: 10.1186/1472-6963-12-89.

11. 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. P. 46–51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

12. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Rom. J. Diabetes. Nutr. Metab. Dis.* 2018. № 25(4). P. 377–381. doi: 10.2478/rjdhmd-2018-0045.

13. Komisarenko Yu.I., Bobryk M.I. Vitamin D Deficiency and Immune Disorders in Combined Endocrine Pathology. *Front. Endocrinol.* 2018. doi: 10.3389/fendo.2018.00600.

14. Al-Shoumer K., Al-Essa T.M. Is there a relationship between vitamin D with insulin resistance and diabetes mellitus? *World J. Diabetes.* 2015. № 6(8). P. 1057–1064. doi: 10.4239/wjd.v6.i8.1057.

15. Masliy K. Effect of metformin therapy on vitamin D level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2019. № 15(2). P. 133–137. doi: 10.22141/2224-0721.15.2.2019.166105

Отримано/Received 02.12.2019

Рецензовано/Revised 09.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.02.2020 ■

Information about authors

I.M. Muraviova, PhD, Research Associate, Department of radiation endocrinology, State Institution "National Research Centre for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: imuraviova@gmail.com; phone +38 (067) 236 32 71; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1438-0780>

I.G. Chykalova, PhD, senior research associate, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine. e-mail: chykalova@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3980-4711>

D.E. Afanasyev, PhD, leading research associate, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: otradny@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8008-3074>

O.V. Kopylova, PhD, leading research associate, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: olgakopylova1951@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4159-0954>

O.V. Kaminskyi, MD, PhD, Head of the department, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6692-2137>

I.V. Ulianchenko, endocrinologist, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: iryna.ulianchenko@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2790-1776>

L.V. Rozhkovska, endocrinologist, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: rozhkovskaya.lubov@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3942-2983>

E.V. Tepla, endocrinologist, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: etepla@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2494-8045>

O.O. Samoylov, PhD, Head of the department, State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: oleksandr.samoylov@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7143-1033>

Муравьева И.Н., Чикалова И.Г., Афанасьев Д.Е., Копылова О.В., Каминский А.В.,

Ульянченко И.В., Рожковская Л.В., Теплая Е.В., Самойлов А.А.

ГУ «Национальный научный центр радиационной медицины НАМН Украины», г. Киев, Украина

Связь вторичного гиперпаратиреоза и коморбидных состояний у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС

Резюме. Актуальность. Крайне актуальной проблемой радиационной медицины является эндокринная коморбидность — поражение под лучевым воздействием нескольких органов внутренней секреции. **Цель исследования:** установление связи между вторичным гиперпаратиреозом и заболеваниями щитовидной и поджелудочной желез у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС в отдаленный период. **Материалы и методы.** Методом слепой выборки отобрано 60 лиц, которые находились в отделении радиационной эндокринологии на протяжении 2019 года. Среди них было 40 лиц, пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС (группа 1), и 20 лиц, которые не подверглись воздействию радиационного фактора (группа 2). Средний возраст обследуемых составлял $60,2 \pm 9,8$ года. Основанием для госпитализации была декомпенсация сахарного диабета 2-го типа (48,3 %) и гипотиреоза (46,7 %). Методы исследования: клинические, инструментальные, лабораторные, статистические. **Результаты.** Частота повышенного риска дефицита витамина D и гиперпаратиреоза по результатам клинического опросника у пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС была несколько выше, чем у необлученных лиц (81,08 и 78,12 %; $\chi^2 = 0,257$, $p = 0,612$; 31,12 и 28,08 %; $\chi^2 = 0,462$,

$p = 0,319$ соответственно). При помощи многофакторного анализа была получена достоверная модель, подтверждающая зависимость между повышением уровня паратгормона и ранних субклинических признаков повреждения органов-мишеней ($F = 4,294$; $p = 0,042$), что доказывает целесообразность использования клинических опросников. Установлена достоверная положительная связь между уровнем витамина D и свободного тироксина ($r = 0,729$; $p = 0,001$), отрицательная — с уровнем тиреотропного гормона ($r = -0,803$; $p = 0,001$). У пострадавших вследствие аварии на Чернобыльской АЭС с сахарным диабетом 2-го типа снижение концентрации витамина D коррелирует с увеличением длительности терапии метформином ($r = -0,421$; $p = 0,001$), индексом массы тела ($r = -0,787$; $p = 0,001$). Уровень паратгормона, наоборот, увеличивается с длительностью заболевания сахарным диабетом 2-го типа и повышением клиренса креатинина ($r = 0,724$; $p = 0,001$ и $r = 0,799$; $p = 0,001$). **Выводы.** Недостаточность витамина D негативно влияет на течение коморбидных состояний (сахарного диабета 2-го типа и гипотиреоза) и избыточную продукцию паратгормона.

Ключевые слова: вторичный гиперпаратиреоз; гипотиреоз; сахарный диабет 2-го типа; авария на Чернобыльской АЭС

I.M. Muraviova, I.G. Chykalova, D.E. Afanasyev, O.V. Kopylova, O.V. Kaminskyi, I.V. Ulianchenko, L.V. Rozhkovska, E.V. Tepla, O.O. Samoylov

State Institution "National Research Center for Radiation Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Correlation between secondary hyperparathyroidism and comorbid disorders among the Chernobyl NPP accident survivors

Abstract. Background. Endocrine comorbidity, a concomitant radiation injury of several endocrine glands, is a topical issue in radiation medicine. The purpose of the study was to establish a correlation of secondary hyperparathyroidism with thyroid and pancreatic disorders among the Chernobyl nuclear power plant (NPP) accident survivors. **Materials and methods.** A blind sample ($n = 60$) of subjects treated at the radiation endocrinology department in 2019 was selected for the study. Study sample included the Chernobyl NPP accident survivors (group 1, $n = 40$) and patients not exposed to radiation (group 2, $n = 20$). The average age of people was 60.2 ± 9.8 years. Decompensation of type 2 diabetes was the most common cause for hospital admission (48.3 %), decompensation of hypothyroidism was in second place (46.7 %). Research methods: clinical, instrumental, laboratory, statistical. **Results.** Incidence of the increased risk of vitamin D deficiency and excessive parathyroid hormone production in the Chernobyl NPP accident survivors was somewhat higher than in individuals not exposed to radiation (81.08 and 78.12 %; $\chi^2 = 0.257$, $p = 0.612$; 31.12 and 28.08 %; $\chi^2 = 0.462$, $p = 0.319$, respectively). Using a

multivariate analysis, the reliable model was obtained confirming the relationship of increased parathyroid hormone level and early subclinical signs of the target organ damage ($F = 4.294$; $p = 0.042$), which proves the relevance of using clinical questionnaires. A reliable positive correlation was found between the vitamin D and free thyroxine levels ($r = 0.729$; $p = 0.001$), and negative one was found with the thyroid-stimulating hormone content ($r = -0.803$; $p = 0.001$). In the Chernobyl NPP accident survivors with type 2 diabetes, a decreased vitamin D concentration correlated with an increased duration of metformin therapy ($r = -0.421$; $p = 0.001$) and body mass index ($r = -0.787$; $p = 0.001$). It was found that the parathyroid hormone level increases along with the duration of type 2 diabetes and an increase in creatinine clearance ($r = 0.724$; $p = 0.001$, and $r = 0.799$; $p = 0.001$). **Conclusions.** Vitamin D deficiency has a negative effect on the course of comorbid disorders (type 2 diabetes and hypothyroidism) and excessive production of parathyroid hormone.

Keywords: secondary hyperparathyroidism; hypothyroidism; type 2 diabetes; Chernobyl nuclear power plant accident

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін 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 гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж®, Глюкофаж® XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії 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 дієтотерапії. Глюкофаж® XR: зниження 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 медичних 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. Fujioka 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.

UA-GLUC-PIM-092019-026

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

MERCK  **acino**

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 еутиреодного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Еутирокс 25–100 мкг. Як допоміжний препарат під час проведення антигипертиреозної 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 лікувалися; гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит; комбінована терапія левотироксином та антигипертиреозними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдотумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судоми, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. н. 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 препаратів. 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. н. 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. н. 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).

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



EUTH-IMI-012018-001
RUS-CIS/EUT/0418/0005

УДК 616.453-008.61-021.3:612.122

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201292

Перцева Н.О., Чурсинова Т.В.

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

Нарушения углеводного обмена в дебюте болезни Иценко — Кушинга

Резюме. На сегодняшний день в клинической практике все чаще встречаются стерые формы эндогенного гиперкортицизма, которые проявляются неспецифическими симптомами, а именно артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ожирением. С учетом высокого риска кардиоваскулярной смертности у больных с гиперкортицизмом важна своевременность постановки истинного диагноза. Представлен клинический случай болезни Иценко — Кушинга, которая проявилась развитием сахарного диабета, артериальной гипертензией, быстрым набором массы тела, без характерных кожных симптомов заболевания. Своевременное хирургическое лечение привело к полному регрессу сахарного диабета, нормализации артериального давления и массы тела пациентки.

Ключевые слова: болезнь Иценко — Кушинга; эндогенный гиперкортицизм; сахарный диабет

Болезнь Иценко — Кушинга является гипоталамо-гипофизарным заболеванием, клинические проявления которого обусловлены избыточным синтезом глюкокортикоидов надпочечниками под влиянием гиперпродукции адренокортикотропного гормона (АКТГ) [1].

Выделяют АКТГ-зависимый гиперкортицизм, развивающийся за счет стимуляции надпочечников адренокортикотропным гормоном, вырабатываемым опухолью гипофиза или АКТГ-секретирующей опухолью внегипофизарной локализации (рак легкого, бронхов, медуллярный рак щитовидной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта), а также АКТГ-независимый гиперкортицизм, возникающий за счет опухолей надпочечников, продуцирующих в избыточном количестве глюкокортикоиды [2]. Аденомы гипофиза наблюдаются у более чем 70 % пациентов с эндогенным гиперкортицизмом, также данная патология в 5 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин [2].

Клиническая картина гиперкортицизма складывается из таких проявлений, как диспластическое ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дерматологические нарушения, гипогонадизм, нарушения углеводного и липидного обмена [1, 3]. Проявления

гиперкортицизма довольно неспецифичны и могут как составлять самостоятельную нозологию, так и быть составной частью других диагнозов. В связи с чем постановка верного диагноза может быть затруднительной, так как не все специалисты первичного звена видят целостную клиническую картину гиперкортицизма.

Представляем вниманию врачей случай из практики.

В эндокринологическое отделение клиники медицинской академии ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» в мае 2018 года поступила больная И., 43 лет, с жалобами на сухость во рту, частые и обильные мочеиспускания, колебания остроты зрения и ощущение пелены перед глазами, повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт.ст., мышечную слабость. Данные анамнеза: 8 месяцев назад впервые установлен диагноз «сахарный диабет (СД) 2-го типа», соблюдает гипокалорийную диету, принимает препараты метформина в суточной дозе 2 г, однако достичь целевых значений гликемии не удается, гликемия натощак сохраняется в пределах 9–13 ммоль/л, постпрандиальную гликемию не контролирует. В течение последнего года пациентка отмечает увеличение веса на 11 кг без существенных нарушений диеты. 2 года назад

© «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: Чурсинова Татьяна Валентиновна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», ул. Вернадского, 9, г. Днепр, 49044, Украина; e-mail: tvchursinova@gmail.com; контактный тел.: +38(050)1832389.

For correspondence: Tatiana Chursinova, PhD, 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: tvchursinova@gmail.com; phone: +38(050)1832389.

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

появилась АГ с повышением АД до 140–160/90–100 мм рт.ст. Регулярно принимала ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, однако целевых показателей АД не достигала. Последние 2 месяца состояние пациентки ухудшилось: усилилась сухость во рту, нарастала общая и мышечная слабость, появилось ощущение пелены перед глазами, колебания остроты зрения. Менструальный цикл не нарушен.

Объективно: гиперстенического телосложения, рост 156 см, вес 72 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 29,6 кг/м². Кожные покровы сухие, стрии не определялись. Лицо округлой формы, пастозное, гиперемия кожи лица. Обращали на себя внимание признаки диспластического телосложения — отложение жировых масс в области лица, надключичных областях, VII шейного позвонка, живота, скошенность ягодиц, тонкие конечности. При аускультации сердца определялся правильный ритм, приглушенность тонов, АД 150/90 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 92 в 1 мин. При обследовании органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы патологии не выявлено. Пульсация сосудов тыла стоп сохранена. Отмечалась отечность голеней.

Результаты лабораторных и инструментальных обследований (24 мая — 6 июня 2018 г.).

В общем анализе крови и анализе мочи не обнаружено клинически значимых изменений.

В биохимическом анализе крови выявлена дислипидемия: холестерин общий — 6,7 ммоль/л, триглицериды — 1,9 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности — 4,74 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности — 1,1 ммоль/л. Остальные показатели соответствуют норме. Гликемия натощак в пределах 8,5–10 ммоль/л, постпрандиальная — 11–15 ммоль/л. Гликированный гемоглобин — 10,2 %. ЭКГ — ритм синусовый, правильный, тахикардия 96 уд/мин. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Осмотр окулиста: миопия слабой степени.

Диагноз при поступлении: сахарный диабет 2-го типа средней тяжести, декомпенсированный. Гипертоническая болезнь II стадии, 2-я степень, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), риск 4. Избыточный вес.

Рекомендовано: гипокалорийная диета на 1400 ккал/сут, продлить прием глюкофажа в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, включить ситаглиптин 100 мг в сутки, тритаце 5 мг.

Учитывая наличие у пациентки стойкой гипергликемии на фоне терапии метформином, значительного набора веса (без изменений режима питания) и признаков диспластического телосложения, рекомендовано исследование уровня сувороточного кортизола, результаты которого показали повышение до 1037 нмоль/л (норма 101,2–535,7 нмоль/л). Выполнен малый дексаметазоновый тест с 1 мг дексаметазона, который оказался отрицательным, на основании чего заподозрен эндогенный гиперкортицизм. Дальнейшие обследования включали: суточную экскрецию кортизола с мочой — 665,4 мкг/сут (норма 28,5–213,7 мкг/сут), АКТГ — 134 пг/мл (норма 9–52 пг/мл), тиреотропный гормон (ТТГ) — 0,468 мкМЕ/мл, пролактин — 8,4 нг/мл.

С целью дифференциальной диагностики АКТГ-зависимого и АКТГ-независимого гиперкортицизма пациентке был проведен большой дексаметазоновый тест. Исходная суточная экскреция кортизола с мочой составила 694,7 мкг/сут, после приема 8 мг дексаметазона в течение 2 суток — 291,8 мкг/сут. Таким образом, с учетом положительного дексаметазонового теста (снижение экскреции кортизола с мочой на 58 %) заподозрен АКТГ-зависимый гиперкортицизм.

Выполнена МРТ головного мозга с контрастированием: в проекции аденогипофиза определяется объемное образование размерами 1,12 × 0,66 × 0,6 см, которое деформирует гипофиз, структурно неоднородное. Заключение: эндосупраселлярная аденома гипофиза. При проведении КТ брюшной полости и грудной клетки очаговых образований не выявлено.

На основании объективного обследования пациентки, результатов лабораторных исследований, включающих большой дексаметазоновый тест, и данных МРТ головного мозга установлен клинический диагноз: болезнь Иценко — Кушинга средней тяжести. Эндосупраселлярная аденома гипофиза. Вторичный сахарный диабет средней тяжести, декомпенсированный. Симптоматическая артериальная гипертензия, II стадия, 2-я степень, ГЛЖ, риск 4. Вторичная дислипидемия.

Для проведения хирургического лечения пациентка была направлена в Институт нейрохирургии им. академика А.П. Ромоданова НАМН Украины, в котором ей было рекомендовано проведение трансфеноидальной аденомэктомии.

Перед оперативным вмешательством пациентка была осмотрена лор-врачом, воспалительных изменений в полости носа не выявлено.

25.07.2018 проведено оперативное вмешательство: удаление опухоли трансназально-трансфеноидальным эндоскопическим доступом. Через правый носовой ход выполнен эндоскопический доступ к проекции передней стенки основной пазухи. После трепанации дна турецкого седла и рассечения твердой мозговой оболочки удалена кистозно-железистая опухоль, которая располагалась по задней поверхности аденогипофиза. Также было удалено около 15 % инфильтрированного гипофиза. Наблюдалась интраоперационная ликворея. Гемостаз проведен при помощи окисленной целлюлозы и гемостатической коллагеновой губки. Проведена пластика послеоперационного дефекта при помощи мукопериостального лоскута. Установлен баллон-катетер в основную пазуху.

В послеоперационном периоде отмечались симптомы надпочечниковой недостаточности — резкая слабость, тошнота, снижение АД до 80/60 мм рт.ст., в связи с чем пациентке вводили гидрокортизон 100 мг внутривенно струйно. Затем была назначена заместительная терапия пероральным гидрокортизоном — кортеф 15 мг после завтрака, 10 мг после обеда.

Проведены гормональные исследования (31.07.2018): АКТГ — 24 пг/мл (норма 6–58 пг/мл), кортизол сыворотки крови — 339 нмоль/л (норма 138–635 нмоль/л), ТТГ — 0,8 мкМЕ/мл, св. Т₄ — 14,3 пмоль/л.

Оставался повышенным уровень гликемии: натощак — 8–10 ммоль/л, постпрандиальный — 10–13 ммоль/л. В связи с этим пациентка продолжала прием глюкофажа в дозе 1000 мг 2 раза в сутки, ситаглиптина 100 мг в сутки.

Также в послеоперационном периоде пациентка была повторно осмотрена лор-врачом, ей была проведена санация полости носа, удалено раневое отделяемое. Пациентке даны рекомендации по уходу за полостью носа, рекомендованы промывания носовых ходов солевыми спреями 5–6 раз в сутки, сосудосуживающие капли.

При выписке из стационара рекомендовано: в течение двух месяцев избегать физических нагрузок, кашля; пожизненно избегать приема ноотропов; промывание носовых ходов солевым спреем 5–6 раз в сутки; прием кортефа 15 мг после завтрака, 10 мг после обеда; глюкофаж 1000 мг 2 раза в сутки, ситаглиптин 100 мг в сутки; контрольная риноскопия через 4 недели; контроль АКТГ, кортизола, свободного T_4 через 4 недели; проведение МРТ гипофиза с контрастированием через 4 месяца.

Повторно пациентка обратилась в клинику медицинской академии в сентябре 2018 г. с жалобами на выраженную мышечную слабость, сухость кожи, жажду (выпивает 5–6 литров воды в день), частые и обильные мочеиспускания, головные боли, резкую общую слабость.

Объективно: в динамике отмечалось снижение веса до 65 кг, ИМТ — 26,7 кг/м². Отсутствовали отечность и гиперемия лица. Сохранялась диспластика жировой

клетчатки с отложением жировых масс в области лица, надключичных областях, области VII шейного позвонка, живота, скошенность ягодиц. АД на уровне 110–90/70–60 мм рт.ст., ЧСС — 78 в 1 мин. Периферических отеков не было. Патологии органов дыхания, мочевого, желудочно-кишечного тракта не выявлено.

Результаты лабораторных и инструментальных обследований (6–14 сентября 2018 г.).

В общем анализе крови выявлена анемия (Hb 100 г/л). В биохимическом анализе крови сохранялась дислипидемия, выявлена тенденция к снижению уровня натрия (136 ммоль/л). Гликемия натощак в пределах 6–8 ммоль/л, постпрандиальная — 9–13 ммоль/л. В общем анализе мочи гипостенурия.

Анализ мочи по Зимницкому: суточный диурез 10 950 мл, дневной — 5050 мл, ночной — 5900 мл, плотность мочи — от 1002 до 1005. Выявлены полиурия, никтурия, изогипостенурия.

Гормональные исследования: суточная экскреция кортизола с мочой в норме — 197,9 мкг/24 ч, АКТГ в норме — 35 пг/мл, снижен уровень св. T_4 — 0,86 нг/дл, ФСГ — 14 Ед/л, ЛГ — 9 Ед/л.

Таким образом, на основании проведенных обследований был установлен диагноз: болезнь Иценко — Кушинга, ремиссия заболевания в исходе трансфеноидальной аденомэктомии (25.07.2018) по поводу эндосупраселлярной аденомы гипофиза. Парциальный гипопитуитаризм: вторичная надпочечниковая недостаточность, вторичный гипотиреоз. Несахарный диабет, центральная форма. Вторичный сахарный диабет средней тяжести, некомпенсированный.



Рисунок 1. Пациентка И. перед проведением оперативного вмешательства



Рисунок 2. Пациентка И. после проведения оперативного вмешательства

В стационаре проведена коррекция заместительной терапии. С учетом наличия у больной выраженной общей и мышечной слабости, эпизодов снижения АД до 90/60 мм рт.ст., анемии и тенденции к снижению уровня натрия была увеличена доза кортефа до 10 мг после завтрака, 10 мг в 12:00 и 5 мг в 16:00. В терапию включен уропрес 10 мкг 2 раза в день интраназально, L-тироксин 25 мкг. По поводу СД пациентка продолжала принимать глюкофаж 1000 мг 2 раза в сутки, ситаглиптин 100 мг в сутки. В ходе проводимой терапии состояние пациентки с положительной динамикой — уменьшились жажда, частота мочеиспусканий, головные боли, повысилась активность, исчезла мышечная слабость.

Анализ мочи по Зимницкому на фоне терапии десмопрессином: суточный диурез — 1280 мл, дневной — 680 мл, ночной — 600 мл, плотность мочи — от 1006 до 1015.

Пациентка была выписана из стационара в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового эндокринолога.

В декабре 2018 г. пациентка была направлена в клинику медицинской академии на консультацию. Самочувствие больной удовлетворительное. Рекомендации выполняет. Отмечает снижение уровня гликемии натощак в пределах 4–6 ммоль/л, через 2 часа после еды в диапазоне 5–7 ммоль/л по данным индивидуального глюкометра. При объективном осмотре отмечалась дальнейшая тенденция к снижению веса — 61 кг, ИМТ — 25 кг/м². Также уменьшилась диспластичность распределения подкожной жировой клетчатки, сохранялось скопление жировой клетчатки в области VII шейного позвонка и живота. Уровень АД 110–120/60–70 мм рт.ст., ЧСС 76 в 1 мин. Периферических отеков нет.

Проведена коррекция терапии: доза кортефа уменьшена до 10 мг после завтрака, 5 мг в 12:00, 5 мг в 16:00. Уропрес в прежней дозе — 10 мкг 2 раза в день интраназально, L-тироксин — 25 мкг натощак, снижена доза глюкофажа до 500 мг 2 раза в день, отменен ситаглиптин.

Пациентка предоставила результаты повторного МРТ-исследования с динамическим контрастированием от 12.11.18. Гипофиз деформирован, верхняя поверхность вогнута, неравномерно уплощен в результате оперативного вмешательства. Размеры гипофиза: сагиттальный — 12,8 мм, коронарный — 13,5 мм, вертикальный — 3,6 мм. Воронка гипофиза центрально расположена, не отклонена. Хиазма не изменена. Сифоны внутренних сонных артерий без особенностей. Область кавернозных синусов без видимых изменений. Заключение: МРТ-картина состояния после трансфеноидального удаления аденомы гипофиза с частичной резекцией аденогипофиза.

В январе 2019 года полностью отменена гипогликемизирующая терапия ввиду нормализации уровня гликемии.

В настоящее время пациентка получает заместительную терапию глюкокортикоидами, десмопрессином, так как несахарный диабет носит постоянный

характер, L-тироксином. Регрессировали полностью такие симптомы гиперкортицизма, как диспластическое ожирение, вторичный СД, АГ и дислипидемия.

Обсуждение

Нарушения углеводного обмена являются частым симптомом болезни Иценко — Кушинга [1, 4]. Пациенты с данной патологией могут наблюдаться эндокринологами, семейными врачами с диагнозом СД 2-го типа, АГ, дислипидемии, остеопороза. При этом вторичный генез клинических симптомов заболевания зачастую остается нераспознанным длительное время, что способствует прогрессированию заболевания и развитию осложнений. Когорта пациентов с болезнью Иценко — Кушинга имеет высокие риски атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, которые могут продолжаться, несмотря на ремиссию заболевания и нормализацию уровня кортизола [5, 6].

Нами представлена история заболевания пациентки, которая наблюдалась специалистами первичного звена по поводу СД 2-го типа и гипертонической болезни. Тщательное обследование больной, при котором было обращено внимание на быстрый набор веса, диспластическое строение, матронизм, позволило заподозрить вторичный характер нарушений и установить правильный диагноз болезни Иценко — Кушинга. Проведенное хирургическое лечение позволило ликвидировать клинические проявления гиперкортицизма, а именно вторичный СД, диспластическое ожирение, АГ.

Обращаем внимание различных специалистов на проблему гиперкортицизма и возможность развития атипичных, стертых форм данной патологии, без характерных кожных симптомов заболевания.

Эндогенный гиперкортицизм, по нашему мнению, следует исключать у пациентов с неадекватным контролем СД в сочетании с АГ, диспластическим ожирением или быстрым набором веса. Такие пациенты нуждаются в комплексном эндокринологическом обследовании, включающем исследование кортизола, малый дексаметазоновый тест, оценку содержания тиреотропного гормона, липидограммы, а также состояния костной ткани.

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

Список литературы

1. Hirsch D., Shimon I., Manisterski Y., Aviran-Barak N., Amitai O., Nadler V. et al. Cushing's syndrome. comparison between Cushing's disease and adrenal Cushing's. *Endocrine*. 2018. 62 (3). 712–720.
2. Bertagna X. Management of endocrine disease. Can we cure Cushing's disease? A personal view. *Eur. J. Endocrinol*. 2018. 178 (5). 183–200.
3. Pankiv V.I. Cushing's disease: diagnosis, clinic, treatment. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2011. 5. 159–167. (in Ukrainian)

4. Catargi B., Rigalleau V., Poussin A. et al. Occult Cushing's syndrome in type 2 diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88 (12). 5808-5813.

5. Clayton R.N., Jones P.W., Reulen R.C., Stewart P.M., Hassan-Smith Z.K., Ntali G. et al. Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission. a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. 569-576.

6. Faggiano A., Pivonello R., Spiezia S. et al. Cardiovascular risk factors and common carotid artery caliber and stiffness in patients with

Cushing's disease during active disease and 1 year after disease remission. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88. 2527-2533.

7. Feelders R.A., Pulgar S.J., Kempel A., Pereira A.M. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 167. 311-326.

Получено/Received 03.01.2020

Рецензовано/Revised 30.01.2020

Прийнято в печать/Accepted 10.02.2020 ■

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", Dnipro, Ukraine. Phone + 38-0503203480. ORCID 0000-0002-5828-6270

Tatyana Chursinova, PhD, Assistant of the Department of Endocrinology, State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine. Phone + 38-0501832389.

Перцева Н.О., Чурсінова Т.В.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

Порушення вуглеводного обміну в дебюті хвороби Іценка — Кушинга

Резюме. На сьогодні в клінічній практиці все частіше трапляються стерті форми ендогенного гіперкортицизму, що проявляються неспецифічними симптомами, а саме артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом, ожирінням. З огляду на високі ризики кардіоваскулярної смертності у хворих на гіперкортицизм, важливою є своєчасність постановки правильного діагнозу. Представлений клінічний випадок хвороби Іценка —

Кушинга, що проявилася розвитком цукрового діабету, артеріальною гіпертензією, швидким набором маси тіла, без характерних шкірних симптомів захворювання. Своєчасне хірургічне лікування призвело до повного регресу цукрового діабету, нормалізації артеріального тиску і маси тіла пацієнтки.

Ключові слова: хвороба Іценка — Кушинга; ендогенний гіперкортицизм; цукровий діабет

N.O. Pertseva, T.V. Chursinova

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

Carbohydrate metabolism disorders at Cushing disease onset

Abstract. Atypical forms of endogenous hypercorticism, which are manifested in non-specific symptoms such as arterial hypertension, diabetes mellitus, obesity, are increasingly common in clinical practice to date. Considering that patients with hypercorticism have high risk of cardiovascular mortality, timely diagnosis is important. The clinical case was presented when Cushing disease manifested

itself in the development of diabetes mellitus, arterial hypertension, rapid weight gain and no skin symptoms. Timely surgical treatment led to a complete regression of diabetes mellitus, normalization of blood pressure and weight of the patient.

Keywords: Cushing disease; endogenous hypercorticism; diabetes mellitus

Урманова Ю.М.¹, Мухтарова Ш.Ш.¹, Гроссман А.Б.², Мухтарова М.З.³, Тригулова Р.Х.⁴

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт, г. Ташкент, Республика Узбекистан

² Green-Templeton College at the University of Oxford, UK

³ Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

⁴ Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии

МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Прогностические признаки неблагоприятного течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. Актуальность. Несмотря на успешное развитие медицинских технологий в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС), смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в популяции больных сахарным диабетом (СД) не снижается. Разработка алгоритма ранней диагностики ИБС и путей ее коррекции является актуальной проблемой кардиологии и эндокринологии. **Цель** — определение прогностических признаков неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и разработка таблицы тестовых вероятностей для усиления эффективности стратификации риска у больных СД 2-го типа. **Материалы и методы.** Под наблюдением на протяжении 2017–2019 гг. находилось 40 больных (16 мужчин и 24 женщины) с СД 2-го типа в сочетании с ИБС. Учитывали наличие острого инфаркта миокарда, острых нарушений мозгового кровообращения, повторные оперативные вмешательства (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) за текущие 3 года. Средний возраст больных составил 65,5 года. **Результаты.** Всего в качестве возможных предикторов неблагоприятного прогноза проанализировано 119 признаков, зарегистрированных в первые три дня от момента поступления больного. В качестве маркеров ИБС приняты параметры, которые демонстрировали наиболее высокую частоту встречаемости в группе больных с неблагоприятным течением СД и ИБС. Наиболее патогномичными предикторами прогрессирования ИБС у больных с СД 2-го типа явились: систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 40 %), систолическое АД > 160 мм рт.ст. или диастолическое АД выше 100 мм рт.ст., ЭКГ-признаки ишемии миокарда, сохраняющиеся при выписке из стационара. **Выводы.** Факторами, негативно влияющими на отдаленный исход ИБС у больных с СД 2-го типа, являются декомпенсация СД, в частности высокий уровень тощачковой гликемии (> 13 ммоль/л), а также повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ишемическая болезнь сердца, факторы риска

Введение

В настоящее время в рутинной клинической практике остается актуальной проблема недостаточно ранней инициации терапии сахарного диабета (СД) 2-го типа и, как следствие, высокой частоты микро- и макрососудистых осложнений у пациентов [1, 2]. Наиболее значимым осложнением СД 2-го типа является

сердечно-сосудистая патология (в частности, сердечная недостаточность). Сердечная недостаточность (СН) представляет собой одну из ранних и наиболее частых манифестных форм сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) при СД 2-го типа, при этом на каждый 1 % повышения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) риск развития СН увеличивается на 15 % [3].

По данным систематического обзора 2018 г., распространенность СН среди пациентов с СД 2-го типа составляла около 15 % [4]. По данным регистра REACH, наличие у пациентов с СД 2-го типа СН увеличивало риск сердечно-сосудистой смерти примерно в 2,5 раза, а риск госпитализации по поводу СН — примерно в 5 раз [5]. Наличие СН у пациентов с СД 2-го типа сопряжено с плохим прогнозом и средней выживаемостью около четырех лет от момента постановки диагноза [6]. Это указывает на необходимость использования таких схем лечения, которые предотвращают прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, включая СН, у пациентов с СД 2-го типа.

Несмотря на успешное развитие медицинских технологий в диагностике ишемической болезни сердца (ИБС), смертность от ССЗ в популяции больных СД не снижается. Острый коронарный синдром у лиц с СД 2-го типа часто развивается в отсутствие значимого стеноза артерий сердца [7]. Поэтому выявление коронарной недостаточности на доклинической стадии ИБС у больных СД приобретает особое социальное значение [8]. В настоящее время СД 2-го типа рассматривается как эквивалент ИБС в отношении риска последующих сердечно-сосудистых событий [9].

Высокая частота смерти от ССЗ среди пациентов с СД обусловлена прежде всего объективными трудностями ранней диагностики ИБС [10]. Бессимптомный характер ишемии миокарда при наличии доказанной ИБС регистрируется более чем у 1/3 пациентов: по данным разных исследователей — от 30 до 48 % [11, 12]. А частое развитие кардиальной формы автономной нейропатии приводит к невозможности точного использования стандартного критерия достижения диагностического уровня стресс-теста по уровню частоты сердечных сокращений, рекомендованного Американской ассоциацией сердца и Американской коллегией кардиологов (ACC/AHA, 2013).

В последние годы особое внимание направлено на улучшение методов оценки риска ИБС индивидуально у каждого пациента с СД с целью выявления лиц, нуждающихся в более интенсивной терапии [3, 13]. Разработка алгоритма ранней диагностики ИБС и путей ее коррекции является актуальной проблемой кардиологии и эндокринологии. Все вышесказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Цель исследования — определение прогностических признаков неблагоприятного течения ишемической болезни сердца и разработка таблицы тестовых вероятностей для усиления эффективности стратификации риска у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Материалы и методы

На протяжении 2017–2019 гг. в Республиканском специализированном научно-практическом центре кардиологии МЗ Республики Узбекистан под наблюдением находилось 40 больных (16 мужчин и 24 женщины) с СД 2-го типа в сочетании с ИБС. Из этого числа больных у 38 установлено благоприятное течение СД и ИБС, у 8 — неблагоприятное течение: наличие острого

инфаркта миокарда (ОИМ) — фатального, нефатального, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), повторные госпитализации вследствие ухудшения хронической сердечной недостаточности (снижение фракции выброса), повторные оперативные вмешательства (чрескожное коронарное вмешательство, аортокоронарное шунтирование) за текущие 3 года. Средний возраст больных составил 65,5 года. Критерии включения: ИБС с СД 2-го типа, СН IIА, IIВ.

Критерии исключения: СД 1-го типа, ИМ с зубцом Q < 3 мес. давности, больные с ХСН III–IV функционального класса, тяжелыми нарушениями функции печени и почек, сложными нарушениями ритма сердца.

20 здоровых лиц соответствующего пола и возраста составили группу контроля.

Методы исследования: общеклинические и биохимические (гликемия натощак и постпрандиальная, гликемический профиль, гликированный гемоглобин, коагулограмма, липидный профиль, С-реактивный белок, креатинин, определение скорости клубочковой фильтрации); инструментальные (состояние глазного дна, ЭКГ в динамике, УЗИ внутренних органов, суточное мониторирование ЭКГ и АД, коронарография — при необходимости).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии МЗ Республики Узбекистан (протокол заседания № 3 от 19 апреля 2019 г.). Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал письменное информированное согласие на участие.

Статистический анализ

К исследованию привлечены пациенты, соответствующие критериям включения и подписавшие информированное согласие в период набора в исследование. Статистический анализ проводился с использованием статистических программ R (версия 3.5.2). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также непараметрической статистики: достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Манна — Уитни, для зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона. Значимыми считались различия между группами при $p < 0,05$. При сравнении номинальных данных использовали критерий χ^2 Пирсона, дивергенцию Кульбака — Лейблера.

Результаты

Для определения прогностических признаков неблагоприятного течения ИБС у больных СД 2-го типа проанализированы результаты лечения 40 пациентов. Длительность наблюдения составила 3 года.

Как видно из табл. 1, средняя длительность СД составила 5,2 года, у 16 пациентов наблюдался ОИМ в анамнезе (40 %), 20 больных (40 %) злоупотребляли курением, у 37 больных (93 %) отмечалась гипертрофия левого желудочка (ЛЖ), у 24 (60 %) обнаружены стенозы общей сонной артерии.

В качестве возможных предикторов неблагоприятного прогноза проанализировано 119 признаков, зарегистрированных в первые три дня от момента поступления больного. Среди них были клиничко-анамнестические (демография, вредные привычки, длительность СД и ССЗ, наличие постинфарктного кардиосклероза, артериальной гипертензии, болевого синдрома, ИМ, ОНМК или транзиторных ишемических атак), инструментальные (ЭКГ в день поступления и выписки, 9 категорий изменений ST/T и их комбинаций, холтеровское мониторирование ЭКГ, УЗИ сердца и сонных артерий, коронарография, велоэргометрия и др.), биохимические (липидный спектр крови, показатели углеводного обмена, креатинин, мочевины, АЛТ, АСТ, С-реактивный белок, калий, натрий, тиреотропный гормон, свободный тироксин и др.).

При анализе частоты ССЗ у больных СД 2-го типа установлено, что наиболее часто наблюдалась артериальная гипертензия (АГ) — у 95 %. СН зарегистрирована у 92,5 %, жалобы на боль в грудной клетке — у 90 %, атеросклероз — у 82,5 %, наличие ИМ — у 40 % и заболевания почек — у 32,5 % пациентов.

На рис. 1 представлена динамика неблагоприятных событий за период наблюдения. Изучение анамнестических

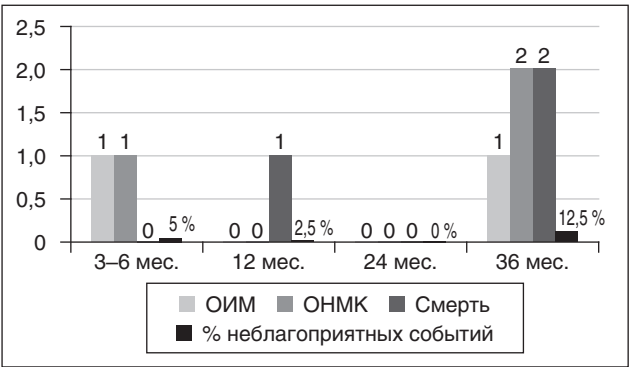


Рисунок 1. Динамика неблагоприятных событий у больных СД 2-го типа за период наблюдения

данных показало, что за последние 3–6 месяцев сочетание перенесенных ОНМК и ИМ отмечалось у 5 (12,5 %) больных, при этом один пациент умер за последние 12 месяцев. За 36 месяцев зарегистрирован один случай ИМ и 2 — ОНМК среди 5 больных (12,5 %).

На рис. 2 представлена частота клиничко-функциональных и лабораторных признаков у больных СД 2-го типа с различными исходами ИБС.

В качестве маркеров ИБС нами выделен ряд параметров с соответствующими величинами, которые демонстрировали наиболее высокую частоту встречаемости в группе больных с неблагоприятным течением (нБТ) и наибольшую — в группе больных с благоприятным течением (БТ).

Таблица 1. Характеристика обследованных больных СД 2-го типа

Анализируемый признак	Н, абс.	%
Мужчины	16	40,0
Женщины	24	60,0
Средний возраст, лет	65,50 ± 0,21	
Средняя длительность СД, лет	5,20 ± 0,26	
Документированный ОИМ в анамнезе	16	40,0
Артериальная гипертензия в анамнезе	35	87,5
Систолическое АД > 140 мм рт.ст.	28	70,0
Диастолическое АД > 90 мм рт.ст.	20	50,0
Курение	20	50,0
ЧСС	73,90 ± 0,43	
Избыточный вес и ожирение	32	80,0
Гипертрофия левого желудочка	37	92,5
Гликемия натощак, ммоль/л	8,10 ± 0,08	
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	12,40 ± 0,15	
Фракция выброса, %	57,10 ± 0,21	
Наличие бляшек в сонной артерии (УЗИ)	24	60,0
Оперативные вмешательства (ЧКВ/АКШ)	17	42,5
Всего	40	19,2

Примечания: СД — сахарный диабет; ОИМ — острый инфаркт миокарда; АД — артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; АКШ — аортокоронарное шунтирование.

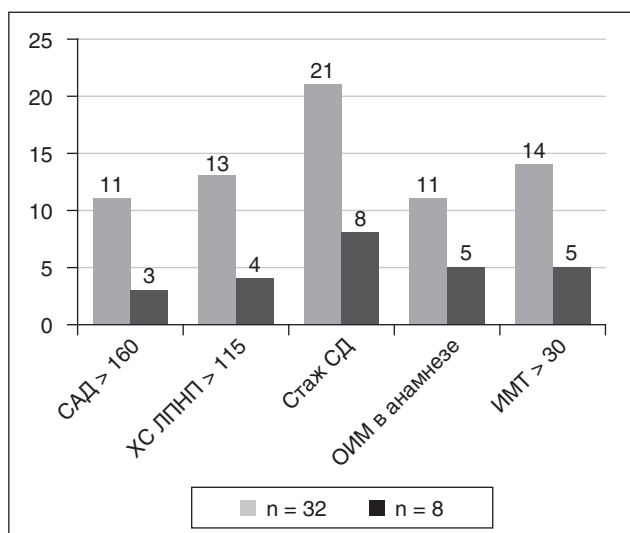


Рисунок 2. Частота клинично-функціональних і лабораторних ознак у хворих СД 2-го типу з різними іходами ІБС

В табл. 2 приведена сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов неблагоприятного течения у больных ИБС с благоприятным и неблагоприятным исходом.

Как видно из табл. 2, наиболее патогномичными предикторами прогрессирования ИБС у больных с СД 2-го типа явились: систолическая дисфункция ЛЖ (фракция выброса < 40 %), систолическое АД > 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 100 мм рт.ст., гипертрофия ЛЖ и ЭКГ-признаки ишемии миокарда, сохраняющиеся при выписке из стационара, наличие ИМ в анамнезе.

Обсуждение

Распространенность СД 2-го типа растет во всем мире. В то время как заболеваемость СД в США и в Китае среди взрослого населения составляет 14 и 11 %

соответственно, заболеваемость предиабетом, согласно имеющимся оценкам, достигает 38 и 36 % [14, 15].

СД 2-го типа ассоциирован с 2–4-кратным увеличением риска смерти и сердечно-сосудистых событий по сравнению с общей популяцией [16]. Особенно это касается стандартизированного по возрасту показателя заболеваемости впервые выявленной ИБС, который значительно выше у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с пациентами без него [17]. В исследовании Tübingen Lifestyle Intervention Program (TULIP, Тюбингенская программа коррекции образа жизни) авторы изучали, могут ли фенотипы предиабета помочь в выявлении уникальных фенотипов группы риска у лиц с предиабетом, которые ассоциировались с отсутствием ответа на 9-месячную структурированную коррекцию образа жизни, направленную на восстановление нормальной регуляции содержания глюкозы (НРГ) в крови. Сначала была обнаружена большая вариабельность изменения концентрации глюкозы в крови у лиц с коррекцией образа жизни. Затем было установлено, что среди исходных параметров, которые могут прогнозировать возврат от предиабетического состояния к НРГ, таких как пол и непрерывные исходные характеристики — индекс массы тела, окружность запястья, содержание жира в печени, чувствительность к инсулину, концентрация глюкозы в крови через 2 ч после еды, концентрация глюкозы в крови натощак и секреция инсулина, только нарушенная секреция инсулина и инсулинорезистентная неалкогольная жировая болезнь печени прогнозировали низкий шанс восстановления НРГ [18].

В проведенном нами исследовании наиболее патогномичными предикторами прогрессирования ИБС у больных с СД 2-го типа явились: систолическая дисфункция, уровень систолического АД > 160 мм рт.ст. и/или диастолического АД выше 100 мм рт.ст., гипертрофия ЛЖ и признаки ишемии миокарда, наличие ИМ в анамнезе.

Таблица 2. Сравнительная характеристика частоты встречаемости факторов неблагоприятного течения у больных ИБС с благоприятным и неблагоприятным исходом

Признак	N = 40		БТ		нБТ		БТ и нБТ	χ^2	P
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%			
ИМ в анамнезе	16	40,0	11	34,4	5	62,5	1,8	2,64	0,10
Дислипидемия	115	81,6	96	80,7	19	86,4	1,1	0,1	0,7
Курение	102	72,3	83	69,7	19	86,4	1,2	1,8	0,2
Возраст > 60 лет	28	19,9	21	17,6	7	31,8	1,8	1,5	0,2
СД 2-го типа	73	51,8	58	48,7	15	68,2	1,4	2,1	0,1
Ожирение (ИМТ > 30 кг/м ²)	37	26,2	32	26,9	5	22,7	0,8	0,0	0,9
Гипертрофия ЛЖ (ЭКГ/ЭхоКГ-признаки)	43	30,5	32	26,9	11	50,0	1,9	3,6	0,056
САД > 160 мм рт.ст. при поступлении	29	20,6	20	16,8	9	40,9	2,4	5,21	0,02
ДАД > 100 мм рт.ст. при поступлении	39	27,7	29	24,4	10	45,5	1,9	3,14	0,1
Систолическая дисфункция ЛЖ (ФВ < 40 %)	1	0,7	1	0,8	0	0,0	0	0	0
Всего больных с ИБС в сочетании с СД 2-го типа	40	100,0	32	100,0	8	100,0			

Примечания: БТ — больные с благоприятным течением болезни; нБТ — больные с неблагоприятным течением болезни; P — достоверность различий в сравнении с контролем; χ^2 — критерий Пирсона.

Выводы

1. Клиническими маркерами неблагоприятного течения ИБС у больных с СД 2-го типа являются: неконтролируемая АГ (систолическое АД более 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД выше 100 мм рт.ст.), выявляемая в момент первого контакта с больным, наличие гипертрофии левого желудочка и ЭКГ-признаков ишемии миокарда, сохраняющихся при выписке из стационара, наличие инфаркта миокарда в анамнезе.

2. Факторами, негативно влияющими на отдаленный исход ИБС у больных с СД 2-го типа, являются: декомпенсация СД, в частности высокий уровень тощачковой гликемии (> 13 ммоль/л), а также повышение уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

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

Список литературы

1. Leon B.M., Maddox T.M. Diabetes and cardiovascular disease. *Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research.* *World J. Diabetes.* 2015. 6 (13). 1246-1258. doi: 10.4239/wjd.v6.i13.1246
2. Matheus A.S., Tannus L.R., Cobas R.A., Palma C.C., Negrao C.A., Gomes M.B. Impact of diabetes on cardiovascular disease: an update. *Int. J. Hypertens.* 2013. 2013. 653789.
3. Standl E. Heart failure in diabetes: from an increased risk to a treatment target. *Diabetes Mellit.* 2018. 21 (5). 399-403. doi: <https://doi.org/10.14341/dm9846>
4. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., Panton U.H. 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: <https://doi.org/10.1186/s12933-018-0728-6>
5. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. Jr. et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death. *Circulation.* 2015. 132 (10). 923-931. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
6. Dei Cas A., Khan S.S., Butler J. et al. Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure. *JACC Hear Fail.* 2015. 3 (2). 136-145. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.08.004>
7. Goff D.C. Jr., Lloyd-Jones D.M., Bennett G., Coady S., D'Agostino R.B., Gibbons R. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014. 129 (25). 49-73.
8. Kengne A.P., Batty G.D., Hamer M., Stamatakis E., Czer nichow S. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies. *Diabetes Care.* 2012. 35 (2). 396-403.
9. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 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). *European Heart Journal.* 2020. 41 (2). 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
10. Rana J.S., Liu J.Y., Moffet H.H., Jaffe M., Karter A.J. Diabetes and prior coronary heart disease are not necessarily risk equivalent for future coronary heart disease events. *J. Gen. Internal. Med.* 2016. 31 (4). 387-393.
11. Stone N.J., Robinson J., Lichtenstein A.H., Merz C.N., Blum C.B., Eckel R.H. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013. 129. 1-45.
12. Akazawa S., Tojikubo M., Nakano Y., Nakamura S., Tama H., Yonemoto K. et al. Usefulness of carotid plaque (sum and maximum of plaque thickness) in combination with intima-media thickness for the detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with diabetes. *J. Diabetes Invest.* 2016. 7 (3). 396-403.
13. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Raz I., Cavender M.A., Im K. et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2016. 1. 989-998.
14. Menke A., Casagrande S., Geiss L., Cowie C.C. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988–2012. *JAMA.* 2015. 314 (10). 1021-1029. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10029>
15. Wang L., Gao P., Zhang M. et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA.* 2017. 317 (24). 2515-2523. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7596>
16. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017. 376 (15). 1407-1418. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664>
17. Avogaro A., Giorda C., Maggini M. et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care.* 2007. 30 (5). 1241-1247. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-2558>
18. Stefan N., Staiger H., Wagner R. et al. A high-risk phenotype associates with reduced improvement in glycaemia during a lifestyle intervention in prediabetes. *Diabetologia.* 2015. 58 (12). 2877-2884. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3760-z>

Получено/Received 14.12.2019

Рецензировано/Revised 26.12.2019

Принято в печать/Accepted 30.01.2020 ■

Information about authors

Urmanova Yulduz, MD, PhD, Associate Professor of the Department of endocrinology, pediatrics endocrinology, Tashkent pediatric medical institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9776-053X>

Mukhtarova Shakhnoza, graduate student of the Department of Endocrinology with Pediatric Endocrinology, Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Grossman Ashley, BA, BSc, MD, FRCP, FMedSci, professor of Endocrinology, Green-Templeton College at the University of Oxford, Professor of Neuroendocrinology at Barts and the London School of Medicine, and Consultant NET Endocrinologist at the Royal Free Hospital, London; e-mail: ashley.grossman@nhs.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-1176-6186>

Mukhtarova Margarita, PhD, Senior Lecturer, Department of Endocrinology, Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Trigulova Raisa, MD, Leading Researcher of the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4339-0670>

Урманова Ю.М.¹, Мухтарова Ш.Ш.¹, Гроссман А.Б.², Мухтарова М.З.³, Тригулова Р.Х.⁴

¹Ташкентський педіатричний медичний інститут, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

²Green-Templeton College at the University of Oxford, UK

³Ташкентська медична академія, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

⁴Республіканський спеціалізований науково-практичний центр кардіології МОЗ Республіки Узбекистан, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Прогностичні ознаки несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Актуальність. Попри успішний розвиток медичних технологій у діагностиці ішемічної хвороби серця (ІХС), смертність від серцево-судинних захворювань у популяції хворих на цукровий діабет (ЦД) не знижується. Розробка алгоритму ранньої діагностики ІХС та шляхів її корекції є актуальною проблемою кардіології та ендокринології.

Мета — визначення прогностичних ознак несприятливого перебігу ішемічної хвороби серця для посилення ефективності стратифікації ризику у хворих на ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Під наглядом протягом 2017–2019 рр. перебувало 40 хворих (16 чоловіків і 24 жінки) на ЦД 2-го типу в поєднанні з ішемічною хворобою серця. Брили до уваги наявність гострого інфаркту міокарда, гострих порушень мозкового кровообігу, повторні оперативні втручання (черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування) за поточні 3 роки. Середній вік хворих становив 65,5 року. **Результати.** Як можливі предиктори несприятливого

прогнозу проаналізовано 119 ознак, зареєстрованих у перші три дні від моменту надходження хворого. Аналізували предиктори розвитку ІХС, зокрема параметри, що вказували на найбільшу частоту в групі хворих із несприятливим перебігом ЦД та ІХС. Патогномонічними предикторами прогресування ІХС у хворих на ЦД 2-го типу були систолічна дисфункція лівого шлуночка (фракція викиду < 40 %), систолічний АТ > 160 мм рт.ст. або діастолічний АТ вище 100 мм рт.ст., ЕКГ-ознаки ішемії міокарда, що зберігаються при виписці зі стаціонару. **Висновки.** Факторами, що негативно впливають на віддалений прогноз перебігу ІХС у хворих на ЦД 2-го типу, є декомпенсація ЦД, зокрема високий рівень глікемії натще (> 13 ммоль/л), а також підвищення рівня загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької щільності.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ішемічна хвороба серця; фактори ризику

Yu.M. Urmanova¹, Sh.Sh. Mukhtarova¹, A.B. Grossman², M.Z. Mukhtarova³, R.Kh. Trigulova⁴

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Republic of Uzbekistan

² Green Templeton College at the University of Oxford, UK

³ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Republic of Uzbekistan

⁴ Republican Specialized Scientific and Practical Center of Cardiology of the Ministry of Health of Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Prognostic signs of an unfavorable course of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Despite the successful development of medical technologies in the diagnosis of coronary heart disease, mortality due to cardiovascular diseases in the population of patients with diabetes mellitus (DM) is not reduced. The development of an algorithm for the early diagnosis of coronary heart disease and ways to correct it is a topical problem of cardiology and endocrinology. The purpose is to determine prognostic signs for an unfavorable course of coronary heart disease and develop a table of test probabilities in order to enhance the effectiveness of risk stratification in patients with type 2 DM. **Materials and methods.** During 2017–2019, there were observed 40 patients (16 men and 24 women) with type 2 DM in combination with coronary heart disease. We took into account the presence of acute myocardial infarction, acute cerebrovascular accidents (stroke), repeated surgical interventions (percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting) for the last 3 years. The average age of patients was 65.5 years. **Results.** In total, 119 signs recorded in

the first three days from the moment of patient's admission were analyzed as possible predictors of an unfavorable prognosis. As markers of coronary heart disease, parameters were adopted that showed the highest occurrence in the group of patients with adverse course of DM and coronary heart disease. The most pathognomonic predictors of coronary heart disease progression in patients with type 2 DM were left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction < 40 %), systolic blood pressure > 160 mmHg or diastolic blood pressure above 100 mmHg, electrocardiographic signs of myocardial ischemia, persisting upon discharge from the hospital. **Conclusions.** Criteria that negatively affect the long-term outcome of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes are decompensation of DM, in particular, a high level of fasting glycemia (> 13 mmol/l), as well as an increase in total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; coronary heart disease; risk factors

Большова О.В.¹, Музь Н.М.¹, Кваченюк Д.А.¹, Ризничук М.О.²

¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

² Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Рівень вітаміну D у дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії

Резюме. Актуальність. У популяції дітей препубертатного віку з затримкою внутрішньоутробного розвитку відсутні дані про статус вітаміну D через певний час після народження, вплив вітаміну D на вісь «гормон росту (ГР)/ростові фактори». Особливий інтерес викликає група пацієнтів, в яких зберігається суттєве відставання в рості на тлі зниження рівнів інсуліноподібного фактора росту 1 (ІФР-1) та нормального стимульованого викиду гормона росту. **Метою дослідження** стало визначення рівнів 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у плазмі крові дітей з низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) на тлі нормосоматотропінемії. **Матеріали та методи.** Обстежені 34 дитини (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР виявили у 15 (44,2 %) пацієнтів, асиметричний тип — у 19 (55,8 %) пацієнтів. За результатами функціональних тестів у всіх пацієнтів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (> 10 нг/мл). Гормональне обстеження включало: визначення рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину (T_4) в плазмі крові імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів Immunoset[®] kit (Чехія). На момент обстеження всі пацієнти перебували в стані еутиреозу. Рівні ГР, ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 XPI (Siemens, США). Рівень 25(OH)D у сироватці крові визначався імунохемилюмінесцентним методом (Abbott, США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011). **Результати.** Встановлено, що у дітей препубертатного віку, народжених з ознаками ЗВУР, середній показник SDS росту на момент обстеження становив $-2,83 \pm 0,12$. Суттєвої різниці між показниками росту та маси тіла пацієнтів із симетричною й асиметричною формою на момент обстеження не визначено ($p > 0,05$). Вміст вітаміну D у плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР загалом по групі становив $49,70 \pm 2,17$ нмоль/л. Недостатність вітаміну D встановлено у 16 обстежених (47 %), а дефіцит вітаміну D — у 18 дітей (53 %). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками вітаміну D у дівчаток і хлопчиків з ознаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$). SDS росту у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабо корелює ($r = 0,38$) з вмістом вітаміну D. Рівень вітаміну D вірогідно відрізнявся залежно від типу ЗВУР (з симетричною формою — $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, з асиметричною формою — $54,20 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$). SDS ІФР-1 у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабо корелював ($r = 0,36$) з вмістом вітаміну D. На тлі вірогідного зниження рівня ІФР-3Б-3 у дітей з асиметричною формою ЗВУР порівняно з показниками дітей із симетричною формою ($-1,32 \pm 0,07$ та $-1,00 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p < 0,05$) спостерігали зниження

рівнів ІФР-1 ($-1,62 \pm 0,10$ та $-1,34 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p = 0,05$). **Висновки.** Пацієнти, які народилися з ознаками ЗВУР, навіть на тлі нормосоматотропінемії, можуть зберігати суттєвий дефіцит росту, різке зниження ІФР-1 та ІФР-3Б-3 протягом тривалого часу після народження. Отримані результати свідчать про наявність гіповітамінозу D у всіх пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку. Не встановлено кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну D і максимальним піком стимульованого викиду гормону росту. Однак пацієнти з асиметричним типом ЗВУР мають слабку кореляцію ($r = 0,36$) між SDS ІФР-1 та вмістом вітаміну D, вірогідне зниження рівнів ІФР-1, ІФР-3Б-3, а також вітаміну D порівняно з його рівнем при симетричному типі ЗВУР. До переліку досліджень при обстеженні дітей з низькорослістю, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, рекомендовано включати визначення рівня вітаміну D у плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

Ключові слова: затримка внутрішньоутробного розвитку; діти препубертатного віку; гормон росту; нормосоматотропінемія; вітамін D; інсуліноподібний фактор росту 1

Вступ

Затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) визначається у доношених новонароджених (після 37 тижнів гестації), які мають довжину та/або масу тіла < -2 стандартних сигмальних відхилення (standard deviation score (SDS)). Виділяють два типи ЗВУР — симетричний (і довжина, і маса тіла новонародженого низькі) та асиметричний (новонароджений має низьку довжину тіла, але нормальну масу тіла, або низьку масу тіла, але нормальну довжину). Асиметричний тип спостерігається у 75 % дітей із ЗВУР, симетричний тип — у решти 25 %. Для дітей є характерними такі стани, як перинатальна асфіксія, гіпотермія, гіпоглікемія, поліцитемія, а також часто спостерігаються затримка росту, порушення розвитку нервової системи, ожиріння та інші метаболічні захворювання, висока перинатальна та неонатальна смертність [1].

Процес фетального росту зумовлений багатьма факторами, зокрема гормональними — інсуліном, тиреоїдними гормонами, гормонами надниркових залоз і гіпофіза. Крім того, важливими регуляторами фетального росту є інсуліноподібні фактори росту (ІФР-1 і ІФР-2) та білки, що їх зв'язують [2]. Більшість новонароджених з ознаками ЗВУР протягом перших 12–24 місяців життя компенсують дефіцит росту та маси тіла, однак 10–20 % пацієнтів з невідомих причин залишаються низькорослими і в дорослому віці [3].

Останні дослідження продемонстрували, що дефіцит вітаміну D у матері значно підвищує ризик виникнення у дитини затримки внутрішньоутробного розвитку [4]. Велика кількість когортних досліджень показала, що поширеність дефіциту вітаміну D під час вагітності може становити від 13,2 до 77,3 % [5, 6].

Застосування вітаміну D протягом вагітності пов'язане зі зменшенням ризику низької довжини/маси тіла у новонародженого [7]. Дослідження, проведені в Нідерландах, показали, що жінки з недостатнім рівнем вітаміну D мали дітей з більш низькою масою тіла при народженні та більш високим ризиком ЗВУР [8]. У той час як С. Santamaria та співавт. (2018) не знайшли зв'язку між внутрішньоутробним рівнем вітаміну D та показниками росту при народженні, у віці одного року, 4–6 та 9 років [9].

Взаємозв'язок між вітаміном D та системою «гормон росту (ГР)/ростові фактори» є складним і залишається нез'ясованим. Показано, що вітамін D здатен підвищувати рівень циркулюючого ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у здорових осіб [10]. Після лікування дефіциту вітаміну D у дітей прискорюється лінійний ріст, що може свідчити про зв'язуючу роль вітаміну D між проліферативними клітинами хряща ростової пластини та системою «гормон росту/ростові фактори» [11]. Проведені клінічні дослідження головним чином сфокусовані на статусі вітаміну D у пацієнтів із соматотропною недостатністю та на взаємозв'язку між сироватковими метаболітами вітаміну D та ІФР-1 і свідчать про більш високу частоту гіповітамінозу D в осіб з дефіцитом гормону росту і важливість проведення подальших досліджень [12]. У популяції дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку відсутні дані про статус вітаміну D через певний час після народження, вплив вітаміну D на вісь «ГР/ростові фактори». Особливий інтерес викликає група пацієнтів, які зберігають суттєве відставання в рості на тлі зниження рівнів ІФР-1 та нормального стимульованого викиду гормону росту.

Метою нашого дослідження стало визначення рівнів 25-гідроксикальциферолу (25(OH)D) у плазмі крові дітей із низькорослістю внаслідок затримки внутрішньоутробного розвитку на тлі нормосоматотропінемії.

Матеріали та методи

У відділі дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» проведено обстеження 34 дітей (14 дівчаток і 20 хлопчиків) із затримкою росту (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року), які при народженні мали ознаки ЗВУР. Симетричний тип ЗВУР (маса і довжина тіла при народженні менше -2 SD) виявили у 15 (44,2 %) пацієнтів, асиметричний тип (маса або довжина тіла при народженні менше -2 SD) — у 19 (55,8 %) пацієнтів.

Для вивчення показників фізичного розвитку використовували антропометричні методи (вимірювання росту за допомогою стадіометра System Dr. Keller J. та маси тіла за допомогою електронних вагів Tanita

BC-587 (Японія)). Коефіцієнт стандартного відхилення (standard deviations score (SDS)) визначали для росту та маси тіла за допомогою сигмальних кривих росту та маси тіла, що отримані на основі даних антропометричних обстежень здорових дітей різного віку окремо для кожної статі (WHO Child Growth Standards, 2007). Для визначення кісткового віку використовували атлас W.W. Greulich, S.P. Pyle (1993) [13]. Статевий розвиток оцінювали за J.M. Tanner (1962) [14].

За результатами функціональних тестів у всіх пацієнтів встановлено наявність нормального піку викиду ГР (більше 10 нг/мл) [15]. Гормональне обстеження включало: визначення рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (Т₄) в плазмі крові імунорадіометричним методом за допомогою стандартних наборів Immunotech® kit (Чехія).

На момент обстеження всі пацієнти знаходились в стані еутиреозу. Рівні ГР, ІФР-1, ІФР-3Б-3 у плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням наборів Immulite 2000 Х3і (Siemens, США). Коливання рівнів ІФР-1 та ІФР-3Б-3 у крові протягом дня досить незначні, тому достатньо було одноразового (базального) визначення [16].

Рівень 25(ОН)D у сироватці крові визначався імунохемілюмінесцентним методом (Abbott, США). Оцінку результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (2011): дефіцит вітаміну D — 25(ОН)D менше 20 нг/мл (менше 50 нмоль/л); недостатність вітаміну D — 25(ОН)D 21–29 нг/мл (51–75 нмоль/л); нормальний вміст вітаміну D — 25(ОН)D 30–100 нг/мл (76–250 нмоль/л). Вміст 25(ОН)D більше 100 нг/мл (більше 250 нмоль/л) розцінювали як надлишок вітаміну D.

Усі процедури, проведені під час дослідження із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 року (з поправками), а також дозволу комісії з біо-

етики (протокол № 3 засідання комісії з питань етики від 24.06.2019 р. ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна).

Статистичну обробку результатів дослідження виконували з використанням статистичних програм Microsoft Excel та застосуванням методів варіаційної статистики. Результати подано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($M \pm m$). Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним t-критерієм Стьюдента. Різниця в результатах вважалась вірогідною при $p < 0,05$; при $0,05 < p < 0,1$ відзначали тенденцію до вірогідності. Для вивчення кореляційного зв'язку використовували метод прямої кореляції із застосуванням коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати

Встановлено, що у дітей з ознаками ЗВУР середній показник SDS росту на момент обстеження становив $-2,83 \pm 0,12$ (табл. 1). Суттєвої різниці між показниками росту та маси тіла пацієнтів з симетричною та асиметричною формою на момент обстеження не визначено ($p > 0,05$).

Вміст вітаміну D у плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР загалом по групі становив $49,7 \pm 2,17$ нмоль/л. Недостатність вітаміну D встановлено у 16 обстежених (47 %), а дефіцит вітаміну D — у 18 дітей (53 %).

Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками вітаміну D у дівчаток та хлопчиків з ознаками ЗВУР ($51,79 \pm 3,38$ і $48,36 \pm 2,86$ нмоль/л відповідно, $p > 0,05$).

Кореляційного зв'язку ($r = 0,03$) між масою тіла пацієнтів зі ЗВУР і вмістом вітаміну D не виявлено. Однак встановлено, що SDS росту у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабко корелює ($r = 0,38$) із вмістом вітаміну D.

Рівень вітаміну D вірогідно відрізнявся залежно від форми ЗВУР. Так, у пацієнтів у групі з симетричною

Таблиця 1. Антропометричні показники, рівні вітаміну D та ІФР-1, ІФР-3Б-3 у дітей з різними формами ЗВУР ($M \pm m$)

Показник	Загальна група ЗВУР (n = 34)	Симетрична форма ЗВУР (n = 15)	Асиметрична форма ЗВУР (n = 19)
Довжина тіла при народженні, SDS	$-2,10 \pm 0,06$	$-2,20 \pm 0,09$	$-2,02 \pm 0,08$
Маса тіла при народженні, SDS	$-1,95 \pm 0,10$	$-2,30 \pm 0,12$	$-1,68 \pm 0,13$
Ріст при обстеженні, SDS	$-2,83 \pm 0,12$	$-2,66 \pm 0,14$	$-2,96 \pm 0,19$
Маса тіла при обстеженні, SDS	$-2,12 \pm 0,14$	$-2,27 \pm 0,21$	$-2,04 \pm 0,19$
Рентген-вік, роки	$4,74 \pm 0,37$	$4,51 \pm 0,52$	$5,02 \pm 0,53$
Вітамін D, нмоль/л	$49,7 \pm 2,17$	$44,10 \pm 3,20$	$54,20 \pm 2,56^*$
ІФР-1, SDS	$-1,50 \pm 0,08$	$-1,34 \pm 0,14$	$-1,62 \pm 0,10^{**}$
ІФР-3Б-3, SDS	$-1,19 \pm 0,07$	$-1,00 \pm 0,14$	$-1,32 \pm 0,07^*$
Максимальний пік стимульованого викиду ГР, нг/мл	$15,60 \pm 0,79$	$15,43 \pm 1,31$	$15,70 \pm 1,01$

Примітки: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця між показниками у пацієнтів з симетричною й асиметричною формою ЗВУР; ** — $p = 0,05$ — різниця має граничне значення між показниками у пацієнтів з симетричною й асиметричною формою ЗВУР.

формою ЗВУР рівень вітаміну D був суттєво нижчим і становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою — $54,20 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$.

Не встановлено кореляційного зв'язку ($r = 0,02$) між SDS ІФР-1, ІФР-3Б-3 ($r = 0,05$) і значенням вітаміну D у дітей з ознаками ЗВУР. Однак SDS ІФР-1 у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР все ж слабо корелює ($r = 0,36$) із вмістом вітаміну D.

Слід відзначити, що на тлі вірогідного зниження рівня ІФР-3Б-3 у дітей з асиметричною формою ЗВУР порівняно з показниками дітей з симетричною формою ($-1,32 \pm 0,07$ та $-1,00 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p < 0,05$) спостерігали зниження рівнів ІФР-1 ($-1,62 \pm 0,10$ та $-1,34 \pm 0,14$ SDS відповідно, $p = 0,05$).

Рентген-вік суттєво не відрізнявся від паспортного в усіх груп обстежених.

Обговорення

Дослідження, присвячені статусу вітаміну D у дітей препубертатного віку з низькорослістю внаслідок ЗВУР на тлі нормосоматотропінемії практично відсутні. Більшою мірою висвітлені питання неонатального впливу вітаміну D на виникнення ЗВУР у дитини, зниження ризику смертності плода і новонароджених, розвиток цукрового діабету 1-го типу, ожиріння у немовлят і прискорення їх постнатального росту [7, 9], ускладнень з боку матері і плода при наявності дефіциту вітаміну D [17].

В роботі R.X. Тао та співавт. встановлено, що додання вітаміну D у раціон матері суттєво підвищує рівень 25(OH)D у плода та поліпшує фетальний ріст [18]. Однак інші автори встановили навіть більш високі концентрації 25(OH)D у новонароджених з ознаками ЗВУР порівняно з доношеними та переносними новонародженими, що свідчить про наявність багатьох невіршених питань щодо ролі вітаміну D на різних етапах росту дитини [19]. Залишаються невстановленими причини, з яких частина дітей зі ЗВУР не «наздоганяють» норми фізіологічного росту.

При обстеженні дітей з ознаками ЗВУР нами встановлено наявність суттєвого відставання в рості: середній показник SDS росту на момент обстеження (середній вік — $6,95 \pm 0,46$ року) становив $-2,83 \pm 0,12$ SDS. Попри те, що всі обстежені мали достатній стимульований викид ГР (більше 10 нг/мл), дефіцит росту був значним як при симетричній, так і при асиметричній формі захворювання, що відповідало помірному/різкому відставанню в рості згідно з класифікацією BOO3 (The WHO Child Growth Standards, World Health Organization classification of stunting among children, 2017).

Вивчення вмісту вітаміну D в плазмі крові дітей з ознаками ЗВУР показало наявність недостатності вітаміну D у 16 обстежених (47 %), а дефіцит вітаміну D — у 18 дітей (53 %). Не встановлено суттєвих відмінностей між показниками вітаміну D у дівчаток і хлопчиків з ознаками ЗВУР з нормальним піком викиду ГР. У той же час класична соматотропна недостатність у хлопчиків супроводжувалась більш високими концентраціями (25OH)D, ніж у дівчаток ($p = 0,04$) [20].

Встановлено вірогідну відмінність рівнів вітаміну D залежно від форми ЗВУР: у пацієнтів з симетричною формою ЗВУР рівень вітаміну D був суттєво нижчим і становив $44,1 \pm 3,2$ нмоль/л, а серед дітей з асиметричною формою — $54,20 \pm 2,56$ нмоль/л, $p < 0,05$. У той же час SDS росту у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР слабо корелює ($r = 0,38$) з вмістом вітаміну D. Це свідчить про хоч і слабкий, однак наявний вплив вітаміну D на антропометричні показники дітей зі ЗВУР.

Вивчення статусу вітаміну D і зв'язок між метаболітами вітаміну D та ІФР-1 у пацієнтів з низькорослістю стосувався головним чином пацієнтів із соматотропною недостатністю [11]. Існують результати дослідження R. Chowdhury та співавт., що не підтверджують гіпотезу про зв'язок дефіциту вітаміну D з затримкою лінійного росту і розвитком нервової системи [21]. Автори визначили у 34,5 % здорових дітей віком від 6 до 30 місяців та шкільного віку дефіцит вітаміну D, але не встановили у них патології росту та нервової системи. З іншого боку, встановлений незначний позитивний кореляційний зв'язок між піком ГР та концентрацією сироваткового 1,25(OH)D ($p = 0,015$) і співвідношенням 1,25(OH)D/25(OH)D ($p < 0,05$) у дітей з розривом ніжки гіпофіза, що свідчить про наявність взаємодії між вітаміном та віссю ГР/ІФР-1. Не визначено кореляції для інших характеристик, в тому числі ІФР-1 [20].

У нашому дослідженні ми також не встановили сильного кореляційного зв'язку ($r = 0,02$) між SDS ІФР-1, ІФР-3Б-3 ($r = 0,05$) і значенням вітаміну D у дітей загальної групи з ознаками ЗВУР. Однак SDS ІФР-1 у групі пацієнтів з асиметричним типом ЗВУР все ж слабо корелював ($r = 0,36$) із вмістом вітаміну D. Крім того, на тлі вірогідного зниження рівня ІФР-3Б-3 у дітей з асиметричною формою ЗВУР порівняно з показниками дітей із симетричною формою ($p < 0,05$) ми спостерігали зниження рівнів ІФР-1 ($p = 0,05$).

P. Ameri та співавт. встановили, що вітамін D здатен збільшувати циркулюючий рівень ІФР-1 у дорослих із соматотропною недостатністю [22]. Тому не можна виключити, що довготривалий дефіцит вітаміну D має певний вплив на пренатальний ріст дитини і його подальше збільшення шляхом впливу на рівень ІФР-1 і ІФР-3Б-3 (що залишаються у таких пацієнтів зниженими протягом тривалого часу). Отримані результати свідчать про доцільність визначення рівня вітаміну D у дітей, які народилися з ознаками ЗВУР незалежно від форми захворювання та рівня ГР, та включення препарату вітаміну D у комплекс лікування таких пацієнтів.

Потрібні подальші дослідження для повного розуміння взаємодії вітаміну D і системи «гормон росту/ростові фактори».

Висновки

Пацієнти, які народилися з ознаками ЗВУР, навіть на тлі нормосоматотропінемії, можуть зберігати суттєвий дефіцит росту, знижені рівні ІФР-1 та ІФР-3Б-3 протягом тривалого часу після народження.

Отримані результати свідчать про наявність гіповітамінозу D у всіх пацієнтів препубертатного віку, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку.

Не встановлено кореляційного зв'язку між рівнем вітаміну D та максимальним піком стимульованого викиду гормону росту. Однак пацієнти з асиметричним типом ЗВУР мають слабку кореляцію ($r = 0,36$) між ІФР-1 SDS і вмістом вітаміну D, вірогідне зниження рівнів ІФР-1, ІФР-3Б-3, а також вітаміну D порівняно з його рівнем при симетричному типі захворювання.

До переліку досліджень при обстеженні дітей з низькорослістю, які народилися з ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку, рекомендовано включати визначення рівня вітаміну D в плазмі крові незалежно від типу захворювання та стану соматотропної функції.

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

Гонорар: не задекларовано.

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; *Кваченюк Д.А.* — збір та обробка матеріалу, клінічні консультації, аналіз отриманих даних, аналіз літератури; *Ризничук М.О.* — збір та обробка матеріалу, клінічні консультації, аналіз отриманих даних, аналіз літератури.

Етичні аспекти. Усі процедури, проведені в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам установ із клінічної практики і Гельсінській декларації 1964 року (з поправками). Пацієнти/батьки або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди, у яких вони погодилися на лікування й усі необхідні діагностичні процедури.

Список літератури

- González-Leal R., Martínez-Villanueva J., Argente J., Martos-Moreno G.Á. Influence of neonatal anthropometry on the comorbidities of the obese patient. *An. Pediatr. (Barc.)*. 2019. № 90(6). P. 362-369. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.05.017.
- 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.
- 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.
- Wang H., Xiao Y., Zhang L., Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. № 175. P. 146-150. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.09.010.
- Hu Z., Tang L., Xu H.L. Maternal Vitamin D Deficiency and the Risk of Small for Gestational Age: A Meta-analysis. *Iran J. Public Health.* 2018. № 47(12). P. 1785-1795.
- Chen Y., Zhu B., Wu X., Li S. Association between maternal vitamin D deficiency and small for gestational age: evidence from a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ. Open.* 2017. № 7(8). e016404. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016404.
- Bi W.G., Nuyt A.M., Weiler H. Association Between Vitamin D Supplementation During Pregnancy and Offspring Growth, Morbidity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2018. № 172(7). P. 635-645. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.0302.
- Leffelaar E.R., Vrijkotte T.G., van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br. J. Nutr.* 2010. № 104(1). P. 108-17. doi: 10.1017/S000711451000022X.
- Santamaria C., Bi W.G., Leduc L., Tabatabaei N. Prenatal vitamin D status and offspring's growth, adiposity and metabolic health: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Nutr.* 2018. № 119(3). P. 310-319. doi: 10.1017/S0007114517003646.
- Bogazzi F., Rossi G., Lombardi M. Vitamin D status may contribute to serum insulin-like growth factor I concentrations in healthy subjects. *J. Endocrinol. Invest.* 2011. № 34(8). e200-3. doi: 10.3275/7228.
- Ciresi A., Giordano C. Vitamin D across growth hormone (GH) disorders: From GH deficiency to GH excess. *Growth Horm. IGF Res.* 2017. № 33. P. 35-42. doi: 10.1016/j.ghir.2017.02.002.
- Espósito S., Leonardi A., Lanciotti L., Cofini M. Vitamin D and growth hormone in children: a review of the current scientific knowledge. *J. Transl. Med.* 2019. № 17(1). P. 87. doi: 10.1186/s12967-019-1840-4.
- Greulich W.W., Pyle S.I. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. — 2nd ed. USA: Pyle Stanford University Press, 1959 (Year of the printing: 1993). 256 p.
- 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.
- Ranke M.B. Diagnosis of growth hormone deficiency and growth hormone stimulation tests. *Diagnostics of endocrine function in Children and Adolescents*. Basel, Karger. 2011. 4th ed. P. 102-137.
- 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.
- Lo T.H., Wu T.Y., Li P.C., Ding D.C. Effect of Vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and perinatal outcomes. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi.* 2019. № 31(4). P. 201-206. doi: 10.4103/ctmj.ctmj_32_19.
- Tao R.X., Meng D.H., Li J.J., Tong S.L. Current Recommended Vitamin D Prenatal Supplementation and Fetal Growth: Results from the China-Anhui Birth Cohort Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. № 103(1). P. 244-252. doi: 10.1210/je.2017-00850.
- Esmeraldo C.U.P., Martins M.E.P., Maia E.R., Leite J.L.A. Vitamin D in Term Newborns: Relation with Maternal Concentrations and Birth weight. *Ann. Nutr. Metab.* 2019. № 75(1). P. 39-46. doi: 10.1159/000502044.

20. Delecroix C., Brauner R., Souberbielle J.C. Vitamin D in children with growth hormone deficiency due to pituitary stalk interruption syndrome. *BMC Pediatr.* 2018. № 18(1). P. 11. doi: 10.1186/s12887-018-0992-3.

21. Chowdhury R., Taneja S., Kvestad I. Vitamin D status in early childhood is not associated with cognitive development and linear growth at 6–9 years of age in North Indian children: a cohort study. *Nutr. J.* 2020. № 19(1). P. 14. doi: 10.1186/s12937-020-00530-2.

22. Ameri P., Giusti A., Boschetti M. Vitamin D increases circulating IGF1 in adults: potential implication for the treatment of GH deficiency *Eur. J. Endocrinol.* 2013. № 169(6). P. 767–72. doi: 10.1530/EJE-13-0510.

Отримано/Received 21.01.2020

Рецензовано/Revised 17.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

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", Kyiv, Ukraine; e-mail: evbolshova@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1999-6031>

Natalia M. Muz, physician paediatric endocrinologist 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: n.muzz@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1562-2174>

Dmytro A. Kvacheniuk, physician paediatric endocrinologist 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: kvachenyukd@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4670-2716>

Mariana O. Ryznychuk, PhD, Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rysnychuk.mariana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3632-2138>

Большова Е.В.¹, Муз Н.Н.¹, Кваченюк Д.А.¹, Ризничук М.А.²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

² Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Содержание витамина D у детей с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития на фоне нормосоматотропинемии

Резюме. Актуальность. В популяции детей допубертатного возраста с задержкой внутриутробного развития отсутствуют данные о статусе витамина D через некоторое время после рождения, влиянии витамина D на ось «гормон роста (ГР)/ростовые факторы». Особый интерес вызывает группа пациентов, которые сохраняют существенное отставание в росте на фоне снижения уровней инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) и нормального стимулированного выброса гормона роста. **Целью исследования** стало определение уровней 25-гидроксикальциферола (25(ОН)D) в плазме крови детей с низкорослостью вследствие задержки внутриутробного развития (ЗВУР) на фоне нормосоматотропинемии. **Материалы и методы.** Обследованы 34 ребенка (14 девочек и 20 мальчиков) с задержкой роста (средний возраст — 6,95 ± 0,46 года), которые при рождении имели признаки ЗВУР. Симметричный тип ЗВУР обнаружили у 15 (44,2 %) пациентов, асимметричный тип — у 19 (55,8 %) пациентов. По результатам функциональных тестов у всех пациентов установлено наличие нормального пика выброса ГР (> 10 нг/мл). Гормональное обследование включало: определение уровней ТТГ, свободного тироксина (T₄) в плазме крови иммунорадиометрическим методом стандартными наборами Immunotech® kit (Чехия). На момент обследования все пациенты находились в состоянии эутиреоза. Уровни ГР, ИФР-1 и ИФР-3Б-3 в плазме крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Immulite 2000 Xpi (Siemens, США). Уровень 25-гидроксикальциферола в сыворотке крови определялся иммунохемилюминесцентным методом (Abbott, США). Оценку результатов осуществляли согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (2011). **Результаты.** Установлено, что у детей допубертатного возраста, рожденных с признаками ЗВУР, средний показатель SDS роста на момент обследования составил -2,83 ± 0,12. Существенной разницы между показателями роста и массы тела у пациентов с симметричной и асимметричной формой на момент обследования не наблюдалось (p > 0,05). Содержание витамина D в плазме

крови детей с признаками задержки внутриутробного развития в целом по группе составило 49,70 ± 2,17 нмоль/л. Недостаточность витамина D установлена у 16 обследованных (47 %), а дефицит витамина D — у 18 детей (53 %). Не установлено существенных различий между показателями витамина D у девочек и мальчиков (51,79 ± 3,38 и 48,36 ± 2,86 нмоль/л соответственно, p > 0,05). SDS роста в группе пациентов с асимметричным типом ЗВУР слабо коррелирует (r = 0,38) с содержанием витамина D. Уровень витамина D достоверно отличался в зависимости от типа ЗВУР (с симметричной формой — 44,1 ± 3,2 нмоль/л, с асимметричной формой — 54,20 ± 2,56 нмоль/л, p < 0,05). SDS ИФР-1 в группе пациентов с асимметричным типом ЗВУР слабо коррелировал (r = 0,36) с содержанием витамина D. На фоне снижения уровня ИФР-3Б-3 у детей с асимметричной формой ЗВУР по сравнению с показателями детей с симметричной формой (-1,32 ± 0,07 и -1,00 ± 0,14 SDS соответственно, p < 0,05) наблюдали снижение уровней ИФР-1 (-1,62 ± 0,10 и -1,34 ± 0,14 SDS соответственно, p = 0,05). **Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о наличии гиповитаминоза D у всех пациентов допубертатного возраста, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития. Не установлено корреляционной связи между уровнем витамина D и максимальным пиком стимулированного выброса гормона роста. Однако пациенты с асимметричным типом ЗВУР имеют слабую корреляцию (r = 0,36) между SDS ИФР-1 и содержанием витамина D, достоверное снижение уровней ИФР-1, ИФР-3Б-3, а также витамина D по сравнению с его уровнем при симметричном типе ЗВУР. В перечень исследований при обследовании детей с низкорослостью, родившихся с признаками задержки внутриутробного развития, рекомендуется включать определение уровня витамина D в плазме крови независимо от типа заболевания и состояния соматотропной функции.

Ключевые слова: задержка внутриутробного развития; дети допубертатного возраста; гормон роста; нормосоматотропинемия; витамин D; инсулиноподобный фактор роста 1

O.V. Bolshova¹, N.M. Muz¹, D.A. Kvacheniuk¹, M.O. Ryznychuk²

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Vitamin D content in children with short stature due to intrauterine growth restriction against normosomatotropinemia

Abstract. Background. There are no data about the status of vitamin D and its effect on the growth hormone/growth factors axis in prepubertal children with intrauterine growth restriction (IGR). Of particular interest is a group of patients who remain significantly short on the background of a decrease in insulin-like growth factor 1 (IGF-1) levels and normal stimulated release of growth hormone (GH). The purpose of our study was to determine the levels of 25-hydroxycalciferol in the blood plasma of prepubertal children with short stature due to IGR on the background of normosomatotropinemia. **Materials and methods.** We examined 34 prepubertal children (14 girls and 20 boys) with short stature (average age — 6.95 ± 0.46 years) who had signs of IGR at birth. A symmetrical type of IGR was found in 15 (44.2 %) patients, an asymmetrical type — in 19 (55.8 %). According to the results of functional tests all patients had a normal GH peak release (> 10 ng/ml). Thyroid-stimulating hormone, free thyroxine levels in the blood plasma were determined by the immunoradiometric assay with standard Immunotech® kit (Czech Republic). At the time of examination, all patients were euthyroid. GH, IGF-1 and insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Immulite 2000 Xi kits (Siemens, USA). 25-hydroxycalciferol level was determined by the immunochemiluminescent method (Abbott, USA). The results were evaluated according to the guidelines of the International Society of Endocrinology (2011). **Results.** It was found that in prepubertal children with IGR signs at birth, the average height standard deviation score (SDS) at the time of the examination was -2.83 ± 0.12 . There were no significant differences between the height and body weight in patients with a symmetrical and an asymmetrical types of IGR at the time of examination ($p > 0.05$). Vitamin D content in the blood plasma of children with IGR signs was 49.70 ± 2.17 nmol/l in the whole group. Vitamin D insufficiency below 75 nmol/l was found in 16 (47 %) patients, and vita-

min D deficiency below 50 nmol/l — in 18 (53 %). No significant differences were found between vitamin D values in girls and boys with signs of IGR (51.79 ± 3.38 nmol/l and 48.36 ± 2.86 nmol/l, respectively, $p > 0.05$). Height SDS in the group of patients with an asymmetrical type of IGR weakly correlates ($r = 0.38$) with vitamin D content. Vitamin D level significantly differed depending on IGR type (in a symmetrical type — 44.1 ± 3.2 nmol/l, in an asymmetrical type — 54.20 ± 2.56 nmol/l, $p < 0.05$). IGF-1 SDS in the group of patients with an asymmetrical type of IGR weakly correlated ($r = 0.36$) with vitamin D level. On the background of a significant decrease in IGFBP-3 content in children with an asymmetrical type of IGR compared to those with a symmetrical type (-1.32 ± 0.07 SDS and -1.00 ± 0.14 SDS, $p < 0.05$), there was a reduction in IGF-1 levels (-1.62 ± 0.10 SDS and -1.34 ± 0.14 SDS, $p = 0.05$). **Conclusions.** Patients born with signs of IGR, even against normosomatotropinemia, may still have significant growth deficit, a sharp decrease in IGF-1 and IGFBP-3 for a long time after birth. The results obtained indicate the presence of hypovitaminosis D in all prepubertal patients who were born with the signs of intrauterine growth restriction. No correlation was found between vitamin D level and the maximum peak of stimulated growth hormone release. However, patients with an asymmetrical type of IGR have a weak correlation ($r = 0.36$) between IGF-1 SDS and vitamin D content, a significant decrease in the content of IGF-1, IGFBP-3, as well as vitamin D compared to its level in a symmetrical type of IGR. It is recommended to include the determination of vitamin D level in the blood plasma irrespective of the type of disease and the state of somatotrophic function in the list of studies for the examination of children with short stature who were born with signs of intrauterine growth restriction.

Keywords: intrauterine growth restriction; prepubertal children; growth hormone; normosomatotropinemia; vitamin D; insulin-like growth factor-1

Асоціативні зв'язки між рівнем вітаміну D, імунологічними характеристиками й об'ємом щитоподібної залози у хворих на гіпотиреоз унаслідок автоімунного тиреоїдиту

Резюме. Актуальність. Провідним чинником гіпотиреозу у хворих на автоімунний тиреоїдит (АІТ) є деструкція щитоподібної залози (ЩЗ) під впливом автоімунного процесу. Тому суттю патогенетичної терапії АІТ вважається призначення імуномодуляторів. Розуміння особливостей автоімунних порушень при АІТ дасть змогу обґрунтувати вимоги до таких препаратів. **Мета:** встановити наявність можливих асоціативних зв'язків при гіпотиреозі внаслідок АІТ між об'ємом ЩЗ, рівнем вітаміну D та імунологічними показниками. **Матеріали та методи.** Проведено порівняльний аналіз тиреоїдного статусу за рівнями тиреотропного гормону й вільного тироксину, вмістом вітаміну D у крові й показниками імунного гомеостазу (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, антитіла до тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну) у 55 жінок із медикаментозно компенсованим гіпотиреозом унаслідок АІТ. Першу групу становили 29 жінок з АІТ, які не менше ніж рік отримували індивідуально підібрану замісну тиреоїдну терапію, з об'ємом ЩЗ $11,05 \pm 1,86$ см³. Другу групу сформували 26 жінок, не менше ніж рік тому прооперованих із приводу доброякісних вузлових утворень у ЩЗ на тлі АІТ, з об'ємом ЩЗ $4,26 \pm 1,89$ см³ ($p < 0,05$ між групами). Контрольну групу становили 12 жінок без АІТ і гіпотиреозу, об'єм ЩЗ $8,7 \pm 0,6$ см³. **Результати.** Показники тиреоїдного статусу в усіх хворих на гіпотиреоз унаслідок АІТ перебували в межах референсних норм. Уміст вітаміну D у загальній групі жінок з АІТ і гіпотиреозом був вірогідно ($p < 0,02$) нижчим, ніж у контрольній групі, при тому що в контролі він відповідав статусу недостатності (22,7 нг/мл), а на тлі АІТ — дефіциту вітаміну D (18,3 нг/мл). У хворих із меншим об'ємом ЩЗ (друга група) рівень вітаміну D був вірогідно ($p < 0,05$) нижче, ніж у першій групі. Показники клітинного імунітету були в межах референсних норм, але при цьому рівень натуральних кілерів у другій групі був вірогідно ($p < 0,05$) нижчим. Рівні антитиреоїдних антитіл в обох групах були високими, що свідчило про активність автоімунного процесу. **Висновки.** У пацієнок з гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту в стані медикаментозної компенсації менші розміри щитоподібної залози асоціюються з більш вираженим дефіцитом вітаміну D. Розміри щитоподібної залози в пацієнок з автоімунним тиреоїдитом не асоціюються з вираженими змінами показників клітинного імунітету, крім зниження рівня натуральних кілерів на тлі меншого об'єму ЩЗ. Стійка активність автоімунного процесу в пацієнок із гіпотиреозом унаслідок автоімунного тиреоїдиту на тлі тривалої та успішної замісної тиреоїдної терапії обумовлює необхідність підключення до неї адекватних імуномодуляторів, у тому числі вітаміну D.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; вітамін D; об'єм щитоподібної залози; клітинний і гуморальний імунітет

Вступ

Провідним чинником гіпотиреозу у хворих на аутоімунний тиреоїдит (АІТ) є деструкція щитоподібної залози (ЩЗ) під впливом аутоімунного процесу. Тому суттю патогенетичної терапії АІТ вважається призначення імуномодуляторів. Розуміння особливостей аутоімунних порушень при АІТ дасть змогу обґрунтувати вимоги до таких препаратів.

На сьогодні доведено, що при АІТ відзначається Th1-клітинний тип імунної відповіді з продукцією прозапальних цитокінів — інтерлейкіну (ІЛ) 2, ІЛ-4, інтерферону гамма (ІНФ- γ), фактора некрозу пухлини α . Тому перевагу слід віддавати засобам, що інгібують активність імунної відповіді Th1-типу, забезпечують зниження CD4 і підвищення CD8, що сприятиме зниженню антитілоутворення В-клітинами. У свою чергу, це дозволить зменшити активність гуморальної ланки імунітету зі зниженням рівнів антитіл (АТ) до тиреоїдної пероксидази (АТ ТПО) і тиреоглобуліну (АТ ТГ). Крім того, для зменшення деструкції тканини ЩЗ необхідне зменшення активності апоптозу, а також антигенпрезентуючих клітин (у тому числі дендритних) [1].

До числа потенційних препаратів, що відповідають таким вимогам, сьогодні віднесено вітамін D, бо він:

- знижує презентацію антигену й активацію Т-клітин, запобігаючи диференціації і матурації дендритних клітин [2, 3];

- інгібуює продукцію прозапальних ІЛ-2 та ІНФ- γ і забезпечує продукцію протизапальних цитокінів ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-10, змінюючи баланс Th-1/Th-2 [4];

- протидіє проліферації В-клітин і їх диференціації в плазматичні клітини [5, 6].

У низці клінічних досліджень встановлено, що частота дефіциту вітаміну D (рівень < 20 нг/мл) у хворих на АІТ була вірогідно вищою, ніж у контролі [7, 8], а рівень вітаміну D негативно корелював із рівнем АТ ТПО [9]. У дослідженні [10] частота дефіциту вітаміну D серед хворих на гіпотиреоз унаслідок АІТ становила 94,2 %, і це збігається з даними інших авторів [5, 11]. Є дані, що вираженість дефіциту вітаміну D корелює з тривалістю АІТ, рівнем антитиреоїдних антитіл, об'ємом ЩЗ [12–14]. Однак наявні роботи, у яких такі зв'язки не підтверджуються [15]. Неоднозначність отриманих результатів обумовлює необхідність проведення подальших досліджень у даному напрямку, у тому числі спрямованих на визначення окремих характеристик патології у хворих на аутоімунну тиреоїдну патологію, що корелюють із рівнями вітаміну D.

Цей постулат зумовив мету даного дослідження — встановити наявність можливих асоціативних зв'язків між об'ємом ЩЗ у хворих на гіпотиреоз унаслідок АІТ із рівнями вітаміну D та імунологічними показниками.

Матеріали та методи

Обстежено 55 жінок із медикаментозно компенсованим гіпотиреозом унаслідок АІТ, які не менше ніж рік отримували індивідуально підібрану замісну тиреоїдну терапію. У 26 з них не менше ніж рік тому про-

ведено операцію — часткову резекцію ЩЗ з приводу доброякісних вузлових утворень на тлі АІТ. Розміри ЩЗ у 29 неоперованих (перша група) і 26 прооперованих (друга група) визначали за даними ультразвукової діагностики. Загальний об'єм ЩЗ обраховували за формулою I. Brunn. У хворих обох груп визначали рівень 25-гідроксихолекальциферолу 25(OH)D у крові імуноферментним методом (оптимальний рівень — 30,0–50,0 нг/мл) за допомогою аналізатора Modular Analytics E170. При його рівні в діапазоні 20–30 нг/мл діагностували недостатність вітаміну D, а при зниженні рівня менше за 20 нг/мл — дефіцит вітаміну D [16]. Рівні АТ ТПО та АТ ТГ визначали імуноферментним методом на аналізаторі StatFax 3100, 2008 (Immunotech, USA). Імунофенотип лімфоцитів визначали з використанням стабільних діагностикумів на основі моноклональних антитіл до CD3+ (зрілі Т-лімфоцити), CD4+ (Т-лімфоцити хелпери/індуктори), CD8+ (Т-лімфоцити кілери-супресори), CD22+ (антитілопродукуючі В-лімфоцити) і CD16+ (натуральні кілери, NK). Дані подані у відносному вираженні (у відсотках). Розраховували імунорегуляторний індекс (IPI) супресії (CD4+/CD8+). Дослідження тиреоїдного статусу проводилось за рівнями вільного тироксину (vT_4) і тиреотропного гормону (ТТГ) імуноферментним методом за допомогою стандартних наборів: «ТироидИФА» фірми «Алкор Био» (РФ) на імуноферментному аналізаторі StatFax 3100, 2008 (Immunotech, USA). Концентрацію гормонів підраховували за допомогою калібрувальної кривої і виражали в мОд/л (для ТТГ) і пмоль/л (vT_4). Контрольну групу становили 12 жінок без АІТ і гіпотиреозу.

Статистична обробка даних проводилася методами варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статистичних розрахунків Microsoft® Excel. Вірогідність відмінностей середніх величин визначалася за t-критерієм Стюдента.

Клінічне дослідження проводилось у весняно-літній період із дотриманням передбачених у таких випадках заходів безпеки щодо здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності й морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів України; отримано дозвіл комісії з біоетики (протокол № 4 засідання комісії з питань етики при Харківській медичній академії післядипломної освіти від 7 травня 2019 року).

Результати

На тлі замісної терапії препаратами левотироксину гормональний тиреоїдний статус у хворих обох груп було компенсовано (табл. 1).

Об'єм ЩЗ у неоперованих хворих з АІТ (перша група) був вірогідно ($p < 0,001$) вищим за показники прооперованих із приводу доброякісних вузлових утворень на тлі АІТ (друга група). Показник другої групи був вірогідно меншим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Рівні ТТГ і vT_4 перебували в межах референсних значень, проте рівні ТТГ у групі з більшим об'ємом ЩЗ були вірогідно ($p < 0,05$) вище, ніж у групі 2.

Таблиця 1. Характеристика гормонального тиреоїдного статусу хворих на гіпотиреоз унаслідок АІТ залежно від об'єму щитоподібної залози ($M \pm m$)

Показники	Групи			P_1	P_2	P_3
	Перша	Друга	Контрольна			
Об'єм ЩЗ, см ²	11,05 ± 1,86	4,26 ± 1,89	8,7 ± 0,6	< 0,001	> 0,05	< 0,05
ТТГ, мОд/л	3,23 ± 0,90	2,21 ± 0,59	1,82 ± 0,16	< 0,05	< 0,05	> 0,05
ВТ ₄ , пмоль/л	16,58 ± 2,10	15,33 ± 0,73	14,32 ± 0,15	> 0,05	> 0,05	> 0,05

Примітки: P_1 — вірогідність розбіжності між першою і другою групою; P_2 — вірогідність розбіжності між першою групою і контролем; P_3 — вірогідність розбіжності між другою групою і контролем.

Одержані дані щодо впливу гіпотиреозу внаслідок АІТ при різних показниках об'єму ЩЗ на стан забезпечення вітаміном D подано на рис. 1.

Встановлено, що рівень вітаміну D у хворих на АІТ із гіпотиреозом, і в контрольній групі був знижений, але при цьому в контрольній групі він відповідав статусу недостатності вітаміну D (перевищував 20 нг/мл), а в

групі хворих на післяопераційний гіпотиреоз із АІТ — статусу дефіциту вітаміну D (був нижчим за 20 нг/мл і вірогідно ($p < 0,02$) нижчим порівняно з даними контрольної групи).

Привертає увагу, що менший об'єм ЩЗ при післяопераційному гіпотиреозі внаслідок АІТ (друга група) асоціювався з посиленням дефіциту вітаміну D до $16,40 \pm 1,64$ нг/мл, на той час як у хворих із більшими розмірами ЩЗ спостерігався перехід від дефіциту до недостатності вітаміну D із вірогідною відмінністю між показниками першої і другої груп ($p < 0,05$).

Одержані дані дослідження дозволили конкретизувати наявність і характер впливу об'єму ЩЗ у хворих на гіпотиреоз внаслідок АІТ на стан клітинного й гуморального антитиреоїдного імунітету (табл. 2).

Згідно з отриманими даними, у хворих на АІТ на тлі замісної терапії препаратами левотироксину впродовж року та більше показники клітинного імунітету перебували в межах референсних норм і вірогідно не відрізнялись між групами з різним об'ємом ЩЗ. Винятком були тільки рівні CD16 (NK), які перебуваючи в межах норми, були вірогідно нижчими ($p < 0,05$) у групі з меншим об'ємом ЩЗ.

Показники гуморального імунітету характеризувались високими рівнями і АТ ТГ, і АТ ТПО, що вказувало на активність автоімунного процесу. Їх значення вірогідно відрізнялись між групами з різним об'ємом ЩЗ, який був нижчим для АТ ТПО і вищим для АТ ТГ у групі з меншим об'ємом ЩЗ.

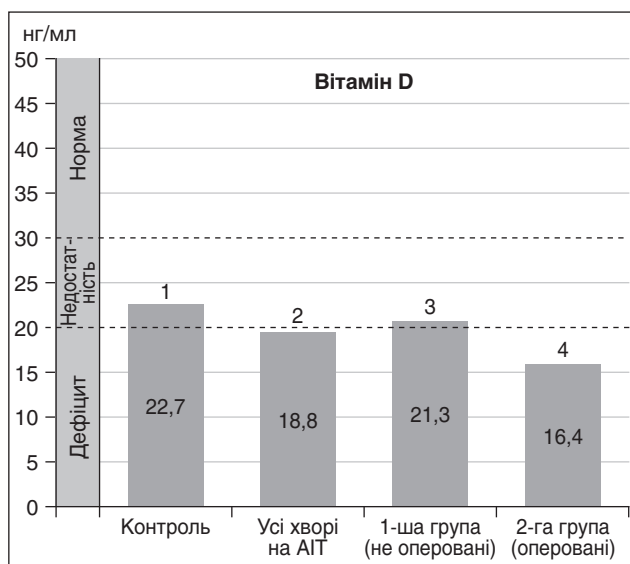


Рисунок 1. Рівні вітаміну D у крові у хворих на гіпотиреоз унаслідок АІТ залежно від об'єму ЩЗ

Примітки: P — вірогідність різниці: $P_{1-2} < 0,02$; $P_{3-4} < 0,05$; $P_{1-3} > 0,05$; $P_{1-4} < 0,02$.

Таблиця 2. Стан клітинного й гуморального імунітету в хворих на гіпотиреоз внаслідок АІТ залежно від розмірів щитоподібної залози

Показник	Норми	Групи хворих		P
		Перша	Друга	
CD3	50–80	54,15 ± 1,59	56,45 ± 2,61	> 0,05
CD4	33–46	36,84 ± 2,18	36,00 ± 2,22	> 0,05
CD8	17–30	20,20 ± 1,58	18,91 ± 1,47	> 0,05
CD16	12–23	19,52 ± 1,10	16,6 ± 1,2	< 0,05
CD22	17–31	20,80 ± 1,31	20,45 ± 1,85	> 0,05
IPI	1,4–2,0	1,78 ± 0,20	2,00 ± 0,29	> 0,05
АТ ТГ	< 65	554,7 ± 95,8	1340,3 ± 46,1	< 0,05
АТ ТПО	< 30	419,1 ± 54,2	273,2 ± 45,9	< 0,05

Обговорення

Проведеними дослідженнями підтверджено дані численних епідеміологічних досліджень стосовно значної поширеності недостатності вітаміну D у всіх географічних широтах, незалежно від вікового цензу й пори року [17], а також стосовно більш вираженого зниження рівня вітаміну D у хворих на АІТ [9, 18]. За нашими даними, середній рівень вітаміну D у крові в контрольній групі відповідав статусу недостатності вітаміну D, а в групі хворих на гіпотиреоз внаслідок АІТ — статусу дефіциту вітаміну D ($p < 0,02$).

На сьогодні питання кореляційних зв'язків між об'ємом ЩЗ і рівнем вітаміну D в крові за АІТ не має остаточної відповіді. Деякі автори встановили, що тяжкість дефіциту вітаміну D корелює з об'ємом ЩЗ [12, 13, 19], інші — не знайшли зв'язків [20, 21], що обумовлює необхідність подальших досліджень. За нашими даними, у хворих на гіпотиреоз внаслідок АІТ менший об'єм ЩЗ асоціювався з посиленням ступеня дефіциту вітаміну D, на той час як у групі з більшим об'ємом ЩЗ спостерігався перехід від дефіциту до недостатності вітаміну D.

Вітамін D розглядається як один з імуномодуляторів і регуляторів різних імуноопосередкованих процесів [22, 23], хоча механізм цього процесу не до кінця встановлений [24] і потребує подальших досліджень. За нашими даними, у хворих на АІТ із різним об'ємом ЩЗ характеристики клітинного імунітету перебували в межах референсних норм і суттєво не відрізнялися між групами, окрім рівня CD16, який, не виходячи за межі референсних норм, виявився вірогідно ($p < 0,05$) нижчим на тлі меншого об'єму ЩЗ.

Оцінку такого факту можна дати, враховуючи встановлену роль НК у розвитку автоімунної патології. На сьогодні виявлено, що НК здатні руйнувати автореактивні клітини безпосередньо в органах-мішенях або відігравати допоміжну роль шляхом регуляції адаптивної імунної відповіді [25]. НК здатні завадити імунній відповіді шляхом інгібування презентації автоантигенів дендритними клітинами [26]. Є публікації стосовно протидії НК спонтанній цитотоксичності й продукції низки цитокінів за АІТ [27, 28]. Наведені дані стосовно значної ролі вітаміну D, а також НК у розвитку й прогресуванні автоімунного процесу дають підставу визнати, що зниження об'єму ЩЗ у хворих на гіпотиреоз внаслідок АІТ на тлі одночасного зменшення рівнів вітаміну D і НК є негативним фактором, що обґрунтовує необхідність включення в комплексну терапію таких хворих препаратів вітаміну D та адекватно підібраних імуномодуляторів.

Висновки

1. У хворих на гіпотиреоз на тлі АІТ у стані медикаментозної компенсації тиреоїдного статусу менші розміри ЩЗ асоціюються з більш вираженим дефіцитом вітаміну D.

2. Розміри ЩЗ у хворих на АІТ не асоціюються з вираженими змінами показників клітинного імунітету,

окрім зниження рівня натуральних кілерів на тлі меншого об'єму ЩЗ.

3. Стіяка активність автоімунного процесу у хворих на гіпотиреоз внаслідок АІТ на тлі тривалої та успішної тиреоїдної терапії обумовлює необхідність підключення до неї адекватних імуномодуляторів, у тому числі вітаміну D.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Rydzewska M., Jaromin M., Pasierowska I.E., Stożek K., Bossowski A. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases. *Thyroid Research*. 2018. 2. 11. URL: <https://doi.org/10.1186/s13044-018-0046-9>.
2. Prietl B., Treiber G., Pieber T.R., Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients*. 2013. 5. 2502-2521.
3. Baeke F., Takiishi T., Korf H., Gysemans C., Mathieu C. Vitamin D: Modulator of the immune system. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2010. 10. 482-496.
4. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(9). E.1949. doi: 10.3390.
5. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmun. Rev.* 2015. 14. 363-369.
6. Hewison M. An update on vitamin D and human immunity. *Clin. Endocrinol.* 2012. 76. 315-325.
7. Evliyaoğlu O., Acar M., Özcanlı B., Erginöz E., Bucak F., Erkan O., Kucur M. Vitamin D Deficiency and Hashimoto's Thyroiditis in Children and Adolescents: a Critical Vitamin D Level for This Association? *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015. 7(2). 128-33. doi: 10.4274.
8. Talaei A., Ghorbani F., Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Thyroid Function in Hypothyroid Patients: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2018. 22(5). 584-588. doi: 10.4103.
9. Kim D. Low vitamin D status is associated with hypothyroid Hashimoto's thyroiditis. *Hormones (Athens)*. 2016. 15(3). 385-393. doi: 10.14310.
10. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018. 25(4). 377-381.
11. Ke W., Sun T., Zhang Y., He L., Wu Q., Liu J., Zha B. 25-Hydroxyvitamin D serum level in Hashimoto's thyroiditis, but not Graves' disease is relatively deficient. *Endocr. J.* 2017. 64(6). 581-587. doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0547.
12. Bozkurt N.C., Karbek B., Ucan B., Sahin M., Cakal E., Ozbek M., Delibasi T. The association between severity of vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis. *Endocr. Pract.* 2013. 19. 479-484.
13. Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al. Serum vitamin D levels are decreased and associated with thyroid volume in female patients with newly onset Graves' disease. *Endocrine*. 2012. 42. 739-741.
14. Bizzaro G., Shoenfeld Y. Vitamin D and thyroid autoimmune diseases: The known and the obscure. *Immunol. Res.* 2015. 61. 107-109.
15. D'Aurizio F., Villalta D., Metus P., Doretto P., Tozzoli R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? *Autoimmunity reviews*. 2015. 14(5). 363-369.

16. Holick M.F. The D-batable Institute of Medicine report: a D-lighful perspective. *Endocrine Practice*. 2011. 17(1). 143-149.
17. Pankiv I.V. The effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and arterial stiffness in patients with hypothyroidism. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. 14(7). 36-40. DOI: 10.22141/2224-0721.14.7.2018.148774.
18. Hosny S.S., Aboromia M.M.M., Ibrahim N.A., El Halim D.K.A. The relationship between vitamin D level and thyroid antibodies in primary hypothyroidism. *The Egyptian Journal of Internal Medicine*. 2019. 31(2). 164-170. DOI: 10.4103/ejim.ejim_104_18.
19. Mazokopakis E.E., Kotsiris D.A. Hashimoto's autoimmune thyroiditis and vitamin D deficiency. *Current aspects. Hell. J. Nucl. Med*. 2014. 17(1). 37-40. doi: 10.1967/s002449910120.
20. Effraimidis G., Badenhop K., Tijssen J.G., Wiersinga W.M. Vitamin D deficiency is not associated with early stages of thyroid autoimmunity. *Eur. J. Endocrinol*. 2012. 167(1). 43-48. doi: 10.1530/EJE-12-0048.
21. Yasmeh J., Farpour F., Rizzo V., Kheradnam S., Sachmechi I. Hashimoto thyroiditis not associated with vitamin D deficiency. *Endocr Pract*. 2016. 22(7). 809-813. doi: 10.4158/EP15934.
22. Goldsmith D.J.A. Should we correct vitamin D deficiency/insufficiency in chronic kidney disease patients with inactive forms of vitamin D or just treat them with active vitamin D forms? *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2016. 31(5). 698-705. doi.org/10.1093/ndt/gfw082.
23. Bakr H.G., Meawed T.E. Relevance of 25(OH) Vitamin D deficiency on Hashimoto's Thyroiditis. *Egypt J. Immunol*. 2017. 24(2). 53-62.
24. Sassi F., Tamone C., D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone, and Immunomodulator. *Nutrients*. 2018. 10(11). E1656. doi: 10.3390/nu10111656.
25. Mandal A., Viswanathan C. Natural killers: In health and disease. *Hematol. Oncol. Stem Cell Ther*. 2015. 8. 47-55.
26. Popko K., Górska E. The role of natural killer cells in pathogenesis of autoimmune diseases. *Cent. Eur. J. Immunol*. 2015. 40(4). 470-476. doi: 10.5114/ceji.2015.56971.
27. Fogel L., Yokoyama W.M., French A.R. Natural killer cells in human autoimmune disorders. *Arthritis Res Ther*. 2013. 15. 216-224.
28. Lee E.K., Sunwoo J.B. Natural Killer Cells and Thyroid Diseases. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2019. 34(2). 132-137. doi: 10.3803/EnM.2019.34.2.132.

Отримано/Received 07.10.2019

Рецензовано/Revised 06.11.2019

Прийнято до друку/Accepted 18.12.2019 ■

Information about author

Olga Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5864-5686>

Гончарова О.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Ассоциативные связи между уровнем витамина D, иммунологическими характеристиками и объемом щитовидной железы при гипотиреозе вследствие аутоиммунного тиреоидита

Резюме. Актуальность. Ведущим фактором гипотиреоза у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) является деструкция щитовидной железы (ЩЖ) под влиянием аутоиммунного процесса. Поэтому сущностью патогенетической терапии АИТ считается назначение иммуномодуляторов. Понимание особенностей аутоиммунных нарушений при АИТ позволит обосновать требования к таким препаратам. **Цель:** установить наличие возможных ассоциативных связей при гипотиреозе вследствие АИТ между объемом ЩЖ, уровнем витамина D и иммунологическими показателями. **Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ тиреоидного статуса по уровням тиреотропного гормона и свободного тироксина, уровня витамина D в крови и показателей иммунного гомеостаза (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, антитела к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину) у 55 женщин с медикаментозно компенсированным гипотиреозом вследствие АИТ. Первую группу составили 29 женщин с АИТ, не менее года получающих индивидуально подобранную заместительную терапию препаратами левотироксина, с объемом ЩЖ $11,05 \pm 1,86$ см³, вторую группу — 26 женщин, не менее года назад прооперированных по поводу доброкачественных узловых образований в ЩЖ на фоне АИТ, с объемом ЩЖ $4,26 \pm 1,89$ см³ ($p < 0,05$ между группами). Контрольную группу составили 12 женщин без АИТ и гипотиреоза, объемом ЩЖ $8,7 \pm 0,6$ см³. **Результаты.** Показатели тиреоидного статуса у больных АИТ находились в пределах референсных

норм, однако уровень витамина D в общей группе женщин с АИТ и гипотиреозом был достоверно ($p < 0,02$) ниже, чем в контрольной группе. В контрольной группе он соответствовал статусу недостаточности (22,7 нг/мл), а на фоне АИТ — дефицита витамина D (18,3 нг/мл). У больных с меньшим объемом ЩЖ (вторая группа) уровень витамина D был достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в первой группе. Показатели клеточного иммунитета были в пределах референсных норм, но при этом уровень натуральных киллеров во второй группе был достоверно ($p < 0,05$) ниже. Уровни антитиреоидных антител в обеих группах были высокими, что свидетельствовало об активности аутоиммунного процесса. **Выводы.** У пациенток с гипотиреозом на фоне АИТ в состоянии медикаментозной компенсации меньшие размеры ЩЖ ассоциируются с более выраженным дефицитом витамина D. Размеры ЩЖ у пациенток с АИТ не ассоциируются с выраженными изменениями показателей клеточного иммунитета, кроме снижения уровня натуральных киллеров при меньшем объеме ЩЖ. Стойкая активность аутоиммунного процесса у пациенток с гипотиреозом вследствие АИТ на фоне длительной и успешной заместительной терапии препаратами левотироксина обуславливает необходимость подключения к ней адекватных иммуномодуляторов, в том числе витамина D.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; гипотиреоз; витамин D; объем щитовидной железы; клеточный и гуморальный иммунитет

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Associative relationships between vitamin D levels, immunological characteristics and thyroid volume in patients with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. The leading factor of hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis is destruction of the thyroid gland under the influence of the autoimmune process. Therefore, the essence of pathogenetic therapy for autoimmune thyroiditis is the prescription of immunomodulators. Understanding the features of autoimmune disorders in autoimmune thyroiditis will allow justifying the requirements for such drugs. Aim: to determine if there is an association between thyroid volume, vitamin D level, and immunological parameters in hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. **Materials and methods.** A comparative analysis of thyroid status in terms of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine content, blood vitamin D levels and immune homeostasis indicators (CD3, CD4, CD8, CD16, CD22, thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies) was performed in 55 women with drug-compensated hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis. The first group consisted of 29 women with autoimmune thyroiditis who for at least one year received individually selected thyroid replacement therapy, with thyroid volume of $11.05 \pm 1.86 \text{ cm}^3$, the second group — of 26 women, at least a year ago operated for benign thyroid nodules against the background of autoimmune thyroiditis, with thyroid volume of $4.26 \pm 1.89 \text{ cm}^3$ ($p < 0.05$ between groups). The control group included 12 women without autoimmune thyroiditis and hypothyroidism, thyroid volume was $8.7 \pm 0.6 \text{ cm}^3$. **Results.** While the thyroid status indicators in autoimmune thy-

roiditis patients were within the reference norms, the vitamin D level in the general group of women with autoimmune thyroiditis and hypothyroidism was significantly ($p < 0.02$) lower than in the control group, despite the fact that in the control group it corresponded to deficiency status (22.7 ng/ml), and against the background of autoimmune thyroiditis — to vitamin D deficiency (18.3 ng/ml). In patients with a smaller thyroid volume (group 2), the content of vitamin D was significantly ($p < 0.05$) lower than in group 1. Indicators of cellular immunity were within the reference standards, but the level of natural killers in group 2 was significantly ($p < 0.05$) lower. The levels of antithyroid antibodies in both groups were high, indicating the activity of the autoimmune process. **Conclusions.** In patients with hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis in a state of drug compensation, smaller thyroid glands are associated with a more pronounced vitamin D deficiency. Thyroid volumes in patients with autoimmune thyroiditis are not associated with pronounced changes in cellular immunity, except for a decrease in the level of natural killers in smaller thyroid volume. The persistent activity of the autoimmune process in patients with hypothyroidism due to autoimmune thyroiditis against the background of prolonged and successful thyroid replacement therapy necessitates the addition of adequate immunomodulators to it, including vitamin D.

Keywords: autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; vitamin D; thyroid volume; cellular and humoral immunity

Кожен день стане сонячним!

ВІТАГАМА D₃ 2000

НОВИНКА!

- ✓ Нормалізує метаболічну функцію організму¹
- ✓ Підтримує функцію кісток та м'язів¹
- ✓ Позитивно впливає на імунну систему¹



Не містить²:



консервантів



барвників



глютену



лактози

ВІТАГАМА D₃ 2000

Vitagamma® D₃ 2000

Холекальциферол 2000 МО (IU)

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток



1. Поворознюк В., Плутовські П. Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика та лікування. 2. Листок-вкладиш із використання для споживача Вітагама D₃ 2000.

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D₃ 2000. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D₃ 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 гіпермагнезії, 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 D₃ 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D₃ 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





АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»



ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН (ТТГ)

**ВИКЛЮЧІТЬ ГІПОТИРЕОЗ, ТИРЕОТОКСИКОЗ
У СВОГО ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ ТТГ!**
Дослідження доступне у 280+ центрах в Україні!

 synevo.ua  synevolab  SYNEVOUkraine  synevo_ukraine  0 800 50 70 30

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

АНАЛІЗ — НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ ЗРОБИ ХІД РАЗОМ З «СІНЕВО»

Лабораторна діагностика



УДК 616.441-08:549.23

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201296

Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Страфун Л.С., Шляхтич С.Л., Раков О.В.

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна
Київський міський центр ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3, м. Київ, Україна

Білі плями в питаннях селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. В останнє десятиліття точиться активна дискусія щодо ролі нестачі селену в патогенезі тиреопатій, а також доцільності й ефективності використання селеновмісних препаратів у їх лікуванні. На сьогодні в Україні надзвичайно мало даних про наявність/відсутність селенодефіциту в населенні загалом і хворих із патологією щитоподібної залози (ЩЗ) зокрема. Тому питання доцільності використання селеновмісних препаратів надзвичайно цікавить як науковців, так і практикуючих лікарів. **Мета дослідження:** вивчити ставлення лікарів-ендокринологів України до застосування селеновмісних препаратів при лікуванні патології ЩЗ, а також дослідити вміст селену в сироватці крові хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) під час антитиреоїдної терапії в поєднанні з тривалим використанням селеновмісних препаратів. **Матеріали та методи.** Проведено онлайн-анкетування 100 лікарів-ендокринологів з різних областей України, у якому ставилось 6 питань: 1. Чи знаєте Ви про роль нестачі селену у розвитку патології ЩЗ? 2. Чи призначаєте Ви препарати селену хворим з патологією ЩЗ? 3. При якій патології ЩЗ Ви зазвичай призначаєте препарати селену? 4. Яким дозам препаратів селену Ви віддаєте перевагу? 5. Яку тривалість лікування селеновмісними препаратами Ви рекомендуєте? 6. Чи контролюєте Ви рівень селену до та після курсу терапії препаратами селену? Також у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 2018–2019 рр. тривало дослідження вмісту селену в крові у хворих із тиреопатіями до та після лікування препаратами селену для оцінки їх ефективності й визначення часу, необхідного для ліквідації селенодефіциту. Групу обстежених пацієнтів становили 35 пацієнтів: 34 жінки і 1 чоловік (середній вік $48,2 \pm 5,2$ року), які хворіли на ДТЗ. За даними анамнезу, тривалість захворювання становила від 6 місяців до 5 років (у середньому $2,8 \pm 2,0$ року). На момент початку обстеження всі хворі були в стані еутиреозу. Визначення селену проводилось флуориметричним методом на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4 з необхідною чутливістю (приблизно 0,0004 мкг/мл селену) і незначною похибкою вимірювань (2 %). **Результати.** Встановлено, що 98 % лікарів знають про роль дефіциту селену в розвитку патології ЩЗ, але 33 % з них зауважили, що хотіли б мати більше інформації. Інформованість лікарів не впливає на частоту призначень селеновмісних препаратів. Так, завжди при тиреопатіях призначають селеновмісні препарати 47 % опитаних, інколи призначають — 35 %, не призначають ніколи — 18 %. Переважно призначають препарати селену при аутоімунному тиреоїдиті (АІТ) з еутиреозом чи субклінічним гіпотиреозом (77 %), при дифузному еутиреоїдному зобі — 10 %, при ДТЗ — 7 %, при тиреоїд-асоційованій офтальмопатії — 5 % і при багатовузловому нетоксичному зобі — 6 % лікарів. З'ясовано, що більшість лікарів (55 %) призначають селеновмісні препарати в дозі від 50 до 100 мкг на добу, 30 % опитаних зазвичай призначають від 100 до 200 мкг на добу і лише 15 % лікарів призначають 200 мкг і більше. Тривалість курсу лікування, якому лікарі

віддають перевагу, становить 3 місяці (70 %), на один місяць призначають селеномісні препарати 12 % опитаних, на 6 місяців — 18 %. Визначають вміст селену в крові хворих до/після курсу лікування завжди тільки 5 % опитаних, інколи — 6 % опитаних, не визначають — 89 %. При дослідженні вмісту селену в сироватці хворих на ДТЗ його рівень в досліджуваній групі становив $17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медіана — 13 мкг/л (норма 80–100 мкг/л). Усім хворим призначались селеномісні препарати в добовій дозі 200 мкг, після чого здійснювалось контрольне дослідження вмісту селену в крові через 3 і 6 місяців безперервного лікування. Через 3 місяці лікування рівень селену вірогідно збільшився до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л (медіана — 58,5 мкг/л). При контролі цього показника через 6 місяців зафіксовано рівень $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медіана — 78 мкг/л), що вірогідно перевищувало початкові показники. Отже, тримісячний курс споживання селеномісних препаратів (із добовою дозою 200 мкг) може бути недостатнім для відновлення нормального рівня селену у хворих із ДТЗ і селенодефіцитом, що потребує продовження лікування ще на наступні три місяці з індивідуальним контролем рівня селену чи призначення більших добових доз препарату. **Висновки.** Кількість лікарів-ендокринологів, які знають про роль нестачі селену в розвитку патології ЩЗ, становить 98 %, разом з цим 33 % опитаних бажають мати більше інформації стосовно доцільності призначення й ефективності селеномісних препаратів. Призначають селеномісні препарати при захворюваннях ЩЗ 47 % лікарів, з цієї кількості 77 % — тільки при автоімунному тиреоїдиті. При тиреоїд-асоційованій офтальмопатії призначають селеномісні препарати лише 5 % лікарів. Перевага надається призначенню невеликих доз селеномісних препаратів (55 %) із тривалістю лікування не більше від трьох місяців (70 % опитаних). Не визначають рівень селену до/після курсу терапії селеномісними препаратами 89 % опитаних. У хворих із селенодефіцитом ($17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медіана — 13 мкг/л) після регулярного прийому селеномісних препаратів (200 мкг селену на добу) протягом трьох місяців рівень селену в крові вірогідно підвищується до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л, медіана — 58,5, але не досягає нижньої межі нормальних значень. Тільки через 6 місяців регулярного прийому селеномісних препаратів (у добовій дозі 200 мкг) рівень селену в крові нормалізується й становить $75,02 \pm 9,78$ мкг/л, медіана — 78 мкг/л, наближаючись, отже, до нижньої межі норми.

Ключові слова: щитоподібна залоза; селен; дифузний токсичний зоб

Вступ

Відомо, що селен є елементом, важливим для життя людей і тварин, а також є складовою частиною понад 50 селенопротеїнів. Селенопротеїни, що містять залишки селеноцистеїну в складі амінокислотних ланцюгів, виконують численні життєво необхідні функції, такі як захист від оксидативного стресу, забезпечення імунної відповіді, нормального метаболізму й гаметогенезу [1, 2]. Загальний вміст селену в організмі людини залежить від його наявності в продуктах харчування. Відомо, що основними джерелами селену є м'ясо, риба, морепродукти, макаронні вироби, хліб, яйця, бразильські горіхи. Однак приготування страв і обробка (рафінування, очищення) суттєво впливають на кінцевий вміст селену. Наприклад, очищені злакові втрачають 50–75 % селену, а кип'ятіння зменшує його вміст на 45 % [3, 4].

Тяжкий селенодефіцит (< 12 мкг/добу) може викликати серйозні порушення, але навіть відносний дефіцит селену (< 45 мкг/добу) може негативно впливати на здоров'я людини, підвищуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань, інсульту, автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) [3, 5, 6].

Протягом останнього десятиліття зростає інтерес до досліджень, пов'язаних з визначенням ролі селену й селенопротеїнів у розвитку тиреопатій [7–9]. Вона полягає в першу чергу в нейтралізації надлишку H_2O_2 і реактивних форм кисню, що виробляються під час синтезу тиреоїдних гормонів і в значно більшій кількості — при патологічній гіперактивності ЩЗ. За таких умов зростає необхідність у пропорційно великій кількості селену для захисту ЩЗ від ушкодження супероксидом [3, 9]. Виражений дефіцит селену призводить до зниження розщеплення пероксиду всередині клітин ЩЗ,

посилення некрозу клітин ЩЗ та інвазії макрофагів з подальшим вивільненням накопичених гормонів ЩЗ і розвитком гіпертиреозу [10, 11]. Дефіцит селену може посилювати ефекти йодного дефіциту, дефіциту вітаміну А, заліза і впливати на розміри ЩЗ [9, 12]. Відомо, що синтез і регуляція екскреції тиреоїдних гормонів напряду залежить від надходження йоду та селену. Доведено, що в районах із дефіцитом селену кількість автоімунних захворювань ЩЗ вірогідно більша [13–15].

Є дані щодо імуномодуючих ефектів селену, які можуть полягати в збільшенні кількості активованих Т-лімфоцитів і регулюванні експресії Th1/Th2 цитокінів [3], зменшенні вивільнення запальних цитокінів, С-реактивного білка при автоімунних захворюваннях ЩЗ [16].

Попри велику кількість досліджень щодо ролі нестачі селену в розвитку тиреопатій та ефективності використання селену при лікуванні останніх [17, 18] на сьогодні відсутні міжнародні клінічні настанови з призначення селеномісних препаратів. Дискусія стосовно доцільності й ефективності їх використання триває в рамках міжнародних наукових конференцій. Єдиними офіційними настановами є рекомендації EUGOGO 2016 року, у яких рекомендується призначення селеномісних препаратів у дозах 200 мкг/добу протягом шести місяців при м'яких формах тиреоїд-асоційованої офтальмопатії [19, 20].

Метою дослідження було вивчення ставлення лікарів-ендокринологів України до застосування селеномісних препаратів при лікуванні патології щитоподібної залози, а також вивчення вмісту селену в крові хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) під час анти-тиреоїдної терапії в поєднанні з тривалим використанням селеномісних препаратів.

Матеріали та методи

Проведено онлайн-анкетування 100 лікарів-ендокринологів із різних областей України. Ставилося 6 питань:

1. Чи знаєте Ви про роль нестачі селену в розвитку патології ЩЗ?
2. Чи призначаєте Ви препарати селену хворим з патологією ЩЗ?
3. При якій патології ЩЗ Ви зазвичай призначаєте препарати селену?
4. Яким дозам препаратів селену Ви віддаєте перевагу?
5. Яку тривалість лікування селеновмісними препаратами Ви рекомендуєте?
6. Чи контролюєте Ви рівень селену до та після курсу терапії препаратами селену?

У клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протягом 2018–2019 рр. тривало дослідження вмісту селену в крові у хворих з тиреопатіями, у межах якого досліджувалась ліквідація селенодефіциту під час прийому селеновмісних препаратів.

Визначення селену проводилось флуориметричним методом (на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4 з необхідною чутливістю (приблизно 0,0004 мкг/мл Se) і незначною похибкою вимірювань (2 %)).

Даний метод визначення селену ґрунтується на утворенні сполуки селену з 2,3-діамінонафтенном — 4,5-бензопіазоселенолу. Ця сполука флуоресцює під дією ультрафіолетового випромінювання й може бути екстрагована з кислих водних розчинів толуолом, декаліном, циклогексаном. Останній є найбільш прийнятним, оскільки в ньому практично не розчиняється 2,3-діамінонафтен, у той же час його комплекс із селеном добре екстрагується. Максимум світлопоглинання розчину 4,5-бензопіазоселенолу в циклогексані — при 378 нм, а максимум флуоресценції — при 520 нм. У наших дослідженнях для виділення сполук селену біоло-

гічний матеріал розщепляли сумішшю азотної і хлорної кислот при нагріванні до 100 °C [21].

Етичні аспекти. Усі процедури, проведені в дослідженні із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам настанов із клінічної практики й Гельсінської декларації 1964 року (з поправками), а також дозволу комісії із біоетики (протокол № 3 засідання комісії з питань етики від 24.06.2019 ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

Результати

Результати опитування продемонстрували, що 98 % лікарів знають про роль дефіциту селену в розвитку патології ЩЗ, але 33 % з них зауважили, що хотіли б мати більше інформації (рис. 1). Інформованість лікарів не впливає на частоту призначення селеновмісних препаратів. Так, завжди при тиреопатіях призначають селеновмісні препарати 47 % опитаних, інколи — 35 %, не призначають ніколи — 18 % опитаних (рис. 2). Переважно призначають препарати селену при аутоімунному тиреоїдиті (АІТ) з еутиреозом чи субклінічним гіпотиреозом (77 %), при дифузному еутиреїдному зобі (ДЕЗ) — 10 %, при ДТЗ — 7 %, при тиреоїд-асоційованій офтальмопатії (ТАО) — 5 % і при багатовузловому нетоксичному зобі (БНЗ) — 6 % лікарів (рис. 3).

Щодо питання про дози селеновмісних препаратів, яким ендокринологи віддають перевагу, то більшість лікарів (55 %) призначають селеновмісні препарати в дозі від 50 до 100 мкг на добу, 30 % опитаних зазвичай призначають від 100 до 200 мкг на добу, і лише 15 % лікарів призначають 200 мкг і більше (рис. 4). Тривалість курсу лікування препаратами селену, якій лікарі

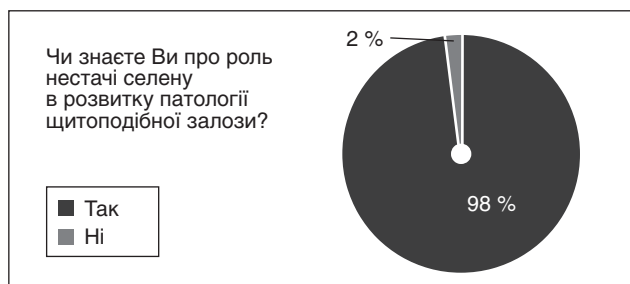


Рисунок 1

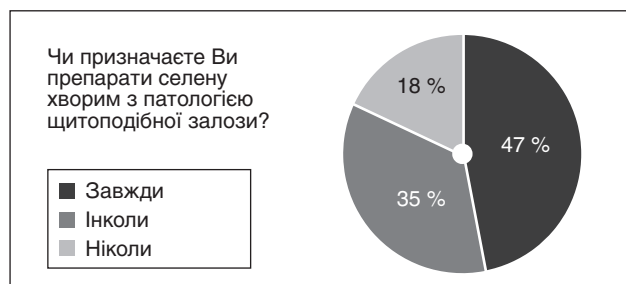


Рисунок 2



Рисунок 3

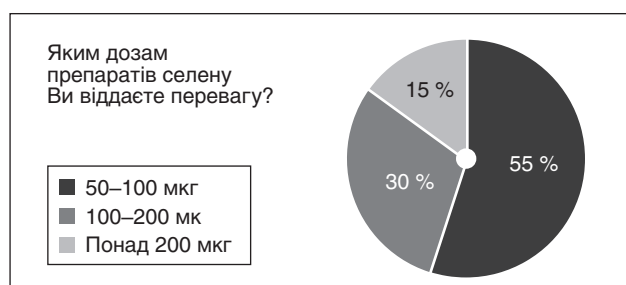


Рисунок 4

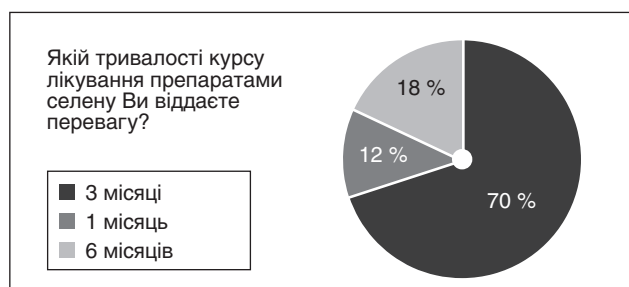


Рисунок 5

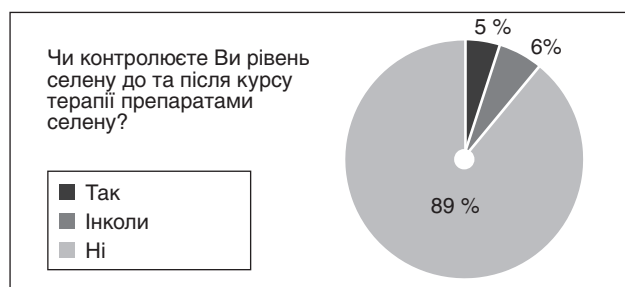


Рисунок 6

віддають перевагу, становить 3 місяці (70 %), на один місяць призначають 12 % опитаних, на 6 місяців — 18 % (рис. 5). Визначають вміст селену в крові хворих до/після курсу лікування завжди тільки 5 % опитаних, інколи — 6 % опитаних, не визначають — 89 % (рис. 6).

Друга частина нашої роботи полягала в проспективному дослідженні вмісту селену в крові до та після споживання селеновмісних препаратів з метою визначення оптимальних доз і тривалості лікування останніми.

Групу обстежених пацієнтів становили 34 жінки й 1 чоловік (середній вік $48,2 \pm 5,2$ року), які хворіли на ДТЗ. За даними анамнезу, тривалість захворювання становила від шести місяців до п'яти років (у середньому $2,8 \pm 2,0$ року). На момент початку обстеження всі хворі були в стані еутиреозу (тиреотоксикоз був медикаментозно компенсований анти tireoїдними препаратами), що підтверджено даними гормонального обстеження: тиреотропний гормон (ТТГ) становив $0,7 \pm 0,1$ мМО/л (норма — $0,4\text{--}4,0$ мМО/л), T_4 вільний — $1,52 \pm 0,03$ нг/дл (норма — $0,93\text{--}1,71$ нг/дл), T_3 вільний — $3,8 \pm 0,1$ пг/мл (норма — $2,02\text{--}4,43$ пг/мл). Рівень стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ у середньому по групі становив $6,18 \pm 1,60$ Од/л (норма $< 0,55$ Од/л). Вміст селену в досліджуваній групі становив $17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медіана — 13 мкг/л (норма — $80\text{--}100$ мкг/л), тобто в пацієнтів спостерігався селенодефіцит. Усім хворим призначались селеновмісні препарати (добова доза селену становила 200 мкг), після чого здійснювалось контрольне дослідження вмісту селену в крові через 3 і 6 місяців безперервного лікування.

При дослідженні вмісту селену через 3 місяці лікування його рівень вірогідно збільшився до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л (медіана — 58,5 мкг/л), але не досягнув нижньої межі референтних значень. При контролі цього показника через 6 місяців його рівень збільшився до $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медіана — 78 мкг/л), що вірогідно перевищувало початкові показники. Отже, тримісячний курс споживання селеновмісних препаратів (з добовою дозою 200 мкг) може бути недостатнім для відновлення нормального рівня селену у хворих на ДТЗ і селенодефіцит, що потребує продовження лікування ще на наступні три місяці з індивідуальним контролем рівня селену чи призначення більших добових доз препарату.

Обговорення

Незважаючи на інформованість лікарів стосовно ролі дефіциту селену в розвитку захворювань ЩЗ, більшість опитаних лікарів не призначає селеновмісні

препарати в комплексній терапії таких захворювань. Також, незважаючи на рекомендації EUGOGO (2016 року) [20], майже не призначаються препарати селену при легкій формі тиреоїд-асоційованої офтальмопатії. Дози препаратів, що використовуються, зазвичай менше від рекомендованих. Скоріше за все це викликано як бажанням «не зашкодити» пацієнту, так і скепсисом щодо їх ефективності. Негативним моментом є відсутність контролю рівня селену до/після призначення селеновмісних препаратів, оскільки надлишок цього мікроелемента в організмі може спричинити розвиток селенозу.

Подібне ставлення до проблеми доцільності використання селеновмісних препаратів при тиреопатіях спостерігається й у наших європейських колег. Так, дослідження, проведене R. Negro та співавт. у 2016 році, яке охопило більшість ендокринологів Італії, продемонструвало аналогічні результати: 85,2 % лікарів розглядають призначення селеновмісних препаратів при патології ЩЗ, віддається перевага їх використанню при АІТ, добові дози селену, яким віддається перевага, — 200 мкг на добу. Рішення про призначення препаратів селену ніколи не базується на концентрації селену в сироватці (через важкодоступність тесту).

Отже, наше дослідження продемонструвало очевидну необхідність більшої кількості рандомізованих досліджень і публікацій стосовно доцільності й ефективності призначення препаратів селену в комплексному лікуванні тиреопатій.

Висновки

1. Кількість лікарів-ендокринологів, які знають про роль нестачі селену в розвитку патології щитоподібної залози, становить 98 %, разом з цим 33 % опитаних бажають мати більше інформації стосовно доцільності призначення й ефективності селеновмісних препаратів.

2. Призначають селеновмісні препарати при захворюваннях щитоподібної залози 47 % лікарів, з цієї кількості 77 % — тільки при автоімунному тиреоїдиті. При тиреоїд-асоційованій офтальмопатії призначають селеновмісні препарати лише 5 % лікарів.

3. Перевага надається призначенню невеликих доз селеновмісних препаратів (55 %) з тривалістю лікування не більше від трьох місяців (70 % опитаних).

4. Не визначають рівень селену до/після курсу терапії селеновмісними препаратами 89 % опитаних.

5. При тиреоїд-асоційованій офтальмопатії призначають селеновмісні препарати лише 5 % лікарів.

6. У хворих із селенодефіцитом ($17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медіана — 13 мкг/л) після регулярного прийому селеномісних препаратів (200 мкг селену на добу) протягом трьох місяців рівень селену в крові вірогідно підвищується до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л (медіана — 58,5 мкг/л), але не досягає нижньої межі нормальних значень.

7. Тільки через 6 місяців регулярного прийому селеномісних препаратів (у добовій дозі 200 мкг) рівень селену в крові нормалізується і становить $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медіана — 78 мкг/л), наближаючись, отже, до нижньої межі норми.

Конфлікт інтересів. Не заявлений

Список літератури

1. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012. 379(9822). 1256–1268.
2. Valea A., Georgescu C. Selenoproteins in human body: focus on thyroid pathophysiology. *Hormones (Athens)*. 2018. 17(2). 183–196.
3. Duntas L.H., Benvenista S. Selenium: an element for life. *Endocrine*. 2015. 48(3). 756–775.
4. Waegeneers N., Thiry C., De Temmerman L., Ruttens A. Predicted dietary intake of selenium by the general adult population in Belgium. *Food Addit. Contam. Part A. Chem. Anal. Control Expo Risk Assess.* 2013. 30(2). 278–285.
5. Santos L.R., Neves C., Melo M., Soares P. Selenium and selenoproteins in immune mediated thyroid disorders. *Diagnostics (Basel)*. 2018. 8(4). 70.
6. Hu X.F., Stranges S., Chan L.H.M. Circulating selenium concentration is inversely associated with the prevalence of stroke: results from the Canadian Health Measures Survey and the National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Amer. Heart Association*. 2019. 8(10). e012290. doi: 10.1161/JAHA.119.012290.
7. Hu S., Rayman M.P. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's Thyroiditis. *Thyroid*. 2017. 27(5). 597–610.
8. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 2017. 1297658.
9. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. 22(5). 392–401.
10. Köhrle J. Pathophysiological relevance of selenium. *J. Endocrinol. Invest.* 2013. 36(10). 1–7.
11. Bhuyan A.K., Sarma D., Saikia U.K. Selenium and the thyroid: A close-knit connection. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012. 16(2). 354–355.
12. Rasmussen L.B., Schomburg L., Köhrle J. et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. 164(4). 585–590.
13. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). *Эндокринология*. 2014. 19(2). 149–155.
14. Corvilain B., van Sande J., Laurent E., Dumont J.E. The H₂O₂-generating system modulates protein iodination and the activity of the pentose phosphate pathway in dog thyroid. *Endocrinology*. 1991. 128(2). 779–785.
15. Triggiani V., Tafaro E., Giagulli V.A. et al. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2009. 9(3). 277–294.
16. Krysiak R., Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(7). 2206–2215.
17. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2019. 78(1). 34–44.
18. Kyrgios I., Giza S., Kotanidou E.P. et al. l-selenomethionine supplementation in children and adolescents with autoimmune thyroiditis: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2019. 44(1). 102–108.
19. Dharmasena A. Selenium supplementation in thyroid associated ophthalmopathy: an update. *Int. J. Ophthalmol.* 2014. 7(2). 365–375.
20. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the management of Graves' orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016. 5(1). 9–26.
21. Назаренко И.И., Кислова И.В., Гусейнов Т.М. Флуориметрическое определение селена 2,3-диаминонафталином в биологических материалах. *Журнал аналитической химии*. 1975. 30(4). 733–737.
22. Negro R., Attanasio R., Grimaldi F. et al. A 2016 Italian Survey about the clinical use of selenium in thyroid disease. *Eur. Thyroid J.* 2016. 5. 164–170.

Отримано/Received 24.01.2020

Рецензовано/Revised 28.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2020 ■

Будыгина Ю.В., Терехова Г.М., Страфун Л.С., Шляхтыч С.Л., Раков О.В.
 ГУ «Інститут ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко» НАМН України, г. Київ, Україна
 Київський городський центр ендокринної хірургії на базі КГКБ № 3, г. Київ, Україна

Белые пятна в вопросах селенодефицита: о месте и роли селеносодержащих препаратов в лечении патологии щитовидной железы

Резюме. Актуальность. В последнее десятилетие идет активная дискуссия относительно роли недостатка селена в патогенезе тиреопатий, а также о целесообразности и эффективности использования селеносодержащих препаратов в их лечении. Сегодня в Украине мало данных о наличии/отсутствии селенодефицита у населения в целом и у больных с патологией щитовидной железы (ЩЖ) в частности. Поэтому вопрос целесообразности использования селе-

носодержащих препаратов чрезвычайно интересует как ученых, так и практикующих врачей. **Цель исследования:** изучить отношение врачей-эндокринологов Украины к применению селеносодержащих препаратов при лечении патологии ЩЖ, а также исследовать содержание селена в сыворотке крови больных диффузным токсическим зобом (ДТЗ) во время проведения антигипертиреотической терапии в сочетании с длительным использованием селеносодержащих

препаратов. **Материалы и методы.** Проведено онлайн-анкетирование 100 врачей-эндокринологов из разных областей Украины, в котором ставилось 6 вопросов: 1. Знаете ли Вы о роли недостатка селена в развитии патологии ЩЖ? 2. Назначаете ли Вы препараты селена больным с патологией ЩЖ? 3. При какой патологии ЩЖ Вы, как правило, назначаете препараты селена? 4. Каким дозам препаратов селена Вы отдаете предпочтение? 5. Какую продолжительность лечения селеносодержащими препаратами Вы рекомендуете? 6. Контролируете ли Вы уровень селена до и после курса терапии препаратами селена? Также в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» в течение 2018–2019 гг. проводилось исследование содержания селена в сыворотке крови больных с ДТЗ до и после лечения препаратами селена для оценки их эффективности и определения времени, необходимого для ликвидации селенодефицита. Группу обследованных пациентов составили 35 пациентов: 34 женщины и 1 мужчина (средний возраст $48,2 \pm 5,2$ года) с продолжительностью заболевания от шести месяцев до пяти лет (в среднем $2,8 \pm 2,0$ года). На момент начала обследования все больные находились в состоянии эутиреоза. Определение селена проводилось флуориметрическим методом на спектрофлуориметре Hitachi MPF-4 с необходимой чувствительностью (примерно 0,0004 мкг/мл селена) и незначительной погрешностью измерений (2 %). **Результаты.** Установлено, что 98 % врачей знают о роли дефицита селена в развитии патологии ЩЖ, но 33 % из них отметили, что хотели бы иметь больше информации. Информированность врачей не влияет на частоту назначения селеносодержащих препаратов. Всегда при тиреопатиях назначают селеносодержащие препараты 47 % опрошенных, иногда назначают — 35 %, не назначают никогда — 18 %. Преимущество отдается назначению препаратов селена при аутоиммунном тиреоидите с эутиреозом или субклиническим гипотиреозом (77 %), при диффузном эутиреоидном зобе назначают препараты селена 10 % опрошенных, при ДТЗ — 7 %, при тиреоид-ассоциированной офтальмопатии — 5 % и при многоузловом нетоксическом зобе — 6 % врачей. Выяснено, что большинство специалистов (55 %) назначают селеносодержащие препараты в дозе от 50 до 100 мкг в сутки, 30 % опрошенных обычно назначают от 100 до 200 мкг в сутки и только 15 % врачей назначают 200 мкг в сутки и более. Продолжительность курса лечения, которому врачи отдают предпочтение, составляет 3 месяца (70 %), на один месяц селеносодержащие препараты назначают 12 % опрошенных, на 6 месяцев — 18 %. Всегда определяют содержание селена в крови больных до/после курса

лечения только 5 % опрошенных, иногда — 6 %, не определяют уровень селена — 89 %. При исследовании содержания селена в сыворотке больных ДТЗ его уровень в исследуемой группе составлял $17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медиана — 13 мкг/л (норма — 80–100 мкг/л). Всем больным назначались селеносодержащие препараты в дозе 200 мкг, после чего осуществлялось контрольное исследование содержания селена в крови через 3 и 6 месяцев непрерывного лечения. Выяснено, что через 3 месяца лечения уровень селена достоверно возрастал до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л (медиана — 58,5 мкг/л). При контроле этого показателя через 6 месяцев зафиксирован уровень $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медиана — 78 мкг/л), который достоверно превышал начальные показатели. Таким образом, трехмесячный курс приема селеносодержащих препаратов (в суточной дозе 200 мкг) может быть недостаточным для восстановления нормального уровня селена у больных с ДТЗ и селенодефицитом, что требует продолжения лечения на последующие три месяца с индивидуальным контролем уровня селена или назначения больших суточных доз препарата. **Выводы.** Большинство врачей-эндокринологов (98 %) знают о роли недостатка селена в развитии патологии щитовидной железы, из них 33 % опрошенных хотят иметь больше информации о целесообразности назначения и эффективности селеносодержащих препаратов. Назначают селеносодержащие препараты при заболеваниях щитовидной железы 47 % врачей, из этого количества 77 % — только при аутоиммунном тиреоидите. При тиреоид-ассоциированной офтальмопатии назначают селеносодержащие препараты лишь 5 % врачей. Предпочтение отдается назначению небольших доз селеносодержащих препаратов (55 % опрошенных) с длительностью лечения не более трех месяцев (70 % опрошенных). Не определяют уровень селена до/после курса терапии селеносодержащими препаратами 89 % опрошенных. У больных с диффузным токсическим зобом и селенодефицитом (исходный уровень селена $17,80 \pm 2,59$ мкг/л; медиана — 13 мкг/л) после регулярного приема селеносодержащих препаратов в дозе 200 мкг селена/сутки на протяжении трех месяцев содержание селена в сыворотке крови достоверно увеличивается до $63,88 \pm 6,61$ мкг/л, медиана — 58,5 мкг/л, но не достигает нижней границы нормальных значений. Только через 6 месяцев регулярного приема селеносодержащих препаратов (суточная доза 200 мкг) уровень селена в сыворотке нормализуется и составляет $75,02 \pm 9,78$ мкг/л, медиана — 78 мкг/л, таким образом, приближаясь к нижней границе нормальных значений.

Ключевые слова: щитовидная железа; селен; диффузный токсический зоб

Yu. V. Buldyhina, G. M. Terekhova, L. S. Strafun, S. L. Shlyakhtych, O. V. Rakov

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

Kyiv City Center for Endocrine Surgery at the premises of Kyiv City Clinical Hospital 3, Kyiv, Ukraine

White spots in the questions related to selenium deficiency: about the place of selenium-containing drugs in the treatment of thyroid pathology

Abstract. Background. The role of selenium deficiency in the pathogenesis of thyropathies is actively discussed in the last decade, as well as the advisability and efficiency of using selenium-containing drugs in their treatment. There are extremely little data on the presence/absence of selenium deficiency in the general population of Ukraine and in patients with thyroid pathology in particular to date. Therefore, the question of expedient use of selenium-containing drugs is of great interest to both scientists and practitioners. The purpose was to study the attitude of Ukrainian

endocrinologists towards the use of selenium-containing drugs in the treatment of thyroid pathology, and to investigate selenium content in the blood serum of patients with diffuse toxic goiter during antithyroid therapy in combination with prolonged use of these drugs. **Materials and methods.** The questionnaire was sent online to 100 endocrinologists from different regions of Ukraine, it included 6 questions: 1. Do you know about the role of selenium deficiency in the development of thyroid pathology? 2. Do you prescribe selenium drugs to patients with thyroid pathology? 3. In

which thyroid pathology do you usually prescribe selenium drugs? 4. Which doses of selenium do you prefer? 5. What duration of treatment with selenium-containing drugs do you recommend? 6. Do you control the level of selenium before and after the course of therapy with selenium drugs? The study of selenium content in the blood of patients with thyropathies before and after treatment with selenium drugs was also continued in the clinic of the State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” during 2018–2019 to evaluate their effectiveness and the time needed to eliminate selenium deficiency. The group of examined patients consisted of 35 persons: 34 women and 1 man (mean age of 48.2 ± 5.2 years) suffering from diffuse toxic goiter. According to the anamnesis, the disease duration ranged from 6 months to 5 years (2.8 ± 2.0 years on average). At the time of the examination, all the patients were in a state of euthyroidism. The determination of selenium was performed by a fluorometric method using the Hitachi MPF-4 spectrofluorimeter with the required sensitivity (approximately $0.0004 \mu\text{g/ml}$ of selenium) and an insignificant measurement error (2 %). **Results.** It was determined that 98 % of doctors were informed of the role of selenium deficiency in the development of thyroid pathology, but 33 % of them said that they would like to have more information. The awareness of doctors does not affect the frequency of selenium-containing drug prescriptions. Selenium-containing drugs are prescribed in thyropathies by 47 % of respondents, 35 % prescribe them sometimes, and 18 % do not prescribe at all. The doctors mainly prescribe selenium drugs in autoimmune thyroiditis with euthyroidism or subclinical hypothyroidism (77 %), in diffuse euthyroid goiter (10 %), in diffuse toxic goiter (7 %), in thyroid-associated ophthalmopathy (5 %), and in multinodular nontoxic goiter (6 %). It was found that most doctors (55 %) prescribe selenium-containing drugs at a dose of 50 to $100 \mu\text{g}$ per day, 30 % of respondents usually prescribe 100 to $200 \mu\text{g}$ per day, and only 15 % of doctors prescribe $200 \mu\text{g}$ or more. The duration of treatment course preferred by doctors is 3 months (70 %), 12 % of respondents prescribe selenium-containing drugs for 1 month, and 18 % — for 6 months. Selenium content in the blood of patients before/after the course of treatment is determined always only

by 5 % of respondents, sometimes — by 6 % of respondents, and 89 % of them do not determine it at all. When studying selenium content in the blood serum of patients with diffuse toxic goiter, its level was $17.80 \pm 2.59 \mu\text{g/l}$ in the study group; median — $13 \mu\text{g/l}$ (with a norm of $80\text{--}100 \mu\text{g/l}$). All the patients were prescribed selenium-containing drugs at a daily dose of $200 \mu\text{g}$, followed by a control study of selenium in the blood 3 and 6 months after continuous treatment. Selenium levels increased significantly to $63.88 \pm 6.61 \mu\text{g/l}$ (median of $58.5 \mu\text{g/l}$) 3 months after treatment. When controlling this indicator after 6 months, the level was $75.02 \pm 9.78 \mu\text{g/l}$ (median of $78 \mu\text{g/l}$) that was significantly higher than baseline values. Thus, a three-month course of using selenium-containing drugs (with a daily dose of $200 \mu\text{g}$) may not be sufficient to restore the normal levels of selenium in patients with diffuse toxic goiter and selenium deficiency, requiring the continued treatment for another three months with individual control of selenium levels, or prescription of higher daily doses of the drug. **Conclusions.** The number of endocrinologists who know about the role of selenium deficiency in the development of thyroid pathology is 98 %, at the same time 33 % of respondents are wishing to have more information about the advisability of prescription and efficiency of selenium-containing drugs. Selenium-containing drugs are prescribed in thyroid diseases by 47 % of doctors, of these, by 77 % — only in autoimmune thyroiditis. Only 5 % of doctors prescribe selenium-containing drugs in thyroid-associated ophthalmopathy. Preference is given to the use of small doses of selenium-containing drugs (55 %) with the treatment duration no more than 3 months (70 % of respondents). The level of selenium before/after the course of selenium-containing therapy is not determined by 89 % of the respondents. In patients with selenium deficiency ($17.80 \pm 2.59 \mu\text{g/l}$; median — $13 \mu\text{g/l}$) after regular use of selenium-containing drugs ($200 \mu\text{g}$ of selenium per day) for 3 months, the level of selenium in the blood increases significantly to $63.88 \pm 6.61 \mu\text{g/l}$; the median of $58.5 \mu\text{g/l}$, but does not reach the lower limit of normal. Only 6 months after regular intake of selenium-containing drugs (daily dose of $200 \mu\text{g}$), the level of selenium in the blood is normalized to $75.02 \pm 9.78 \mu\text{g/l}$; median of $78 \mu\text{g/l}$, thus approaching the lower limit of normal.

Keywords: thyroid gland; selenium; diffuse toxic goiter

Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Морозюк Д.М., Верзілов С.М.
Донецький національний медичний університет, м. Лиман, Україна

Клініко-патогенетична значущість коморбідного остеодефіциту при цукровому діабеті в жінок у період менопаузи

Резюме. Актуальність. Остеодефіцит (ОД) є серйозною проблемою через високу захворюваність, смертність та значні витрати на медичне обслуговування, причому в жінок у менопаузальному періоді ламкість кісток унаслідок остеопорозу більше виражена, а остеопоротичні переломи хребта трапляються втричі частіше, ніж у чоловіків. З ОД тісно пов'язаний цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, а деякі гормональні й пептидні маркери кісткового метаболізму одночасно визначають мінералізацію кісток і стан вуглеводного обміну. **Мета дослідження:** оцінити перебіг ЦД у жінок у період менопаузи та вивчити клініко-патогенетичний зв'язок із наявністю в них ОД. **Матеріали та методи.** Обстежених жінок ($n = 261$) розподілили на дві групи — 17 % із ЦД (основна) і 83 % без ЦД (група порівняння). У 51 % випадків діагностований ОД (співвідношення остеопенії та остеопорозу — 4 : 1). Дослідження вуглеводного обміну включало визначення показників інсулінорезистентності НОМА та тяжкості метаболічного синдрому, рівнів у крові інсуліну, глюкози, глікованого гемоглобіну й С-пептиду, а маркерами кісткового метаболізму були рівні в крові паратгормону, кальцитоніну, остеокальцину, остеопонтину, активності лужної фосфатази, остеосасційованих хімічних елементів (Ca, P, Mg, Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Se, Sr, Zn). **Результати.** ЦД діагностований у 34 % жінок з ОД, що прямо співвідноситься з їх віком, частотою й вираженістю інших ознак метаболічного синдрому (гіперінсулінемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння), відсутністю випадків нормоліпідемії і ІІА типу порушень ліпідного обміну, але превалюванням ІІВ типу, більш високим показником у крові активності лужної фосфатази й меншими значеннями остеопонтину та селену, причому тяжкість перебігу ЦД тісно пов'язана з параметрами мінеральної щільності кістки і рівнем фосфатемії, розвиток діабетичних ретинопатії, нефропатії й периферичної макро-/мікроангіопатії відповідно залежить від вмісту селену, цинку та остеопонтину, а показник кальцемії має прогностичну значущість. **Висновки.** Доведена патогенетична значущість коморбідного ОД, параметрів мінеральної щільності кістки і маркерів кісткового метаболізму в сироватці крові жінок у період менопаузи в розвитку ЦД, тяжкості його перебігу й ускладнень, а показники остеопонтину, кальцію, селену та цинку мають прогностичну значущість.

Ключові слова: цукровий діабет; жінки; остеодефіцит

Вступ

Як першорядну проблему охорони здоров'я ХХІ століття визначили метаболічний синдром (МС), або «синдром інсулінорезистентності Х» [1–3], що діагностується у 20–60 % жінок [4]. При цьому його поширеність серед жіночого населення щорічно повсюдно зростає [5, 6], особливо з початком періоду менопаузи [7, 8].

МС характеризується такою складовою, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу [9–11], що порушує кістковий метаболізм і погіршує міцність кістки [12, 13], сприяючи формуванню остеодефіциту (ОД) — остеопенії й остеопорозу [4]. Відзначимо, що інсулінорезистентність сама по собі змінює мінеральну щільність кістки (МЩК), а ЦД посилює таку патологію [14, 15].

Існує статевий диморфізм не тільки розвитку МС, а й ламкості кісток у жінок у постменопаузі, у яких остеопоротичні переломи трапляються втричі частіше [16]. Це частково визначається порушеним синтезом остеобластів під впливом гіперглікемії, але ці питання залишаються вивченими недостатньо [17, 18].

Мета дослідження: оцінити перебіг цукрового діабету в жінок у період менопаузи та вивчити клініко-патогенетичний зв'язок із наявністю в них остеопорозу.

Матеріали та методи

Обстежено 261 жінку віком від 34 до 72 років (у середньому $48,40 \pm 0,54$ року). У 90,8 % із них настала фізіологічна менопауза, у 3,1 % спостережень констатовано ранню менопаузу, відповідно в 3,5 % випадків відзначалися пізній початок менструацій та аменорея, у 2,7 % виконано на попередніх етапах оваріектомію; 4,6 % жінок були безплідними.

Критеріями виключення з розробки стали особи з ревматичними хворобами кістково-суглобового апарату, із захворюваннями щитоподібної залози та системи крові, із злоякісними пухлинами, хронічною хворобою нирок II–IV стадій, а також жінки, що одержували препарати глюкокортикоїдних гормонів та антиконвульсанти, тобто враховували ті чинники, що мали впливати на кістковий метаболізм з розвитком ОД.

Обстежених жінок розподілили на дві групи — 133 (51,0 %) з ОД (основна) та 128 (49,0 %) — із нормальною компактністю кісток (група порівняння). Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок віком від 23 до 48 років (у середньому $35,50 \pm 2,31$ року) зі збереженим менструальним циклом.

У 79,0 % від числа жінок з ОД встановлено остеопенію, а у 21,1 % (або 10,7 % від загального числа) — остеопороз.

Для діагностики ОД використовували рентгенівський апарат «Multix-Compact-Siemens» (Німеччина), остеоденситометр для проксимального відділу стегнової кістки «QDR-4500-Delphi-Hologic» (США), сонограф «Envisor-Philips» (Нідерланди), а в деяких жінок — магнітно-резонансний томограф «Signa-Excite-HD» (Німеччина).

МЩК оцінювали за Т-індексом остеоденситограм, рентгенологічними індексами Барнетта — Нордіна, Рохліна і клиноподібності. У сироватці крові досліджували показники, що відображали МС, ЦД та стан кісткового метаболізму. Визначення рівнів глюкози, С-пептиду, лужної фосфатази, ліпідів (холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, аполіпопротеїну-В), сечової кислоти та ксантиноксидази виконували за допомогою біохімічних аналізаторів «Olympus-AU-640» (Японія) і «BS200» (Китай), вивчення концентрацій інсуліну, паратгормону, кальцитоніну, остеокальцину й остеопонтину в крові проводили імуноферментним методом (ридер «PR2100-Sanofi diagnostic pasteur», Франція). Показник глікованого гемоглобіну (HbA1c) досліджували методом високої рідинної хроматографії (аналізатор «BIO-RAD-D10», США). Серед остеопорозованих хімічних елементів вивчали вміст в крові Ca, Co, Cr, Cu, Mg, Mn,

Pb, Se, Sr і Zn, застосовуючи атомно-емісійний спектрометр з індуктивно зв'язаною аргонною плазмою «IRIS-Intrepid-II-XDL» і атомно-абсорбційний спектрометр «SolAAr-Mk2-MOZe» з електрографітовим атомізатором (Велика Британія).

Для визначення МС враховували показник тяжкості інсулінорезистентності HOMA (Homeostatic Model Assessment) > 3 в.о., який оцінювали за формулою: $HOMA = (\text{інсулін} \times \text{глюкоза}) : 22,5$, а ступінь тяжкості МС WMS — за формулою: $WMS = \sqrt{\Sigma \times HOMA}$, де Σ — сума окремих ознак МС.

Етична експертиза. Проведення дослідження було схвалене локальним науковим етичним комітетом Донецького національного медичного університету (протокол засідання № 3 від 20.04.2019 р.). Кожна жінка отримувала докладну інформацію про проведене дослідження й давала письмову інформовану згоду на участь.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою комп'ютерного варіаційного, непараметричного, кореляційного, одно- (ANOVA) і багатofакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel та Statistica StatSoft, США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) і відхилення (SD), коефіцієнти параметричної кореляції Пірсона й непараметричної Кендалла, критерії однофакторної дисперсії Брауна — Форсайта та багатofакторного аналізу Уїлкоксона — Рао, відмінностей Стюдента й Мак-Немара — Фішера, вірогідність статистичних показників. Підраховували прогностично позитивний результат моделі (PPV).

Результати

ЦД діагностований у 45 жінок без менструального циклу (17,2 % від загального числа і 33,8 % — із коморбідним ОД). При ЦД показники інсуліну становили ($M \pm SD \pm SE$) $13,10 \pm 2,97 \pm 0,44$ мкМО/мл, глюкози — $8,00 \pm 1,24 \pm 0,19$ ммоль/л, HOMA — $4,70 \pm 1,35 \pm 0,20$ в.о., HbA1c — $10,10 \pm 1,56 \pm 0,23$ %, С-пептиду — $3,00 \pm 1,12 \pm 0,17$ нг/мл. За даними однофакторного дисперсійного аналізу, на розвиток ЦД впливає вік жінок, але не ранні терміни менопаузи, пізній початок менструацій, наявність аменореї і безплідності.

Тяжкість ЦД в обстежених жінок становила $2,290 \pm 0,108$ бала, а середній показник фази хвороби — $2,440 \pm 0,098$ ум.од.

WMS в обстежених без ЦД був $2,60 \pm 0,07$ в.о., а з ЦД — у 2,1 раза більше ($5,50 \pm 0,16$ в.о.). Периферичну діабетичну макро/мікроангіопатію встановлено в 46,7 % від числа хворих, нейропатію — у 37,8 %, ретинопатію — у 35,6 %, артропатію — у 33,3 %, енцефалопатію — у 22,2 %, нейропатію — у 15,6 %. Проаналізовані складові МС (рис. 1). Отже, у жінок із ЦД гіперглікемію ($> 5,9$ ммоль/л), гіперліпідемію та ожиріння виявлено в усіх випадках, гіперурикемію (> 360 мкмоль/л) — у 82,2 %, артеріальну гіпертензію (середній артеріальний тиск > 115 мм рт.ст.) — у 77,8 %, гіперінсулінемію — у 68,9 %, що виявилось вірогідно більшим порівняно з обстеженими без ЦД відповідно в 33,3; 42,1; 2,5; 2,1; 2,2 раза і на 48,8 %.

Показники сечової кислоти в жінок із ЦД становили $450,3 \pm 11,82$ мкмоль/л, активності ксантиноксидази — $6,60 \pm 0,22$ нмоль/мл $\cdot$ хв, індексу маси тіла — $40,60 \pm 0,46$ кг/м², середнього артеріального тиску — $122,40 \pm 2,22$ мм рт.ст. і периферичного судинного опору — $2,90 \pm 0,06$ дин $\cdot$ с $\cdot$ см⁻⁸, що було вірогідно більшим порівняно з випадками без ЦД відповідно на 27,1; 35,5; 43,5; 7,5 і 20,8 %.

Окрім рівня в крові аполіпропротеїнів В, усі вивчені показники МС у жінок із ЦД вірогідно перевищували аналогічні в групі порівняння без ЦД, що подано на рис. 2. Слід зазначити, що при ЦД були відсутні випадки нормоліпідемії і гіперліпідемії ІІА типу, а також приблизно з однаковою частотою траплявся ІV тип. Разом із тим у цих жінок у 2,5 раза частіше спостерігався ІІВ тип (рис. 2).

За даними багатофакторного аналізу Уїлкоксона — Рао, наявність у жінок ОД впливає на інтегральні ознаки ЦД. Параметри Т-індексу остеоденситограм, індексів Барнетта — Нордіна й клиноподібності діють на тяжкість перебігу ЦД. До того ж від вираженості ОД (остеопенія, остеопороз) також залежить тяжкість перебігу ЦД, що продемонстрував аналіз однорідності дисперсії Брауна — Форсайта і непараметричний кореляційний Кендалла.

У жінок із ЦД показники маркерів кісткового метаболізму в крові були такими: рівень паратгормону становив $39,30 \pm 2,93$ пг/мл, кальцитоніну — $12,30 \pm 0,76$ пг/мл, остеокальцину — $14,20 \pm 0,66$ нг/мл, остеопонтину — $39,40 \pm 3,50$ нг/мл, лужної фосфатази — $124,60 \pm 5,14$ Од/л, Са — $75,60 \pm 3,14$ мг/л, Р — $403,90 \pm 6,21$ мг/л, Mg — $32,00 \pm 0,59$ мг/л, Со — $7,90 \pm 0,57$ мкг/л, Сг — $1,30 \pm 0,07$ мкг/л, Cu — $1,00 \pm 0,03$ мг/л, Mn — $17,50 \pm 2,06$ мкг/л, Рb — $64,40 \pm 4,86$ мкг/л, Se — $95,10 \pm 4,85$ мкг/л, Sr — $45,80 \pm 2,11$ мкг/л, Zn — $6,30 \pm 0,12$ мг/л.

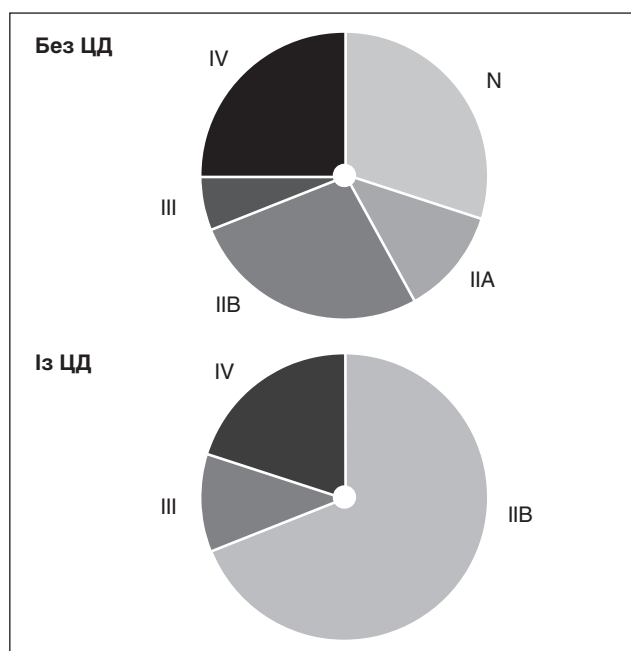


Рисунок 2. Розподіл жінок без менструального циклу за типами гіперліпідемії.

Примітка: N — нормоліпідемія.

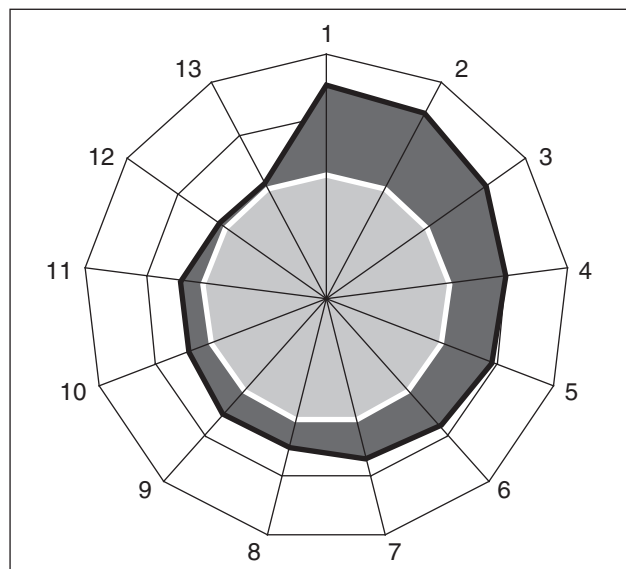


Рисунок 1. Відмінності показників МС у жінок із ЦД порівняно з групою без такого, яких прийнято за 100 %

Примітки: 1 — НОМА; 2 — С-пептид; 3 — тригліцериди; 4 — глюкоза; 5 — індекс маси тіла; 6 — ліпопротеїни низької щільності; 7 — ксантиноксидаза; 8 — сечова кислота; 9 — холестерин; 10 — периферичний судинний опір; 11 — інсулін; 12 — аполіпропротеїни В; 13 — середній артеріальний тиск

Порівняно з жінками без ЦД (рис. 3) установлене вірогідне підвищення активності лужної фосфатази на 9,1 % при зменшенні вмісту остеопонтину на 32,2 % і Se на 10,2 %. Необхідно відзначити, що, крім показників селенемії, ЦД та ОД одночасно характеризуються змінами концентрацій у крові Cr, Cu, Mn і Zn, які в менопаузальних жінок від наявності ЦД не залежали.

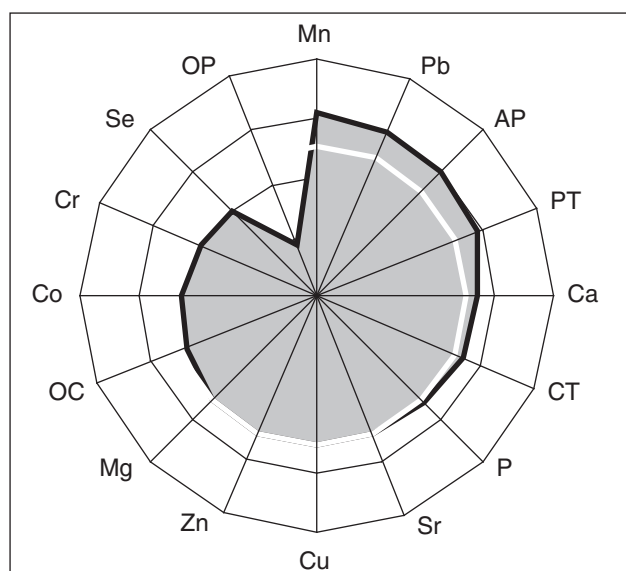


Рисунок 3. Відмінності показників у крові менопаузальних жінок із ЦД порівняно з жінками без такого, яких прийнято за 100 %

Примітки: AP — лужна фосфатаза; PT — паратгормон; CT — кальцитонін; OC — остеокальцин; OP — остеопонтин.

Як показує однофакторний дисперсійний аналіз, тяжкість перебігу та фаза ЦД тісно пов'язані з показником фосфатемії, периферична макро/мікроангіопатія — із вмістом у крові остеопонтину, ретинопатія — із рівнем Se, нефропатія — із концентрацією Zn.

Обговорення

На рівень глікемії в жінок із відсутнім менструальним циклом справляють дисперсійний вплив показники в крові лужної фосфатази, Ca, Cr і Se, а значення НОМА пов'язані з паратгормоном, кальцитоніном, остеокальцином, лужною фосфатазою, Ca, Se та Zn.

На наш погляд, параметри НОМА визначають зв'язок паратгормону, кальцитоніну й остеокальцину з інсулінемією. За результатами варіаційного, дисперсійного і кореляційного аналізу зроблені такі висновки, що мають практичну спрямованість: рівень у крові $\text{Ca} < 55 \text{ мг/л}$ ($< M - SD$ жінок без менструального циклу) відображає тяжкість інсулінорезистентності ($\text{PPV} = 69,2 \%$); $T\text{-індекс} < -2,2 SD$ ($> M + SD$ жінок з ОД) вказує на тяжкий перебіг ЦД у жінок з ОД ($\text{PPV} = 73,7 \%$); рівень $\text{Se} < 63 \text{ мкг/л}$ ($< M - SD$ хворих на ЦД) є прогностичною ознакою розвитку діабетичної ретинопатії.

ОД і ЦД об'єднує такий факт: у патогенезі їх бере участь неколагеновий білок остеокальцин [19], що виробляють остеобласти. Він пов'язаний із мінералізацією кісток [20] і визначає стан вуглеводного обміну [21]. Остеокальцин діє безпосередньо на β -клітини підшлункової залози та адипоцити, регулюючи секрецію інсуліну й чутливість до нього, що визначило нову роль кістки як ендокринного органу [22, 23].

З огляду на залежність метаболізму глюкози від рівня остеокальцинемії концентрація в крові остеокальцину стала використовуватися як один із предикторів ранньої діагностики порушень вуглеводного гомеостазу у хворих на остеопороз [24, 25].

Остеоасоційовані гормони й пептиди є метаболічними регуляторами, але їх значущість у генезі МС і ЦД залишається невивченою [26]. Відомо, що остеокальцинемія обернено корелює зі значеннями інсулінемії [27, 28], але рівень цього білка в крові жінок з наявністю менструального циклу не співвідноситься з таким в періоді менопаузи [29]. Показники остеокальцину в крові жінок, які страждають від ЦД, нижчі, ніж у здорових осіб контрольної групи [30].

Висновки

ЦД діагностований у 17,2 % від числа жінок у період менопаузи або в 33,8 % з ОД, що прямо співвідноситься з їх віком, частотою й вираженістю інших ознак МС (гіперінсулінемія, гіперліпідемія, гіперурикемія, артеріальна гіпертензія, ожиріння), відсутністю випадків нормоліпідемії та ПА типу порушень ліпідного обміну.

При цьому превалюють гіперліпідемія ІВ типу, більш високий показник в крові активності лужної фосфатази і менші значення остеопонтину й Se.

Тяжкість перебігу ЦД пов'язана з параметрами МЩК і рівнем фосфатемії, розвиток діабетичної ретинопатії, нефропатії і периферичної макро- і мікроангіопатії відповідно залежить від вмісту Se, Zn та остеопонтину, а показник кальцеїмії має прогностичну значимість.

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

Список літератури

1. Kim H.J., Jang B.H., Kim M.J., Kim K.C., Kuon W.J., Kim C.K. Prevalence of and associations between metabolic syndrome and the constitutions defined by Korean eight constitution medicine. *Medicine*. 2020. 99(7). 19074. doi: 10.1097/MD.00000000000019074.
2. Lozano-Cuenca J., Valencia-Hernández I., López-Canales O.A. et al. Possible mechanisms involved in the effect of the sub-chronic administration of rosuvastatin on endothelial function in rats with metabolic syndrome. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2020. 53(2). 9304. doi: 10.1590/1414-431X20199304.
3. O'Donovan A.N., Herisson F.M., Fouhy F. et al. Gut microbiome of a porcine model of metabolic syndrome and HF-pEF. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020. 7(2). 00512. doi: 10.1152/ajp-heart.00512.2019.
4. Li R.C., Zhang L., Luo H. et al. Subclinical hypothyroidism and anxiety may contribute to metabolic syndrome in Sichuan of China: a hospital-based population study. *Sci. Rep.* 2020. 10(1). 2261. doi: 10.1038/s41598-020-58973-w.
5. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet*. 2015. 366(9491). 1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
6. Ford E.S. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the international diabetes federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2015. 28(11). 2745-9. doi: 10.2337/diacare.28.11.2745.
7. Hevener A.L., Ribas V., Moore T.M., Zhou Z. The impact of skeletal muscle ERα on mitochondrial function and metabolic health. *Endocrinology*. 2020. 161(2). 017. doi: 10.1210/endo/bqz017.
8. Seo Y.R., Kim J.S., Kim S.S., Jung J.G., Yoon S.J. Association between alcohol consumption and metabolic syndrome determined by facial flushing in Korean women. *Korean J. Fam. Med.* 2020. 14(2). 0141. doi: 10.4082/kjfm.19.0141.
9. Eshaghi F.S., Ghazizadeh H., Kazami-Nooreini S. et al. Association of a genetic variant in AKT1 gene with features of the metabolic syndrome. *Genes. Dis.* 2019. 6(3). 290-5. doi: 10.1016/j.gendis.2019.03.002.
10. Bhalwar R. Metabolic syndrome: The Indian public health perspective. *Med. J. Armed Forces India*. 2020. 76(1). 8-16. doi: 10.1016/j.mjafi.2019.12.001.
11. Yang X., Luo W., Han S. et al. Prevalence of high-risk coronary plaques in patients with and without metabolic syndrome and the relationship with prognosis. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020. 20(1). 73-9. doi: 10.1186/s12872-020-01358-8.
12. Kayal R.A., Tsatsas D., Bauer M.A. et al. Diminished bone formation during diabetic fracture healing is related to the premature resorption of cartilage associated with increased osteoclast activity. *J. Bone Miner. Res.* 2007. 22(2). 560-8. doi: 10.1359/jbmr.070115.

13. Yamagishi S., Nakamura K., Inoue H. Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med. Hypotheses*. 2015. 65. 1013-5. doi: 10.1016/j.mehy.2015.07.017.
14. Huang W., Shu L., Zhao H., Chen S., Zhang H., Song G. Association of the triglyceride to high-density lipoprotein ratio and the visceral adiposity index with metabolic syndrome in diabetic susceptible population. *Horm. Metab. Res.* 2020. 52(2). 95-103. doi: 10.1055/a-1089-7991.
15. Kaneko K., Yatsuya H., Li Y. et al. Risk and population attributable fraction of metabolic syndrome and impaired fasting glucose for incidence of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Japanese. *J. Diabetes Investig.* 2020. 5(2). 13230. doi: 10.1111/jdi.13230.
16. Horikawa K., Kasai Y., Yamakawa T., Sudo A. Prevalence of osteoarthritis, osteoporotic vertebral fractures, and spondylolisthesis among the elderly in a Japanese village. *J. Orthop. Surg.* 2016. 14(1). 9-12.
17. Chin K.Y., Ima-Nirwana S., Mohamed I.N. et al. Insulin-like growth factor-1 is a mediator of age-related decline of bone health status in men. *Aging Male*. 2014. 17(1). 102-6. doi: 10.3109/13685538.2014.896895.
18. Mohan S., Baylink D.J. Impaired skeletal growth in mice with haploinsufficiency of IGF-I: Genetic evidence that differences in IGF-I expression could contribute to peak bone mineral density differences. *J. Endocrinol.* 2005. 185. 415-20. doi: 10.1677/joe.1.06141.
19. Riquelme-Gallego B., García-Molina L., Cano-Ibáñez N. et al. Circulating undercarboxylated osteocalcin as estimator of cardiovascular and type 2 diabetes risk in metabolic syndrome patients. *Sci Rep.* 2020. 10(1). 1840. doi: 10.1038/s41598-020-58760-7.
20. Seibel M.J. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocr. Metab. Clin. N. Am.* 2013. 32(1). 83-113. doi: 10.1016/S0889-8529(02)00077-4.
21. Zoch M.L., Clemens T.L., Riddle R.C. New insights into the biology of osteocalcin. *Bone*. 2016. 82(2). 42-9. doi: 10.1016/j.bone.2015.05.046.
22. Lee N.K. Endocrine regulation of energy metabolism by the skeleton. *Cell*. 2007. 130. 456-69. doi: 10.1016/j.cell.2007.05.047.
23. Kindblom J.M. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men. *J. Bone Miner. Res.* 2009. 24. 785-91. doi: 10.1359/jbmr.081234.
24. De Pergola G. Independent relationship of osteocalcin circulating levels with obesity, type 2 diabetes, hypertension, and HDL cholesterol. *Endocr. Metab. Imm. Disord. Drug Targets*. 2016. 16. 270-5. doi: 10.2174/1871530317666170106150756.
25. Garcia-Martin A. Osteocalcin as a marker of metabolic risk in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2011. 18(1). 537-41. doi: 10.1097/gme.0b013e3181f8565e.
26. Bullo M., Moreno-Navarrete J.M., Fernandez-Real J.M., Salas-Salvado J. Total and undercarboxylated osteocalcin predict changes in insulin sensitivity and beta cell function in elderly men at high cardiovascular risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012. 95. 249-55. doi: 10.3945/ajcn.111.016642.
27. Kanazawa I. Serum osteocalcin level is positively associated with insulin sensitivity and secretion in patients with type 2 diabetes. *Bone*. 2011. 48(4). 720-5. doi: 10.1016/j.bone.2010.12.020.
28. Iki M. Serum undercarboxylated osteocalcin levels are inversely associated with glycemic status and insulin resistance in an elderly Japanese male population: Fujiwara-kyo Osteoporosis Risk (FORMEN) Study. *Osteoporos Int.* 2012. 23(2). 761-70. doi: 10.1007/s00198-011-1600-7.
29. Movahed A. Reduced serum osteocalcin concentrations are associated with type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome components in postmenopausal women: the crosstalk between bone and energy metabolism. *J. Bone Miner. Metab.* 2012. 30(3). 683-91. doi: 10.1007/s00774-012-0367-z.
30. Sanchez-Enriquez S. Serum levels of undercarboxylated osteocalcin are related to cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus and healthy subjects. *World J. Diabetes*. 2017. 8(8). 11-9. doi: 10.4239/wjd.v8.i1.11.

Отримано/Received 17.01.2020

Рецензовано/Revised 09.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

Oleh Syniachenko, MD, Professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: synyachenko@ukr.net; phone: (050) 4714758; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5166>
 Maia Iermolaieva, MD, Professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: m.ermolaeva73@i.ua; phone: (095) 8793657.
 Dmytro Morozuk, the post-graduate student, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: docmdm333@gmail.com; phone: (095) 2014510.
 Sergii Verziлов, PhD, associate professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine; e-mail: solo_oniko@ukr.net; phone: (050) 5590545.

Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Морозук Д.М., Верзилов С.Н.
 Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

Клинико-патогенетическая значимость коморбидного остеопороза при сахарном диабете у женщин в период менопаузы

Резюме. Актуальность. Остеопороз (ОП) является серьезной проблемой из-за высокой заболеваемости, смертности и значительных затрат на медицинское обслуживание, причем у женщин в менопаузальном периоде ломкость костей вследствие остеопороза более выражена, а остеопоротические переломы позвоночника встречаются втрое чаще, чем у мужчин. С ОП тесно связан сахарный диабет (СД) 2-го типа, а некоторые гормональные и пептидные маркеры костного метаболизма одновременно определяют минерализацию костей и состояние углеводного обмена. **Цель исследования:** оценить течение СД у менопаузальных женщин и изучить клинико-патогенетическую связь

с наличием у них ОП. **Материалы и методы.** Обследованных женщин (n = 261) распределили на две группы — 17 % из них с СД (основная) и 83 % без СД (группа сравнения). В 51 % случаев диагностирован ОП (соотношение остеопении и остеопороза — 4 : 1). Исследование углеводного обмена включало определение показателей инсулинорезистентности НОМА и тяжести метаболического синдрома, уровней в крови инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина и С-пептида, а маркерами костного метаболизма были параметры в крови паратгормона, кальцитонина, остеокальцина, остеопонтина, активности щелочной фосфатазы, остеоссоциированных химических элементов

(Ca, P, Mg, Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Se, Sr, Zn). **Результаты.** СД диагностирован у 34 % женщин с ОД в периоде менопаузы, что прямо соотносится с их возрастом, частотой и выраженностью других признаков метаболического синдрома (гиперинсулинемия, гиперлипидемия, гиперурикемия, артериальная гипертензия, ожирение), отсутствием случаев нормолипидемии и IIA типа нарушений липидного обмена, но превалированием IIB типа, более высоким показателем в крови активности щелочной фосфатазы и меньшими значениями остеопонтина и селена, причем тяжесть течения СД тесно связана с параметрами минеральной плотности кости и уровнем фосфатемии, развитие диабетических ре-

тинопатии, нефропатии и периферической макро- и микроангиопатии соответственно зависит от содержания селена, цинка и остеопонтина, а показатель кальцемии обладает прогностической значимостью. **Выводы.** Доказана патогенетическая значимость коморбидного ОД, параметров минеральной плотности кости и маркеров костного метаболизма в сыворотке крови женщин с отсутствием менструального цикла в развитии СД, тяжести его течения и осложнений, а показатели остеопонтина, кальция, селена и цинка обладают прогностической значимостью.

Ключевые слова: диабет сахарный; женщины; остеопороз

O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaieva, D.M. Moroziuk, S.M. Verzilov
Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Clinical and pathogenetic significance of comorbid osteoporosis in diabetes mellitus in women with menopause

Abstract. Background. Osteoporosis is a serious problem due to the high morbidity, mortality and significant costs for medical care. Moreover, in women in the menopausal period, bone fragility due to osteoporosis is more pronounced, and osteoporotic vertebral fractures are three times more common than in men. Type 2 diabetes mellitus (DM) is closely associated with osteoporosis, and some hormonal and peptide markers of bone metabolism simultaneously determine bone mineralization and the state of carbohydrate metabolism. The purpose was to assess the course of diabetes in women during menopause and to study the clinical and pathogenetic relationship with the presence of osteoporosis in them. **Materials and methods.** Two hundred and sixty-one women with menopause were examined. They were divided into two groups: 17 % with DM (main one) and 83 % without DM (comparison group). In 51 % of cases, osteoporosis was diagnosed (osteopenia and osteoporosis ratio was 4 : 1). The study of carbohydrate metabolism included the determination of insulin resistance HOMA index and the severity of metabolic syndrome, blood levels of insulin, glucose, glycosylated hemoglobin and C-peptide, and markers of bone metabolism were serum parameters of parathyroid hormone, calcitonin, osteocalcin, osteopontin,

alkaline phosphatase activity, chemical elements (Ca, P, Mg, Co, Cr, Cu, Mn, Pb, Se, Sr, Zn). **Results.** DM was diagnosed in 34 % of women with osteoporosis, which directly correlates with their age, frequency and severity of other signs of metabolic syndrome (hyperinsulinemia, hyperlipidemia, hyperuricemia, arterial hypertension, obesity), the absence of cases of normal lipidemia and type IIA lipid metabolism disorders, but with the prevalence of type IIB, a higher rate of alkaline phosphatase activity in the blood and lower values of osteopontin and selenium. Besides, DM severity is closely related to the parameters of mineral bone density and phosphatemia level, and the development of diabetic retinopathy, nephropathy and peripheral macro-/microangiopathy, respectively, depends on the content of selenium, zinc and osteopontin, and the rate of calcemia has prognostic significance. **Conclusions.** The pathogenetic significance of comorbid osteoporosis, parameters of bone mineral density and markers of bone metabolism in the blood serum of women with menopause in the development of DM, the severity of its course and complications has been proven, and the indicators of osteopontin, calcium, selenium and zinc have prognostic significance.

Keywords: diabetes mellitus; women; osteoporosis

Орленко В.А.¹, Тронько М.Д.¹, Єлізарова О.Т.²
¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

² ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», м. Київ, Україна

Клінічні особливості й фактори ризику діабет-асоційованих остеоартритів

Резюме. Актуальність. На сьогодні дані стосовно ролі різних факторів ризику в розвитку ураження суглобів у хворих на цукровий діабет (ЦД) украй суперечливі. Особливо багато питань залишається щодо клінічних проявів цього ускладнення, адже розвиток діабетичних артропатій є складним і багатограним процесом, який залежить від типу ЦД. **Метою дослідження** було вивчення клінічних особливостей діабетичних артропатій і встановлення вірогідних факторів ризику ураження суглобів у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів. **Матеріали та методи.** Обстежено 556 пацієнтів, які були розподілені на групи за типом ЦД, наявністю й ступенем тяжкості діабетичної артропатії. Діагностика артропатій проводилась за допомогою рентгенологічного методу й ультразвукового дослідження суглобів. **Результати.** У групі хворих на ЦД 1-го типу артропатію було діагностовано в 185 (74,5 %) пацієнтів, серед хворих на ЦД 2-го типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2 %) особи. Встановлено, що в переважній більшості хворих на ЦД обох типів артропатія локалізувалась у суглобах верхніх кінцівок. Частіше в патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті й один із великих суглобів. Для хворих на ЦД 1-го типу характерний олігоартрит, тоді як у хворих на ЦД 2-го типу частіше трапляється поліартрит ($t = 4,88$, $p \leq 0,001$). Встановлено, що ймовірність розвитку артропатії у хворих на ЦД 1-го типу вірогідно підвищується після 35 років, при індексі маси тіла (ІМТ) понад 25,0 кг/м², рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) понад 8,0 % і тривалості ЦД понад 28 років. У хворих на ЦД 2-го типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у пацієнтів віком 61 рік і старше, при рівні HbA1c понад 8,2 %, ІМТ 27,9 кг/м² і вище й тривалості ЦД понад 14 років. **Висновки.** Заходи профілактики діабетичної артропатії повинні базуватися на підтриманні цільових рівнів HbA1c менше за 8 % для хворих на ЦД 1-го типу і 8,2 % — для хворих на ЦД 2-го типу та ІМТ не вище від 25,0 кг/м² для пацієнтів з ЦД 1-го типу і 27,8 кг/м² — для пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Ключові слова: цукровий діабет; діабет-асоційований остеоартрит; суглоби; артропатія

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) у наш час залишається однією з найважливіших медико-соціальних проблем у зв'язку з прогресуючим зростанням захворюваності й інвалідизації хворих працездатного віку. Одним з тяжких, але маловивчених ускладнень ЦД є ураження кістково-суглобової системи. Діабетичні артропатії — це запальні і/або дегенеративно-дистрофічні зміни структурних елементів суглобів на тлі основного захворювання, що спочатку призводять до обмеження рухливості, а зго-

дом — до розвитку контрактур. За даними різних авторів [1, 2], ураження суглобів у хворих на ЦД виявляють досить часто, але відомі лише фрагментарні дослідження з питань розвитку, клініки й діагностики діабетичних артропатій. Особливо багато питань стосується клінічних проявів цього ускладнення у хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типів, адже розвиток діабетичних артропатій є складним і багатограним процесом [3]. Висока коморбідність обох захворювань доведена в численних рандомізованих дослідженнях останніх років [4, 5].

ЦД і остеоартрит (ОА) є поширеними захворюваннями, пов'язаними зі спільними для них факторами ризику й ускладненнями. Хоча дуже часто можна зустріти суперечливі висновки стосовно ролі різних факторів ризику в розвитку ураження суглобів у хворих на ЦД [6]. Крім того, основні дослідження стосувалися колінних і кульшових суглобів [1, 9, 10], рідше — суглобів кисті [11, 12].

Інші фактори, такі як вік, етнічна приналежність, стать, індекс маси тіла (ІМТ), артеріальна гіпертензія, нейропатія і дисліпідемія, які впливають як на ЦД, так і на ОА, не були повністю вивчені [13, 14]. Слід відзначити, що донедавна ЦД не вважався чинником ризику розвитку ОА, якщо не зважати на роль ЦД у розвитку артропатій, які об'єднують не лише ОА, але й інші форми ураження суглобів (тугорухливість суглобів, артрити тощо) [6, 15]. Роль ожиріння в розвитку ОА не викликала сумнівів, при цьому відзначалося саме підвищення навантаження на несучі суглоби, зокрема колінні; при цьому зв'язку надмірної маси тіла із розвитком ОА не виявляли [16, 17]. Водночас у хворих на ЦД віком понад 60 років відзначався розвиток ОА проксимальних і дистальних міжфалангових суглобів кисті, які не несуть великого навантаження при надлишку маси тіла, тому припускається, що можуть бути задіяні й інші механізми розвитку ураження суглобів.

Вважають, що тривала гіперглікемія сприяє глікуванню протеїнів, оксидативному стресу, токсичному впливу й призводить до ураження суглобів [18, 19]. У наш час встановлено значення ЦД як незалежного фактора (без ожиріння) в розвитку дегенеративно-дистрофічних змін суглобів [20, 21]. ОА на тлі ЦД перебігає у вигляді поліартрозу не тільки зі стартовою, а й з ранковою скутістю, характеризується частотою і клініко-рентгенологічними ознаками тяжкості ураження більшості кісткових зчленувань, поєднується з остеохондрозом хребта і спондилоартрозом, залежить від показників інсулінемії і глікованого гемоглобіну (HbA1c) у крові. ЦД 1-го типу частіше асоціюється з розвитком тендовагінітів, ентезопатій і лігаментозу, ЦД 2-го типу — з розвитком гонартрозу й коксартрозу, остеокістозу й субхондрального склерозу, причому вираженість синовіту взаємопов'язана з ретино- і нефропатією, а утворення остеофітів — із периферичною полінейропатією і макроангіопатією [22, 23].

Отже, ЦД у хворих на ОА є додатковим патогенетичним чинником, що обтяжує клінічні прояви ОА, сприяє його прогресуванню, поглиблює рентгенологічні зміни суглобово-кісткових структур і погіршує результати лікування. ЦД вносить у клінічну картину ОА більшу вираженість дегенерації хрящової тканини, періартрикулярний запальний процес, зниження працездатності м'язів, що пов'язано з розвитком пізніх діабетичних ускладнень (мікро- і макроангіопатії, сенсомоторної нейропатії). Однак слід відзначити, що на даний час не проведено достатньої кількості досліджень, які могли б виявити основні клінічні особливості перебігу артропатій і виділити основні фактори ризику ураження суглобів залежно від типу ЦД.

Метою нашого дослідження було вивчення клінічних особливостей діабетичних артропатій і встановлення вірогідних факторів ризику ураження суглобів у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів.

Матеріали та методи

У дослідженні взяли участь 556 пацієнтів, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Розробити алгоритм діагностики судинних уражень у хворих з підвищеною масою тіла й ожирінням на тлі порушення вуглеводного обміну». Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Усі обстежені особи власноруч добровільно підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 8 від 14.04.2016).

Для досягнення мети дослідження статистичний аналіз було виконано окремо для груп пацієнтів із ЦД 1-го (248 осіб) і 2-го типу (308 осіб). Відсоткове співвідношення чоловіків/жінок у групі з ЦД 1-го типу становить 46,4/53,6; у групі з ЦД 2-го типу — 47,4/52,6. У групу пацієнтів з ураженими суглобами включено 426 осіб (195 чоловіків і 231 жінка), у групу без ураження — 130 осіб (66 чоловіків і 64 жінки). У відсотковому вираженні співвідношення чоловіків/жінок у групі з артропатією становило 45,8/54,2; у групі без артропатії — 50,8/49,2; не було статистично вірогідних відмінностей ($p > 0,3$), що свідчить про однорідність груп за гендерною ознакою, а також про те, що фактор «стать» не належить до прогностичних критеріїв імовірності розвитку артропатії.

Пацієнти з ЦД 1-го типу мають значимо нижчий вік та ІМТ, а також значимо довший перебіг ЦД, ніж пацієнти з ЦД 2-го типу ($p < 0,001$). Статистично вірогідних відмінностей за віком, тривалістю перебігу ЦД та ІМТ за гендерними ознаками не визначено ($p > 0,1$). Розподіл пацієнтів за градаціями ІМТ показав, що при ЦД 1-го типу 45,1–49,0 % хворих мають ІМТ 25,0–29,9 кг/м², 32,0–36,3 % хворих мають ІМТ $\leq$ 24,9 кг/м², а ІМТ понад 30,0 кг/м² визначено у 18,6–19,0 % пацієнтів. Вірогідних відмінностей між частками чоловіків і жінок не визначено ($p = 0,804$).

У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу переважають хворі зі значенням ІМТ понад 30,0 кг/м², частка яких становить 59,5–63,6 %, а найменшою є частка хворих з ІМТ $\leq$ 24,9 кг/м². Вірогідних відмінностей між кількістю чоловіків і жінок не виявлено ($p = 0,309$). Ураження нирок визначено у 280 осіб вибірки, що становить 62,4 %. Частка хворих з ураженням нирок коливається у даній вибірці від 61,1 до 65,0 % і не залежить від типу ЦД ($\chi^2 = 0,4$; $p = 0,553$) і статі ($p = 0,990$).

У комплекс досліджень входили традиційні клінічні тести. Функція нирок оцінювалася за швидкістю клубочкової фільтрації за формулою CKD EPI. Ступінь компенсації вуглеводного обміну обстежених пацієнтів оцінювали за рівнем HbA1c, який визначали калориметричним методом із тіобарбітуровою кислотою. Компенсацію ЦД реєстрували при рівні HbA1c до 7 %. Наявність і ступінь вираженості діабетичної артропатії оцінювали за даними рентгенологічного й ультразвукового дослідження суглобів, методикою і класифікацією A. Rosenbloom (1982).

Для статистичного аналізу даних були використані дисперсійний (ANOVA) аналіз, аналіз таблиць спряженості, кореляційний аналіз, логіт-регресійний аналіз (logit model) з використанням програми Statistica v.8.0 і Stata v.13.0.

ROC (receiver operating characteristic) аналіз і розрахунок співвідношення шансів (odds ratio — OR) за окремими показниками проведено за допомогою програми Medcalc v. 19.1.6.

Результати

У групі хворих на ЦД 1-го типу артропатія діагностована в 185 (74,5 %) пацієнтів, у хворих на ЦД 2-го типу ураження суглобів виявлено у 241 (78,2 %) особи. Розподіл за стадіями захворювання наведений у табл. 1.

Як видно з табл. 1, у переважної більшості хворих на ЦД обох типів було діагностовано другу стадію артропатії, тобто в патологічний процес були залучені невеликі дистальні або проксимальні суглоби кисті й один із великих суглобів.

Нами проаналізовано локалізацію артропатій у хворих на ЦД 1-го і 2-го типів. Встановлено, що в переважної більшості хворих на ЦД обох типів артропатія локалізувалась у суглобах верхніх кінцівок. Так, суглоби кисті були уражені в 115 (62,1 %) хворих на ЦД 1-го типу і 193 (80,1 %) хворих на ЦД 2-го типу. Серед хворих на ЦД 1-го типу приблизно в однаковій кількості хворих діагностовано ураження плечових — 54 (29,2 %), колінних — 52 (28,1 %), суглобів шийного відділу хребта — 53 (28,6 %), у значно меншій кількості пацієнтів артропатія була локалізована в променевозап'ястному — 35 (18,9 %), гомілковостопному — 30 (16,2 %) і кульшовому — 18 (9,7 %) суглобах. У хворих на ЦД 2-го типу після суглобів кисті артропатія найчастіше виявлялася в колінних — 74 (30,7 %), плечових — 49 (20,3 %), кульшових — 48 (19,9 %) суглобах, рідше в патологічний процес були залучені гомілковостопний суглоб — 30 (16,2 %) і суглоби шийного відділу хребта — 32 (13,2 %).

Середня сумарна кількість уражених суглобів у хворих на ЦД 2-го типу була вірогідно вищою, ніж у пацієнтів із ЦД 1-го типу ($66,40 \pm 3,18$ проти $47,50 \pm 2,21$ ($t = 4,88$, $p \leq 0,001$)). Отже, метаболічні зміни, характерні для ЦД 2-го типу, є важливою складовою патогенетичних змін, що призводять до ураження суглобів. Коморбідність ЦД 2-го типу і ОА є надзвичайно високою і, за даними різних авторів, становить до 45–55 % [4].

Аналіз кількості уражених суглобів у кожного хворого виявив, що моноартрит був характерний лише для 12 (6,5 %) хворих на ЦД 1-го типу та 22 (9,1 %) хворих на

ЦД 2-го типу. У більшій кількості хворих на ЦД 1-го типу виявлений олігоартрит — 119 (64,3 %) проти 123 (42,8 %) хворих на ЦД 2-го типу. Поліартрит діагностований переважно у хворих на ЦД 2-го типу — у 116 (48,1 %) проти 54 (29,2 %) пацієнтів із ЦД 1-го типу відповідно.

Отже, у хворих на ЦД 1-го типу переважає олігоартрит, тоді як хворим на ЦД 2-го типу більш притаманний поліартрит, трохи рідше трапляється олігоартрит.

Клінічні прояви запального процесу — припухлість, гіперемія, гіпертермія в ділянці уражених суглобів — виявлено лише у 18 хворих (9,7 %) на ЦД 1-го типу і 21 (8,7 %) хворого на ЦД 2-го типу. Шкіра в цих випадках була набряклою, напруженою, мала синювато-багровий відтінок. Оскільки лише до 10 % хворих на ЦД обох типів мали характерні ознаки запалення, можна зробити висновок, що для більшості хворих на ЦД обох типів з артропатіями класичні ознаки запалення не характерні.

У 32 (17,2 %) пацієнтів з ЦД 1-го типу й 47 (19,5 %) хворих на ЦД 2-го типу зміни в суглобах були асиметричними. У переважної більшості хворих виявлені симетричні зміни в суглобах, це свідчить про системність процесів розвитку остеоартриту, що пов'язано саме з метаболічними порушеннями, притаманними ЦД.

Нами проведено дослідження ймовірності розвитку ураження суглобів у пацієнтів з ЦД під впливом таких факторів, як вік, стать, тривалість перебігу ЦД, ступінь компенсації ЦД і наявність ураження нирок, а також визначено їх прогностичну цінність.

Встановлено, що за наявності артропатії середні значення вищезазначених показників вищі, ніж за її відсутності (табл. 2). Так, у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу за наявності артропатії вік хворих більший на 13,1 % ($t = 3,6$; $p < 0,001$), тривалість ЦД — на 15,3 % ($t = 2,4$; $p < 0,05$), ІМТ — на 6,0 % ($t = 2,6$; $p < 0,05$), рівень HbA1c — на 8,0 % ($t = 4,3$; $p < 0,001$).

У групі пацієнтів із ЦД 2-го типу за наявності артропатії вік хворих більший на 6,1 % ($t = 3,3$; $p < 0,001$), тривалість ЦД — на 14,7 % ($t = 2,0$; $p < 0,05$), ІМТ — на 7,0 % ($t = 2,7$; $p < 0,01$), рівень HbA1c — на 5,5 % ($t = 3,7$; $p < 0,001$). Середні рівні глюкози натще й глюкози після їжі статистично не відрізняються між групами з різним типом ЦД і не залежать від наявності/відсутності артропатії.

Відмінності середніх значень таких показників, як вік, тривалість ЦД, ІМТ і HbA1c, між групами з різним ступенем артропатії і її відсутністю вивчали за допомогою проведення дисперсійного аналізу. Віковий діапазон у пацієнтів із ЦД 1-го типу — від 22 до 74 років, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу — від 33 до 79 років.

Таблиця 1. Розподіл хворих на цукровий діабет за стадіями артропатії

Стадії артропатії	ЦД 1-го типу		ЦД 2-го типу	
	n (абс.)	%	n (абс.)	%
I	57	30,8	55	22,8
II	80	43,3	132	54,8
III	48	25,9	54	22,4

За даними дисперсійного аналізу отримано відмінності середнього віку у хворих із різними стадіями артропатії як у групі з ЦД 1-го типу ($F = 3,9$; $p < 0,01$), так і в групі з ЦД 2-го типу ($F = 6,2$; $p < 0,001$). Але більш детальний аналіз показав, що в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу з відсутністю артропатії вік значимо нижчий, ніж у групах з першою ($p = 0,014$), другою ($p = 0,003$) і третьою стадіями артропатії ($p = 0,007$). У пацієнтів з першою і другою, а також другою і третьою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено ($p > 0,7$).

У пацієнтів із ЦД 2-го типу встановлено відмінності середнього віку пацієнтів без артропатії від середнього віку хворих у групах з першою ($p = 0,021$), другою ($p = 0,013$) і третьою стадіями артропатії ($p < 0,001$), а також пацієнтів із другою і третьою стадіями артропатії ($p = 0,011$). У пацієнтів із першою і другою стадіями статистично значущих відмінностей не визначено ($p > 0,7$).

Тривалість ЦД у пацієнтів із першим типом була в інтервалі від одного до 43 років, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу — від одного до 39 років. За даними дисперсійного аналізу отримано відмінності середнього віку у хворих із різними стадіями артропатії як у групі з ЦД 1-го типу ($F = 2,8$; $p < 0,05$), так і в групі з ЦД 2-го типу ($F = 4,2$; $p < 0,01$).

За результатами детального апостеріорного аналізу в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу відмінності середніх значень ІМТ визначені між групами пацієнтів з відсутністю артропатії і групами з другою ($p = 0,047$) і третьою ($p = 0,002$) її стадіями. Показники груп з відсутністю артропатії і з першою стадією ($p = 0,249$), а також першою і другою ($p = 0,485$), другою і третьою ($p = 0,167$) стадіями артропатії статистично не відрізняються.

Подібні тенденції визначені і для групи пацієнтів із ЦД 2-го типу. Відмінності середніх значень ІМТ визначені між групами пацієнтів з відсутністю артропатії і групами з другою ($p = 0,002$) і третьою ($p = 0,025$) стадіями артропатії. Показники груп з відсутністю артропатії і з першою стадією ($p = 0,211$), а також першою і другою ($p = 0,105$), другою і третьою ($p = 0,721$) стадіями артропатії статистично не відрізняються.

Діапазон показника HbA1c у пацієнтів з ЦД 1-го типу становить від 5,4 до 14,0 %, у пацієнтів з ЦД 2-го типу — від 5,4 до 11,8 %. У групі пацієнтів із ЦД 1-го

типу визначене значиме підвищення показника залежно від наявності й стадії артропатії: від $7,6 \pm 0,1$ % за відсутності артропатії до $8,8 \pm 0,2$ % за наявності третьої стадії ($F = 9,6$; $p < 0,001$). Відповідні показники в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу становлять $7,7 \pm 0,1$ % і $8,5 \pm 0,1$ % відповідно.

Оскільки фактор «ураження нирок» має якісне значення, для оцінки відмінностей часток хворих із різними стадіями артропатії був застосований аналіз таблиць спряженості. Встановлено відмінності часток хворих з відсутністю артропатії і з різними стадіями артропатії в групах пацієнтів з наявністю й відсутністю ураження нирок як у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу ($\chi^2 = 11,7$; $p < 0,01$), так і в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу ($\chi^2 = 8,8$; $p < 0,05$).

Аналіз даних показав, що з наявністю ураження нирок підвищується частка хворих зі збільшенням ступеня ураження суглобів як у групі пацієнтів із ЦД 1-го типу ($r = 0,23$; $p < 0,001$), так і в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу ($r = 0,16$; $p < 0,05$). Встановлено, що середні рівні показників «вік», «тривалість ЦД», «ІМТ» і «HbA1c» у пацієнтів із ЦД підвищуються залежно від ступеня ураження суглобів і значимо відрізняються залежно від наявності/відсутності артропатії. Тобто ці фактори потенційно можна використовувати для прогнозування розвитку ураження суглобів у хворих на ЦД. Також фактором ризику розвитку ураження суглобів визначено ураження нирок. Фактор «стать» не є значущим у визначенні ймовірності розвитку артропатії в пацієнтів із ЦД.

Рівні показників, що приводять до підвищення ймовірності розвитку артропатії, розраховано за допомогою ROC-аналізу. Значимий критерій поділу відповідає значенню показника в точці з максимальним значенням площі під ROC-кривою — AUC (area under ROC curve), адже чим вище показник AUC, тим якісніше діє класифікатор. Значення AUC менше за 0,5 не береться до уваги, оскільки відповідає звичайному вгадуванню.

На рис. 1 подані ROC-криві та значення AUC щодо підвищення ймовірності розвитку артропатії.

Проведення ROC-аналізу дозволило визначити, що в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу ймовірність розвитку артропатії підвищується при віці пацієнта понад 35 років, рівні HbA1c понад 8,0 %, ІМТ понад $25,0 \text{ кг/м}^2$ і тривалості ЦД понад 28 років.

Таблиця 2. Розподіл пацієнтів за типом ЦД, ураженням суглобів, віком, тривалістю ЦД, рівнями ІМТ і HbA1c ($M \pm m$)

Показники	ЦД 1-го типу				ЦД 2-го типу			
	Артропатія		t	p	Артропатія		t	p
	Відсутня	Наявна			Відсутня	Наявна		
Вік	$36,7 \pm 1,3$	$42,2 \pm 0,8$	-3,6	0,001	$59,2 \pm 1,0$	$63,1 \pm 0,5$	-3,3	0,001
Тривалість ЦД	$18,0 \pm 1,2$	$21,3 \pm 0,7$	-2,4	0,019	$12,1 \pm 0,9$	$14,2 \pm 0,5$	-2,0	0,050
ІМТ, кг/м^2	$25,3 \pm 0,5$	$26,9 \pm 0,3$	-2,6	0,011	$29,3 \pm 0,7$	$31,5 \pm 0,4$	-2,7	0,009
HbA1c, %	$7,6 \pm 0,1$	$8,3 \pm 0,1$	-4,3	0,001	$7,7 \pm 0,1$	$8,1 \pm 0,1$	-3,7	0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	$9,5 \pm 0,6$	$9,8 \pm 0,4$	-0,4	0,688	$8,4 \pm 0,3$	$8,1 \pm 0,2$	0,6	0,526
Глюкоза після їди, ммоль/л	$11,5 \pm 0,7$	$11,0 \pm 0,4$	0,6	0,549	$10,3 \pm 0,4$	$9,8 \pm 0,3$	1,1	0,268

У хворих на ЦД 2-го типу ймовірність розвитку артропатії підвищується у віці пацієнта 61 рік і старше, при рівні HbA1c понад 8,2 %, IMT 27,9 кг/м² і вище й тривалості ЦД понад 14 років.

Оцінку шансів ймовірності розвитку артропатії при сукупній дії визначених факторів (стать, вік, тривалість ЦД, IMT, рівень HbA1c, ураження нирок) без урахування їх критичних рівнів проводили за допомогою побудови логіт-регресійних моделей. У табл. 3 і 4 подані коефіцієнти створеної моделі й відношення шансів розвитку артропатії. При розрахунку моделей був використаний квазі-ньютонівський метод аналізу.

Для групи пацієнтів із ЦД 1-го типу шанси розвитку артропатії підвищуються при збільшенні віку пацієнта (OR = 1,07; довірчий інтервал (ДІ) 1,01–1,13), IMT (OR = 1,27; ДІ 1,10–1,47), HbA1c (OR = 1,60; ДІ 1,05–2,43), а також при ураженні нирок (OR = 3,05; ДІ 1,17–7,94). Модель вірогідна ($\chi^2 = 49,9$; $p < 0,001$) і скоригована за статтю й тривалістю ЦД. Чутливість моделі становить 68,4 %, специфічність — 73,7 %.

При ЦД 2-го типу підвищення віку пацієнтів збільшує шанси розвитку артропатії на 5,0 % (OR = 1,05; ДІ 1,01–1,10), підвищення IMT — на 8,0 % (OR = 1,08; ДІ 1,01–1,15), підвищення рівня HbA1c — на 56,0 % (OR = 1,56; ДІ 1,07–2,28), а ураження нирок — у 2,1 раза (OR = 2,10; ДІ 1,07–4,12). Модель вірогідна ($\chi^2 = 32,2$; $p < 0,001$) і скоригована за статтю і тривалістю ЦД. Чутливість моделі становить 67,7 %, специфічність — 82,3 %.

Обговорення

Згідно з отриманими нами даними, діабетичні артропатії виявляються з високою частотою як при ЦД 1-го, так і при ЦД 2-го типу. При ЦД 2-го типу діабетична ОА виявлена у віковій групі після 60 років, що збігається з даними літератури й асоціюється з віковими змінами гормонального статусу.

У той же час привертає увагу той факт, що в пацієнтів із ЦД 1-го типу діабетична ОА розвивається значно раніше, у період активної працездатності, що може стати причиною зниження якості життя хворих і зрештою призвести до ранньої непрацездатності.

Остеоартропатії в пацієнтів при обох типах ЦД розвиваються на тлі тривалого перебігу й незадовільної компенсації ЦД. Відомо, що при ЦД виникають метаболічні зміни, які сприяють ураженню суглобів. І саме рівень HbA1c 8 % є граничним, за нашими даними, для розвитку артропатії. Це збігається з даними інших досліджень стосовно значного підвищення рівня ускладнень ЦД саме у хворих із декомпенсованим ЦД, коли HbA1c перевищує 8 % [24, 25].

Аналіз локалізації задіяних у патологічний процес суглобів встановив, що у хворих на ЦД 2-го типу відсоток ураження дистальних і проксимальних міжфалангових суглобів кисті є вищим (80,1 % проти 62,1 %), ніж у хворих на ЦД 1-го типу. Встановлено, що характерною особливістю хворих на ЦД обох типів є локалізація патологічного процесу саме у верхніх кінцівках.

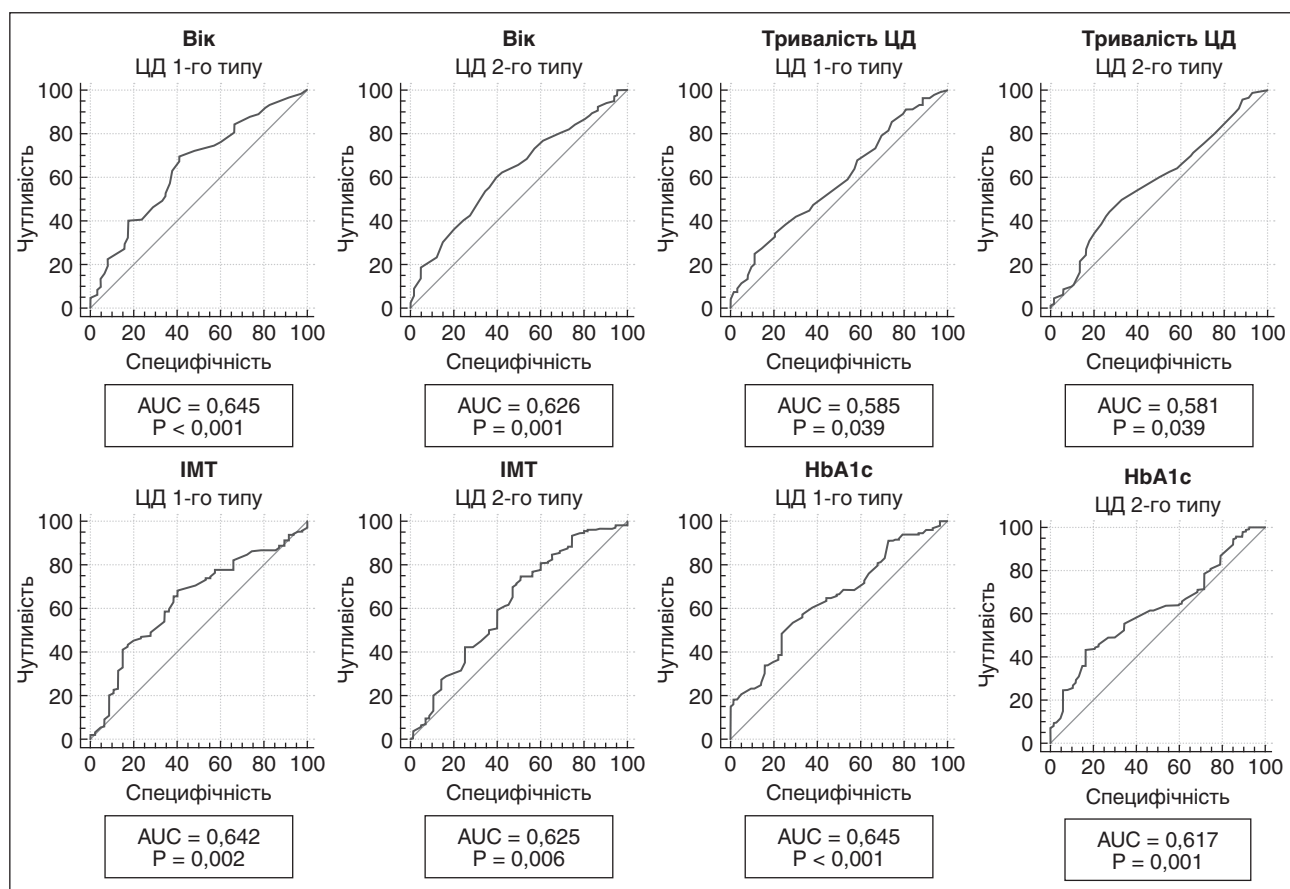


Рисунок 1. Характеристики бінарної класифікації факторів підвищення ймовірності розвитку артропатії за результатами проведення ROC-аналізу

У хворих на ЦД 1-го типу така особливість описана вже досить давно [2], діабетична хайропатія розглядається як специфічне ускладнення ЦД 1-го типу, а от щодо хворих на ЦД 2-го типу вважалося, що в патологічний процес в основному залучені великі опорні суглоби. І тільки дослідження останніх років довели [23–26], що ураження суглобів верхніх кінцівок також є патогномонічним для хворих на ЦД 2-го типу. Адже саме біохімічні особливості, характерні для інсуліно-резистентності, ожиріння, призводять до неспецифіч-

ного низькоградієнтного запалення на тлі активації прозапальних цитокінів і металопротеаз і сприяють розвитку так званого метаболічного фенотипу остеоартриту, характерного для ЦД 2-го типу, з ураженням переважно суглобів верхніх кінцівок.

Друге місце у хворих на ЦД 2-го типу серед суглобів-мішеней посідають колінні суглоби. І тут відіграє роль, на нашу думку, механічний вплив на основні опорні суглоби, що посилюється при підвищеній масі тіла й ожирінні. Механорецептори, які у великій кількос-

Таблиця 3. Характеристики логіт-регресійної моделі предикторів розвитку артропатії в групі пацієнтів із ЦД 1-го типу

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	НbA1c	Ураження нирок
Оцінка (Estimate)	–12,29	0,07	0,28	0,03	0,24	0,47	1,12
Стандартна похибка (Standard Error)	2,82	0,03	0,45	0,04	0,07	0,21	0,48
t	–4,36	2,28	0,64	0,69	3,25	2,19	2,30
p-level	0,000	0,024	0,524	0,492	0,001	0,030	0,022
–95% CL	–17,86	0,01	–0,60	–0,05	0,09	0,05	0,16
+95% CL	–6,72	0,12	1,17	0,10	0,38	0,89	2,07
Wald's Chi-square	18,97	5,19	0,41	0,47	10,59	4,78	5,31
p-level	0,000	0,023	0,523	0,491	0,001	0,029	0,021
Odds ratio (unit ch)	0,000005	1,07	1,33	1,03	1,27	1,60	3,05
–95% CL	0,00000002	1,01	0,55	0,95	1,10	1,05	1,17
+95% CL	0,001206	1,13	3,21	1,11	1,47	2,43	7,94
Odds ratio (range)		30,73	1,33	3,02	59,52	55,78	3,05
–95% CL		1,58	0,55	0,13	4,99	1,48	1,17
+95% CL		597,94	3,21	71,51	709,65	210,46	7,94

Таблиця 4. Характеристики логіт-регресійної моделі предикторів розвитку артропатії в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу

Характеристики моделі	Константа	Фактори					
		Вік	Стать	Тривалість ЦД	ІМТ	НbA1c	Ураження нирок
Оцінка (Estimate)	–8,31	0,05	0,40	0,003	0,08	0,45	0,74
Стандартна похибка (Standard Error)	2,07	0,02	0,34	0,02	0,03	0,19	0,34
t	–4,01	2,23	1,16	0,14	2,34	2,32	2,16
p-level	0,000	0,027	0,248	0,891	0,020	0,021	0,032
–95% CL	–12,40	0,01	–0,28	–0,04	0,01	0,07	0,06
+95% CL	–4,23	0,09	1,07	0,05	0,14	0,82	1,42
Wald's Chi-square	16,07	4,96	1,34	0,02	5,47	5,36	4,66
p-level	0,000	0,026	0,246	0,891	0,019	0,021	0,031
Odds ratio (unit ch)	0,000245	1,05	1,49	1,00	1,08	1,56	2,10
–95% CL	0,000004	1,01	0,76	0,96	1,01	1,07	1,07
+95% CL	0,014574	1,10	2,92	1,05	1,15	2,28	4,12
Odds ratio (range)		10,07	1,49	1,13	6,47	14,39	2,10
–95% CL		1,30	0,76	0,19	1,34	1,49	1,07
+95% CL		77,72	2,92	6,85	31,16	139,13	4,12

ті присутні в хрящі, активуються, викликаючи синтез прозапальних цитокінів, що провокують синтез активних речовин і призводять до порушення ремоделювання хряща з переважанням катаболічних процесів і розвитком остеоартриту.

Висновки

Вікові зміни в суглобах за наявності цукрового діабету є значущим фактором розвитку ураження суглобів після 35 років у пацієнтів з ЦД 1-го типу й після 61 року в пацієнтів із ЦД 2-го типу. Також вагомим фактором ризику є тривалість ЦД та ураження нирок.

Керованими чинниками розвитку артропатії визначено підвищення рівня глікованого гемоглобіну й підвищення індексу маси тіла.

Заходи профілактики артропатії у хворих на ЦД повинні базуватися на підтриманні оптимального для компенсації ЦД рівня HbA_{1c} (менше за 8 %) та індексу маси тіла не вище від 25,0 кг/м² для пацієнтів із ЦД 1-го типу і 27,8 кг/м² — для пацієнтів із ЦД 2-го типу.

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

Список літератури

- Louati K., Vidal C., Berenbaum F., Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *R.M.D. Open*. 2015. 1(1). e000077.
- Larkin M.E., Barnie A., Braffett B.H. et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014. 7(7). 1863-9.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011. 70. 1354-6. doi:10.1136/ard.2010.146399 19.
- Williams M.F., London D.A., Husni E.M., Navaneethan S., Kashyap S.R. Type 2 diabetes and osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2016. 30(5). 944-950. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.016.
- Rahman M.M., Cibere J., Anis A.H., Goldsmith C.H., Kopeck J.A. Risk of type 2 diabetes among osteoarthritis patients in a prospective longitudinal study. *Int. J. Rheumatol*. 2014. 2014. 620920.
- Khor A., Ma C.-A., Hong C., Hui L.-Y.L., Ying Y. Diabetes mellitus is not a risk factor for osteoarthritis. *RMD Open*. 2020. 6(1). e001030. doi: 10.1136/rmdopen-2019-001030.
- Schett G., Kleyer A., Perricone C., Sahinbegovic E., Iagnocco A., Zwerina J. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study *Diabetes Care*. 2013. 36(2). 403-409. doi: 10.2337/dc12-0924.
- Magnusson K., Hagen K.B., Osteras N., Nordsletten L., Natvig B., Haugen I.K. Diabetes is associated with increased hand pain in erosive hand osteoarthritis — data from a population-based study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015. 67. 187-95. doi:10.1002/acr.22460.
- Alenazi A.M., Alshehri M.M., Alothman S. et al. The Association of Diabetes with Knee Pain Severity and Distribution in People with Knee Osteoarthritis using Data from the Osteoarthritis Initiative. *Sci Rep*. 2020. 10. 3985. doi: 10.1038/s41598-020-60989-1.
- King K.B., Rosenthal A.K. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. 23(6). 841-850.
- Frey N., Hugle T., Jick S.S., Meier C.R., Spoendlin J. Type 2 diabetes mellitus and incident osteoarthritis of the hand: a population-based case-control analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016. 24(9). 1535-40. doi: 10.1016/j.joca.2016.04.005.
- Mota M., Panuş C., Mota E., Sfiredel V., Patraşcu A., Vanghelie L., Toma E. Hand abnormalities of the patients with diabetes mellitus. *Rom. J. Intern. Med*. 2000–2001. 38–39. 89-95.
- Kirkman M.S. Osteoarthritis progression: is diabetes a culprit? *Osteoarthritis Cartilage*. 2015. 23(6). 839-40.
- Alenazi A.M., Alothman S., Alshehri M.M., Rucker J., Waitman L.R., Wick J., Sharma N.K., Kluding P.M. The prevalence of type 2 diabetes and associated risk factors with generalized osteoarthritis: a retrospective study using ICD codes for clinical data repository system. *Clin. Rheumatol*. 2019. 38(12). 3539-3547. doi: 10.1007/s10067-019-04712-0.
- Gokcen N., Cetinkaya Altuntas S., Coskun Benliday I., Sert M., Nazlican E., Sarpel T. An overlooked rheumatologic manifestation of diabetes: diabetic cheiroarthropathy. *Clin. Rheumatol*. 2019. 38(3). 927-932. doi: 10.1007/s10067-019-04454-z.
- Duclos M. Osteoarthritis, obesity and type 2 diabetes: The weight of waist circumference. *Ann. Phys. Rehabil. Med*. 2016. 59(3). 157-160. doi: 10.1016/j.rehab.2016.04.002.
- Goyal A., Tiwari V., Gupta Y. Diabetic Hand: A Neglected Complication of Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2018. 10(6). e2772. doi: 10.7759/cureus.2772.
- Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann. Rheum. Dis*. 2011. 70. 1354-6. doi:10.1136/ard.2010.146399 19.
- Sellam J., Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? *Joint Bone Spine*. 2013. 80. 568-573. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.
- Larkin M.E., Barnie A., Braffett B.H. et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014. 37(7). 1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361.
- Zyluk A., Puchalski P. Hand disorders associated with diabetes: a review. *Acta Orthop. Belg*. 2015. 81(2). 191-6.
- Magnusson K., Bech Holte K., Juel N.G., Brox J.I., Hagen K.B., Haugen I.K., Berg T.J. Long term type 1 diabetes is associated with hand pain, disability and stiffness but not with structural hand osteoarthritis features — The Dialong hand study. *PLoS One*. 2017. 12(5). e0177118.
- Nieves-Plaza M., Castro-Santana L.E., Font Y.M., Mayor A.M., Vilá L.M. Association of hand or knee osteoarthritis with diabetes mellitus in a population of Hispanics from Puerto Rico. *J. Clin. Rheumatol*. 2013. 19(1). 1-6. doi: 10.1097/RHU.0b013e31827cd578.
- Al-Matubsi H.Y., Hamdan F., Alhanbali O.A., Oriquat G.A., Salim M. Diabetic hand syndromes as a clinical and diagnostic tool for diabetes mellitus patients. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2011. 94(2). 225-9. doi: 10.1016/j.diabres.2011.07.012.
- Gerrits E.G., Landman G.W., Nijenhuis-Rosien L., Bilo H.J. Limited joint mobility syndrome in diabetes mellitus: A minireview. *World J. Diabetes*. 2015. 6(9). 1108-12. doi: 10.4239/wjd.v6.i9.1108.
- Alabdali L.A.S., Jaeken J., Dinant G.J., Ottenheijm R.P.G. Awareness of limited joint mobility in type 2 diabetes in general practice in the Netherlands: an online questionnaire survey. *BMC Fam. Pract.* 2019. 20(1). 98. doi: 10.1186/s12875-019-0987-7.

Отримано/Received 16.01.2020

Рецензовано/Revised 14.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

Orlenko Valeriia, MD, PhD, Head of the scientific advisory department of ambulatory and preventive care in patients with endocrine disorders, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: orleva@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8400-576X>

Tronko Mykola, MD, PhD, DSc, Professor, Full member of the NAMS of Ukraine, Director of the "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", e-mail: tronko.n@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

Yelizarova Olena, Senior researcher of the Laboratory of the social determinants of health "O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Science of Ukraine", e-mail: oelizarova1806@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2860-9059>

Орленко В.А.¹, Тронько Н.Д.¹, Елизарова Е.Т.²

¹ ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

² ГУ «Институт общественного здоровья им. О.М. Марзеева НАМН Украины», г. Киев, Украина

Клинические особенности и факторы риска диабет-ассоциированных остеоартритов

Резюме. Актуальность. В настоящее время данные о роли различных факторов риска в развитии поражения суставов у больных сахарным диабетом (СД) крайне противоречивы. Особенно много вопросов остается относительно клинических проявлений этого осложнения, ведь развитие диабетических артропатий является сложным и многогранным процессом, который зависит от типа СД. **Целью исследования** было изучение клинических особенностей диабетических артропатий и установление возможных факторов риска поражения суставов у больных СД 1-го и 2-го типов. **Материалы и методы.** Обследовано 556 пациентов, которые были разделены на группы по типу СД, наличию и степени тяжести диабетической артропатии. Диагностика артропатии проводилась с помощью рентгенологического метода и ультразвукового исследования суставов. **Результаты.** В группе больных СД 1-го типа артропатии были диагностированы у 185 (74,5 %) пациентов, среди больных СД 2-го типа поражение суставов выявлено у 241 (78,2 %) больного. Установлено, что у подавляющего большинства больных СД обоих типов артропатия локализовалась в суставах верхних

конечностей. Чаще всего в патологический процесс были вовлечены небольшие дистальные или проксимальные суставы кисти и один из крупных суставов. Для больных СД 1-го типа характерен олигоартрит, тогда как у больных СД 2-го типа чаще встречается полиартрит ($t = 4,88$, $p \leq 0,001$). Установлено, что вероятность развития артропатии у больных СД 1-го типа достоверно повышается после 35 лет, при индексе массы тела (ИМТ) более 25,0 кг/м², уровне гликированного гемоглобина (HbA1c) более 8,0 % и длительности СД более 28 лет. У больных СД 2-го типа вероятность развития артропатии повышается у пациентов в возрасте 61 год и старше, при уровне HbA1c более 8,2 %, ИМТ 27,9 кг/м² и выше и продолжительности СД более 14 лет. **Выводы.** Профилактика диабетической артропатии должна базироваться на поддержании целевых уровней HbA1c менее 8 % для больных СД 1-го типа и 8,2 % — для больных СД 2-го типа и ИМТ не выше 25,0 кг/м² для пациентов с СД 1-го типа и 27,8 кг/м² — для пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабет-ассоциированный остеоартрит; суставы; артропатия

V.L. Orlenko¹, M.D. Tronko¹, O.T. Yelizarova²

¹ State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

² State Institution "O.M. Marzeiev Institute for Public Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Clinical features and risk factors of diabetes-associated osteoarthritis

Abstract. Background. At present, data regarding the role of various risk factors for the development of joint damage in patients with diabetes mellitus (DM) are extremely controversial. Particularly many questions remain regarding the clinical manifestations of this complication, since the development of diabetic arthropathies is a complex and multifaceted process that depends on the type of DM. The purpose of our study was to investigate the clinical features of diabetic arthropathy and to identify plausible risk factors for joint damage in patients with type 1 and 2 DM. **Materials and methods.** Five hundred and fifty-six patients were divided into groups according to the type of DM, the presence and severity of diabetic arthropathy. Diagnosis of arthropathies was performed using the radiographic method and ultrasound of the joints. **Results.** In the group of patients with type 1 DM, arthropathy was diagnosed in 185 (74.5 %) cases, and in type 2 DM, joint lesions were detected in 241 (78.2 %) individuals. It was found that in the vast majority of patients with DM of both types, arthropathy was localized in the joints of the upper extremities. Most often, small distal

or proximal joints of the hand and one of the large joints were involved in the pathological process. Oligoarthritis is characteristic of patients with type 1 DM, whereas polyarthrititis is more common in patients with type 2 DM ($t = 4.88$, $p \leq 0.001$). It was found that the risk of developing arthropathy in patients with type 1 DM increases significantly after 35 years, with body mass index (BMI) greater than 25.0 kg/m², HbA1c levels higher than 8.0 %, and DM duration over 28 years. In patients with type 2 DM, the likelihood of developing arthropathy is increased in patients aged 61 years and older, with HbA1c levels greater than 8.2 %, BMI of 27.9 kg/m² and above and the duration of diabetes more than 14 years. **Conclusions.** Preventive measures for diabetic arthropathy should be based on the maintenance of target HbA1c levels of less than 8 % for patients with type 1 DM and 8.2 % for people with type 2 DM, and BMI not higher than 25.0 kg/m² for individuals with type 1 DM and 27.8 kg/m² for those with type 2 DM.

Keywords: diabetes mellitus; diabetes-associated osteoarthritis; joints; arthropathy

Ожиріння в дітей: критерії прогнозування розвитку артеріальної гіпертензії

Резюме. Актуальність. Ожиріння в дитячому віці викликає широкий спектр серйозних ускладнень — підвищений ризик розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії (АГ), серцево-судинних та інших захворювань. Формування різних варіантів АГ у підлітків із надмірною масою тіла та ожирінням характеризується дисбалансом продукції біологічно активних речовин. **Матеріали та методи.** Обстежено 160 осіб: із надмірною масою тіла (НМТ, $n = 35$), з ожирінням (абдомінальний тип ожиріння, $n = 35$; рівномірний тип ожиріння, $n = 35$) та 55 здорових осіб. Досліджували ліпідний спектр крові (загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ)), ендотелін-1 (ЕТ-1), β_2 -мікроглобулін (β_2 МГ) у крові та сульфат оксимелатоніну (6СОМТ) у сечі. **Результати.** Встановлено вірогідне зростання середньодобових значень систолічного (САТ), діастолічного, середнього гемодинамічного та пульсового артеріального тиску. Діти з ожирінням мають схильність до надмірної реактивності у вигляді збільшення числа підйомів САТ у добовому тренді. У 57,1 % хворих на ожиріння виявляються патологічні відхилення показників ліпідного спектра крові: ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ були вищими, а ХС ЛПВЩ — нижчим в обох групах пацієнтів. Виявлено істотне зростання вмісту ЕТ-1 та β_2 МГ у плазмі крові дітей з ожирінням та тенденцію до підвищення в дітей із НМТ, порушення циркадіанного ритму секреції 6СОМТ. **Висновки.** У дітей з ожирінням та НМТ встановлено метаболічні фактори ризику розвитку АГ: дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, підвищення ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ), підвищення рівня β_2 МГ та ЕТ-1, дисбаланс секреції мелатоніну. Хворі, які мають такі несприятливі фактори, повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря. Особливу увагу необхідно звертати на дітей із НМТ як потенційних кандидатів на розвиток ожиріння та його ускладнень, зокрема АГ.

Ключові слова: діти; ожиріння; надмірна маса тіла; артеріальна гіпертензія; прогностичні критерії

Вступ

Велика частина населення світу проживає в країнах, де надмірна маса тіла й ожиріння частіше призводять до смерті, ніж знижена маса тіла [1]. За останні чотири десятиліття в світі стало в десять разів більше дітей і підлітків (від 5 до 19 років), які страждають від ожиріння. Якщо нинішня тенденція збережеться, то до 2022 року число дітей і підлітків з ожирінням перевищить число їхніх однолітків з помірно або значно зниженою масою тіла. Такий висновок робиться в новому дослідженні, проведеному Імперським коледжем у Лондоні та Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

Показники дитячого і підліткового ожиріння в усьому світі збільшилися з менше ніж 1 % (що відповідає п'яти мільйонам дівчаток і шести мільйонам хлопчиків) у 1975 році до майже 6 % серед дівчаток (50 мільйонів) і майже 8 % серед хлопчиків (74 мільйони) у 2016 році. Сукупна чисельність дітей віком 5–19 років зросла в глобальному масштабі у більше ніж 10 разів, із 11 мільйонів у 1975 році до 124 мільйонів у 2016 році [2], ще 213 мільйонів у 2016 році мали надмірну масу тіла.

Ожиріння в дитячому віці викликає широкий спектр серйозних ускладнень — підвищений ризик розвитку цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпер-

тензії (АГ), серцево-судинних та інших захворювань. ВООЗ розробила Глобальний план дій з профілактики неінфекційних захворювань та боротьби з ними на 2013–2020 роки, націлений на виконання зобов'язань, прийнятих у Політичній декларації ООН, схваленій главами держав і урядів у вересні 2011 року. Його здійснення сприятиме прогресу в досягненні до 2025 року 9 глобальних цілей в галузі неінфекційних захворювань, включаючи стабілізацію глобальних показників ожиріння школярів, підлітків і дорослих людей [3–5].

Зі збільшенням ступеня ожиріння і його тривалості наростають порушення функціонування серцево-судинної системи, зокрема циркадний ритм артеріального тиску (АТ), швидкості ранкового підйому АТ, що супроводжуються ремоделюванням серця та розглядаються як пускові механізми розвитку кардіоваскулярних ускладнень [6–8]. Формування різних варіантів АГ у підлітків із надмірною масою тіла та ожирінням характеризується дисбалансом продукції біологічно активних речовин [9–11]. Одним з основних механізмів синдрому системної запальної відповіді є дисфункція ендотелію. Загальна маса ендотелію у людини перебуває в межах 1600–1900 г, що навіть більше від маси печінки. Судинний ендотелій виконує такі функції: вивільнення вазоактивних речовин (оксиду азоту, ендотеліну-1 (ЕТ-1), простацикліну, тромбоксану, ангіотензину-1); регуляція згортання крові, імунні функції (секреція ІЛ-1), регуляція росту гладком'язових клітин та інші [12]. У пацієнтів з абдомінальним ожирінням під впливом лептину формується генералізована ендотеліальна дисфункція і зростає вміст ЕТ-1 в сироватці крові. За наявності ще й надмірної маси тіла гормони та цитокіни, які утворює жирова тканина, взаємодіють на рівні нейрональних систем, спричиняючи гіперактивацію симпатичної активності, зростання рівня АТ [13, 14].

Одним із ранніх проявів генералізованого ураження ендотелію з порушенням його проникності, зокрема ендотелію клубочкового апарату нирок, є альбумінурія [15]. Відображенням дисфункції ендотелію тубулярного апарату нирок є підвищений рівень бета-2-мікроглобуліну (β_2 МГ) у сироватці крові [16].

Активно вивчається взаємозв'язок АГ і порушення обміну мелатоніну (МТ) — гормона епіфіза, основна функція якого полягає в регуляції циркадних ритмів [17]. У дітей молодшого віку рівень цього гормону достатньо високий. Але з початком пубертату він різко знижується, і саме це запускає статеве дозрівання. На жаль, зниження рівня мелатоніну може чинити несприятливу дію на організм дитини. Вплив МТ на судинний тонус включає зв'язування МТ із власними рецепторами гладких м'язів і ендотелію судин [18, 19], вплив на адренергічні та пептидергічні закінчення периваскулярних нервів, блокування серотонінергічної стимуляції гладком'язового скорочення, інгібування секреції серотоніну структурами ЦНС і тромбоцитами тощо [20–24].

Подальше вивчення механізмів розвитку надмірної маси тіла й ожиріння, вивчення ролі гормоноподібних субстанцій, з'ясування прогностичної значимості

кожного з досліджуваних факторів ризику захворювання зможе наблизити до створення ефективної програми прогнозування та профілактики ожиріння і його ускладнень у дітей [25].

Мета: дослідити рівні ендотеліну-1, бета-2-мікроглобуліну, показники ліпідограми крові та сульфату оксимелатоніну (6COMT) в сечі дітей з ожирінням та надмірною масою тіла.

Матеріали та методи

Дослідження здійснювалося в три етапи. На першому етапі проведено одномоментне епідеміологічне обстеження дитячої популяції віком 7–17 років під час проведення профілактичних оглядів у школах м. Чернівці та Чернівецької області ($n = 936$). Вибірка дітей формувалася поетапно в процесі рандомізації методом стратифікованої випадкової 10% репрезентативної вибірки. Первинний скринінг включав опитування, антропометрію (зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ), окружність стегон (ОС), розрахунок співвідношення ОТ/ОС) та оцінку фізичного розвитку. Фізичний розвиток оцінювали за центильними таблицями. Надмірну масу тіла та ожиріння діагностували, керуючись наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.04.2006 р. № 254 в редакції наказу МОЗ України від 03.02.2009 р. № 55 «Про затвердження протоколів лікування дітей з ендокринними захворюваннями». Серед 936 осіб відібрано для детального дослідження 160 осіб: із надлишковою масою тіла (НМТ, $n = 35$), з ожирінням (абдомінальний тип ожиріння (АТО), $n = 35$; рівномірний тип ожиріння (РТО), $n = 35$) та 55 здорових осіб. Діагноз НМТ встановлювали при ІМТ, який перевищує 85-й перцентиль, але є меншим 95-го перцентилу згідно з віково-статевими номограмами, ожиріння — при значеннях ІМТ, які дорівнюють або ж є вищими за показники 95-го перцентилу. Нормальну масу тіла діагностували при значеннях ІМТ, які становлять від 5-го до 85-го перцентилу.

Зважування проводилося на вагах Bodi Fat Analyser BF-662W з визначенням процентного вмісту жирової маси. ОТ вимірювали маркованою сантиметровою стрічкою на середині відстані від нижнього краю реберної дуги до гребеня клубової кістки; ОС вимірювали на рівні вертлюгів стегнових кісток, точність вимірювання — 0,005 м. Величину ОТ трактували згідно з центильними номограмами.

Абдомінальний (андроїдний, вісцеральний) тип ожиріння діагностували, якщо індекс ОТ/ОС для хлопчиків перевищував значення 0,9, а у дівчаток становив більше ніж 0,8. Окрім цього, керувались рекомендаціями IDF Consensus 2007 року [28], згідно з якими абдомінальне ожиріння діагностується у дітей віком 10–16 років при ОТ, що дорівнює або перевищує 90-й перцентиль відповідно до віку і статі; у дітей старших 16 років — при ОТ, що дорівнює або ж перевищує 94 см у хлопців, та при ОТ, рівній або ж більшій за 80 см у дівчат. Надмірність маси тіла в усіх дітей була зумовлена жировим компонентом у складі тіла, вміст жирової маси в організмі дитини становив 29–42 %, що відповідає критерію ожиріння за нормативами H.D. McCarthy

(2006) [29]. Артеріальний тиск вимірювали стандартним сфігмоманометром Ріва-Роччі з манжетою відповідного розміру, а два останніх вимірювання були усередненими.

Програма детального обстеження на другому етапі складалася з вивчення анамнестичних даних (генеалогічний, соціальний, акушерський анамнез); використовувалися відомості з амбулаторних карт (ф. № 112) та історій хвороби (ф. № 003/0); за необхідності діти були проконсультовані вузькими спеціалістами — окулістом, неврологом, ендокринологом, алергологом, гастроентерологом, отоларингологом.

Критеріями виключення були: ниркові, печінкові та/або серцево-судинні захворювання; метаболічні та/або ендокринні порушення; генетичні синдроми; хронічна алергія, гострі інфекційні або запальні захворювання протягом останніх трьох місяців, що передували дослідженню. Жоден досліджуваний не приймав ліків.

Аліквоти плазми заморожували при -80°C до визначення. Всі аналізи проводили протягом 5 місяців від забору крові засліпленим способом, а коефіцієнт варіації внутрішньо- та міжсезонного аналізу був менше 8 % для всіх аналізів. Ліпідний спектр крові вивчався за рівнем загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) фотометричним методом на фотометрі загального призначення Cormay

Multi (Польща). Рівні ЕТ-1 вимірювали за допомогою набору ELISA (R&D System Europe, Лілль, Франція), рівень β_2 МГ сироватки крові визначали радіоімунним методом із використанням комерційного радіоімунного набору «Тест-система β_2 -мікроглобулін» (Immunotech A Beckman Coulter Company, Чехія) на гамма-лічильнику «Наркотест». Визначали вміст сульфату оксимелатоніну (6COMT) методом імуноферментного аналізу (тест-система MelatoninSulfate ELISA DRG, Німеччина). Пробірки з сечею зберігалися в замороженому стані при температурі 20°C .

Статистичний аналіз даних виконано з використанням пакета прикладних програм Statistica 10.0. Результати подано у вигляді середнього значення і стандартного відхилення ($M \pm \sigma$). Характер розподілу визначали за допомогою критерію Колмогорова — Смирнова. Для порівняння величин при їх нормальному розподілі використовували t-критерій Стюдента. Порівняння груп за якісною ознакою виконували за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 року (переглянутої та доповненої у 2002 році), директив Національних комітетів з етики наукових досліджень, після дозволу комісії з біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», протокол № 3 від 05.04.2019 р. Під час проведення тестів від усіх учасників отримано інформовану згоду і вжиті заходи щодо забезпечення анонімності учасників.

Результати

Всі пацієнти розподілялися за віком та статтю (табл. 1): від 7 до 10 років ($n = 34$, з них 52,9 % становили хлопчики і 47,1 % — дівчатка), від 11 до 14 років ($n = 36$, з них 50 % — хлопчики і 50 % — дівчатка) та від 15 до 18 років ($n = 35$, з них 45,7 % — хлопчики і 54,3 % — дівчатка). У дітей з АТО вірогідно частіше реєструвалася вторинна гіпоталамічна форма (77,1 %) і III–IV ступінь

Таблиця 1. Вікова характеристика обстежених дітей

Тип ожиріння	Вік (роки)		
	7–10	11–14	15–18
НМТ	10	12	13
АТО	12	14	9
РТО	12	10	13
Всього	34	36	35

Таблиця 2. Показники добового моніторування артеріального тиску в обстежених дітей

Показник, мм рт.ст.	Основна група (діти з ожирінням і НМТ), $n = 105$	Група порівняння, $n = 55$
Середній САТ	$126,1 \pm 0,9^*$	$114,1 \pm 2,2$
Середній ДАТ	$66,7 \pm 0,6^*$	$63,2 \pm 0,9$
Середній ПАТ	$80,4 \pm 0,5^*$	$49,8 \pm 1,6$
Середній АТ	$87,1 \pm 0,87$	$82,1 \pm 1,1$
Максимальний САТ	$151,9 \pm 2,9^*$	$141,1 \pm 2,1$
Максимальний ДАТ	$93,1 \pm 1,3$	$91,2 \pm 2,3$
Максимальний середній АТ	$110,8 \pm 1,6$	$106,9 \pm 2,1$
Максимальний ПАТ	$78,2 \pm 1,3^*$	$67,7 \pm 2,3$
Мінімальний САТ	$97,8 \pm 1,1^*$	$92,1 \pm 1,3$
Мінімальний ДАТ	$48,1 \pm 0,9^*$	$43,2 \pm 1,2$
Мінімальний середній АТ	$66,4 \pm 0,8^*$	$61,3 \pm 1,2$
Мінімальний ПАТ	$34,2 \pm 0,7$	$32,3 \pm 1,1$
Ді САТ, %	$7,4 \pm 0,4$	$11,1 \pm 0,9$
Ді ДАТ, %	$13,1 \pm 0,7^*$	$18,3 \pm 1,6$

Примітка: * — різниця вірогідна в показниках дітей з ожирінням та групи порівняння ($p < 0,01$).

ожиріння (III ст. — 54,3 %, IV ст. — 22,8 %). У групі дітей із РТО вірогідно частіше констатовано первинну екзогенно-конституційну форму ожиріння (54,3 %) I–II ступеня (I — 31,4 %, II — 60 %).

Відомо, що ожиріння насамперед реалізується через розвиток артеріальної гіпертензії. Показники добового моніторингу АТ у дітей із НМТ та ожирінням наведені в табл. 2. Вони демонструють вірогідне зростання середньодобових значень систолічного (САТ), діастолічного (ДАТ), середнього гемодинамічного та пульсового артеріального тиску (ПАТ). Причому ПАТ у хворих на ожиріння був майже удвічі вищим, ніж у представників групи порівняння.

Найчастіше підвищення АТ у дітей з ожирінням траплялося внаслідок підвищення як систолічного, так і діастолічного компонента. Очевидно, діти з ожирінням мають схильність до надмірної реактивності у вигляді збільшення числа підйомів САТ у добовому тренді. Аналіз даних показників окремо в дітей із НМТ (табл. 3) не встановив вірогідних відмінностей щодо таких показників у дітей групи порівняння.

Встановлено, що у 57,1 % хворих на ожиріння виявляються патологічні відхилення показників ліпідного спектра крові, частота яких не залежить від ступеня ожиріння та статі, але підвищується в період раннього пубертату (до 74,2 %) та зростає зі збільшенням тривалості ожиріння (з 32,3 до 78,3 %). Показники ліпідного спектра крові (ЗХС, ХС ЛПНЩ, ТГ) були вищими в обох групах пацієнтів (табл. 4) порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$). У дітей з ожирінням домінують зниження рівня ХС ЛПВЩ (85,7 %), підвищення вмісту ЗХС (42,8 %) та ХС ЛПНЩ (45,7 %). Підвищений рівень ЗХС спостерігався як у пацієнтів із НМТ ($5,240 \pm 0,073$ ммоль/л), так і у хворих на ожиріння ($5,48 \pm 0,22$ ммоль/л). Уміст ТГ у пацієнтів з ожирінням становив $2,11 \pm 0,13$ ммоль/л, у пацієнтів з НМТ — $1,87 \pm 0,12$ ммоль/л, а рівень ХС ЛПНЩ у хворих з ожирінням — $3,36 \pm 0,11$ ммоль/л, а в осіб з НМТ — $3,19 \pm 0,18$ ммоль/л. Концентрація ХС ЛПВЩ

Таблиця 3. Показники артеріального тиску в дітей із надмірною масою тіла

Показник	Група порівняння, n = 55	Діти з НМТ, n = 35
ІМТ, кг/м ²	$20,36 \pm 1,14$	$22,16 \pm 1,06$
САТ, мм рт.ст.	$114,1 \pm 2,2$	$119,5 \pm 1,0$
ДАТ, мм рт.ст.	$63,2 \pm 0,9$	$65,5 \pm 1,9$

у хворих на ожиріння становила $0,98 \pm 0,05$ ммоль/л, а у хворих з НМТ — $1,14 \pm 0,09$ ммоль/л. Зниження рівня ХС ЛПВЩ від $0,9$ ммоль/л спостерігалось у половини дітей з ожирінням та майже у третини з НМТ.

Виявлено істотне зростання вмісту ЕТ-1 в плазмі крові дітей з ожирінням та тенденцію до підвищення в дітей з НМТ порівняно з умістом у практично здорових осіб. Середній рівень β_2 МГ у дітей з ожирінням вірогідно вищий за такий у дітей групи порівняння ($3,66 \pm 1,10$ мг/л із найвищим показником у дітей з вісцеральним типом ожиріння — $3,89 \pm 1,30$ мг/л). При цьому в дітей з НМТ рівень β_2 МГ мав тенденцію до підвищення і становив $3,15 \pm 1,10$ мг/л.

Під час вивчення вмісту 6СОМТ у сечі виявлено порушення циркадіанного ритму секреції. У дітей з НМТ секреція 6СОМТ підкоряється циркадіанному ритму (з максимальними значеннями в нічний час і мінімальними — у денний). Однак рівень добової екскреції вірогідно знижений ($p < 0,001$). При цьому зафіксовано вірогідне зниження денної ($p < 0,001$) та значно більше — нічної фракції ($p < 0,001$). У групі дітей з ожирінням визначався десинхроноз: денна фракція вище ($p < 0,001$) від рівня у дітей групи порівняння, нічна і добова вірогідно нижча ($p < 0,001$). Аналіз показників 6СОМТ з урахуванням стану ліпідного обміну дав змогу встановити, що у дітей з НМТ, в яких порушення ліпідного обміну були незначними, вони були вищими. Натомість у дітей із ожирінням та стійким порушенням ліпідного обміну рівень 6СОМТ був статистично значуще менший.

Таблиця 4. Рівні ендотеліну-1, бета-2-мікроглобуліну, 6СОМТ та показники ліпідограми в дітей із ожирінням та надлишковою масою тіла

Показник	Діти з ожирінням	Діти з надлишковою масою тіла	Діти групи порівняння
ЗХС	5,48 [5,25; 5,58]*	5,24 [4,81; 5,32]**	3,56 [2,99; 4,63]
ХС ЛПНЩ	3,36 [3,15; 3,81]*	3,19 [3,03; 3,35]	3,05 [2,87; 3,21]
ХС ЛПВЩ	0,98 [0,87; 1,09]*	1,14 [1,12; 1,17]	1,22 [1,19; 1,24]
ТГ	2,11 [2,07; 2,16]*	1,87 [1,79; 1,96]*	1,08 [1,07; 1,09]
β_2 МГ, мг/л	3,66 [2,56; 4,67]*	3,15 [2,43; 5,12]	2,96 [1,77; 3,41]
ЕТ-1, фмоль/л	1,51 [1,34; 1,67]*	1,06 [1,04; 1,07]	1,04 [1,01; 1,6]
6СОМТ, нг/мл доба	73,89*** [69,67; 87,89]	97,56** [92,44; 99,78]	438,45 [421,49; 449,56]
день	52,45* [50,02; 55,23]	34,24 [29,89; 37,23]	32,77 [30,67; 33,45]
ніч	72,66*** [70,89; 78,12]	149,89** [137,91; 162,13]	410,34 [407,89; 412,44]

Примітки: дані подані як медіана [25-й та 75-й перцентилі]; * — різниця вірогідна в показниках дітей з ожирінням та групи порівняння ($p < 0,01$); ** — різниця вірогідна в показниках дітей із НМТ та групи порівняння ($p < 0,01$); *** — різниця вірогідна в показниках дітей з ожирінням та НМТ ($p < 0,05$).

Обговорення

Ожиріння є найпоширенішим метаболічним захворюванням у світі, що зростає зі швидкістю епідемії як у розвинутих країнах, так і в країнах, що розвиваються, і що вражає не лише дорослих, але і дітей та підлітків [30]. Ожиріння як захворювання має хронічний рецидивуючий перебіг із формуванням численних ускладнень з боку практично всіх систем організму, що зумовлює необхідність всебічного обстеження пацієнта [31]. Ризик розвитку супутніх захворювань визначають також особливості відкладення жирової тканини. Найнесприятливішим для здоров'я є абдомінальний тип ожиріння, що поєднується здебільшого з комплексом гормональних і метаболічних порушень. Ожиріння є незалежним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [32]. Саме тому актуальним предметом дослідження науковців сьогодення є проблема діагностики уражень серцево-судинної системи у хворих на ожиріння, насамперед АГ [33]. У багатьох дослідженнях було вивчено окремі аспекти формування АГ, зумовленої ожирінням на етапі її становлення, але результати залишаються суперечливими. При ожирінні, що супроводжується розвитком АГ, важливо знати індивідуальні зміни добового профілю АТ у дітей і брати до уваги його особливості щодо вибору оптимальної тактики лікування та профілактики. Наші дослідження виявили підвищення у хворих на ожиріння середньодобових значень САТ і ДАТ, що підтверджується результатами більшості досліджень вітчизняних та іноземних науковців [8, 16, 31, 32]. Окрім того, зазначено, що ступінь підвищення АТ залежить від надмірної маси тіла або клініко-лабораторних порушень та інших ускладнень ожиріння [9]. З одного боку, надмірне споживання їжі, що містить надлишкові кількості насичених жирних кислот і холестерину, а з другого — активація синтезу атерогенних ліпопротеїдів внаслідок характерної для синдрому ожиріння гіперінсулінемії призводять до зниження активності ліпопротеїдліпази та печінкової тригліцеринліпази, що зумовлює тривале підвищення рівнів ЛПНЩ і зниження ЛПВЩ у крові огрядних хворих. Цей факт підтвердили і результати проведених нами досліджень.

Помітний інтерес становить виявлене нами у хворих на ожиріння збільшення концентрації ЕТ-1. Уразливість клітин ендотелію для патогенних факторів системного кровотоку визначається їх унікальним становищем на межі між циркулюючою кров'ю і тканинами. При дисфункції ендотелію порушується контроль судинного тону, тромбоутворення та фібринолізу [13].

Мелатонін має виражені жиромобілізуючі ефекти, що знижують масу тіла, які забезпечуються різними механізмами — активацією вивільнення енергії в мітохондріях; регуляцією гена інсулінового рецептора, що забезпечує нормальний метаболізм глюкози; участю в активації секреції гонадотропінів у гіпофізі, що призводить до вироблення тестостерону — основного гормону у чоловіків, що «спалює» жир; прямою активацією рецепторів в адипоцитах; регуляцією синтезу адипонектину і лептину [34–36].

За результати нашого дослідження, у дітей з ожирінням та стійким порушенням ліпідного обміну рівень 6СОНТ був статистично значуще менший. Доведено, що як ендогенний, так і екзогенний мелатонін перешкоджає розвитку патофізіологічних механізмів метаболічного синдрому — врівноважує обмін речовин, забезпечує баланс секреції інсуліну внаслідок протидії гіперфункції підшлункової залози та фосфорилізації інсулінових рецепторів, дезактивує активні форми кисню та азоту, зокрема отримані через метаболізм ЛПНЩ. Отже, мелатонін здатний здійснювати комплексний протективний вплив на розвиток метаболічного синдрому, що підтверджується літературними даними про позитивний ефект мелатоніну в разі його застосування у хворих із метаболічним синдромом.

На сьогодні β_2 МГ розглядається як прогностичний маркер ураження нирок при гіпертонічній хворобі [37]. У великій кількості досліджень вивчалася прогностична роль β_2 МГ під час серцево-судинної і ниркової смертності при ЦД і АГ. У хворих на АГ макроальбумінурія має менше прогностичне значення, але стає предиктором ураження нирок як органа-мішені. Є очевидні відомості, що вказують на раннє залучення каналців до патологічного процесу при АГ. У 1990 році Р.А. Tomlinson одним із перших запропонував як клінічний тест дисфункції каналців використовувати β_2 МГ [38]. Зниження рівня β_2 МГ у дітей з ожирінням свідчить про залучення в патологічний процес ниркових каналців [39].

Відомо, що дисфункція ендотеліальних клітин є оборотним процесом. Однак сьогодні профілактика ускладнень ожиріння, зокрема АГ, в основному зосереджена на відомих факторах ризику, а не на конкретному орієнтуванні на ендотеліальні механізми. З огляду на майбутнє розвиток фармакоміметики природного вазопротекторного ендотеліального фенотипу уявляється потенційно плідною стратегією. Можна передбачити такі препарати, що діють на ендотеліальні клітини артеріальної судинної системи, щоб перепрограмувати експресію вазопротекторного фенотипу, таким чином компенсуючи вплив системних факторів ризику, таких як гіперхолестеринемія.

Висновки

У дітей і підлітків з ожирінням та НМТ встановлено метаболічні фактори ризику розвитку, прогресування і стабілізації АГ: дисліпідемія (гіпертригліцеридемія, підвищення ХС ЛПНЩ, зниження ХС ЛПВЩ), підвищення рівня β_2 МГ, зниження ЕТ-1, дисбаланс секреції мелатоніну. Хворі, які мають такі несприятливі фактори, повинні перебувати під ретельним наглядом лікаря та проходити комплексне обстеження у спеціалізованих медичних закладах із визначенням найбільш ранніх факторів розвитку артеріальної гіпертензії. Особливу увагу необхідно звертати на дітей із НМТ як потенційних кандидатів на розвиток ожиріння та його ускладнень, зокрема артеріальної гіпертензії.

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

Список літератури

1. World Health Organization. Consideration of the evidence on childhood obesity for the Commission on Ending Childhood Obesity: report of the ad hoc working group on science and evidence for ending childhood obesity. Geneva, Switzerland. 2016. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206549>
2. Gómez L.A., Abdeen Z.A., Hamid Z.A. 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 adult. *Lancet*. 2017. 390. 2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
3. Roberto C.A., Swinburn B., Hawkes C. et al. Patchy progress on obesity prevention: emerging examples, entrenched barriers, and new thinking. *Lancet*. 2015. 385(9985). 2400-2409. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61744-X.
4. Lobstein T., Jackson-Leach R., Moodie M.L. et al. Child and adolescent obesity: part of a bigger picture. *Lancet*. 2015. 385(9986). 2510-2520. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61746-3.
5. Cunningham S.A., Kramer M.R., Narayan K.M. Incidence of childhood obesity in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2014. 370(17). 1660-1661. doi: 10.1056/NEJMc1402397.
6. Dzhumagaziev A.A., Bezrukova Y.E.S., Bogdanyants M.V. et al. The problem of obesity in children in the modern world: realities and possible solutions. *Voprosy sovremennoi pedyatrii*. 2016. 15(3). 250-256. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1561. (in Russian).
7. Dhuper S., Abdullah R.A., Weichbrod L. et al. Association of obesity and hypertension with left ventricular geometry and function in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2011. 19(1). 128-133. doi: 10.1038/oby.2010.134.
8. Senatorova A.S., Chaychenko T.V., Boychenko A.D. Anthropometric predictors of myocardial remodeling in overweight and obese adolescents. *Zdorovie rebenka*. 2011. (8). 25-29. (in Russian).
9. Posokhova N.V. Mechanisms of arterial hypertension formation in obese children. *Byulleten meditsinskikh internet-konferentsiy*. 2013. 3(2). 331. (in Russian).
10. Ntetrebenko O.K. Obesity in children: the origins of problems and finding solutions. *Pediatrics*. 2011. 90(6). 104-113. (in Russian).
11. Pavlovskaya E.V., Strokova T.V., Surkov A.G., et al. Metabolic disturbances in preschool children with obesity. *Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013. 58(6). 91-97. (in Russian).
12. Kvashnina L.V., Ignatova T.B. Prevention of the failure of endothelial function in children during the transition from healthy to syndrome of vegetative dysfunction. *Sovremennaya pedyatriya*. 2016. 5. 16-24.
13. Minakova V.A. Riven markers of endothelial dysfunction (endothelium — 1 and nitric oxide) in blood and albuminuria in children with energy. *Ukrainskyi zhurnal nefrologii ta dializu*. 2017. 3. 49-54. (in Ukrainian).
14. Shadrin S.A., Statova A.V. Prevalence and characteristics of lipid metabolism disorders in children from Krasnodar region of Russia. *Obesity and metabolism*. 2014. (1). 38-41. (in Russian).
15. Real de Asúa D., Puchades R., Garcia-Polo I., Suarez C. A Study on the Relationship between Serum Beta 2-Microglobulin Levels, Underlying Chronic Kidney Disease, and Peripheral Arterial Disease in High-Vascular-Risk Patients. *Int. Cardiovasc. Res. J*. 2012. 6(4). 107-112. PMID: PMC3987415.
16. Dionne J.M., Harris K.C., Benoit G., Feber J., Poirier L., Cloutier L., Nakhla M., Rabi D.M., Daskalopoulou S.S., Fournier A.; for the Hypertension Canada Guideline Committee. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017. 33. 577-585.
17. Rapoport S.I., Molchanov A.Y., Golichenkov V.A. et al. Metabolic Syndrome and Melatonin. *Klynycheskaia medytyna*. 2013. 11. 8-14. (in Russian).
18. Reiter R., Manchester L., Fuentes-Broto L., Tan D. Cardiac hypertrophy and remodeling: pathophysiological consequences and protective effects of melatonin. *J. Hypertens*. 2010. 28(2). 7-12.
19. Ryznychuk M.O., Pishak V.P. Obesity: The role of desynchronization and genetic factors in mechanisms of its development. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2017. 8(1). 23-29. doi: 10.15421/021705.
20. Kaladze M.M., Zyukova I.B. The role of the concept in chronobiological characteristics of arterial hypertension in children. *Sovremennaya pedyatriya*. 2014. 3(59). 94-97. doi: 10.15574/SP.2014.59.94. (in Russian).
21. Imenshahidi M., Karimi G., Hosseinzadeh H. Effects of melatonin on cardiovascular risk factors and metabolic syndrome: a comprehensive review. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol*. 2020. doi: 10.1007/s00210-020-01822.
22. Sun H., Gusdon A.M., Qu S. Effects of melatonin on cardiovascular diseases: progress in the past year. *Curr. Opin. Lipidol*. 2016. 27(4). 408-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000314.
23. Zisapel N. New perspectives on the role of melatonin in human sleep, circadian rhythms and their regulation. *Br. J. Pharmacol*. 2018. 175(16). 3190-3199. doi: 10.1111/bph.14116.
24. Tordjman S., Chokron S., Delorme R. et al. Melatonin: Pharmacology, Functions and Therapeutic Benefits. *Curr. Neuropharmacol*. 2017. 15(3). 434-443. doi: 10.2174/1570159X14666161228122115.
25. Chaichenko T.V. Optimization of physical activity among children and adolescents in the campaign to end childhood obesity. *Zdorovie rebenka*. 2015. 4(64). 310-35. (in Russian).
26. Maskova G.S., Chernaya N.L., Shubina E.V., Aleksandrova S.V. The age features of primary obesity in children. *Prakticheskaya meditsina*. 2014. 9(85). 126-0130. (in Russian).
27. Pavlishin G.A., Furdela W.B., Samson O.A. Just go to the diagnosis of childhood obesity. *Fundamentalni doslidzhennia*. 2012. 2-3 (26-27). 47-51. (in Ukrainian).
28. Zimmet P., Alberti K.G., Kaufman F.T. et al. IDF Consensus Group. IDF Consensus. The metabolic syndrome in children and adolescents — an IDF consensus report. *Pediat. Diabetes*. 2007. 8(5). 299-306. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00271.x.
29. McCarthy H.D., Cole T.J., Fry T. et al. Body fat reference curves for children. *Int. J. Obes (Lond)*. 2006. 30(4). 598-602.
30. Averiyonov A.P., Bolotova N.V., Zotova S.A. Obesity obesity in childhood. *Lechashchii vrach*. 2010. (2). 13-15. (in Russian).
31. Strohly V.V., Abrosymova N.N., Koren Y.A. et al. Features of the daily profile of blood pressure in children and adolescents with various forms of obesity. *Belorusskyi med. zhurn*. 2012. 1. 125-129.
32. Hermida R.C., Smolensky M.H., Ayala D.E., Portaluppi F. 2013 Ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol. Int*. 2013. 30(3). 355-410.
33. Liu Y., Shi L., Lin Y. et al. Relationship between blood pressure variability and target organ damage in children with essential hypertension. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2019. 57(2). 93-97. doi: 10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.02.006.
34. Cardinali D., Cano P., Jimenez-Ortega V., Esquifino A. Neuroendocrinol melatonin and the metabolic syndrome: physiopathologic and therapeutical implications. *Neuroendocrinology*. 2011. 93(3). 131-142.

35. Cardinali D., Hardeland R. Inflammaging, metabolic syndrome and melatonin: a call for treatment studies. *Neuroendocrinology*. 2017. 104(4). 382-397.

36. Liu L., Clough S.J., Hutchinson A.J. et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 2016. 56. 361-383.

37. Sichov R.O. Changes in urinary excretion of beta-2-microglobulin in hypertension *J. Clin. Exp. Med. Res.* 2015. 3(1). 129-136.

38. Tomlinson P.A., Dalton R.N., Turner C., Chantler C. Measurement of Beta 2-microglobulin, Retinol-Binding Protein, Alpha

1-microglobulin and Urine Protein 1 in Healthy Children Using Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Clin. Chim. Acta*. 1990. 192(2). 99-106. doi: 10.1016/0009-8981(90)90073-2.

39. Steubl D., Inker L.A. How Best to Estimate Glomerular Filtration Rate? Novel Filtration Markers and Their Application *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2018. 27(6). 398-405. doi: 10.1097/MNH.0000000000000444.

Отримано/Received 26.11.2019

Рецензовано/Revised 30.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 21.01.2020 ■

Information about authors

T. Sorokman, MD, PhD, Professor, Department of pediatrics and medical genetics, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: t.sorokman@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7615-3466>.

N. Popelyuk, PhD, Associate Professor at the Department of pediatrics Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3961-7529>.

Сорокман Т.В., Попелюк Н.А.

ВГУЗ «Буковинский государственный медицинский университет», г. Черновцы, Украина

Ожирение у детей: критерии прогнозирования развития артериальной гипертензии

Резюме. Актуальность. Ожирение в детском возрасте вызывает широкий спектр серьезных осложнений — повышенный риск развития сахарного диабета, артериальной гипертензии (АГ), сердечно-сосудистых и других заболеваний. Формирование различных вариантов АГ у подростков с избыточной массой тела и ожирением характеризуется дисбалансом продукции биологически активных веществ. **Материалы и методы.** Обследованы 160 человек: с избыточной массой тела (ИМТ, $n = 35$), с ожирением (абдоминальный тип ожирения, $n = 35$; равномерный тип ожирения, $n = 35$) и 55 здоровых лиц. Исследовали липидный спектр крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП)), эндотелин-1 (ЭТ-1), β_2 -микроглобулин (β_2 МГ) в крови и сульфат оксимелатонина (6СОМТ) в моче. **Результаты.** Установлен рост среднесуточных значений систолического (САД), диастолического, среднего гемодинамического и пульсового артериального давления. Дети с ожирением имеют склон-

ность к чрезмерной реактивности в виде увеличения числа подъемов САД в суточном тренде. У 57,1 % больных ожирением обнаруживаются патологические отклонения показателей липидного спектра крови: ОХС, ХС ЛПНП, ТГ были выше, а ХС ЛПВП ниже в обеих группах пациентов. Выявлены существенное повышение содержания ЭТ-1 и β_2 МГ в плазме крови детей с ожирением и тенденция к повышению у детей с ИМТ, нарушение циркадианного ритма секреции 6СОМТ. **Выводы.** У детей с ожирением и ИМТ установлены метаболические факторы риска развития АГ: дислипидемия (гипертриглицеридемия, повышение ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП), повышение уровня β_2 МГ и ЭТ-1, дисбаланс секреции мелатонина. Больные, имеющие такие неблагоприятные факторы, должны находиться под тщательным наблюдением врача. Особое внимание необходимо обращать на детей с ИМТ как потенциальных кандидатов на развитие ожирения и его осложнений, в частности АГ.

Ключевые слова: дети; ожирение; избыточная масса тела; артериальная гипертензия; прогностические критерии

T.V. Sorokman, N.O. Popelyuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Obesity in children: criteria for predicting the development of hypertension

Abstract. Background. Obesity in childhood causes a wide range of serious complications and increased risk of diabetes, hypertension, cardiovascular and other diseases. Formation of various types of hypertension in adolescents with overweight and obesity is characterized by imbalance in the production of biologically active substances. **Materials and methods.** One hundred and sixty people were examined: with overweight ($n = 35$), obesity (abdominal ($n = 35$), uniform ($n = 35$)), and 55 healthy people. Blood lipids (total cholesterol, triglycerides, high density lipoprotein (HDL) cholesterol, low density lipoprotein (LDL) cholesterol), endothelin-1, β_2 -microglobulin were studied, as well as 6-hydroxymelatonin sulfate in the urine. **Results.** A significant increase in the average daily values of systolic, diastolic, mean hemodynamic and pulse blood pressure was established. Obese children had a tendency to react excessively in the form of an increase in the daily rate of systolic blood pressure elevations. In 57.1 % of patients with obesity, pathological abnormalities of the blood lipids were found: levels of

total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides were higher, and HDL cholesterol was lower in both groups of patients. A significant increase in the content of endothelin-1 and β_2 -microglobulin in the blood plasma of obese children and a tendency towards an increase in children with overweight, disturbances of the circadian rhythm of 6-hydroxymelatonin sulfate secretion were revealed. **Conclusions.** Metabolic risk factors for the development of hypertension have been identified in children with obesity and overweight: dyslipidemia (hypertriglyceridemia, increased LDL cholesterol, reduced HDL cholesterol), increased β_2 -microglobulin and endothelin-1 levels, and an imbalance of melatonin secretion. Patients with these adverse factors should be closely monitored by a physician. A special attention should be paid to children with overweight as potential candidates for the development of obesity and its complications, including arterial hypertension.

Keywords: children; obesity; overweight; hypertension; prognostic criteria

УДК 616.2+616.1+616.3)-06.379-00864-056.52]-092-07-08

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201300

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Роль греліну та серотоніну в контролі харчової поведінки у хворих на ожиріння та цукровий діабет 2-го типу

Резюме. Упродовж останнього часу захворюваність на ожиріння та цукровий діабет (ЦД) 2-го типу невпинно продовжує збільшуватися, відповідно, необхідний пошук гормонально-метаболічних речовин, корекція яких зможе нормалізувати харчову поведінку в осіб. Головна система контролю відчуття голоду та апетиту — меланокортиновий шлях — знаходиться в гіпоталамусі. Активація даної сигнальної системи меланокортинами призводить до зниження апетиту та викликає відчуття ситості. Антагоністично діють нейропептид Y /агуті-зв'язаний пептид, які підсилюють відчуття голоду. Існують різні види порушення харчової поведінки, зокрема компульсивне переїдання та синдром нічного переїдання, які найчастіше зустрічаються серед пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу. Вони характеризуються надмірним прийомом їжі та, відповідно, ускладненням перебігу основного захворювання через свій негативний вплив на показники вуглеводного та ліпідного обміну. Виявлено різні гормонально-метаболічні речовини, які здатні як пригнічувати, так і стимулювати центр голоду в гіпоталамусі. У статті розглянуто вплив греліну та серотоніну на механізм формування харчових звичок та контроль харчової поведінки в пацієнтів із ожирінням та ЦД 2-го типу. Грелін належить до орексогенних гормонів і здатний активувати центр голоду. Концентрація даного гормону в осіб з ожирінням та/або ЦД 2-го типу знижена порівняно зі здоровими особами, що вказує на адаптацію організму до умов позитивного енергетичного балансу та надлишку калорій, які споживає людина. Зі свого боку, серотонін, рецептори якого також наявні в гіпоталамусі, зв'язуючись із власним рецепторами $5HT_2R$, викликає пригнічення виділення нейропептиду Y , що призводить до виникнення відчуття насичення та нормалізації апетиту і маси тіла, тобто виявляє анорексогенні властивості. Лорказерин — поки що єдиний препарат з агоністичною дією на серотонінові рецептори, що схвалений FDA для лікування ожиріння. Саме тому дослідження гормонально-метаболічних речовин, які беруть участь у сигнальних шляхах центру харчування в гіпоталамусі, дозволять знайти ефективні шляхи для боротьби з епідемією ожиріння та ЦД 2-го типу.

Ключові слова: грелін; серотонін; харчова поведінка; ожиріння; цукровий діабет 2-го типу

Ожиріння — багатофакторне захворювання, що сьогодні досягло рівня пандемії. Третина світового населення страждає від надлишкової маси тіла або ожиріння, що призводить до високого ризику розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, жирового гепатозу, артеріальної гіпертензії (АГ), інфаркту міокарда, інсульту, синдрому нічного апное, остеоартриту та навіть

злоякісних пухлин [1–3]. За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, ожиріння — це надмірна акумуляція жирової тканини в організмі людини, що може негативно впливати на здоров'я та діагностується при індексі маси тіла (ІМТ) понад 30 kg/m^2 [3]. Існує беззаперечний зв'язок між ожирінням та розвитком ЦД 2-го типу. У світі нараховується близько 463 млн хворих

© «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: Урбанович Аліна Мечиславівна, доктор медичних наук, завідувач кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: alinaur@dr.com; конт. тел.: +3 (8032) 276-46-73

For correspondence: Alina Urbanovych, MD, PhD, Head of the Department of endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +3 (8032) 276-46-73

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

на ЦД 2-го типу, кількість яких збільшується з кожним роком. Основним терапевтичним методом лікування ЦД 2-го типу є дотримання дієтичних рекомендацій, проте пацієнти часто порушують це правило, що призводить до декомпенсації основного захворювання.

Основними причинами ожиріння є споживання надмірної кількості калорій та низька фізична активність, що призводить до відкладання жирової тканини. Контроль над харчовою поведінкою здійснюється завдяки інтеграції різних сигналів, які надходять від багатьох систем організму людини. Зокрема, стовбур головного мозку активує моторику шлунково-кишкового тракту, гіпоталамус інтегрує інформацію про енергетичні запаси організму та стан навколишнього середовища, мезолімбічна система координує систему винагороди та мотиваційні аспекти харчової поведінки.

Однією з найважливіших ділянок гіпоталамуса, які контролюють відчуття апетиту та масу тіла, є меланокортиновий шлях. Меланокортини належать до групи пептидів, зокрема, містять адренотропнотропний гормон (АКТГ) та різні типи α -меланокортимістимулюючого гормону, попередником яких є проопіомеланокортин (ПОМС), що синтезується в епіфізі. α -меланокортимістимулюючий гормон є ендogenousним лігандом меланокортинових рецепторів 4-го типу (MC4R), основною фізіологічною роллю якого є зниження апетиту. Орексогенний нейропептид Y /агути-зв'язаний пептид (NPY/AgRP) є антагоністом α -меланокортимістимулюючого гормону, що конкурентно зв'язується з меланокортиновими рецепторами 4-го типу та стимулює апетит. Відповідно, дисбаланс між гормональними речовинами, які відповідають за формування відчуття апетиту та голоду, буде призводити до розладів харчування та розвитку ожиріння.

АКТГ як один із родини меланокортинів також проявляє анорексигенні властивості. Відомо, що вживання d -фенфлураміну збільшує рівень m -РНК у паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса [4]. Крім того, нейрони паравентрикулярних ядер гіпоталамуса активуються при вживанні агоністів серотонінових рецепторів [5, 6], оскільки вони експресують MC4R.

Нейропептид Y є одним із найважливіших орексогенних нейропептидів в організмі людини [7]. Він експресується нейронами аркуатного ядра гіпоталамуса та є антагоністом меланокортинових рецепторів [8]. Відомо, що ці нейрони гіперполяризуються агоністами 5HT_{1BR} [4], що призводить до пригнічення апетиту.

Також до одного з нейрогуморальних регуляторів апетиту належить лептин, що зв'язується з рецепторами гіпоталамуса та гальмує прийом їжі [9]. Доведено, що рівень лептину підвищується при ожирінні та ЦД 2-го типу, що вказує на розвиток лептинорезистентності та негативно корелює з рівнем інсуліну в крові та тривалістю ЦД 2-го типу [10].

Порушення харчової поведінки, а саме компульсивне переїдання (КП) та синдром нічного переїдання (СНП), пов'язані з надмірним прийомом їжі, погіршують показники глікемічного та ліпідного профілів.

КП — це порушення харчової поведінки, що характеризується частими епізодами вживання об'єктивно великої кількості їжі та асоціюється з негативними психологічними та соціальними наслідками, проте не супроводжується компенсаторною поведінковою реакцією, що відрізняє даний вид порушення харчової поведінки від булімії [11]. Зокрема, пацієнти із ЦД 2-го типу та КП мають вищий ІМТ [12–15]. Крім того, у дослідженнях був визначений зв'язок між наявністю депресії та кількістю нападів КП [16]. Важливість вчасної діагностики КП для пацієнтів з ожирінням полягає в тому, що їм особливо складно нормалізувати масу тіла та підтримувати її на цільовому рівні [17].

СНП — це порушення режиму прийому їжі, тобто $\geq 25\%$ добового раціону пацієнт вживає після вечірнього прийому їжі і/або виникає щонайменше 3 епізоди на тиждень прийому їжі вночі відразу після пробудження [18]. Дане порушення характеризується вечірньою та нічною гіперфагією, безсонням та ранковою анорексією [12].

Отже, наявність розладів харчової поведінки може призводити до виникнення ожиріння та ЦД 2-го типу, що потребує активного дослідження патофізіологічного розвитку цих розладів та новітніх методів лікування.

Як було згадано вище, існує низка метаболічно-гормональних сполук, які завдяки впливу на структуру головного мозку контролюють харчову поведінку. Однією з них є грелін, 28-амінокислотний пептид, що є орексогенним гормоном, який стимулює апетит та прийом їжі [19]. Він продукується клітинами слизової оболонки фундального відділу шлунка та є ендogenousним лігандом рецепторів-секретагогів соматотропного гормону (GHSR). Основною фізіологічною роллю греліну є підтримка сталого рівня глюкози крові під час голодування [20]. Зв'язуючись та активуючи GHSR, грелін викликає підвищення секреції соматотропного гормону (СТГ), який активує глюконеогенез та підвищує рівень глікемії в організмі [21–23].

Крім того, даний гормон справляє інші ефекти: він активує систему винагороди в головному мозку при вживанні алкоголю, їжі та при зловживанні наркотичними речовинами [24–28]; модулює допамінергічні та серотонінергічні шляхи в центральній нервовій системі, які відповідають за виникнення імпульсивності [25, 29], що може вказувати на його роль у виникненні порушень харчової поведінки.

Відомо, що грелін відіграє важливу роль у метаболізмі глюкози та інсуліну. Доведено, що після введення греліну в організм людини різко підвищується рівень глікемії та погіршується глюкозотолерантність [30]. Такий ефект виникає через вплив даного гормону на різні ланки метаболізму глюкози. Зокрема, грелін блокує виділення інсуліну β -клітинами підшлункової залози, стимулює секрецію глюкагоноподібного пептиду 1L-клітинами тонкого кишечника, модулює виділення глюкагону α -клітинами та соматостатину δ -клітинами підшлункової залози та підвищує секрецію СТГ гіпофізом [31]. Крім того, грелін впливає і на адипогенез.

Зокрема, він підвищує диференціацію та проліферацію преадипоцитів в адипоцити [32] та накопичення жирової тканини в організмі.

Концентрація греліну в плазмі крові залежить від прийому їжі. Зокрема, виявлено, що рівень греліну підвищується в середньому на 78 % протягом 1–2 год до початку прийому їжі та знижується до мінімального рівня протягом однієї години після їжі [33–35], що доводить його роль в ініціації прийому їжі.

Відомо, що існує дві фракції греліну: ацетильована та дезацетильована. Грелін під дією грелін-О-ацетилтрансферази (GOAT) проходить посттрансляційне ацетилювання та перетворюється в ацетильовану форму, що має високу афінність до GHSR та проявляє орексогенні властивості [36, 37]. Ацетилгрелін підвищує частоту прийому їжі, масу тіла та рівень глюкози в крові [31, 37–40]. Біологічна дія греліну реалізується за рахунок активації нейронів нейропептиду Y/агуті-зв'язаного білка, що викликає підвищення апетиту. Дезацетильована форма греліну має низьку афінність до GSHR [38] та справляє протилежні ефекти: вона покращує постпрандіальну глікемію, особливо в осіб із високим препрандіальним рівнем ацетильованого греліну, та потенційно справляє антидіабетогенний ефект [41].

Ендогенним антагоністом греліну є печінково-експресований антимікробний пептид 2 (LEAP2). Даний білок продукується печінкою та тонким кишечником і проявляє свою дію, зв'язуючись із рецепторами GHSR. Це блокує усі ефекти греліну, включаючи відчуття голоду, рилізінг СТГ та підвищення рівня глюкози під час довготривалого голодування [42]. Згідно з останніми дослідженнями, рівень LEAP2 у плазмі крові позитивно корелював із IMT у пацієнтів з ожирінням, а співвідношення LEAP2/ацетильований грелін зростало відповідно до підвищення IMT. Крім того, рівень LEAP2 позитивно корелював із відсотком жирової маси, глюкозою плазми натще, індексом НОМА, рівнем тригліцеридів [43]. У дітей відзначається аналогічна обернена кореляція між рівнями LEAP2 та наявністю надлишкової маси тіла або ожирінням [44].

Як було згадано вище, грелін є одним з основних гормональних регуляторів апетиту та, відповідно, харчової поведінки. Саме тому його рівні відрізняються в пацієнтів із надлишковою масою тіла/ожирінням від здорових осіб. Варто було б очікувати підвищеного рівня греліну в пацієнтів даної категорії. Проте, згідно з даними наукової літератури, рівень ацетильованого греліну, навпаки, знижується в пацієнтів з ожирінням, ЦД 2-го типу та метаболічним синдромом [45, 46], що пов'язують із фізіологічною адаптацією організму до позитивного енергетичного балансу, який виникає при ожирінні [47–49].

У пацієнтів з ожирінням, яким вдалося знизити масу тіла, спостерігалось підвищення рівня греліну [32, 50, 51]. Проте з часом рівень даного гормону знижувався до того рівня, що був перед схудненням [52]. В осіб з нормальною та надмірною масою інсулін є антагоністом греліну [53, 54]. Ацетильований грелін позитивно корелює з рівнем інсуліну та індексом

НОМА [55]. Це означає, що низький рівень греліну в плазмі крові асоціюється з інсулінорезистентністю (ІР) та ЦД 2-го типу.

Згідно з науковими дослідженнями, пацієнти з ожирінням та КП мають нижчі рівні ацетильованого греліну порівняно з тими, хто страждає лише від ожиріння. Крім того, у даних осіб значно нижче співвідношення ацетильованого/дезацетильованого рівнів греліну та повільніше постпрандіальне зниження концентрації ацетильованого греліну в плазмі крові порівняно зі здоровими особами [56, 57].

Установлено, що в пацієнтів із СНП спостерігається знижене нічне збільшення рівня греліну порівняно зі здоровими особами, що вказує на порушення його секреції [58].

Відповідно, можна стверджувати, що грелін бере безпосередню участь у контролі вуглеводного та ліпідного обмінів та справляє діабетогенний ефект на організм. Низькі рівні греліну асоціюються з виникненням ІР, ЦД 2-го типу та порушеннями харчової поведінки.

Серотонін (5-гідрокситиптамін, 5-НТ) належить до нейротрансмітерів, які контролюють велику кількість нейрофізіологічних процесів в організмі людини. Синтез серотоніну здійснюється з амінокислоти триптофану завдяки дії ферменту триптофангідроксилази та декарбоксилази ароматичних амінокислот. Після виділення в організм серотонін зв'язується зі своїми рецепторами — HTR. Дія серотоніну обмежується завдяки серотоніновому транспортеру, що транспортує його в клітини [59]. Саме тому дія серотоніну в основному проявляється локально в центральній нервовій системі (ЦНС).

Існує дві ізоформи серотоніну: TRH-1 синтезується в периферичних тканинах, а TRH-2 — у ЦНС [60, 61]. У головному мозку серотонін продукується ядрами шва стовбура мозку та гіпоталамусом. Біологічна роль TRH-1 полягає в контролі настрою, циклу сон — неспання та харчової поведінки [61–63]. Периферичний серотонін продукується переважно ентерохромафінними клітинами кишечника та епіфізом. Основною функцією TRH-2 є контроль перистальтики та гемодинаміки завдяки активації тромбоцитів при згортанні крові [64].

Як було згадано вище, свою дію серотонін проявляє завдяки зв'язуванню з власними рецепторами. Існує 7 типів серотонінових рецепторів (5HT1R–5HT7R), декотрі з яких мають власні підвиди.

До поведінкових реакцій, які залежать від рівня серотоніну, належать настрій, відчуття винагороди та страху, агресії, апетиту, сексуальності та уваги [65–67]. Відомо, що його рецептори типу 2A (5HT2A) та 2C (5HT2C) беруть участь у контролі апетиту та енергетичного гомеостазу [68].

Свій регуляторний вплив на харчову поведінку серотонін здійснює завдяки реципрокній активації проопіломеланокортинових нейронів, що викликає збудження HT2RC та інгібує виділення нейропептиду Y/агуті-зв'язаного пептиду через HT2R1B-рецептори. Це сумарно призводить до зменшення апетиту та при-

гнічення харчової поведінки. Експериментально дана теорія була доведена завдяки дослідам на мишах. Тварини, в яких ектопічно експресували меланокортиновий антагоніст агуті-зв'язаний пептид та видалили меланокортинові рецептори 4-го типу, були нечутливими до гіпофагії, індукованої d-фенфлураміном (лікарський засіб, який пригнічує апетит) та агоністами серотонінових рецепторів [68, 69]. В іншому дослідженні було показано, що експресія селективних 5HT_{2C}R на проопіломеланокортинових нейронах призводить до нормалізації гіперфагії та маси тіла [70].

Також досліджено, що периферичний серотонін наявний в острівцях Лангерганса підшлункової залози разом з інсуліном та бере участь у регуляції рівня глікемії [71, 72]. Він проявляє авто- та паракринну дію шляхом впливу на 5-HT₃-рецептори, що призводить до підвищення виділення інсуліну, стимульованого високим рівнем глюкози [73, 74].

Підсумовуючи, можна стверджувати, що серотонін є одним із найважливіших нейромедіаторів, які контролюють харчову поведінку та масу тіла. На сьогодні лорказерин, агоніст 5HT_{2C}-рецепторів серотоніну, є поки що єдиним препаратом, затвердженим FDA для лікування ожиріння. Саме тому подальше дослідження серотоніну як регулятора апетиту є важливим для відкриття нових способів боротьби з епідемією як ожиріння, так і ЦД 2-го типу.

Висновки

1. Ожиріння набуло статусу пандемії та потребує активного вивчення з метою ранньої профілактики та покращання методів лікування.

2. Проопіломеланокортиновий шлях у гіпоталамусі є основним регулятором харчової поведінки в організмі людини.

3. Згідно з результатами наукових досліджень, у хворих на ожиріння та ЦД 2-го типу спостерігається низька концентрація греліну.

4. Стимуляція серотонінових рецепторів 5HT_{2C} викликає нормалізацію харчової поведінки, що вказує на роль даного нейромедіатора в регуляції апетиту.

5. Вивчення дії гормонально-метаболических речовин на харчову поведінку дозволить вдосконалити профілактику та лікування ожиріння та ЦД 2-го типу.

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

Список літератури

1. Hruby A., Hu F.B. *The Epidemiology of Obesity: A Big Picture. Pharmacoeconomics*. 2015. 33(7). P. 673-689. doi: 10.1007/s40273-014-0243-x.
2. Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. *Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet [Internet]. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673614604608>.*

3. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R. et al. *Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. New England Journal of Medicine*. 2010. 363(23). P. 2211-9. doi: 10.1001/jama.289.2.187.
4. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P. et al. *Prospective Studies Collaboration: Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet*. 2009. 373(9669). P. 1083-96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
5. Heisler L.K., Cowley M.A., Tecott L.H. et al. *Activation of central melanocortin pathways by fenfluramine. Science*. 2002. 297(5581). P. 609-11. doi: 10.1126/science.1072327.
6. Bovo S.Y., Rouillard C.L., Richard D.E. *Role of CRH in the effects of 5-HT-receptor agonists on food intake and metabolic rate. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1996. 271(5). P. 1231. doi: 10.1152/ajpregu.1996.271.5.R1231.
7. Javed A., Kamradt M.C., Van de Kar L.D., Gray T.S. *D-Fenfluramine induces serotonin-mediated Fos expression in corticotropin-releasing factor and oxytocin neurons of the hypothalamus, and serotonin-independent Fos expression in enkephalin and neurotensin neurons of the amygdala. Neuroscience*. 1999. 90(3). P. 851-8. doi: 10.1016/S0306-4522(98)00523-5.
8. Stanley B.G., Magdalin W., Seirafi A., Thomas W.J., Leibowitz S.F. *The perifornical area: the major focus of (a) patchily distributed hypothalamic neuropeptide Y-sensitive feeding system (s). Brain research*. 1993. 604(1–2). P. 304-17. doi: 10.1016/0006-8993(93)90382-W.
9. Broberger C., De Lecea L., Sutcliffe J.G., Hökfelt T. *Hypocretin/orexin and melanin concentrating hormone expressing cells form distinct populations in the rodent lateral hypothalamus: relationship to the neuropeptide Y and agouti gene related protein systems. Journal of Comparative Neurology*. 1998. 402(4). P. 460-74.
10. Urbanovych A.M. *Adipose tissue hormones and their clinical significance. Endocrinology*. 2013. 18(1). P. 69-72.
11. Urbanovych A.M. *Leptin level in the blood of patients with type 2 diabetes with different disease duration. Problems of Endocrine Pathology*. 2013. 4. P. 25-30.
12. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub, 2013.
13. Wing R.R., Marcus M.D., Epstein L.H., Blair E.H., Burton L.R. *Binge eating in obese patients with type 2 diabetes. International Journal of Eating Disorders*. 1989. 8(6). P. 671-9. doi: 10.1002/1098-108X(198911)8:6<3.0.CO;2-5.
14. Crow S., Kendall D., Praus B., Thuras P. *Binge eating and other psychopathology in patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Eating Disorders*. 2001. 30(2). P. 222-6. doi: 10.1002/eat.1077.
15. Kenardy J., Mensch M., Bowen K., Green B., Walton J., Dalton M. *Disordered eating behaviours in women with type 2 diabetes mellitus. Eating behaviors*. 2001. 2(2). P. 183-92. doi: 10.1016/S1471-0153(01)00028-9.
16. Herpertz S., Albus C., Kielmann R. et al. *Comorbidity of diabetes mellitus and eating disorders: a follow-up study. Journal of psychosomatic research*. 2001. 51(5). P. 673-8.
17. de Zwaan M., Marschollek M., Allison K.C. *The night eating syndrome (NES) in bariatric surgery patients. European Eating Disorders Review*. 2015. 23(6). P. 426-34. doi: 10.1002/erv.2405.

18. Hilbert A., Pike K.M., Goldschmidt A.B. et al. Risk factors across the eating disorders. *Psychiatry Research*. 2014. 220(1–2). P. 500–6. doi: 10.1016/j.psychres.2014.05.054.
19. Allison K.C., Lundgren J.D., O'Reardon J.P. et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *International Journal of Eating Disorders*. 2010. 43(3). P. 241–7. doi: 10.1002/eat.20693.
20. Kojima M., Hosoda H., Date Y., Nakazato M., Matsuo H., Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*. 1999. 402(6762). P. 656–60. doi: 10.1038/45230.
21. Zhang Y., Fang F., Goldstein J.L., Brown M.S., Zhao T.J. Reduced autophagy in livers of fasted, fat-depleted, ghrelin-deficient mice: reversal by growth hormone. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015. 112(4). P. 1226–31. doi: 10.1073/pnas.1423643112.
22. Howard A.D., Feighner S.D., Cully D.F. et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*. 1996. 273(5277). P. 974–7. doi: 10.1126/science.273.5277.974.
23. Li R.L., Sherbet D.P., Elsbernd B.L., Goldstein J.L., Brown M.S., Zhao T.J. Profound hypoglycemia in starved, ghrelin-deficient mice is caused by decreased gluconeogenesis and reversed by lactate or fatty acids. *Journal of Biological Chemistry*. 2012. 287(22). P. 17942–50. doi: 10.1074/jbc.M112.358051.
24. Mani B.K., Shankar K., Zigman J.M. Ghrelin's relationship to blood glucose. *Endocrinology*. 2019. 160(5). P. 1247–61. doi: 10.1210/en.2019-00074.
25. Panagopoulos V.N., Ralevski E. The role of ghrelin in addiction: a review. *Psychopharmacology*. 2014. 231(14). P. 2725–40. doi: 10.1007/s00213-014-3640-0.
26. Abizaid A., Liu Z.W., Andrews Z.B. et al. Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *The Journal of clinical investigation*. 2006. 116(12). P. 3229–39. doi: 10.1172/JCI29867.
27. Skibicka K.P., Shirazi R.H., Rabasa-Papio C., Alvarez-Crespo M., Neuber C., Vogel H., Dickson S.L. Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology*. 2013. 73. P. 274–83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.004.
28. Anderberg R.H., Hansson C., Fenander M. et al. The stomach-derived hormone ghrelin increases impulsive behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2016. 41(5). P. 1199–209. doi: 10.1038/npp.2015.297.
29. Waxman S.E. A systematic review of impulsivity in eating disorders. *European Eating Disorders Review: The Professional Journal of the Eating Disorders Association*. 2009. 17(6). P. 408–25. doi: 10.1002/erv.952.
30. Skibicka K.P., Shirazi R.H., Rabasa-Papio C., Alvarez-Crespo M., Neuber C., Vogel H., Dickson S.L. Divergent circuitry underlying food reward and intake effects of ghrelin: dopaminergic VTA-accumbens projection mediates ghrelin's effect on food reward but not food intake. *Neuropharmacology*. 2013. 73. P. 274–83. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.06.004.
31. Broglio F., Gottero C., Prodam F. et al. Non-acylated ghrelin counteracts the metabolic but not the neuroendocrine response to acylated ghrelin in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. 89(6). 30625.
32. Mani B.K., Zigman J.M. Ghrelin as a survival hormone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2017. 28(12). P. 843–54. doi: 10.1016/j.tem.2017.10.001.
33. Rodriguez A., Gómez-Ambrosi J., Catalán V. et al. Acylated and desacyl ghrelin stimulate lipid accumulation in human visceral adipocytes. *International journal of obesity*. 2009. 33(5). P. 541–52. doi: 10.1038/ijo.2009.40.
34. Cummings D.E., Purnell J.Q., Frayo R.S., Schmidova K., Wisse B.E., Weigle D.S. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*. 2001; 50(8): 1714–9. doi: 10.2337/diabetes.50.8.1714.
35. Cummings D.E., Weigle D.S., Frayo R.S., Breen P.A., Ma M.K., Dellinger E.P., Purnell J.Q. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *New England Journal of Medicine*. 2002. 346(21). P. 1623–30.
36. Rubino F., Gagner M. Weight loss and plasma ghrelin levels. *The New England journal of medicine*. 2002. 347(17). P. 1379–81. doi: 10.1056/nejm200210243471718.
37. Yang J., Brown M.S., Liang G., Grishin N.V., Goldstein J.L. Identification of the acyltransferase that octanoylates ghrelin, an appetite-stimulating peptide hormone. *Cell*. 2008. 132(3). P. 387–96. doi: 10.1016/j.cell.2008.01.017.
38. Gutierrez J.A., Solenberg P.J., Perkins D.R. et al. Ghrelin octanoylation mediated by an orphan lipid transferase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008. 105(17). P. 6320–5. doi: 10.1073/pnas.0800708105.
39. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L. et al. Ghrelin. *Molecular metabolism*. 2015. 4(6). P. 437–60. doi: 10.1016/j.molmet.2015.03.005.
40. Tschöp M., Smiley D.L., Heiman M.L. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*. 2000. 407(6806). P. 908–13. doi: 10.1038/35038090.
41. Briggs D.I., Andrews Z.B. Metabolic status regulates ghrelin function on energy homeostasis. *Neuroendocrinology*. 2011. 93(1). P. 48–57. doi: 10.1159/000322589.
42. Delhanty P.J., Neggers S.J., van der Lely A.J. Des-acyl ghrelin: a metabolically active peptide. In *The Ghrelin System*. 2013. 25. P. 112–121. Karger Publishers. doi: 10.1159/000346059.
43. Ge X., Yang H., Bednarek M.A. et al. LEAP2 is an endogenous antagonist of the ghrelin receptor. *Cell metabolism*. 2018. 27(2). P. 461–9. doi: 10.1016/j.cmet.2017.10.016.
44. Mani B.K., Puzižferri N., He Z., Rodriguez J.A. et al. LEAP2 changes with body mass and food intake in humans and mice. *The Journal of Clinical Investigation*. 2019. 129(9). doi: 10.1172/JCI125332.
45. Fittipaldi A.S., Hernández J., Castrogiovanni D. et al. Plasma levels of ghrelin, des-acyl ghrelin and LEAP2 in children with obesity: correlation with age and insulin resistance. *European Journal of Endocrinology*. 2020. 182(2). P. 165–75. doi: 10.1530/EJE-19-0684.
46. Pöykkö S.M., Kellokoski E., Hörkö S., Kauma H., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Low plasma ghrelin is associated with insulin resistance, hypertension, and the prevalence of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003. 52(10). P. 2546–53. doi: 10.2337/diabetes.52.10.2546.
47. Barazzoni R., Zanetti M., Ferreira C. et al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. 92(10). P. 3935–40. doi: 10.1210/jc.2006-2527.
48. Shiya T., Nakazato M., Mizuta M. et al. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. 87(1). P. 240–4. doi: 10.1210/jcem.87.1.8129.
49. Soriano-Guillén L., Barrios V., Campos-Barros Á., Argentine J. Ghrelin levels in obesity and anorexia nervosa: effect of weight

- reduction or recuperation. *The Journal of Pediatrics*. 2004. 144(1). P. 36-42. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.036.
50. Tschöp M., Weyer C., Tataranni P.A., Devanarayan V., Ravussin E., Heiman M.L. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*. 2001. 50(4). P. 707-9. doi: 10.2337/diabetes.50.4.707.
51. Santosa S., Demonty I., Lichtenstein A.H., Cianflone K., Jones P.J. An investigation of hormone and lipid associations after weight loss in women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2007. 26(3). P. 250-8. doi: 10.1080/07315724.2007.10719608.
52. Weigle D.S., Cummings D.E., Newby P.D. et. al. Roles of leptin and ghrelin in the loss of body weight caused by a low fat, high carbohydrate diet. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003. 88(4). P. 1577-86. doi: 10.1210/jc.2002-021262.
53. Garcia J.M., Iyer D., Poston W.S., Marcelli M., Reeves R., Foreyt J., Balasubramanyam A. Rise of plasma ghrelin with weight loss is not sustained during weight maintenance. *Obesity*. 2006. 14(10). P. 1716-23.
54. Saad M.F., Bernaba B., Hwu C.M., Jinagouda S., Fahmi S., Kogosov E., Boyadjian R. Insulin regulates plasma ghrelin concentration. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002. 87(8). P. 3997-4000. doi: 10.1210/jcem.87.8.8879.
55. Weickert M.O., Loeffelholz C.V., Arafat A.M. et. al. Euglycemic hyperinsulinemia differentially modulates circulating total and acylated-ghrelin in humans. *Journal of endocrinological investigation*. 2008. 31(2). P. 119-24. doi: 10.1007/BF03345577.
56. Barazzoni R., Zanetti M., Ferreira C. et. al. Relationships between desacylated and acylated ghrelin and insulin sensitivity in the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007. 92(10). P. 3935-40. doi: 10.1210/jc.2006-2527.
57. Geliebter A., Hashim S.A., Gluck M.E. Appetite-related gut peptides, ghrelin, PYY, and GLP-1 in obese women with and without binge eating disorder (BED). *Physiology & behavior*. 2008. 94(5). P. 696-9. doi: 10.1016/j.physbeh.2008.04.013.
58. Monteleone P., Fabrazzo M., Tortorella A., Martiadis V., Seritella C., Maj M. Circulating ghrelin is decreased in non-obese and obese women with binge eating disorder as well as in obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology*. 2005. 30(3). P. 243-50. doi: 10.1016/j.psyneuen.2004.07.004.
59. Birketvedt G.S., Geliebter A., Kristiansen I., Firsengschau Y., Goll R., Florholmen J.R. Diurnal secretion of ghrelin, growth hormone, insulin binding proteins, and prolactin in normal weight and overweight subjects with and without the night eating syndrome. *Appetite*. 2012. 59(3). P. 688-92. doi: 10.1016/j.appet.2012.07.015.
60. Wade P.R., Chen J., Jaffe B., Kassem I.S., Blakely R.D., Gershon M.D. Localization and function of a 5-HT transporter in crypt epithelia of the gastrointestinal tract. *Journal of Neuroscience*. 1996. 16(7). P. 2352-64. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-07-02352.1996.
61. Walther D.J., Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochemical pharmacology*. 2003. 66(9). P. 1673-80. doi: 10.1016/S0006-2952(03)00556-2.
62. Zhang X., Beaulieu J.M., Sotnikova T.D., Gainetdinov R.R., Caron M.G. Tryptophan hydroxylase-2 controls brain serotonin synthesis. *Science*. 2004. 305(5681). P. 217. doi: 10.1126/science.1097540.
63. Merens W., Van der Does A.W., Spinhoven P. The effects of serotonin manipulations on emotional information processing and mood. *Journal of affective disorders*. 2007. 103(1-3). P. 43-62. doi: 10.1016/j.jad.2007.01.032.
64. Monti J.M. Serotonin control of sleep-wake behavior. *Sleep medicine reviews*. 2011. 15(4). P. 269-81. doi: 10.1016/j.smrv.2010.11.003.
65. Keszthelyi D., Troost F.J., Masclee A.A. Understanding the role of tryptophan and serotonin metabolism in gastrointestinal function. *Neurogastroenterology & Motility*. 2009. 21(12). P. 1239-49.
66. Airan R.D., Meltzer L.A., Roy M., Gong Y., Chen H., Deisseroth K. High-speed imaging reveals neurophysiological links to behavior in an animal model of depression. *Science*. 2007. 317(5839). P. 819-23. doi: 10.1126/science.1144400.
67. Canli T., Lesch K.P. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. *Nature Neuroscience*. 2007. 10(9). P. 1103-9. doi: 10.1038/nn1964.
68. Roth B.L., Hanizavareh S.M., Blum A.E. Serotonin receptors represent highly favorable molecular targets for cognitive enhancement in schizophrenia and other disorders. *Psychopharmacology*. 2004. 174(1). P. 17-24. doi: 10.1007/s00213-003-1683-8.
69. Messa C., Colombo C., Moresco R.M. et. al. 5-HT 2A receptor binding is reduced in drug-naïve and unchanged in SSRI-responder depressed patients compared to healthy controls: a PET study. *Psychopharmacology*. 2003. 167(1). P. 72-8. doi: 10.1007/s00213-002-1379-5.
70. Lam D.D., Garfield A.S., Marston O.J., Shaw J., Heisler L.K. Brain serotonin system in the coordination of food intake and body weight. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2010. 97(1). P. 84-91. doi: 10.1016/j.pbb.2010.09.003.
71. Xu Y., Jones J.E., Kohno D. et. al. 5-HT₂CRs expressed by pro-opiomelanocortin neurons regulate energy homeostasis. *Neuron*. 2008. 60(4). P. 582-9. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.033.
72. Gershon M.D., Ross L.L. Location of sites of 5-hydroxytryptamine storage and metabolism by radioautography. *The Journal of Physiology*. 1966. 186(2). P. 477-92.
73. Ekholm R., Ericson L.E., Lundquist I. Monoamines in the pancreatic islets of the mouse. *Diabetologia*. 1971. 7(5). P. 339-48. doi: 10.1007/BF01219468.
74. Kim K., Oh C.M., Ohara-Imaizumi M. et. al. Functional role of serotonin in insulin secretion in a diet-induced insulin-resistant state. *Endocrinology*. 2015. 156(2). P. 444-52. doi: 10.1210/en.2014-1687.
75. Ohara-Imaizumi M., Kim H., Yoshida M. et. al. Serotonin regulates glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic β cells during pregnancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2013. 110(48). P. 19420-5. doi: 10.1073/pnas.1310953110.

Отримано/Received 09.01.2020

Рецензовано/Revised 21.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.02.2020 ■

Information about authors

Alina Urbanovych, MD, PhD, professor, head of the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Fedir Laniush, PhD Student at the department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: laniushfedir@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0003-0891-2082>

Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина

Роль грелина и серотонина в контроле пищевого поведения у больных ожирением и сахарным диабетом 2-го типа

Резюме. В последние годы заболеваемость ожирением и сахарным диабетом (СД) 2-го типа продолжает увеличиваться, соответственно, необходим поиск гормонально-метаболических веществ, которые влияют на пищевое поведение у людей. Главная система контроля чувства голода и аппетита — меланокортиновый путь — находится в гипоталамусе. Активация данной сигнальной системы меланокортинами приводит к снижению аппетита и вызывает чувство сытости. Антагонистически действуют нейропептид Y/агути-связанный пептид, которые усиливают чувство голода. Существуют различные гормонально-метаболические вещества, которые способны как подавлять, так и стимулировать вышеупомянутый центр. Существуют различные виды нарушения пищевого поведения, в частности, компульсивное переедание и синдром ночного переедания, которые чаще всего встречаются среди пациентов с ожирением и СД 2-го типа. Они характеризуются чрезмерным приемом пищи и, соответственно, осложнением течения основного заболевания вследствие своего негативного влияния на показатели углеводного и липидного обмена. Выявлены различные гормонально-метаболические вещества, которые способны как подавлять, так и стимулировать центр голода в гипоталамусе. В статье рассмотрено

влияние грелина и серотонина на механизм формирования пищевых привычек и контроль пищевого поведения у пациентов с ожирением и СД 2-го типа. Грелин относится к орексигенным гормонам и способен активировать центр голода. Концентрация данного гормона у лиц с ожирением и/или СД 2-го типа снижена по сравнению со здоровыми лицами, что указывает на адаптацию организма к условиям положительного энергетического баланса и избытка калорий, которые потребляет человек. В свою очередь, серотонин, рецепторы которого также присутствуют в гипоталамусе, связываясь с 5HT_{2C}R, вызывает угнетение выделения нейропептида Y, что приводит к возникновению чувства насыщения и нормализации аппетита и массы тела, то есть проявляет анорексигенные свойства. Лорказерин — пока единственный препарат с агонистическим действием на серотониновые рецепторы, который одобрен FDA для лечения ожирения. Именно поэтому исследования гормонально-метаболических веществ, которые участвуют в сигнальных путях центра питания в гипоталамусе, позволяют найти эффективные пути для борьбы с эпидемией ожирения и СД 2-го типа.

Ключевые слова: грелин; серотонин; пищевое поведение; ожирение; сахарный диабет 2-го типа

A.M. Urbanovych, F.V. Laniush

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The role of ghrelin and serotonin in the control of eating behavior in patients with obesity and diabetes mellitus type 2

Abstract. In recent years, the incidence of obesity and type 2 diabetes mellitus (DM) has been increasing steadily; therefore, the search for hormonal and metabolic substances the correction of which can normalize human eating behavior is required. The main system for controlling hunger and appetite — the melanocortin pathway — is located in the hypothalamus. Activation of this signaling system by melanocortins leads to appetite decrease and causes a feeling of satiety. Neuropeptide Y and agouti-related protein act antagonistically and enhance hunger. There are different types of eating disorders, such as binge eating and night eating syndrome, which are most common among obese patients and those with type 2 DM. They are characterized by excessive intake of food and, consequently, complication of the course of underlying disease due to its negative impact on carbohydrate and lipid metabolism. There are various hormonal and metabolic substances that are responsible for suppressing and stimulating the center of hunger in the hypothalamus. This article examines the effect of ghrelin and serotonin on the mechanism of eating habits formation and the control of

eating behavior in patients with obesity and type 2 DM. This article highlights the role of ghrelin and serotonin in eating behavior. Ghrelin is an orexigenic hormone and is capable of activating the center of hunger. The concentration of this hormone in patients with obesity and/or type 2 DM is reduced compared to healthy individuals that indicates the adaptation of the body to positive energy balance and excess calorie intake by humans. In turn, serotonin, whose receptors are also present in the hypothalamus, upon binding to 5-HT_{2C} receptor causes inhibition of neuropeptide Y secretion that leads to feeling of satiety and normalization of appetite and weight, thus exhibiting anorexigenic properties. Lorcaserin is currently the only serotonin receptor agonist approved by the Food and Drug Administration for the treatment of obesity. That is why studies of hormonal and metabolic substances that are involved in the signaling pathways of the hypothalamus hunger center will help find effective ways to treat obesity and type 2 DM.

Keywords: ghrelin; serotonin; eating behavior; obesity; type 2 diabetes mellitus

НОВИНКА 2020



Перстач
білий



Родіола
рожева



Шоломниця
байкальська

ЕНДОМАР

ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ЗАГАЛЬНОГО СТАНУ ПРИ ГІПОТИРЕОЗІ

- ❑ Сприяння нормалізації рівнів тиреоїдних гормонів¹
- ❑ Сприяння відновленню структури щитоподібної залози¹
- ❑ Компоненти складових засобу ЕНДОМАР формують нейропротективну, антиоксидантну, адаптогенну дію¹⁻³



Склад: 1 капсула містить: основні речовини: екстракт кореню перстачу білого – 200 мг, екстракт кореню родіоли рожевої – 100 мг, екстракт кореню шоломниці байкальської – 100 мг.

Спосіб застосування та рекомендована добова доза: вживати дорослим по 1 капсулі 1-2 рази на добу через 15 хв після прийому їжі, запиваючи питною водою. **Мінімальна тривалість курсу споживання – 3 місяці.** За призначенням лікаря курс споживання може складати 6 і більше місяців.

1. <https://compendium.com.ua/akt/83/110/scutellaria-baicalensis/>

2. Sana Ishaque, Larissa Shamseer, Cecilia Bukutu and Sunita Vohra. Rhodiola rosea for physical and mental fatigue: a systematic review. Ishaque et al. BMC Complementary and Alternative Medicine 2012, 12:70.

3. А.В. Гарабджіу. Нейропротекторные функции низкомолекулярных активаторов АМФК.

Додаток дієтичний. Виробник: ТОВ «ОМНІФАРМА КИЇВ» (Україна).
Інформація для фахівців у галузі охорони здоров'я.

OMNIFARMA

www.omnifarma.com.ua

УДК 615.322:582.711.712

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201301

Паньків В.І.

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

Нові можливості фітотерапії гіпотиреозу

Резюме. Огляд літератури містить нові відомості про спектр терапевтичних властивостей перстачу білого, сухого екстракту шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis* Georgi), а також сухого екстракту родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.) і їх можливості в комплексному лікуванні гіпотиреозу. Обґрунтовується необхідність поглибленого вивчення механізму фармакологічної дії засобів із цієї групи рослин відповідно до сучасного стану здоров'я населення України й ширшого застосування в клінічній практиці.

Ключові слова: гіпотиреоз; фітотерапія; перстач білий; сухий екстракт шоломниці байкальської; сухий екстракт родіоли рожевої

У даний час фармакотерапія захворювань щитоподібної залози (ЩЗ) залишається актуальною проблемою медичної науки й практичної охорони здоров'я. Відзначається неухильне зростання частоти тиреоїдної патології, що здебільшого зумовлено несприятливою екологічною обстановкою і дефіцитом йоду в довкіллі. Висока поширеність, залучення в патологічний процес практично всіх органів і систем обумовлюють велике медичне й соціальне значення своєчасної діагностики, лікування й профілактики гіпотиреозу.

Особливістю існування людської популяції в сучасних умовах є зростаючі темпи ритму життя, екологічне неблагополуччя, що в сукупності призводить до поліморбідності, системності уражень, імунної дисфункції, дисбактеріозу, які, у свою чергу, значно ускладнюють клініку, тактику лікування, призводять до вимушеної поліпрагмації і розвитку ускладнень від медикаментозної терапії, особливо в пацієнтів старших вікових груп [1, 2].

За таких умов зростає роль лікарських рослин, що мають багатогранний спектр коригуючих властивостей щодо організму. У цьому аспекті інтерес становить розробка фармакологічних препаратів на основі рослинної сировини, які б використовувалися для лікування й профілактики зниженої функції ЩЗ.

Нижче подаються основні відомості про перстач білий, сухий екстракт шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis* Georgi), а також сухий екстракт родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.) і їх можливості в комплексному лікуванні гіпотиреозу.

Однією з лікарських рослин, які застосовуються в традиційній і народній медицині для лікування й профілактики захворювань ЩЗ, є перстач білий (*Potentilla alba* L.). До роду перстачів належить велика кількість рослин, серед яких у медицині широко застосовують перстач білий. Різноманітні хімічні речовини, що містяться в рослинах роду перстачів, зумовлюють широкий діапазон фармакологічних ефектів.

Перстач білий (п'ятипал, лапчатка біла) поширений у Європі. В Україні трапляється зазвичай у поліських і лісостепових районах, а також у передгір'ях Карпат. Він використовується як лікувальна рослина ще з давніх часів [4]. Перстач як лікарська рослина згадується в манускриптах, написаних арабською і перською мовами [5].

У результаті проведених клінічних досліджень встановлено, що флавоноїдні компоненти, отримані з *Potentilla alba* L., ефективні при корекції як гіперфункції, так і гіпофункції ЩЗ [6, 7]. Як лікарську сировину використовують надземну й підземну частини [8].

© «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: Паньків Володимир Іванович, доктор медичних наук, професор, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: endocr@i.ua

For correspondence: 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, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

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

Підземна частина *Potentilla alba* L. (кореневища з корінням) містить вуглеводи (крохмаль), іридоїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди (кверцетин), дубильні речовини (галотанін) — до 17 % у фазу цвітіння. Надземна частина містить іридоїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди (рутин), дубильні речовини — до 6 %. У листі виявлені фенолкарбонові кислоти (п-кумарова, елагова), флавоноїди (кверцетин, кемпферол, ціанідин) [8].

У підземній частині виявлені кобальт, нікель, літій, калій і фосфор, а вміст кремнію, алюмінію, цинку і магнію перевищує вміст цих елементів для рослин в 1,7; 2,5; 3,0 і 4,0 раза відповідно [9].

Тиреотропна активність перстачу білого зумовлена наявністю в ньому елементарного йоду й аніону йодистої кислоти [8]. Саме тиреотропною активністю коренів перстачу дослідники пояснюють той факт, що в Білоруському Поліссі, де поширена практика вживання перстачу у вигляді відвару замість чаю, після аварії на Чорнобильській АЕС було зафіксовано значно менше випадків захворюваності на ендемічний зоб порівняно з іншими районами, прилеглими до місця трагедії [10].

У клінічних дослідженнях встановлено, що перстач білий є ефективним засобом лікування хворих на дифузний токсичний зоб (хворобу Грейвса) [8]. Він добре переноситься при тривалому застосуванні, не викликає побічних явищ. Тому особливого значення набуває використання його в зонах з особливим соціально-економічним статусом з метою виведення з людського організму радіонуклідів і в регіонах із природним дефіцитом йоду для нормалізації обміну речовин [7, 8].

При гіпотиреозі також застосовується шоломниця байкальська — *Scutellaria baicalensis* Georgi (лат. *scutulum* — малий щит або *scutra* — чаша, *baicalensis* — від географічної назви озера Байкал) з родини ясноткових (*Lamiaceae*).

На відміну від трав'янистих родичів її різновид, що одержав визначення «байкальська», є напівчагарником. Свою назву шоломниця отримала через шоломоподібну форму великого (до 2,5 см) віночка, а в народі рослина відома як щитівка, маточник, акулька, синій звіробій і серцева трава. З нею пов'язано безліч старовинних рецептів різноманітних лікарських форм, які й сьогодні користуються популярністю в Китаї. Не заперечує її унікальних можливостей і сучасна європейська медицина.

До хімічного складу шоломниці входять різноманітні органічні сполуки, здатні навіть у невеликій кількості впливати на ті чи інші органи людини. Так, у корені шоломниці виявлені: унікальні флавоноїди байкалін і байкалейн, а також вогонін і скутелареїн, які, виявляючи синергізм один до одного, забезпечують антиоксидантні, протитоксичні, спазмолітичні властивості; кумарини — природні сполуки з протигрибковими й антипаразитарними властивостями, також вони знімають спазми гладкої мускулатури і чинять сечогінну, жовчогінну дію і дають гіпотензивний ефект; сапоніни мають цінну здатність регулювати водно-сольовий баланс і чинити протизапальну дію, вони ж є активними адаптогенами, що стимулюють опірність організму;

крохмаль — рослинний вуглевод, що знижує рівень холестерину в крові, сприяє виробленню рибофлавіну, захищає слизову кишечника за рахунок її обволікування і є природним джерелом енергії; макро- і мікроелементи (калій, кальцій, магній, цинк, магній, йод, селен тощо) є основою стабільного функціонування організму [13, 14].

Завдяки такому асортименту біоактивних речовин застосування коріння шоломниці рекомендується й при зниженій функції ЩЗ.

Препарати із сировини шоломниці у вигляді настійки й спиртового екстракту мають седативні, ноотропні, гіпотензивні й протисудомні властивості й не виявляють вираженої токсичності. Їх також призначають при гіпертонічній хворобі I і II ступеня, функціональних розладах нервової системи з підвищеною збудливістю, у тому числі при серцево-судинних неврозах.

Родіола рожева (*Rhodiola rosea* L.) використовується в традиційній медицині з метою стимулювання нервової системи, захисту організму від оксидативного стресу, ураження вільними радикалами. Родіола рожева допомагає організму адаптуватися до впливу різних стресових факторів, тому доцільно розглядати її застосування і при зниженій функції ЩЗ. Рослина має антистресові, антитривожні й антидепресантні властивості без суттєвих побічних ефектів [15, 16]. Відомо, що оксидативний стрес посилюється при декомпенсації гіпотиреозу [17].

У нещодавньому дослідженні [11] встановлено ефективність багатокомпонентного засобу, до складу якого входить сухий екстракт із кореневищ перстачу білого, сухий екстракт шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis* Georgi), сухий екстракт родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.) у співвідношенні 50, 25, 25 % відповідно, щодо дії на морфологічний стан ЩЗ при експериментальному гіпотиреозі.

Відомо, що експериментальний гіпотиреоз характеризується адаптаційно-компенсаторною перебудовою функції і структури ЩЗ. У результаті проведених експериментів авторами встановлена виражена фармакотерапевтична ефективність зазначеного комплексу при експериментальному гіпотиреозі. Курсове введення комплексного рослинного засобу сприяє нормалізації рівнів тиреоїдних гормонів і морфометричних показників, що свідчить про відновлення функції і структури залози до рівня показників інтактної групи. Даний ефект проявляється завдяки наявності в складі комплексного засобу похідних кавової кислоти, зокрема елагової, здатних зв'язуватися з тиреотропним гормоном (ТТГ) [1]. Крім того, на думку авторів, ефективність також обумовлена вмістом фенольних сполук, йоду і аніона йодистої кислоти, мікроелементів (цинк і селен), присутність яких необхідна для фізіологічного функціонування тиреоїдних гормонів в організмі, а також наявністю флавоноїдів (байкалін, скутелярин), глікозидів (салідрозид, родіолозид), що містяться в екстрактах шоломниці байкальської і родіоли рожевої, які доповнюють і підсилюють дію екстракту перстачу білого.

Після 28 днів терапії в контрольній і дослідній групах визначали рівень ТТГ, тироксину (T_4), трийодтироніну (T_3) у крові. Для патоморфологічного дослідження ЩЗ автори використовували алгоритми гістологічного опису за О.К. Хмельницьким і оцінювали середню висоту фолікулярного епітелію (мкм), середній діаметр фолікула (мкм), фолікулярно-колоїдний індекс, мітотичний індекс, судинне русло.

За результатами імуноферментного аналізу сироватки крові контрольної групи виявлено зниження рівня тиреоїдних гормонів порівняно з даними інтактної групи. T_4 знизився на 43 %, T_3 знизився на 15 %, рівень ТТГ збільшився в 6 разів. За фізіологічний рівень тиреоїдних гормонів автори приймали показник інтактної групи. Зниження індексу дейодування й збільшення рівня ТТГ одночасно свідчить про посилення периферичного дейодування в контрольній групі як про пристосувально-компенсаторну реакцію організму в умовах йодного дефіциту, спрямовану на утворення більш активного гормону ЩЗ [11].

Курсове введення дослідній групі комплексного фітопрепарату перорально в дозі 50 мг/кг протягом 21 дня супроводжувалося підвищенням рівня T_4 у крові у 2,2 раза, T_3 — на 47 %, рівень ТТГ зменшився на 50 % порівняно з даними контрольної групи. Індекс дейодування становив 7,02, що практично відповідало індексу дейодування інтактної групи [7, 12]. Отже, дослідниками встановлено підвищення функціональної активності ЩЗ в експерименті під дією препарату.

При мікроскопічному дослідженні ЩЗ в інтактній групі відзначалася типова фолікулярна будова зі сполучнотканинними перетинками, які відокремлюють часточки одну від одної. Фолікули мали округлу або дещо овальну форму з чіткими контурами. Колоїд забарвлений у блідо-рожевий колір. Клітини фолікулярного епітелію в основному кубічної форми, ядра переважно розташовані біля базальної мембрани тиреоцитів.

На гістологічних зрізах ЩЗ у контрольній групі, яка отримувала мерказоліл протягом 28 днів, спостерігалася картина, притаманна йодній недостатності. Унаслідок розвитку гіпофункції ЩЗ посилюється тиреотропна функція гіпофіза, під впливом надлишку ТТГ тиреоцити набувають функціональної активності. Також відзначалася наявність фолікулів із фестончастими краями з високим фолікулярним епітелієм і незначною кількістю колоїду. За даними авторів, середня висота тиреоцита збільшилася на 48 %, площа тиреоцита збільшилася в 4,6 раза, при цьому середній діаметр фолікула зменшився на 26 %, площа колоїду — на 24 % порівняно з показниками інтактної групи. Встановлено збільшення числа мітозів у ядрах тиреоцитів. Мітози в основному відбувалися в клітинах екстрафолікулярних острівців, які, як відомо, становлять резерв для росту тиреоїдної тканини. Мітотичний індекс збільшився в 4,8 раза порівняно з інтактною групою, що свідчить про посилену проліферацію тиреоцитів. Так, сумарний обсяг фолікулярного епітелію збільшився за рахунок екстрафолікулярних тиреоїдних клітин. Також слід зазначити, що актива-

ція функції залози супроводжувалася інтенсивністю кровопостачання. Розширені капіляри щільно оточували фолікули, при цьому перифолікулярна гіперемія виражена настільки, що в базальній мембрані відзначалася картина безперервної судинної кровоносної мережі. Новоутворені судини зазнавали перебудови, збільшуючи площу контакту в системі «тиреоцит — капіляр». Така картина на тлі йодного дефіциту може бути передумовою вузлоутворення, що спостерігається при ендемічному зобі.

У ЩЗ дослідної групи на тлі прийому фітопрепарату відзначалося зменшення розростання стромы, збільшення діаметра фолікулів на 46 % за рахунок розширення внутрішньофолікулярних порожнин, зменшення середньої висоти тиреоцита на 43 % порівняно з показниками контрольної групи. При цьому встановлено зменшення середньої площі тиреоцита на 60 % порівняно з контрольною групою. Мітотичний індекс зменшився в 1,7 раза порівняно з контролем, що свідчить про зменшення проліферації тиреоцитів у тканини залози. Ці показники максимально наближаються до показників ЩЗ в інтактній групі. Відбувалося зменшення індексу активності ЩЗ і збільшення індексу накопичення колоїду, що свідчить про зменшення активності фолікулярного епітелію. При введенні фітопрепарату відбувалося зменшення рівня ТТГ удвічі порівняно з контролем. За умов зниженої тиреотропної стимуляції відбувається зменшення стромы, фолікули набувають правильної округлої форми.

Отже, була переконливо доведена ефективність комбінованого фітопрепарату, який містив 50 % перстачу білого, 25 % шоломниці байкальської і 25 % родіоли рожевої, при експериментальному гіпотиреозі [11].

Список літератури

1. Волошин О.І., Васюк В.Л., Малкович Н.М., Сенюк Б.П. *Основи фітотерапії і гомеопатії*. Вишніця: Черемош, 2011. 628 с.
2. Бачук-Понич Н.В. *Препарати перстачу в клінічній практиці: народні і сучасні фармацевтичні форми (літературний огляд)*. *Фітотерапія*. 2013. 4. 29-33.
3. Башилов А.В. *Potentilla alba L. — эффективное средство при тиреотоксикозе*. *Вестник ВГМУ*. 2009. 8(3). 1-9.
4. Лікарські рослини. *Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського*. К.: УРЕ, 1990. 543 с.
5. Alakbarov F.U. *Medicinal plants used in medieval Azerbaijan phytotherapy*. *J. Herb. Pharmacotherapy*. 2001. 1(3). 35-49.
6. Паньків В.І. *Використання фітотерапії у комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб*. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2012. 42(2). 22-26.
7. Кравчун Н.А., Козаков А.В., Чернявская И.В. *Терапевтическая коррекция аутоиммунного тиреодита с гипо- и гиперфункцией щитовидной железы*. *Проблемы эндокринной патологии*. 2010. 3. 36-40.
8. Семенова Е.Ф., Преснякова Е.В. *Химический состав лопуха белой и применение ее с лечебной целью*. *Химия и компьютерное моделирование*. 2001. 5. 32-34.

9. Рупасова Ж.А. Сравнительная оценка видов рода *Potentilla alba* L. по углеводному составу наземных органов в условиях Беларуси. Медицинская консультация. 2003. 2. 24-26.

10. Мохорт Т.В., Коломиец Н.Д., Петренко С.В. и др. Проблема йодной обеспеченности в Республике Беларусь: результаты внедрения стратегии ликвидации йодного дефицита. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2016. 1. 11-18.

11. Архипова Е.В., Дамдинова Г.Н. Влияние «Тиреотона» на морфофункциональное состояние щитовидной железы при экспериментальном гипотиреозе. Acta Biomedica Scientifica. 2012. 6(88). 55-58.

12. Алефиров А.Н. Фитотерапия заболеваний щитовидной железы. СПб., 2008. 152 с.

13. Liu G., Rajesh N., Wang X., Zhang M., Wu Q., Li S., Chen B., Yao S.J. Identification of flavonoids in the stems and leaves of *Scutellaria baicalensis* Georgi. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 2011. 879 (13–14). 1023-8. doi: 10.1016/j.jchromb.2011.02.050.

14. Gasiorowski K., Lamer-Zarawska E., Leszek J., Parvathaneeni K., Yendluri B.B., Blach-Olszewska Z., Aliev G. Flavones from root

of *Scutellaria baicalensis* Georgi: drugs of the future in neurodegeneration? CNS Neurol. Disord. Drug Targets. 2011. 10(2). 184-91.

15. Hamidpour R., Hamidpour S., Hamidpour M., Shahleri M., Sohraby M., Shahleri N., Hamidpour R. Chemistry, pharmacology and medicinal property of *Rhodiola rosea* from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. Int. J. Case Rep. Images. 2015. 6(11). 661-671. doi:10.5348/ijcri-201458-RA-10013.

16. Panossian A., Wikman G., Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine. 2010 Jun. 17(7). 481-93.

17. Zubeldia J.M., Nabi H.A., Jiménez del Río M., Genovese J. Exploring new applications for *Rhodiola rosea*: can we improve the quality of life of patients with short-term hypothyroidism induced by hormone withdrawal? J. Med. Food. 2010. 13(6). 1287-92.

Отримано/Received 10.01.2020

Рецензовано/Revised 20.01.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.02.2020 ■

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 научно-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Новые возможности фитотерапии гипотиреоза

Резюме. Обзор литературы содержит новые сведения о спектре терапевтических свойств лапчатки белой, сухого экстракта шлемника байкальского (*Scutellaria baicalensis* Georgi), а также сухого экстракта родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.) и их возможностях в комплексном лечении гипотиреоза. Обосновывается необходимость углубленного изучения механизма фарма-

кологического действия средств из этой группы растений в соответствии с современным состоянием здоровья населения Украины и более широкого применения в клинической практике. **Ключевые слова:** гипотиреоз; фитотерапия; лапчатка белая; сухой экстракт шлемника байкальского; сухой экстракт родиолы розовой

V.I. Pankiv

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

New possibilities of phytotherapy for hypothyroidism

Abstract. The literature review contains new information about the spectrum of therapeutic properties of *Potentilla alba*, dry extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi, and dry extract of *Rhodiola rosea* L., and their possibilities in the comprehensive treatment of hypothyroidism. The necessity of in-depth study of the mechanism of pharmacological action of agents from this group

of plants in accordance with the current state of health of the population of Ukraine and wider application in clinical practice is substantiated.

Keywords: hypothyroidism; phytotherapy; *Potentilla alba* L.; dry extract of *Scutellaria baicalensis* Georgi; dry extract of *Rhodiola rosea* L.

UDC 615.065

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201302

S.V. Jargin

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Soy phytoestrogens: hormonal activity and impact on the reproductive system

Abstract. *Phytoestrogens (PhE) are contained in soy and some other plants; they are structurally similar to estrogens. PhE are used for substitution therapy in the menopause. However, some recent reviews concluded that no satisfactory evidence has been provided in favor of PhE efficiency against menopausal symptoms compared to placebo. Soy is used as an ingredient of infant food and other foodstuff as well as cattle fodder, so that residual PhE and their degradation products, e.g. equol, having estrogenic activity, can remain in meats. Soy protein is used in the food industry. Disorders of the reproductive system in humans under the influence of PhE are regarded to be rare and mild. There were single reports on altered gender-related behavior in children and feminization associated with soy consumption. In animals, the excessive PhE intake leads to derangements of fertility, sexual development and behavior. PhE are called modulators or disruptors of the endocrine system. There are no reasons to assume that benefits from such modulation would prevail in all soy consumers. Feminizing effects may be inconspicuous but statistically detectable in large populations.*

Keywords: *phytoestrogens; soy; menopause; reproductive system*

Phytoestrogens (PhE) are plant-derived substances with structural similarity to estradiol, although their hormonal activity is much weaker than that of natural and synthetic estrogens. The most extensively studied PhE are isoflavones that are abundant in soybeans [1–3]. Soy protein is used in the food industry; it is added to meat and other products, sometimes without corresponding information on labels [4]. The consumption of PhE and soy foods is associated with health benefits; however, their impact on the reproductive and endocrine system may be underestimated.

Many studies reporting benefits from the intake of soy originate from Eastern Asia [3, 5–7]. The quality of studies is uneven; the evidence is regarded to be weak [2, 8–11]. It can be reasonably assumed that some Asian populations are genetically adapted to soy. On the contrary to East Asian studies, epidemiological research from the West does not generally report a decrease in cardiovascular risks after PhE treatment [2].

One epidemiological study suggested that the dietary intake of PhE contributes to a decreased frequency of postmenopausal cardiovascular and thromboembolic events [12]. In the same review, it was acknowledged that trials on PhE had been limited in many respects including the number of participants,

clinical endpoints studied, and lack of long-term follow-up [12]. PhE were reported to be significantly more effective than placebo in reducing the frequency and severity of hot flashes [7]. However, several reviews concluded that the efficiency of PhE compared to placebo remains unproven [13–17].

Improvements of subjective symptoms must be caused by the placebo effect, at least in part. The evidence from observational studies and randomized trials generally lacked [8, 9]. According to several reviews, there are no reliable arguments in favor of PhE efficiency against menopausal symptoms, and current evidence does not support their use [13–15, 18]. The effectiveness of PhE against vasomotor symptoms failed the test of randomized clinical trials being similar to that of placebo [15, 19].

According to the Cochrane review, there is no conclusive evidence that PhE can reduce the frequency or severity of hot flushes and night sweats in peri- and postmenopausal women, while many of the trials were small, of short duration and questionable quality. Moreover, the publication bias with a preference of papers reporting positive results is a well-known phenomenon [20]. In sum, a definite conclusion on possible health effects of PhE could not be made so far [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: Яргін Сергій Вадимович, кандидат медичинських наук, доцент, Російський університет дружби народів, ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Росія; e-mail: sjargin@mail.ru; контактний телефон: +7 495 9516788.

For correspondence: S.V. Jargin, PhD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 495 9516788.

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

The analysis of earlier findings from enrichment of the diet with soy protein has failed to confirm beneficial cardiovascular effects by way of lipid reduction, vasodilatation or lipoprotein oxidation [21]. In particular, there is little evidence in favor of the prevention of menopausal osteoporosis [2, 22–25]. Admittedly, the matter is controversial while positive effects of PhE have been reported [26, 27]. For example, the following statement appears questionable: “Comparative assessment showed no significant differences between the effectiveness of hormone therapy and the PhE used in the study, in terms of effects on bone mineral density and bone resorption” [27] because the hormonal activity of PhE must be much lower than that of estradiol and norethisterone acetate used in this study [27].

According to the European Food Safety Authority, existing evidence does not suffice to establish a relationship between the maintenance of bone mineral density and consumption of soy isoflavones [2]. The use of PhE is not advocated also because of conflicting data about safety [28]. There have been reports on adverse effects and interactions with other medications [29]. Moreover, soy is one of the most allergenic foods, so that some people must avoid it [2, 30]. The majority of high-quality studies demonstrated no clear benefit and some potential for harm; therefore, further research is deemed necessary to formulate recommendations. The conventional menopausal hormone therapy remains the only treatment that is consistently more effective than placebo in controlled trials [31].

The rationale for the use of PhE in the menopause is hardly comprehensible. Biological effects of estrogens are mediated by receptors. It remains unclear, why accidental plant-derived analogs should be used instead of natural or synthetic hormones. Some PhE preparations contain a mixture of ingredients of unknown origin that may have unpredictable effects depending on their composition and a patient's condition; such drugs are difficult to dose [32]. The notion that PhE are a natural and safe alternative to estrogens [15] is unfounded: these substances are in fact less natural for humans than endogenous hormones. Moreover, the use of soy as animal fodder can result in the accumulation of PhE and their active metabolites such as equol in meats and other animal products. Equol has a relatively high estrogenic potential, it is produced by intestinal bacteria in farm animals and fowl [33, 34].

Adverse effects associated with the intake of soy have been reviewed [1, 35–37]. Derangements of the reproductive health and feminizing effects in men are regarded to be rare and mild [35] but may be statistically detectable in large populations. It was reported on dysmenorrhea, slight changes in gender roles in girls and gynecomastia in a man consuming soy product [1, 38, 39].

A cross-sectional study of 11,688 women showed that abundant intake of soy was associated with an increased risk of lifetime nulliparity and nulligravidity [40]. Hormonal effects of PhE may lead to fertility derangements possibly due to an impact on the menstrual cycle, ovum quality and endometrial receptivity [36]. An association between soy intake and early menarche was reported [41].

Experimental data demonstrate that soy isoflavones, also at doses and concentrations observable in humans including infants, can influence neuroendocrine pathways in animals

of both sexes. Relevant PhE doses have an impact on the differentiation of ovaries and fertility in domestic and other animals [1, 42–46]. Alterations of male sexual development and gender-related behavior were noticed in rats and rabbits, while derangements of the reproductive system were found not only in female but also in male animals [47, 48]. Moreover, some PhE, e.g. genistein, exerted androgenic effects [49], which is not surprising because PhE are botanicals with accidental similarity to human hormones, so that their effects are *a priori* unpredictable.

It was suggested that PhE are hormone receptor modulators thus being different from estrogens [50]. It is questionable, however, whether such modulation, also called endocrine disruption [1, 51], is favorable for all soy consumers, especially at a young age. The perinatal period, infancy, childhood and puberty are critical periods when the maturing endocrine and reproductive systems are especially sensitive [51]. As soy consumption is increasing worldwide, more consideration of its endocrine-disrupting properties is needed. As mentioned above, a cross-reactivity of PhE with various drugs is possible [1, 2, 28, 35, 36]. Parents should be aware of potential estrogenic effects if they feed their infants with soy-containing baby food [1]. Finally, soy-based emulsions are known as causative factors of cholestasis associated with the pediatric parenteral nutrition [52].

Furthermore, a contradiction can be observed in the literature: it was stipulated that “...findings from a recently published metaanalysis and subsequently published studies show that neither isoflavone supplements nor isoflavone-rich soy affect total or free testosterone levels. Similarly, there is essentially no evidence from the nine identified clinical studies that isoflavone exposure affects circulating estrogen levels in men” [53]. In a case report on gynecomastia associated with soy consumption it was mentioned: “After he discontinued drinking soy milk... his estradiol concentration slowly returned to normal” [39]. Statements of this kind are potentially confusing because PhE, being estrogen analogs, exert hormonal effects on their own, without a direct impact on concentrations of endogenous hormones.

This article was not intended to be a review on PhE: there have been several reviews that are cited here. The main purpose was to convey the following ideas. Firstly, PhE are used for compensation of estrogen deficiency in menopause; however, their hormonal activity does not prevent from the use of soy in infant formulas and other foodstuffs. The feminizing effect of soy products may be subtle, detectable only statistically in large populations. This matter should be further clarified by unbiased research. Secondly, there is a tendency of placebo marketing in the guise of evidence-based medications. The published criticism is sometimes disregarded. For example, a supposed anti-atherogenic activity of certain PhE was corroborated by experiments with cell cultures. The ability of serum to induce accumulation of cholesterol in cultured cells was interpreted as an indicator of, for example, atherogenicity [54, 55].

The results and conclusions of these experiments have been questioned; however, the publication series has been continued without references to comments [56, 57]. PhE were sometimes promoted by means of misquoting [56]. For example, in the original: “These compounds seem to be cancer protective... With regard to prostate and colon cancer...

the epidemiological data related to phytoestrogens are still very limited" [58] and in another cited source: "Evidence is beginning to accrue that they may begin to offer protection against a wide range of human conditions, including breast, bowel, prostate and other cancers" [59]. In the article with references to the above publications it is written (from Russian): "It has been proven that isoflavones can prevent breast, prostate and colon cancer" [60]. The statement: "Consumption of soy products... has been associated with reduction of malignancies" [61] was given with a reference to a publication on another topic [62]. In a monograph, it was generalized without references that PhE, for instance, have anti-neoplastic, antimicrobial and anti-inflammatory properties [63]. Scientifically questionable methods and theories are sometimes used for promotion of drugs, dietary supplements and treatment methods [64–66]. As a result, substances with unproven effects are sometimes prescribed to patients.

Conflicts of interests. The author declares the absence of any conflicts of interests and his own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

References

1. Patisaul H.B. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proc. Nutr. Soc.* 2017. 76(2). 130–44. doi: [org/10.1017/S0029665116000677](https://doi.org/10.1017/S0029665116000677).
2. Rietjens I.M.C.M., Lousse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br. J. Pharmacol.* 2017. 174(11). 1263–80. doi: [10.1111/bph.13622](https://doi.org/10.1111/bph.13622).
3. Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. 7(3). 495–9. doi: [10.3889/oamjms.2019.044](https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.044).
4. Kozlova O.I., Zorin S.N., Mazo V.K. Method of quantitative content soya protein determination in cooked meats using indirect immune-enzyme analysis. *Vopr. Pitan.* 2011. 80(2). 66–70.
5. Messina M. Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients.* 2016. 8(12). E754. doi: [10.3390/nu8120754](https://doi.org/10.3390/nu8120754).
6. Sekikawa A., Ihara M., Lopez O. et al. Effect of S-equol and soy isoflavones on heart and brain. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019. 15. 114–135. doi: [10.2174/1573403X15666181205104717](https://doi.org/10.2174/1573403X15666181205104717).
7. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2012. 19. 776–90. doi: [10.1097/gme.0b013e3182410159](https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182410159).
8. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas.* 2010. 66. 344–9. doi: [10.1016/j.maturitas.2010.03.023](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.03.023).
9. Gold E.B., Leung K., Crawford S.L. et al. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2013. 20. 305–14. doi: [10.1097/GME.0b013e31826d2f43](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31826d2f43).
10. Franco O.H., Chowdhury R., Troup J. et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016. 315. 2554–63. doi: [10.1001/jama.2016.8012](https://doi.org/10.1001/jama.2016.8012).
11. Messina M., Messina V. The role of soy in vegetarian diets. *Nutrients.* 2010. 2(8). 855–88. doi: [10.3390/nu2080855](https://doi.org/10.3390/nu2080855).
12. Gencel V.B., Benjamin M.M., Bahou S.N., Khalil R.A. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini-Rev. Med. Chem.* 2012. 12(2). 149–74. doi: [10.2174/138955712798995020](https://doi.org/10.2174/138955712798995020).
13. Lethaby A.E., Brown J., Marjoribanks J. et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. (4). CD001395. doi: [10.1002/14651858.CD001395.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub3).
14. Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2004. 104. 824–36. doi: [10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000140688.71638.d3).
15. Al-Azzawi F., Wahab M. Effectiveness of phytoestrogens in climacteric medicine. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2010. 1205. 262–7. doi: [10.1111/j.1749-6632.2010.05678.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05678.x).
16. Eden J.A. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas.* 2012. 72. 157–9. doi: [10.1016/j.maturitas.2012.03.006](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.006).
17. Guidozzi F., Alperstein A., Bagratee J.S. et al. South African Menopause Society revised consensus position statement on menopausal hormone therapy, 2014. *S. Afr. Med. J.* 2014. 104(8). 537–43. doi: [10.7196/samj.8423](https://doi.org/10.7196/samj.8423).
18. Cheema D., Coomarasamy A., El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2007. 276(5). 463–9. doi: [10.1007/s00404-007-0390-9](https://doi.org/10.1007/s00404-007-0390-9).
19. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: What needs to be known for practice. *Climacteric.* 2012. 15(2). 115–24. doi: [10.3109/13697137.2011.624214](https://doi.org/10.3109/13697137.2011.624214).
20. Roberts H., Lethaby A. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review summary. *Maturitas.* 2014. 78(2). 79–81. doi: [10.1016/j.maturitas.2014.04.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.004).
21. Sirtori C.R., Arnoldi A., Johnson S.K. Phytoestrogens: end of a tale? *Ann. Med.* 2005. 37(6). 423–38. doi: [10.1080/07853890510044586](https://doi.org/10.1080/07853890510044586).
22. Davis S.R. Phytoestrogen therapy for menopausal symptoms? *BMJ.* 2001. 323(7309). 354–5. doi: [10.1136/bmj.323.7309.354](https://doi.org/10.1136/bmj.323.7309.354).
23. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc. Nutr. Soc.* 2008. 67(2). 184–95. doi: [10.1017/S0029665108007027](https://doi.org/10.1017/S0029665108007027).
24. Ye C.F., Pan Y.M., Zhou H. Regulation of vitamin D receptor and genistein on bone metabolism in mouse osteoblasts and the molecular mechanism of osteoporosis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018. 32(3). 497–505.
25. Lagari V.S., Levis S. Phytoestrogens in the prevention of postmenopausal bone loss. *J. Clin. Densitom.* 2013. 16(4). 445–9. doi: [10.1016/j.jocd.2013.08.011](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.011).
26. Arcoraci V., Atteritano M., Squadrito F. et al. Antiosteoporotic activity of genistein aglycone in postmenopausal women: evidence from a post-hoc analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Nutrients.* 2017. 9(2). 1–7. doi: [10.3390/nu9020179](https://doi.org/10.3390/nu9020179).
27. Tit D.M., Bungau S., Iovan C. et al. Effects of the hormone replacement therapy and of soy isoflavones on bone resorption in postmenopause. *J. Clin. Med.* 2018. 7(10). 1–13. doi: [10.3390/jcm7100297](https://doi.org/10.3390/jcm7100297).
28. This P., de Cremoux P., Leclercq G., Jacquot Y. A critical view of the effects of phytoestrogens on hot flashes and breast cancer risk. *Maturitas.* 2011. 70(3). 222–6. doi: [10.1016/j.maturitas.2011.07.001](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.07.001).
29. Haimov-Kochman R., Brzezinski A., Hochner-Celnikier D. Herbal remedies for menopausal symptoms: are we cautious enough? *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.* 2008. 13(2). 133–7. doi: [10.1080/13625180801920131](https://doi.org/10.1080/13625180801920131).
30. Wilson S., Blaschek K., de Mejia E. Allergenic proteins in soybean: processing and reduction of P34 allergenicity. *Nutr. Rev.* 2005. 63(2). 47–58. doi: [10.1111/j.1753-4887.2005.tb00121.x](https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2005.tb00121.x).
31. De Villiers T.J., Bagratee J.S., Dalmeyer J.P., Davey M.R., Davis C.P., Guidozzi F. South African Menopause Society council re-

vised consensus position statement on menopausal hormone therapy. *S. Afr. Med. J.* 2007. 97. 354-7.

32. Leclercq G., de Cremoux P., This P., Jacquot Y. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes. *Maturitas.* 2011. 68(1). 56-64. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.10.003.

33. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. *Endocr. J.* 2006. 53(1). 7-20. doi: 10.1507/endocrj.53.7.

34. Setchell K.D., Clerici C. Equol: history, chemistry, and formation. *J. Nutr.* 2010. 40(7). 1355S-62S. doi: 10.3945/jn.109.119776.

35. Rizzo G., Baroni L. Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients.* 2018. 10(1). 1-51. doi: 10.3390/nu10010043.

36. Van Duursen M.B.M. Modulation of estrogen synthesis and metabolism by phytoestrogens in vitro and the implications for women's health. *Toxicol. Res. (Camb.).* 2017. 6(6). 772-94. doi: 10.1039/C7TX00184C.

37. Czuczwar P., Paszkowski T., Lisiecki M., Woźniak S., Stepniak A. The safety and tolerance of phytotherapies in menopausal medicine — a review of the literature. *Przegl. Menopauz.* 2017. 16(1). 8-11. doi: 10.5114/pm.2017.67365.

38. Adgent M.A., Daniels J.L., Edwards L.J., Siega-Riz A.M., Rogan W.J. Early-life soy exposure and gender-role play behavior in children. *Environ. Health Perspect.* 2011. 119(12). 1811-6. doi: 10.1289/ehp.1103579.

39. Martinez J., Lewi J.E. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. *Endocr. Pract.* 2008. 14(4). 415-8. doi: 10.4158/EP.14.4.415.

40. Jacobsen B.K., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S.F., Fan J., Oda K., Fraser G.E. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2. *Int. J. Women's Health.* 2014. 6. 377-84. doi: 10.2147/IJWH.S57137.

41. Adgent M., Daniels J.L., Rogan W.J. et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012. 26(2). 16375. doi: 10.1111/j.1365-3016.2011.01244.x.

42. Jefferson W., Williams C.J. Circulating levels of genistein in the neonate, apart from dose and route, predict future adverse female reproductive outcomes. *Reprod. Toxicol.* 2011. 31(3). 272-9. doi: 10.1016/j.reprotox.2010.10.001.

43. Testa I., Salvatori C., Di Cara G. et al. Soy-based infant formula: are phyto-oestrogens still in doubt? *Front. Nutr.* 2018. 5. 110. doi: 10.3389/fnut.2018.00110.

44. Jefferson W.N., Patisaul H.B., Williams C.J. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction.* 2012. 143(3). 247-60. doi: 10.1530/REP-11-0369.

45. Seliukova N.Iu., Karpenko N.O., Korenieva Ie.M. et al. The impact of male phytoestrogenization on the somato-sexual development and fertility of the offsprings in rats. *Fiziol. Zh.* 2014. 60(2). 82-7.

46. Latendresse J.R., Bucci T.J., Olson G. et al. Genistein and ethinyl estradiol dietary exposure in multigenerational and chronic studies induce similar proliferative lesions in mammary gland of male Sprague-Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* 2009. 28. 342-53. doi: 10.1016/j.reprotox.2009.04.006.

47. Whitten P.L., Lewis C., Russell E., Naftolin F. Potential adverse effects of phytoestrogens. *J. Nutr.* 1995. 125(3). 771S-6S. doi: 10.1093/jn/125.3_Suppl.771S.

48. Hashem N.M., Abo-Eloud M.A., Nour El-Din A.N.M., Kamel K.I., Hassan G.A. Prolonged exposure of dietary phytoestrogens on semen characteristics and reproductive performance of rabbit bucks. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2018. 64. 84-92. doi: 10.1016/j.domaniend.2018.03.003.

49. Dean M., Murphy B.T., Burdette J.E. Phytosteroids beyond estrogens: Regulators of reproductive and endocrine function in natural products. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. 442. 98-105. doi: 10.1016/j.mce.2016.12.013.

50. Yang J., Wen L., Jiang Y., Yang B. Natural estrogen receptor modulators and their heterologous biosynthesis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2019. 30(1). 66-76. doi: 10.1016/j.tem.2018.11.002.

51. Beszterda M., Frański R. Endocrine disruptor compounds in environment: as a danger for children health. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2018. 24(2). 88-95. doi: 10.18544/PEDM-24.02.0107.

52. Saayman B.D. The use of alternative lipid emulsions in paediatric and neonatal parenteral nutrition. *South Afr. J. Clin. Nutr.* 2011. 24. 32-44. doi: 10.1080/16070658.2011.11734378.

53. Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertil. Steril.* 2010. 93(7). 2095-104. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.002.

54. Nikitina N.A., Sobenin I.A., Myasoedova V.A. et al. Antiatherogenic effect of grape flavonoids in an ex vivo model. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006. 141(6). 712-5. doi: 10.1007/s10517-006-0260-7.

55. Orekhov A.N., Sobenin I.A., Revin V.V., Bobryshev Y.V. Development of antiatherosclerotic drugs on the basis of natural products using cell model approach. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. 2015. 463797. doi: 10.1155/2015/463797.

56. Jargin S.V. Phytoestrogens and other botanicals: on the problems of evidence-based evaluation. *Recent Pat. Cardiovasc. Drug Discov.* 2013. 8(1). 67-71. doi: 10.2174/18722083113079990009.

57. Jargin S.V. Development of antiatherosclerotic drugs on the basis of cell models: a comment. *Int. J. Pharmacol. Phytochem. Ethnomed.* 2015. 1. 10-14. doi: 10.18052/www.scipress.com/IJPPE.1.10.

58. Adlercreutz H. Epidemiology of phytoestrogens. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. 12. 605-23. doi: 10.1016/s0950-351x(98)80007-4.

59. Bingham S.A., Atkinson C., Liggins J., Bluck L., Coward A. Phyto-oestrogens: where are we now? *Br. J. Nutr.* 1998. 79. 393-406. doi: 10.1079/bjn19980068.

60. Sukmanskii O.I. Isoflavones and calcified tissues. *Usp. Fiziol. Nauk.* 2002. 33(2). 83-94. (in Russian)

61. Tutel'ian V.A., Pavliuchkova M.S., Pogozeva A.V., Derbeneva S.A. Use of phytoestrogens in medicine. *Vopr. Pitan.* 2003. 72(2). 48-54. (in Russian)

62. Lipworth L., Adami H.O., Trichopoulos D., Carlström K., Mantzoros C. Serum steroid hormone levels, sex hormone-binding globulin, and body mass index in the etiology of postmenopausal breast cancer. *Epidemiology.* 1996. 7. 96-100. doi: 10.1097/00001648-199601000-00017.

63. Smetnik V.P. *Medicine of climacterium.* Yaroslavl: Litera, 2006. (in Russian)

64. Jargin S.V. Comment on "Use of carnitine for oxidative stress reduction in different pathologies". *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. 2016. 5250386. doi: 10.1155/2016/5250386.

65. Jargin S.V. Scientific papers and patents on substances with unproven effects. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2019. 13. 37-45. doi: 10.2174/1872211313666190307162041.

66. Jargin S.V. Scientific papers and patents on substances with unproven effects. Part 2. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2019. 13(3). 160-73. doi: 10.2174/1872211313666190819124752.

Received 08.02.2020

Revised 16.02.2020

Accepted 20.02.2020 ■

Information about author

S.V. Jargin, PhD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 495 9516788; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4731-1853>

Яргін С.В.

Російський університет дружби народів, м. Москва, Російська Федерація

**Фітоестрогени сої:
гормональна активність і вплив
на репродуктивну систему**

Резюме. Фітоестрогени (ФЕ) містяться в сої і деяких інших рослинах; за молекулярною структурою вони подібні до естрогенів. ФЕ використовуються для замісної терапії в період менопаузи. Однак у низці недавніх оглядів був зроблений висновок про відсутність переконливих доказів ефективності ФЕ щодо симптомів клімаксу і менопаузи порівняно з плацебо. Соя використовується як інгредієнт багатьох харчових продуктів, дитячого харчування і кормів для тварин. ФЕ та їх гормонально активні метаболіти (еквол) можуть зберігатися в м'ясних продуктах. Соевий білок використовується в харчовій промисловості. Порушення функцій репродуктивної системи людини під дією

ФЕ вважаються нечастими і слабовираженими. Описані поодинокі випадки фемінізації, а також зміни гендерної поведінки в дітей при підвищеному споживанні сої. У тварин багаті на ФЕ корми викликають порушення фертильності, статевого розвитку і поведінки. ФЕ називають модуляторами або дизрапторами ендокринної системи. Проте немає підстав припускати, що модуляція корисна для всіх споживачів соєвих продуктів. Фемінізуючі ефекти можуть бути непомітними, проявляючись статистично у великих популяціях.

Ключові слова: фітоестрогени; соя; менопауза; репродуктивна система

Яргин С.В.

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

**Фитоэстрогены сои:
гормональная активность и воздействие
на репродуктивную систему**

Резюме. Фитоэстрогены (ФЭ) содержатся в сое и некоторых других растениях; по молекулярной структуре они сходны с эстрогенами. ФЭ используются для заместительной терапии в период менопаузы. Однако в ряде недавних обзоров был сделан вывод об отсутствии убедительных доказательств эффективности ФЭ в отношении симптомов климакса и менопаузы по сравнению с плацебо. Соя используется как ингредиент многих пищевых продуктов, детского питания и кормов для животных. ФЭ и их гормонально-активные метаболиты (эквол) могут сохраняться в мясных продуктах. Соевый белок используется в пищевой промышленности. Нарушения функций репродуктивной системы человека под действием

ФЭ считаются редкими и слабовыраженными. Описаны единичные случаи феминизации, а также изменения гендерного поведения у детей при обильном потреблении сои. У животных богатые ФЭ корма вызывают нарушения фертильности, полового развития и поведения. ФЭ называют модуляторами или дизрапторами эндокринной системы. Однако нет оснований предполагать, что модуляция полезна для всех потребителей соевых продуктов. Феминизирующие эффекты могут быть незаметными, проявляясь статистически в больших популяциях.

Ключевые слова: фитоэстрогены; соя; менопауза; репродуктивная система

УДК 616-092+616-056.52+616.379-008.64+576.175.1+616-006.6

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303

Вацеба Т.С.¹, Соколова Л.К.², Пушкаръов В.М.²
¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (огляд літератури)

Резюме. Підвищений ризик онкологічних захворювань у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу обґрунтовує актуальність наукових досліджень щодо механізмів асоціації цих захворювань. Встановлено, що патогенетичні фактори ЦД 2-го типу спричиняють порушення на рівні сигнальних шляхів, що контролюють процеси внутрішньоклітинного метаболізму та виживаності. Ожиріння значно збільшує онкологічний ризик. Проканцерогенний вплив ожиріння відбувається за рахунок поєднання дисметаболічних і дисгормональних порушень. Доведена роль гіперінсулінемії, гіперглікемії та цитокінового дисбалансу як факторів дисметаболічного впливу. Гіперінсулінемія спричиняє мітогенний та антиапоптичний ефекти. Гіперглікемія через оксидативний стрес зумовлює хромосомні аберації та зміни експресії регуляторних генів. Прозапальні цитокіни сприяють формуванню хронічного запалення та сприятливого мікрооточення для виживаності злоякісних клітин. Дисметаболічні зміни, в свою чергу, спричиняють дисгормональні порушення, що сприяють канцерогенезу в гормонзалежних органах. Гіперінсулінемія зумовлює гіперестрогенемію, а гіперлептинемія порушує синтез гонадотропних гормонів, сприяючи гіперпластичним процесам ендометрія. Надмірна концентрація інтерлейкіну-6 та гіперлептинемія стимулюють локальний синтез естрогенів у жировій тканині молочної залози, активуючи проліферативні процеси. Гіпоадипонектинемія сприяє пригніченню імунної відповіді та вказує на потенційно несприятливий перебіг онкологічних захворювань. Розуміння взаємообтяжливого проонкогенного впливу дисметаболічних і дисгормональних порушень при ожирінні повинно акцентувати увагу фахівців на важливості корекції маси тіла у пацієнтів з ЦД, а також в осіб без порушення вуглеводного обміну не лише з позиції профілактики серцево-судинних захворювань, але й з метою запобігання онкологічним захворюванням. Вибір цукрознижуючих препаратів повинен враховувати необхідність корекції маси тіла пацієнтів, а неефективне консервативне лікування ожиріння є приводом до застосування методів бариатричної хірургії за медичними показаннями.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; онкологічний ризик

Ефективне лікування хворих на цукровий діабет (ЦД) та онкологічні захворювання (ОЗ) залишається пріоритетним завданням науково-практичної медицини в усьому світі. Згідно з даними Міжнародної діабетичної асоціації (IDF, Diabetes Atlas 9th edition), станом на 2019 рік у світі нараховується 463 млн хворих на ЦД [1]. Враховуючи темпи поширеності, експерти Всесвіт-

ньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) прогнозують, що кількість пацієнтів з ЦД до 2040 року зросте до 625 млн [2].

Поряд із зростанням захворюваності на ЦД відзначається прогресуюче збільшення частоти ОЗ. Згідно з прогнозами ВООЗ, упродовж найближчих 20 років захворюваність на рак зросте на 70 %. Щороку ОЗ діа-

© «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: Вацеба Тамара Сергіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: tamara.vatseba@gmail.com; контактний тел.: +38 (050) 974-30-07.

For correspondence: Tamara Vatsaba, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: tamara.vatseba@gmail.com; phone: +38 (050) 974-30-07.

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

гностують приблизно в 14 млн людей у світі, у більшості випадків — у країнах з низьким і середнім рівнем доходу [3, 4]. За даними Національного інституту раку, за останні 10 років кількість хворих зросла на 25 %, загальна чисельність населення скоротилася на 4 млн. За показниками національного канцер-реєстру, у 2017 р. було зареєстровано статистично вірогідне зростання загальної захворюваності на ОЗ: у чоловіків — на 1,6 %, у жінок — на 1,2 % [5].

Новітні дослідження доводять підвищений ризик раку у хворих з ЦД, значною мірою пов'язаний з ожирінням [6]. Встановлено, що при ЦД відбувається зміна активності внутрішньоклітинних регуляторних систем — сигнальних шляхів, що регулюють метаболізм, а також процеси виживаності та апоптозу клітин. Функціонування цих систем визначають певні біохімічні процеси, зумовлені впливом тригерних механізмів, зокрема впливом патогенетичних факторів ЦД 2-го типу [7, 8].

Враховуючи підвищений ризик раку певних локалізацій у пацієнтів з ЦД 2-го типу, зумовлений ожирінням, дослідження механізмів формування онкологічного ризику підтверджує необхідність моніторингу потенційних маркерів онкогенезу та сприятиме покращенню діагностики й лікування пацієнтів.

Нами проведений аналіз літератури з метою дослідження механізмів впливу ожиріння на процеси онкогенезу у хворих на ЦД 2-го типу.

Наукові дослідження та клінічні спостереження доводять значну поширеність ожиріння у хворих на ЦД 2-го типу, з яких більше 90 % мають індекс маси тіла (ІМТ) > 25,0 кг/м² [9]. Вплив ожиріння на формування онкологічного фону у пацієнтів з ЦД можна пояснити поєднанням та взаємодією дисметаболических і дисгормональних порушень. Дисметаболическі зміни пов'язані з інсулінорезистентністю (ІР), гіперінсулінемією (ГІ), гіперглікемією та цитокіновим дисбалансом.

Роль гіперінсулінемії в онкогенезі. Механізм канцерогенезу в умовах ГІ полягає в злоякісній трансформації клітин внаслідок генетичних мутацій, що виникають на тлі високої мітотичної активності та пригнічення апоптозу. У низьких концентраціях інсулін має переважно метаболічну дію, а в високих — ще й проліферативну. Метаболічні ефекти призводять до експресії генів-активаторів синтезу ДНК, РНК і тканин — специфічних білків. Проліферативні ефекти реалізуються через транспорт, обмін і депонування амінокислот та інших молекул, що беруть участь в процесах проліферації й диференціюванні тканин [10].

Біологічні ефекти інсуліну (гіпоглікемічний, анаболічний, мітогенний тощо) реалізуються після зв'язування гормону з інсуліновим рецептором (ІР) на мембранах клітин. Існує дві ізоформи рецептора до інсуліну: А (ІР-А) і В (ІР-В). Після активації ІР-В реалізується гіпоглікемічний ефект інсуліну, а мітогенний та антиапоптотичний проявляються через активацію ІР-А. ІР-В — високоспецифічний рецептор, здатний зв'язуватися тільки з інсуліном, а ІР-А має високу спорідненість з інсуліном та інсуліноподібними фактора-

ми 1 та 2 (IGF-1 і IGF-2). Після зв'язування інсуліну з ІР-А відбувається активація субстрату інсулінового рецептора (ІРС), який запускає сигнальні шляхи фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K) і міогенактивованої протеїнкінази (МАРК). Активація PI3K і МАРК сприяє переходу клітин з G1-періоду в S-період клітинного циклу, проліферації клітини та пригніченню апоптозу [11].

Крім безпосереднього впливу, ГІ сприяє канцерогенезу опосередковано, через ефекти IGF-1, який має виражені анаболічні властивості, активує синтез білків, гальмує процеси апоптозу. Інсулін та IGF-1 структурно схожі, мають спільні рецептори і запускають однакові ланцюги реакцій [12]. Механізм дії IGF, як й інсуліну, реалізується через сигнальні шляхи, пов'язані з активацією PI3K, МАРК та mTOR — однієї з ключових кіназ, задіяних у канцерогенезі. При ГІ доведена перехресна взаємодія інсуліну з IGF-рецепторами (IGF-R) і, навпаки, IGF з ІР-А [13]. Через ІРС-1 обидва ростові фактори стимулюють PI3K/Akt/mTOR, PI3K/Akt/FoxO, Ras/MAPK/ERK1/2 і JAK/STAT сигнальні шляхи, задіяні в регуляції клітинного метаболізму та канцерогенезу. Надмірна активація компонентів вказаних регуляторних систем спричиняє їх дисфункцію й порушення контролю над процесами клітинної проліферації та виживаності [7].

Роль гіперглікемії в онкогенезі. Гіперглікемія — основна ознака ЦД, а також один з дисметаболических наслідків ожиріння, вторинний за значимістю, після ГІ, фактор канцерогенезу. Відомо, що злоякісні клітини характеризуються підвищеним споживанням глюкози для швидкого росту і поділу, а також використанням енергії, генерованої шляхом анаеробного гліколізу (ефект Варбурга), в умовах нестачі кисню, через відсутність сітки капілярів. Ракові клітини пристосовуються до гіпоксії завдяки транскрипційному фактору, індукованому гіпоксією (HIF-1α). Він стимулює підвищення експресії генів гліколітичних ферментів, транспортерів глюкози (GLUT-1, GLUT-3), а також синтез ендотеліального фактора росту (VEGF), який активує утворення кровоносних судин у пухлині [14].

Розрізняють непрямий і прямий проканцерогенні впливи гіперглікемії. Непрямий ефект зумовлений стимулюванням певних органів до синтезу факторів росту (інсулін/IGF-1), запальних цитокінів, які впливають на процеси онкогенезу. Прямий ефект — індукція мутацій безпосередньо в клітині через окисда-тивний стрес, накопичення реактивних форм кисню (ROS) та активацію сигнальних шляхів, зокрема шляху ROS/MAPK/mTOR.

Таким чином, гіперглікемія зумовлює проліферативний, антиапоптотичний і метастатичні впливи. Проліферативний ефект гіперглікемії обумовлений підвищеною експресією GLUT-1 і GLUT-3 в пухлинних клітинах, що сприяє їх живленню [15]. Антиапоптотичний ефект є результатом підвищення рівня HIF-1α — регулятора виживання ракових клітин в умовах гіпоксії. Метастатичний ефект реалізується через VEGF, що забезпечує інвазію злоякісних клітин за межі органів локалізації.

Значення цитокінового дисбалансу. Цитокіновий дисбаланс є проявом хронічного запального процесу та ще одним дисметаболічним ускладненням ожиріння. Дослідження доводять, що ОЗ часто спровоковані інфекційними або запальними процесами. Запалення підвищує ризик раку через надходження в ділянку інфільтрації біологічно активних молекул, зокрема цитокінів, хемокінів, які формують сприятливе мікросередовище для проліферації клітин. Навколопухлинне оточення підтримує здатність ракових клітин уникати апоптозу, а також змінює активність ферментів металопротеїназ, які зумовлюють нестабільність генома, перепрограмування енергетичного обміну та ухилення від імунного контролю [16].

При ожирінні збільшення розмірів адипоцитів призводить до недостатньої васкуляризації жирової тканини, до гіпоксії та інфільтрації макрофагами й лімфоцитами, які продукують велику кількість цитокінів із прозапальними властивостями, включаючи фактор некрозу пухлини α (TNF- α), інтерлейкін-6 (IL-6), IL-8, IL-18 та ін. Кожен з цих чинників впливає на регуляцію злоякісної трансформації та прогресування раку [17].

Тривалий час вважалося, що TNF- α викликає некроз пухлин. Однак останнім часом роль TNF- α в канцерогенезі переглянуто. Встановлено, що цитокін задіяний в індукції канцерогенезу та пухлинній прогресії. TNF- α стимулює утворення циклооксигенази-2 (COX-2) — ферменту, який активує синтез простагландинів (PGE), які, в свою чергу, стимулюють епітеліальний ростовий фактор (EGF), VEGF та IGF-1. Збільшення концентрації TNF- α в сироватці крові асоціюється із зниженням загальної виживаності хворих з ОЗ [18]. TNF- α розпізнається двома типами рецепторів: рецептор TNF- α R-1 (повсюдно представлений) і TNF- α R-2 (представлений в імунних клітинах). Активация TNF- α відбувається через зв'язування з TNF- α -Rs [19]. Сучасні дослідження доводять, що TNF- α проявляє проонкогенні властивості саме при хронічному запальному процесі [20].

IL-6 — прозапальний цитокін, який у фізіологічних умовах продукується макрофагами та Т-лімфоцитами й стимулює дозрівання В-лімфоцитів. При ожирінні рівень IL-6 збільшується за рахунок синтезу адипоцитами [21]. Загалом 30 % циркулюючого IL-6 походить із жирової тканини [22]. IL-6 визнаний маркером запалення при вісцеральному ожирінні [23, 24].

Результати досліджень доводять, що підвищений рівень IL-6 збільшує ризик виникнення певних форм раку: молочної залози (МЗ), печінки, простати, товстої кишки кишечника та стравоходу. IL-6 може індукувати канцерогенез через власні рецептори (IL-6Ra), активуючи сигнальний шлях IL-6/JAK/STAT, через стимулювання нерелеваторних внутрішньоклітинних тирозинкіназ (Janus kinases, JAK) та сигнальних білків — активаторів транскрипції STAT1 та STAT3 (STATs), а також зумовлюючи гіперметилування генів-супресорів пухлини [25, 26]. Доведена здатність IL-6 стимулювати локальний синтез естрогенів у гормонально-залежних органах за рахунок ароматизації андрогенів [27].

Новітні дослідження рекомендують розглядати IL-6 як терапевтичну ціль при раку. Ведуться клінічні випробування антитіл проти IL-6 або IL-6R. Застосування Siltuximab (CNTO 328), моноклональних антитіл проти IL-6, показало обнадійливі результати для терапії раку легень, яєчників і простати [28].

Результати наукових досліджень доводять негативний проонкогенний вплив лептину, концентрація якого при ожирінні (регульована інсуліном) підвищується. У більшості випадків ожиріння супроводжується зниженням чутливості гіпоталамічних рецепторів до гормону, що викликає компенсаторну гіперлептинемію. Лептин негативно впливає на процеси проліферації і диференціації клітин. Активуючи власні рецептори (Lep-R) на поверхні клітин, лептин стимулює проліферацію, міграцію та інвазію клітин, а також пригнічує апоптоз через PI3K, MAPK та STAT3 сигнальні шляхи [29, 30].

Крім прямого мітогенного впливу, лептин стимулює локальний синтез естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів безпосередньо в жировій тканині МЗ (подібно до IL-6), а також активує α -естрогенові рецептори (ER α) та сприяє проліферативним ефектам естрогенів. Встановлено, що гіперлептинемія знижує ефективність гормональної терапії раку МЗ через пригнічення протеосомальної деградації ER α , яку індукують антагоністи рецепторів до естрогенів [31]. У дослідженні V. Bartella та соавт. підтверджений стимульований інсуліном промоторний вплив лептину як на естрогензалежні, так і на естрогеннезалежні типи злоякісних клітин МЗ [32]. Наявність Lep-R в ракових клітинах МЗ розглядають як маркер несприятливого прогнозу захворювання, що призводить до зниження загальної та безрецидивної виживаності хворих [33].

Гіперлептинемія через пригнічення синтезу гонадотропінів зумовлює порушення дозрівання доміантного фолікула в яєчниках, блокує овуляцію і сприяє розвитку безпліддя, гіперпластичних процесів і раку ендометрія [34]. Доведена роль гіперлептинемії в розвитку раку простати і колоректального раку [35, 36]. Встановлена пряма залежність лептинемії від ІМТ хворих [37].

Адипонектин (APN) — адипоцитокін, що синтезується винятково адипоцитами і має виражену протизапальну та інсулінсенсibiliзуючу дію, а також прямий інгібуючий вплив на пухлинні клітини, пригнічує клітинну проліферацію й посилює апоптоз, блокує ангиогенез, пов'язаний з ростом пухлини [38].

APN знижує ризик ОЗ шляхом зменшення IP або безпосереднього впливу на пухлинні клітини. Концентрація APN обернено пропорційна рівню інсуліну та кількості жирової тканини. Протипухлинна активність пов'язана з активацією рецепторів AdipoR1 і AdipoR2, які експресуються в злоякісних клітинах [39].

Протипухлинні ефекти APN значною мірою пов'язані з аденозинмонофосфатактивованою протеїнкіназою (AMPK) — негативним регулятором mTOR. Відомо, що мікросередовище пухлини характеризується енергетичним і нутрієнтним дефіцитом,

гіпоксією, що зумовлює збільшення співвідношення АМФ/АТФ і, як наслідок, призводить до активації AMPK для відновлення енергетичного та метаболічного балансу в клітині [40]. Позитивний ефект активованої AMPK проявляється в пригніченні проліферації клітин через PI3K/Akt/mTOR шляхом зниження трансляції через рибосомальну протеїнкіназу S6K та фактор ініціації 4E-зв'язуючого протеїну 1 (4E-BP1) через фосфорилування фактора туберозного склерозу 2 (TSC2) [41]. Позитивний вплив APN на PI3K/Akt-шлях обумовлений також зниженням гліколізу та ліполізу і, як наслідок, зниженням негативного впливу оксидативного стресу, що зумовлює генетичні аберації в клітині. Окрім того, цитокін пригнічує сигнали позаклітинних регуляторних кіназ 1, 2 (ERK1, ERK2), ядерного транскрипційного фактора β (NF- κ B) і JAK2/STAT3, що призводить до зниження синтезу білків, рівня вільних жирних кислот і пригнічення росту пухлини [42, 43].

Протипухлинні ефекти APN реалізуються також через пригнічення активності сигнальних білків STAT3, які здійснюють епігенетичний вплив на експресію генів і транскрипцію генів безпосередньо. STAT3 активують проліферацію пухлинних клітин, їх виживання, ангіогенез та інвазію шляхом стимулювання проонкогенних запальних шляхів через NF- κ B та IL-6/JAK, а з іншого боку, пригнічуючи протипухлинний імунітет через інгібування ефектів Т-хелперів. Доведена здатність STAT3 модулювати мітохондріальні функції [44]. Саме мітохондріальна дисфункція визнана однією з провідних причин в патогенезі раку на сьогодні.

Враховуючи позитивні ефекти APN, проведені численні дослідження його ролі в розвитку багатьох форм раку. У переважній більшості результати доводять гіпоадипонектинемію при ОЗ, зокрема при раку МЗ, ендометрію та колоректальної локалізації у хворих з ожирінням. Пропонується розглядати динаміку рівня цитокіну для моніторингу онкопроцесу та його лікування [45].

Дисгормональні розлади як наслідок дисметаболізму. Дисметаболічні порушення при ожирінні спричиняють дисгормональні зміни, вплив яких доведений при ОЗ органів репродуктивної системи: МЗ, ендометрію і яєчників. Пухлини даної локалізації є гормонзалежними. Надмірне перетворення андрогенних попередників в естрадіол, за рахунок посиленої активності ароматази в периферичній жировій тканині, зумовлює гіперестрогенію — головний фактор онкогенезу при вказаних локалізаціях. При нормальній масі тіла 1 % андростендіону перетворюється в естрон, при ожирінні ця цифра в 10 разів вища. Тривала гіперестрогенія та дефіцит прогестерону сприяють розвитку проліферативних процесів та раку ендометрію [46].

Крім інтенсивної конверсії андрогенів в естрогени в периферичній жировій тканині, підвищений рівень статевих гормонів у хворих з ожирінням зумовлений зниженням рівня глобуліну, що зв'язує статеві гормони, внаслідок гіперінсулінемії [47].

Доведені мітогенні й мутагенні ефекти естрогенів, що спричиняють пряме чи опосередковане пошкодження ДНК, індукуючи генетичну нестабільність і мутації в клітинах нормальних і неопластичних тканин МЗ. Доведена пряма залежність рівня циркулюючих статевих гормонів від ІМТ у жінок постклімактеричного віку. Встановлено, що при раку ендометрія естрадіол не тільки прискорює проліферацію клітин і пригнічує апоптоз, але також стимулює локальний синтез IGF-1 в тканині ендометрія [46]. Таким чином, під впливом підвищених концентрацій естрогену в ендометрії збільшується експресія IGF-1. Інсулін та IGF-1 здатні безпосередньо, без участі естрогенів, стимулювати проліферацію ендометрію. Крім того, і IGF-1, і естрогени можуть одночасно активувати ранні відповіді деяких онкогенів, що беруть участь в регуляції клітинного росту, що вказує на синергізм їх дії в індукції клітинної проліферації. Тобто IGF-1 підтримує естрогензалежну проліферацію в ендометрії [46].

Встановлено, що в постклімактеричному періоді естрогени виробляються виключно в жировій тканині у вигляді естрогену, з якого в тканині МЗ утворюється 16 α -гідроксіестрон, який стимулює ріст і переродження клітин залози [46]. Негативний вплив ожиріння доведений і при раку колоректальної локалізації, раку печінки, підшлункової залози та простати [48–50].

Висновки

Розуміння взаємообтяжливого проонкогенного впливу дисметаболічних і дисгормональних порушень при ожирінні повинно акцентувати увагу фахівців на важливості корекції маси тіла у пацієнтів з ЦД, а також в осіб без порушення вуглеводного обміну не лише з позиції профілактики серцево-судинних захворювань, але й з метою запобігання онкологічним захворюванням. Вибір цукрознижуючих препаратів повинен враховувати необхідність корекції маси тіла пацієнтів, а неефективне консервативне лікування ожиріння є приводом до застосування методів баріатричної хірургії за медичними показаннями.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Фінансування. Робота є фрагментом наукового дослідження на тему «Епідеміологія онкологічних захворювань в пацієнтів з цукровим діабетом та вплив цукрознижуючих препаратів на маркери онкогенезу» (номер держреєстрації 0117U005263), яке включене в тематику комплексної НДР Івано-Франківського національного медичного університету «Патогенетичні механізми розвитку змін в органах дихальної, ендокринної, нервової систем при змодельованих патологічних станах та їх корекція» (номер держреєстрації 0117U001758), без спеціального фінансування.

При підготовці статті використані матеріали наукометричної бази України — Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського, міжнародних наукометричних баз даних: PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, Російський індекс наукового цитування (РІНЦ) за період 2002–2020 років.

Список літератури

1. International Diabetes Federation Diabetes Atlas 9th edition, 2019, IDF, Brussels. Available at: https://diabetesatlas.org/upload/resources/2019/IDF_Atlas_9th_Edition_2019.pdf.
2. Zimmet P.Z. Diabetes and its drivers: the largest epidemic in human history? *Clin. Diabetes Endocrinol.* 2017. 3. 1. doi: 10.1186/s40842-016-0039-3.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer.* 2015. 136(5). E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210.
4. Global health observatory: the data repository [website]. Geneva: World Health Organization. 2017. Available from <http://www.who.int/gho/database/en>.
5. Ukrainian cancer registry statistics, 2017. "Cancer in Ukraine", 2017–2018, Bulletin of national cancer registry of Ukraine. 2017. 20. Available from <http://www.ncru.inf.ua>.
6. Tsilidis K.K., Kasimis J.C., Lopez D.S., Ntzani E.E., Ioannidis J.P. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ.* 2015 Jan 2. 350. g7607. doi: 10.1136/bmj.g7607.
7. Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Tronko M.D. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of metformine. *Endokrynologia.* 2018. 23(2). 167-179 (in Ukrainian).
8. Vatseba T.S. Activation of intracellular enzyme systems under the influence of pathogenetic factors of oncogenesis in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mіжнародний ендокринологічний журнал.* 2019. 15(3). 217-222. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172107 (in Ukrainian).
9. World Health Organization Obesity and overweight fact sheet [Internet]. Available from <http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf Obesity.pdf>.
10. Nikitin Yu.P., Openko T.G., Simonova G.I. Metabolic syndrome and its components as possible modifiable cancer risk factors (literature review). *Siberian Oncology Journal.* 2012. 2 (50). 68-72 (in Russian).
11. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care.* 2010. 33(7). 1674-85. doi: 10.2337/dc10-0666.
12. Alderete T.L., Byrd-Williams C.E., Toledo-Corral C.M., Conti D.V., Weigensberg M.J., Goran M.I. Relationships between IGF-1 and IGFBP-1 and adiposity in obese African-American and Latino adolescents. *Obesity (Silver Spring).* 2011. 19(5). 933-8. doi: 10.1038/oby.2010.211.
13. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J. Clin.* 2010. 60(4). 207-21. doi: 10.3322/caac.20078.
14. Sanli T., Steinberg G.R., Singh G., Tsakiridis T. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway. *Cancer Biol. Ther.* 2014. 15(2). 156-69. doi: 10.4161/cbt.26726.
15. Marin-Aguilar F., Pavillard L.E., Giampieri F., Bullón P., Cordero M.D. Adenosine Monophosphate (AMP)-Activated Protein Kinase: A New Target for Nutraceutical Compounds. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(2). 288. doi: 10.3390/ijms18020288.
16. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011. 144(5). 646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
17. Misnikova I.V. Diabetes mellitus and cancer. *Russian medical journal.* 2016. 20. 1346-1350 (in Russian).
18. García-Jiménez C., Gutiérrez-Salmerón M., Chocarro-Calvo A., García-Martínez J.M., Castaño A., De la Vieja A. From obesity to diabetes and cancer: epidemiological links and role of therapies. *Br. J. Cancer.* 2016. 114(7). 716-22. doi: 10.1038/bjc.2016.37.
19. Chen G., Goeddel D.V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. *Science.* 2002. 296(5573). 1634-5. doi: 10.1126/science.1071924.
20. Landskron G., De la Fuente M., Thuwajit P., Thuwajit C., Hermoso M.A. Chronic inflammation and cytokines in the tumor microenvironment. *J. Immunol. Res.* 2014. 2014. 149185. doi: 10.1155/2014/149185.
21. Gnacińska M., Małgorzewicz S., Guzek M., Lysiak-Szydłowska W., Sworczak K. Adipose tissue activity in relation to overweight or obesity. *Endokrynol. Pol.* 2010. 61(2). 160-8. PMID: 20464701.
22. Ibrahim M.M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes. Rev.* 2010. 11(1). 11-8. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00623.x.
23. Fontana L., Eagon J.C., Trujillo M.E., Scherer P.E., Klein S. Visceral fat adipokine secretion is associated with systemic inflammation in obese humans. *Diabetes.* 2007. 56(4). 1010-3. doi: 10.2337/db06-1656.
24. Eder K., Baffy N., Falus A., Fulop A.K. The major inflammatory mediator interleukin-6 and obesity. *Inflamm. Res.* 2009. 58(11). 727-36. doi: 10.1007/s00011-009-0060-4.
25. Hodge D.R., Hurt E.M., Farrar W.L. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur. J. Cancer.* 2005. 41(16). 2502-12. doi: 10.1016/j.ejca.2005.08.016.
26. Chen W.C., Chen M.F., Lin P.Y. Significance of DNMT3b in oral cancer. *PLoS One.* 2014. 9(3). E89956. doi: 10.1371/journal.pone.0089956.
27. Zak K.P., Tronko M.D., Popova V.V., Butenko A.K. Diabetes. Immunity. Cytokines. Book plus. 2015. 488 p. (in Ukrainian).
28. Kurzrock R., Voorhees P.M., Casper C. et al. A phase I, open-label study of siltuximab, an anti-IL-6 monoclonal antibody, in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma, multiple myeloma, or Castleman disease. *Clin. Cancer Res.* 2013. 19(13). 3659-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3349.
29. Champ C.E., Volek J.S., Siglin J., Jin L., Simone N.L. Weight gain, metabolic syndrome, and breast cancer recurrence: are dietary recommendations supported by the data? *Int. J. Breast Cancer.* 2012. 2012. 506868. doi: 10.1155/2012/506868.
30. Yom C.K., Lee K.M., Han W. et al. Leptin as a potential target for estrogen receptor-positive breast cancer. *J. Breast Cancer.* 2013. 16(2). 138-45. doi: 10.4048/jbc.2013.16.2.138.
31. Andò S., Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. 8(5). 263-75. doi: 10.1038/nrendo.2011.184.
32. Bartella V., Cascio S., Fiorio E., Auriemma A., Russo A., Surmacz E. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res.* 2008. 68(12). 4919-27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0642.
33. Sánchez-Jiménez F., Pérez-Pérez A., de la Cruz-Merino L., Sánchez-Margalet V. Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin. *Front. Oncol.* 2019. 9. 596. doi: 10.3389/fonc.2019.00596.
34. Cymbaluk A., Chudecka-Glaz A., Rzepka-Górska I. Leptin levels in serum depending on Body Mass Index in patients with endometrial hyperplasia and cancer. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. 136(1). 74-7. doi: 10.1016/j.ejogrb.2006.08.012.

35. Hoda M.R., Popken G. Mitogenic and anti-apoptotic actions of adipocyte-derived hormone leptin in prostate cancer cells. *BJU Int.* 2008. 102(3). 383-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.07534.x.
36. Endo H., Hosono K., Uchiyama T. et al. Leptin acts as a growth factor for colorectal tumours at stages subsequent to tumour initiation in murine colon carcinogenesis. *Gut.* 2011. 60(10). 1363-71. doi: 10.1136/gut.2010.235754.
37. Kim H.R. Obesity-Related Colorectal Cancer: The Role of Leptin. *Ann. Coloproctol.* 2015. 31(6). 209-10. doi: 10.3393/ac.2015.31.6.209.
38. Vona-Davis L., Rose D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. 14(2). 189-206. doi: 10.1677/ERC-06-0068.
39. Williams C.J., Mitsiades N., Sozopoulos E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocr. Relat. Cancer.* 2008. 15(1). 289-99. doi: 10.1677/ERC-07-0197.
40. Xiao B., Sanders M.J., Underwood E. et al. Structure of mammalian AMPK and its regulation by ADP. *Nature.* 2011. 472(7342). 230-3. doi: 10.1038/nature09932.
41. Engelman J.A., Chen L., Tan X. et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat. Med.* 2008. 14(12). 1351-6. doi: 10.1038/nm.1890.
42. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway. *Diabetes.* 2006. 55(6). 1840-6. doi: 10.2337/db05-1174.
43. Tan P.H., Tyrrell H.E., Gao L. et al. Adiponectin receptor signaling on dendritic cells blunts antitumor immunity. *Cancer. Res.* 2014. 74(20). 5711-22. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1397.
44. Yu H., Lee H., Herrmann A., Buettner R., Jove R. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. *Nat. Rev. Cancer.* 2014. 14(11). 736-46. doi: 10.1038/nrc3818. PMID: 25342631.
45. Katira A., Tan P.H. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer. Biol. Med.* 2016. 13(1). 101-19. doi: 10.28092/j.issn.2095-3941.2015.0092.
46. Chernyshova A.L., Kolomyiets L.A., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Bulanova A.A., Shanshashvili Ye.V. Pathogenetic substantiation of the need for correction of the metabolic syndrome in patients with hyperplastic processes and endometrial cancer. *Russian biotherapeutic Journal.* 2013. 1. 3-10 (in Russian).
47. Vona-Davis L., Howard-McNatt M., Rose D.P. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes. Rev.* 2007. 8(5). 395-408. doi: 10.1111/j.1467-789X.2007.00396.x.
48. Parkin E., O'Reilly D.A., Sherlock D.J., Manoharan P., Renehan A.G. Excess adiposity and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Obes. Rev.* 2014. 15(5). 434-51. doi: 10.1111/obr.12140.
49. Welzel T.M., Graubard B.I., Zeuzem S., El-Serag H.B., Davila J.A., McGlynn K.A. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2011. 54(2). 463-71. doi: 10.1002/hep.24397.
50. Lavalette C., Trétarre B., Rebillard X., Lamy P.J., Cénée S., Menegaux F. Abdominal obesity and prostate cancer risk: epidemiological evidence from the EPICAP study. *Oncotarget.* 2018. 9(77). 34485-34494. doi: 10.18632/oncotarget.26128.

Отримано/Received 04.11.2019

Рецензовано/Revised 03.12.2019

Прийнято до друку/Accepted 03.02.2020 ■

Information about authors

Tamara Vatsaba, PhD, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tamara.vatsaba@gmail.com; contact tel. +38 (050) 974-30-07; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>

Liubov Sokolova, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

Vladimir Pushkarev, MD, PhD, DSc, Chief Research Fellow at the Department of fundamental and applied problems of endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0347-7771>

Ващеба Т.С.¹, Соколова Л.К.², Пушкарєв В.М.²

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, г. Івано-Франківськ, Україна

² ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

Влияние ожирения на формирование онкологического риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (обзор литературы)

Резюме. Повышенный риск онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа подтверждает актуальность научных исследований механизмов ассоциации данных заболеваний. Установлено, что патогенетические факторы СД 2-го типа вызывают нарушения на уровне сигнальных путей, которые контролируют процессы внутриклеточного метаболизма и выживаемости. Ожирение значительно увеличивает онкологический риск. Проканцерогенное влияние ожирения происходит за счет сочетания дисметаболических и дисгормональных нарушений. Доказана роль гиперинсулинемии, гипергликемии и цитокино-

вого дисбаланса в качестве факторов дисметаболического влияния. Гиперинсулинемия вызывает митогенный и анти-апоптотический эффекты. Гипергликемия через оксидативный стресс способствует возникновению хромосомных aberrаций и изменению экспрессии регуляторных генов. Провоспалительные цитокины способствуют формированию хронического воспаления и благоприятного микроокружения для выживаемости злокачественных клеток. Дисметаболические изменения, в свою очередь, вызывают дисгормональные нарушения, которые способствуют канцерогенезу в гормонзависимых органах. Гиперинсулинемия приводит

к гиперэстрогемии, а гиперлептинемия нарушает синтез гонадотропных гормонов, способствуя гиперпластическим процессам эндометрия. Избыточная концентрация интерлейкина-6 и гиперлептинемия стимулируют локальный синтез эстрогенов в жировой ткани молочной железы, активируя пролиферативные процессы. Гипоадипонектинемия способствует подавлению иммунного ответа и указывает на потенциально неблагоприятное течение онкологических заболеваний. Понимание взаимоотношающего проонкогенного влияния дисметаболических и дисгормональных нарушений при ожирении должно акцентировать внимание

специалистов на важности коррекции массы тела у пациентов с СД, а также у лиц без нарушения углеводного обмена не только с позиции профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, но и с целью профилактики онкологических заболеваний. Выбор сахароснижающих препаратов должен учитывать необходимость коррекции массы тела пациентов, а неэффективное консервативное лечение ожирения является поводом к применению методов бариатрической хирургии при медицинских показаниях.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; ожирение; онкологический риск

T.S. Vatseba¹, L.K. Sokolova², V.M. Pushkarev²

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

The effect of obesity on the formation of cancer risk in patients with type 2 diabetes mellitus (literature review)

Abstract. The increased risk of cancer in patients with type 2 diabetes mellitus substantiates the relevance of scientific researches on the mechanisms of association of these diseases. It was found that pathogenetic factors of type 2 diabetes mellitus cause disorders at the level of signaling pathways that control the processes of intracellular metabolism and survival. Obesity significantly increases cancer risk. The procarcinogenic effect of obesity is due to a combination of metabolic and hormonal disorders. The role of hyperinsulinemia, hyperglycemia and cytokine imbalance as factors for dysmetabolic influence has been proved. Hyperinsulinemia causes mitogenic and anti-apoptotic effects. Hyperglycemia due to oxidative stress determines chromosomal aberrations and changes in regulatory gene expression. Proinflammatory cytokines promote the formation of chronic inflammation and microenvironment conducive for the survival of malignant cells. Dysmetabolic changes, in turn, cause hormonal disorders that promote carcinogenesis in hormone-dependent organs. Hyperinsulinemia leads to hyperoestrogen-

emia, and hyperleptinemia disrupts the synthesis of gonadotropic hormones, contributing to hyperplastic endometrial processes. Excessive concentrations of interleukin-6 and hyperleptinemia stimulate local oestrogen synthesis in adipose tissue of the mammary gland, activating proliferative processes. Hypoadiponectinemia promotes suppression of the immune response and indicates a potentially unfavourable course of cancer diseases. Understanding the mutually confounding pro-oncogenic effects of metabolic and hormonal disorders in obesity should emphasize the importance of body weight correction in patients with diabetes mellitus, as well as in individuals without carbohydrate metabolism disorders, from the standpoint of preventing not only cardiovascular diseases, but also cancer. The choice of antidiabetic drugs should take into account the need for correction of the body weight of patients, and ineffective conservative treatment of obesity is a pretext for the use of bariatric surgery methods according to medical indications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; obesity; cancer risk

UDC 616.153.915-07

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201304

E. Xhardo, F. Agaçi

Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

Very severe hypertriglyceridemia in a subject with poor glycemic control: a case report with general consideration

Abstract. Hypertriglyceridemia is defined as a value of fasting serum triglyceride over 150 mg/dl. The classification of hypertriglyceridemia according to the Endocrine Society includes mild and moderate hypertriglyceridemia, severe hypertriglyceridemia and very severe hypertriglyceridemia. Mild and moderate hypertriglyceridemia increases the risk for cardiovascular events while severe and very severe hypertriglyceridemia is a risk factor for acute pancreatitis. Conventional pharmacological therapy of hypertriglyceridemia includes fibrates, niacin, statins, ezetimibe, and omega-3 fatty acid. Other triglyceride-lowering therapies are represented by plasmapheresis and lipoprotein lipase gene therapy. The present work refers to a 55-year-old man without a history of family diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, premature coronary artery disease, diagnosed with type 2 DM in 2016, from 2018 on insulin treatment; he was hospitalized for endocrine evaluation. The patient had a history of high blood pressure for approximately 15 years, chronic kidney disease, very severe hypertriglyceridemia, and chronic obstructive pulmonary disease. The patient followed treatment with hypoglycemic, hypolipemic, low-salt diet, fibrates, statins, omega-3 fatty acid.

Keywords: very severe hypertriglyceridemia; diabetes mellitus; treatment

Introduction

Hypertriglyceridemia is defined as a value of fasting serum triglyceride over 150 mg/dl. Clinical Practice Guideline published in 2012 about Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia states that the diagnosis and classification of hypertriglyceridemia based on fasting levels include mild and moderate hypertriglyceridemia (triglycerides of 150–999 mg/dl), severe hypertriglyceridemia (1,000–1,999 mg/dl) and very severe hypertriglyceridemia (> 2,000 mg/dl) [1].

Adult Treatment Panel III Guidelines of the National Cholesterol Education Program (ATP III) published in 2001 proposed four categories: normal fasting triglyceridemia < 150 mg/dl, borderline high triglyceridemia 150–199 mg/dl, high triglyceridemia 200–499 mg/dl and very high triglyceridemia > 500 mg/dl [2]. The previously mentioned classification of hypertriglyceridemia according to the international medical societies is presented in Table 1.

General considerations

The elevated values of plasma triglyceride may be the result of increased production from the liver and intestine or decreased peripheral catabolism due to a reduced lipoprotein lipase activity. Two forms are described: primary and

secondary hypertriglyceridemia [3]. Primary hypertriglyceridemia is relatively rare and its etiology includes a gene mutation of lipoprotein lipase, the enzyme involved in the catabolism of triglyceride-rich lipids [4]. Secondary hypertriglyceridemia has many causes: fat diet, excessive alcohol intake, medical conditions (obesity, metabolic syndrome, hypothyroidism, diabetes mellitus (DM), renal disease, autoimmune disease), medication (corticosteroids, estrogens, antiretroviral therapy, tamoxifen, antihypertensives, antipsychotic medications) [3]. The association between type 2 diabetes mellitus and dyslipidemia is a relatively common condition. The lipoprotein abnormalities commonly present in type 2 DM include hypertriglyceridemia, increased level of low-density lipoproteins (LDL) and decreased plasma level of high-density lipoproteins (HDL). Alterations in lipid profile in hypothyroidism are similar to those in type 2 DM, thus serum total cholesterol, LDL-cholesterol and triglycerides are significantly increased, and HDL-cholesterol levels are reduced.

Mild and moderate hypertriglyceridemia increases the risk of cardiovascular events while severe and very severe hypertriglyceridemia increases the risk of acute pancreatitis.

© «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

For correspondence: Elona Xhardo, MD, Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania; e-mail: xhardo.elona@gmail.com

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

There are numerous studies on the potential role of elevated triglyceride levels in promoting coronary events. In an issue published in 1992 in British Heart Journal entitled “Plasma triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men”, Bainton D. and coauthors report that plasma triglyceride levels predict major cardiovascular events, and triglyceride concentration is a more important predictor than total cholesterol levels [5]. Ten years later, Abdel-Maksoud M.F. and Hokanson J.E. after analyzing twenty-one studies involved 65,863 men and 11,089 women and evaluated the association between plasma triglycerides and cardiovascular disease indicated that triglyceride levels are an independent predictor for cardiovascular disease [6]. The role of serum triglyceride levels as a risk factor for cardiovascular diseases was evaluated in a meta-analysis which included 26 studies conducted in the Asia-Pacific region. Data analysis highlights that serum triglyceride level is an important and independent predictor for cardiovascular disease and stroke risk in the previously mentioned region [7]. Another study that evaluated the role of hypertriglyceridemia in the development of cardiovascular disease included 13,953 men aged from 26 to 45 years also stated that a decrease in initially elevated triglyceride levels is associated with a decrease in cardiovascular risk [8]. A meta-analysis based on prospective studies published by Hokanson J.E. and Austin M.A. in the *Journal of Cardiovascular Risk* concludes that: “Based on combined data from prospective studies, triglyceride is a risk factor for cardiovascular disease for both men and women in the general population, independent of HDL cholesterol” [9]. In a review of Kannel W.B. and Vasan R.S. “Triglycerides as

vascular risk factors: New Epidemiologic Insights for Current Opinion in Cardiology”, the authors mentioned the role of fasting and non-fasting triglycerides as vascular risk factors even in subjects with low LDL-cholesterol [10].

Severe and very severe hypertriglyceridemia is a risk factor of the occurrence of acute pancreatitis. Acute pancreatitis is a condition with varying etiology: iatrogenic, genetic, gallstones, alcohol consumption, hypertriglyceridemia. The role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of acute pancreatitis is not fully elucidated. The mechanisms proposed for the occurrence of acute pancreatitis in patients with severe hypertriglyceridemia include: occlusion of the pancreatic capillaries by chylomicron-triglyceride-rich lipoprotein particles, which is followed by the release of pancreatic lipase; pancreatic lipase hydrolyses triglyceride and generates enhanced concentration of free fatty acids, which can generate cell injury: elevated amylase levels, edema and hemorrhage [11, 12]. The degradation of lipoprotein to free fatty acids may generate a pro-inflammatory response. Inflammatory cytokines (interleukin-1 β , interleukin-6) may be involved according to some studies at the early stage of acute pancreatitis induced by severe hypertriglyceridemia [13–15].

Case report

A 55-year-old man without a history of family DM, dyslipidemia, premature coronary artery disease, diagnosed with type 2 DM in 2016, receiving insulin treatment from 2018, was hospitalized in 2019 at the Department of Internal Medicine, University Hospital “Shefqet Ndroqi”, Tirana, for endocrine and metabolic evaluation.

Table 1. The classification of hypertriglyceridemia

The classification of hypertriglyceridemia	Serum triglyceride, mg/dl	
	ATP III	Endocrine Society
Borderline high triglyceridemia	150–199	–
Mild hypertriglyceridemia	–	150–199
Moderate hypertriglyceridemia	–	200–999
Severe hypertriglyceridemia	200–499	1,000–1,999
Very severe hypertriglyceridemia	> 500	> 2,000

Table 2. The dynamics of metabolic and endocrine parameters

Parameter	July 2019	November 2019	February 2020
Total cholesterol, mg/dl (ref. range < 200)	259	278.5	211
HDL-cholesterol, mg/dl (ref. range > 40)	27.3	20.1	35.2
Triglycerides, mg/dl (ref. range < 150)	3,118	1,814.7	152
LDL-cholesterol, mg/dl (ref. range 80–130)	165	51.2	86
VLDL-cholesterol, mg/ml (ref. range < 30)	242.7	362.94	105
R1 (chol/HDL) (< 3.3)	9.49	13.86	5.99
R2 (LDL/HDL) (0.5–3 low risk)	6.04	2.55	2.44
Phospholipid, mg/dl (ref. range 125–248)	307	393.5	265
HbA1c, % (ref. range 4.5–6.3)	11.7	9.18	7.2
Fasting glucose, mg/dl	405	287	169
Random glucose, mg/dl	231	152	144
Amylase, U/L (ref. range 23–85)	83	55	17
Lipase, U/L (ref. range 0–160)	92	74	29

Note: HbA1c — glycated hemoglobin.

History: high blood pressure for approximately 15 years, chronic kidney disease, dyslipidemia, and chronic obstructive pulmonary disease stage B. The patient followed treatment with a hypoglycemic, hypolipemic, low-sodium diet, telmisartan 80 mg/day, bisoprolol hemifumarate 5 mg/day, fenofibrate 160 mg/day, atorvastatin 20 mg/day, omega-3 acid ethyl esters, insuman rapid 30 U/day and insulin glargine 26 U/day (with titration of doses based on glycemic values).

The patient says he does not consume excess alcohol and he gave up smoking recently. The clinical examination was as follows: height — 171 cm, weight — 92 kg, and body mass index — 31.5 kg/m². The clinical examination determined no other pathological elements. The dynamics of metabolic and endocrine parameters are shown in Table 2.

Lipoprotein electrophoresis (25.11.2019):

Alpha = 18.6 % (ref. range 18–36)

Pro-B = 40.3 % (2–25)

Beta = 32.7 % (41–66)

Chylomicrons = 8.4 % (0.0–2.0)

Lp(a)lipoprotein = 0.697 mg/dl (< 30)

On July 10–20, 2019 the patient was hospitalized, and under the treatment the level of triglycerides dropped from 3,118 mg/dl to 162 mg/dl. After he had left the hospital, the patient didn't take regularly the medication and he did not follow the therapeutic lifestyle changes as we recommended.

In November 2019, the patient was hospitalized because the level of triglycerides was again very high — 1,814.7 mg/dl. We restarted the regimen with fenofibrate 160 mg/day, atorvastatin 20 mg/day, omega-3 acids ethyl esters, insulin therapy and antihypertensive remedies. Under this treatment and a strict low-fat diet, the level of triglycerides dropped to 173 mg/dl. We recommend the patient to take fenofibrate 160 mg/day, insulin therapy, antihypertensive treatment, low-fat diet and physical activities 20–30 min every day.

In spite of such very severe hypertriglyceridemia, fortunately, he did not develop acute pancreatitis (lipase and pancreatic amylase were within the range).

The follow-up control was scheduled for February 2020, 3 months after he had discharged from the hospital.

The last lipid panel (February 2020) was borderline normal.

Treatment of hypertriglyceridemia

Optimizing lifestyle (fat-free diet, cessation of alcohol consumption, weight loss, exercise), control of DM are important measures in the treatment of very severe hypertriglyceridemia.

Conventional pharmacological therapy of hypertriglyceridemia includes fibrates, niacin, statins, ezetimibe, omega-3 fatty acid. Fibrate therapy can reduce plasma triglyceride levels by modulation of the activity of peroxisome proliferator-activated receptor α in the liver, with a decrease of hepatic secretion of very-low-density lipoprotein (VLDL) and increased lipolysis of plasma triglycerides [16].

Barter P.J. and Rye K.A. stated in the article published in 2006 in *Circulation* that fibrates significantly reduce plasma triglyceride levels and raise the HDL-cholesterol levels [17]. Nicotinic acid inhibits the lipolysis in adipose tissue and reduces plasma fatty acids. Daily administration of 3 g of nicotinic acid may lead to a reduction of plasma triglyceride levels by 45 % and increase plasma HDL-cholesterol [18]. Statins reduce levels of the cholesterol and may reduce triglyceride

levels by inhibiting hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase [16]. Ezetimibe is a cholesterol absorption inhibitor that significantly reduces LDL-cholesterol, triglyceride levels and increases the HDL-cholesterol levels [16, 19]. Omega-3 fats may decrease triglyceride levels by 20 % when administered with other triglyceride-lowering therapies [16, 20]. The proposed mechanism by which omega-3 fatty acid decreases triglyceride levels are the decline in hepatic production of VLDL and the increase clearance of VLDL [21].

Other triglyceride-lowering therapies include plasmapheresis and lipoprotein lipase gene therapy [16].

Our patient has been prescribed a combination of fenofibrate, statins and omega-3 fatty acids. Due to the fact that the patient responded to conventional therapy, plasmapheresis wasn't considered.

Conclusions

Patients with very severe hypertriglyceridemia respond to conventional 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. Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C. et al. Evaluation and Treatment of Hypertriglyceridemia: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97 (9). 2969–2989.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA.* 2001. 285 (19). 2486–2497.
3. Yuan G., Al-Shali K., Hegele R.A. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *Can. Med. Assoc. J.* 2007. 176 (8). 1113–1120.
4. Bouabdellah M., Iraqi H., Benlian P. et al. Familial hypertriglyceridemia: biochemical, clinical and molecular study in a Moroccan family. *Ann. Biol. Clin.* 2015. 73 (4). 474–484.
5. Bainton D., Miller N.E., Bolton C.H. et al. Plasma triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol as predictors of ischaemic heart disease in British men: The Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Br. Heart J.* 1992. 68 (1). 60–66.
6. Abdel-Maksoud M.F., Hokanson J.E. The complex role of triglycerides in cardiovascular disease. *Semin. Vasc. Med.* 2002. 2 (3). 325–333.
7. Patel A., Barzi F., Jamrozik K. et al. Serum Triglycerides as a Risk Factor for Cardiovascular Diseases in the Asia-Pacific Region. *Circulation.* 2004. 110 (17). 2678–2686.
8. Tirosch A., Rudich A., Shochat T. et al. Changes in Triglyceride Levels and Risk for Coronary Heart Disease in Young Men. *Ann. Intern. Med.* 2007. 147 (6). 377–385.
9. Hokanson J.E., Austin M.A. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J. Cardiovasc. Risk.* 1996. 3 (2). 213–219.
10. Kannel W.B., Vasan R.S. Triglycerides as vascular risk factors: New Epidemiologic Insights for Current Opinion in Cardiology. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009. 24 (4). 345–350.

11. Gan S.I., Edwards A.L., Symonds C.J., Beck P.L. Hypertriglyceridemia-induced pancreatitis: A case-based review. *World J. Gastroenterol.* 2006. 12 (44). 7197-7202.
12. Yang F., Wang Y., Sternfeld L. et al. The role of free fatty acids, pancreatic lipase and Ca^{2+} signaling in injury of isolated acinar cells and pancreatitis model in lipoprotein lipase-deficient mice. *Acta Physiol. (Oxf).* 2009. 195 (1). 13-28.
13. Sztéfko K., Panek J. Serum free fatty acid concentration in patients with acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2001. 1 (3). 230-236.
14. De Beaux A.C., Ross J.A., Maingay J.P. et al. Proinflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from patients with acute pancreatitis. *Br. J. Surg.* 1996. 83. 1071-1075.
15. Kusnierz-Cabala B., Gurda-Duda A., Dumnicka P. et al. Analysis of selected inflammatory markers for early prediction of severe clinical course of acute pancreatitis. *Przegl. Lek.* 2013. 70. 392-396.
16. Kota S.K., Kota A.K., Jammula S. et al. Hypertriglyceridemia-induced recurrent acute pancreatitis: A case-based review. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012. 16 (1). 141-143.
17. Barter P.J., Rye K.A. Cardioprotective properties of fibrates: Which fibrate, which patients, what mechanism? *Circulation.* 2006. 113. 1553-1555.
18. Carlson L.A. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J. Intern. Med.* 2005. 258. 94-114.
19. Bays H. Ezetimibe. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2002. 11 (11). 1587-604.
20. Hooper L., Thompson R.L., Harrison R.A. et al. Risks and benefits of omega 3 fats for mortality, cardiovascular disease and cancer: Systematic review. *BMJ.* 2006. 332. 752-760.
21. Shearer G.C., Savinova O.V., Harris W.S. Fish oil — how does it reduce plasma triglycerides? *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. 1821 (5). 843-851.

Received 27.01.2020

Revised 03.02.2020

Accepted 17.02.2020 ■

Information about authors

Elona Xhardo, MD, Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

Feçor Agaçi, Professor, Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

Xhardo E., Agaçi F.

Department of Internal Medicine, University Hospital «Shefqet Ndroqi», Tirana, Albania

Різко виражена гіпертригліцеридемія в пацієнта з незадовільним глікемічним контролем: клінічний випадок і загальні положення

Резюме. Гіпертригліцеридемія визначається як рівень тригліцеридів сироватки крові натще понад 150 мг/дл. Сучасна класифікація включає легку та помірну, тяжку та дуже тяжку гіпертригліцеридемію. Легка й помірна гіпертригліцеридемія підвищує ризик серцево-судинних подій, тоді як тяжка й різко виражена є фактором ризику гострого панкреатиту. Звичайна фармакотерапія гіпертригліцеридемії включає фіbrates, ніацин, статини, езетиміб, омега-3 жирну кислоту. Інші способи, які дозволяють знизити рівень тригліцеридів, представлені плазмаферезом та терапією ліпопротеїновою ліпазою. Описаний клінічний випадок 55-річного чоловіка

без анамнезу родинного цукрового діабету (ЦД), дисліпідемії, ранньої ішемічної хвороби серця. ЦД 2-го типу діагностований у 2016 році; із 2018 року пацієнт отримує інсулінотерапію. В анамнезі: артеріальна гіпертензія протягом приблизно 15 років, хронічна хвороба нирок, різко виражена гіпертригліцеридемія, хронічна обструктивна хвороба легень. Пацієнт дотримувався лікування гіпоглікемічною, гіполіпідемічною дієтою з низьким умістом солі, препаратами фібраторів, статинів, омега-3 жирної кислоти.

Ключові слова: різко виражена гіпертригліцеридемія; цукровий діабет; лікування

Xhardo E., Agaçi F.

Department of Internal Medicine, University Hospital «Shefqet Ndroqi», Tirana, Albania

Резко выраженная гипертриглицеридемия у пациента с неудовлетворительным гликемическим контролем: клинический случай и общие положения

Резюме. Гипертриглицеридемия определяется как уровень триглицеридов сыворотки крови натощак более 150 мг/дл. Современная классификация включает легкую и умеренную, тяжелую и очень тяжелую гипертриглицеридемию. Легкая и умеренная гипертриглицеридемия повышает риск сердечно-сосудистых событий, тогда как тяжелая и резко выраженная является фактором риска острого панкреатита. Обычная фармакотерапия гипертриглицеридемии включает фибраты, ниацин, статины, эзетимиб, омега-3 жирные кислоты. Другие способы, которые позволяют снизить уровень триглицеридов, представлены плазмаферезом и терапией липопротеиновой липазой. Описан клинический случай

55-летнего мужчины без анамнеза семейного сахарного диабета (СД), дислипидемии, ранней ишемической болезни сердца. СД 2-го типа диагностирован в 2016 году; с 2018 года пациент получает инсулинотерапию. В анамнезе артериальная гипертензия в течение примерно 15 лет, хроническая болезнь почек, резко выраженная гипертриглицеридемия, хроническая обструктивная болезнь легких. Пациент придерживался лечения гипогликемической, гиполлипидемической диеты с низким содержанием соли, препаратами фибратов, статинов, омега-3 жирной кислоты.

Ключевые слова: резко выраженная гипертриглицеридемия; сахарный диабет; лечение

УДК 616.453-056.7

DOI: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201305

Черенько С.М.¹, Черенько М.С.^{1,2}, Марцинік Є.М.³
¹ Міжнародна клініка «СітіДоктор», центр ендокринної хірургії, м. Київ, Україна

² Консультативний центр «Ендокринологія від Черенько», м. Київ, Україна

³ Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності МОЗ України, м. Дніпро, Україна

Комплекс Карні, що маніфестував соматотропіною гіпофіза та синдромом Кушинга: клінічний випадок і сучасне розуміння проблеми

Резюме. Актуальність. Комплекс Карні (КК) — рідкісне генетичне захворювання, що спричиняє розвиток численних неопластичних утворень ендокринних органів, шкіри, матки, серця та інших. Вперше в Україні детально описаний клінічний випадок КК та проаналізований сучасний стан розробки проблеми.

Мета: на прикладі історії пролікованого пацієнта та з урахуванням аналізу сучасної світової літератури визначити особливості перебігу, діагностики та лікування КК. **Матеріали та методи.** Наведено яскравий випадок КК у молодій жінки, маніфестація захворювання у якої була пов'язана з розвитком соматотропіноми й акромегалії. Подальше спостереження виявило синдром Кушинга внаслідок первинної пігментної вузликової гіперплазії наднирників (PPNAD). Однобічна адреналектомія призвела до сталого позбавлення гіперкортизолемії та підтвердила клінічний діагноз. Розгляд даної клінічної історії став мотивом поглибленого вивчення сучасної літератури, наведеної в статті. **Результати.** Пацієнтка успішно пройшла хірургічне лікування соматотропіною гіпофіза, а 2 роки по тому — PPNAD (протягом 10 місяців після однобічної адреналектомії зберігається помірна надниркова недостатність). Завдяки прискіпливому обстеженню виявлені міксома серця, вузловий зоб та фіброміома матки, які стануть предметом подальшого спостереження за пацієнткою. **Висновки.** Навіть за відсутності генетичної діагностики можливо клінічно запідозрити КК. Однобічна адреналектомія в разі PPNAD як компонента КК може забезпечити тривалу ремісію синдрому Кушинга.

Ключові слова: комплекс Карні; соматотропінома; синдром Кушинга; PPNAD; діагностика; хірургія

Наявність у пацієнта декількох ендокринних захворювань, особливо коли йдеться про надлишок гормонів, завжди має викликати в лікаря підозру щодо синдромів множинної ендокринної неоплазії та інших генетичних синдромів, які викликають поліорганичні пухлини.

Клінічний випадок

Жінка 39 років звернулася за консультацією з клінічними ознаками гіперкортицизму (місяцеподібне обличчя, абдомінальне ожиріння, артеріальна гіпертензія і вторинна аменорея). Лабораторно був підтверджений синдром Кушинга АКТГ (адренкортикотроп-

© «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: Черенько Сергій Макарович, доктор медичних наук, професор, керівник центру ендокринної хірургії, Міжнародна клініка «СітіДоктор», м. Київ, Україна; e-mail: sergmakar5@gmail.com

For correspondence: Sergiy Cherenko, MD, Professor, Head of Endocrine Surgery Center, CityDoctor International Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergmakar5@gmail.com

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

ний гормон)–незалежний, проте виконана за місцем проживання комп’ютерна томографія не виявила утворень у надниркових залозах.

Установлення причини низького рівня АКТГ ускладнював анамнез пацієнтки, адже 2 роки тому вона перенесла видалення аденоми гіпофіза (соматотропіноми). З огляду на проведену діагностику акромегалії в здійснених лабораторних дослідженнях вже визначався знижений АКТГ, проте з урахуванням нормальних рівнів кортизолу в крові (дексаметазоновий тест не проводили) на це не звернули увагу. У той час причинами звернення пацієнтки були набір маси тіла, дисменорея, випадіння волосся та зміни зовнішності, які продовжувалися навіть після видалення макроаденоми гіпофіза (рис. 1, 2: фото пацієнтки; рис. 3: МРТ гіпофіза до операції).

Серед інших проблем зі здоров’ям пацієнтка відзначала мігрень впродовж останніх 15 років, дисменорею останні 3 роки, наявність двох вузлів у матці і двох вузлів у щитоподібній залозі. В анамнезі також дві нормальні вагітності (1998 і 2012 роки). Крім того, серед встановлених діагнозів звертала на себе увагу кардіоміопатія складного генезу — дифузні зміни в міокарді і синусова брадикардія. Сімейний анамнез обтяжений гострим лейкозом у батька і тромбом, що призвів до смерті, в бабусі.

Перегляд попередньо проведених лабораторних аналізів призвів до думки про АКТГ–незалежний синдром Кушинга, зумовлений первинною пігментною вузликовою гіперплазією кори надниркових залоз (PPNAD — primary pigmented nodular adrenal disease). Особливу увагу викликало парадоксальне підвищення кортизолу в сечі після проведення дводенної малої дексаметазонової проби (рівень кортизолу в сечі збільшився з 298,54 до 423,45 мкг/24 години при нормальних значеннях 50–190 мкг/24 год), а також зниження рівня дегідроепіандростерону сульфату (28,2 і 26,6 мкг/дл при нормальних рівнях 60,9–337,0 мкг/дл для її віку).

З огляду на анамнез був запідозрений комплекс Карні (КК), пацієнтці було рекомендовано пройти ехокардіографію для виключення міксоми серця. Дане дослідження дійсно виявило міксому перетинки серця до 10 мм у діаметрі (рис. 4: міксома серця).

Пацієнтці було виконано дві комп’ютерні томографії надниркових залоз, які не виявили істотних додаткових утворень у них (рис. 5: КТ надниркових залоз, фронтальний зріз). Водночас, враховуючи динаміку на знімках КТ надниркових залоз, а також підозру на PPNAD у даної хворої, прийняли рішення про хірургічне (лапароскопічне) видалення більшої (лівої) залози (рис. 6, 7: КТ надниркових залоз — більш виражена гіперплазія лівого). Лапароскопічний вигляд зміненої внаслідок PPNAD надниркової залози був дуже показовим (рис. 8: лапароскопічний вигляд надниркової залози через тонкий шар очеревини), а макроскопічна картина (рис. 9: препарат видаленої лівої надниркової залози з типовими для PPNAD змінами) та гістологічний висновок підтвердили припущення щодо природи гіперкортизолемії в пацієнтки.

У післяопераційному періоді замісна гормональна терапія не була призначена, адже залишалася друга залоза, уражена цією ж хворобою, і рівень кортизолу в крові після операції очікувано мав бути принаймні нормальним або підвищеним. Результат виміру кортизолу в крові на другу добу після операції показав нижньонормальне значення — 130 нмоль/мл (норма — 126–600).

Через тиждень після операції неочікувано виникли симптоми надниркової недостатності (кортизол сечі був 60 мкг/л/24 год, норма — 60–340) і була призначена замісна терапія гідрокортизоном, на якій пацієнтка залишається вже більше 10 місяців. Спроби знизити дозування з 10 до 5 мг гідрокортизону призводили до повернення симптомів гіпокортицизму. Загалом стан пацієнтки швидко покращився — відновились місячні, повернулася до нормальної маси тіла та зовнішність (рис. 10: вигляд пацієнтки на другу добу після лапароскопічної адреналектомії; рис. 11: зовнішність хворої через 6 міс. після адреналектомії).

Обговорення

Комплекс Карні (КК) — рідкісний синдром множинної неоплазії (MIM 160980), що успадковується за автосомно-домінантним типом. Цю хворобу можна характеризувати наявністю пігментних утворень шкіри або слизової, міксомами серця, шкіри та інших органів, а також множинними ендокринними та неендокринними пухлинними утвореннями. За своїми характеристиками і різноманіттям цей синдром схожий на нейрофіброматоз, факоматоз, гамартроз, синдром Мак’юна — Олбрайта, Пейтца — Єгерса, Ковдена та інші. Вперше описаний у 1985 році Дж.Е. Карні в клініці Мейо як наявність міксом, гіперпігментації шкіри та підвищення активності гормонів [1].

Поширеність хвороби невідома, але дуже низька. У літературі описано приблизно 750 випадків, з яких 70 % — родинні.

Клінічні прояви комплексу Карні дуже різноманітні, і повна картина може розвиватися через багато років. Інколи діагноз установлюють після 40 років, у середньому — у віці 20 років.

Ураження шкіри

Ураження шкіри виникає в більше ніж 80 % пацієнтів і є одним із найяскравіших проявів цієї хвороби: від пігментних плям, лентіго, блакитних невисів до міксом шкіри.

Лентіго (пласкі, маленькі коричневі або чорні макули) виникають зазвичай до пубертату, після якого може збільшитися їх кількість й інтенсивність забарвлення. Вони можуть бути розташовані по всьому тілу, але з переважанням у зоні обличчя, на губах, слизових і геніталіях. Їх яскравість може зменшуватися з віком.

Епітеліоїдний блакитний невис — куполоподібна папула синюватого відтінку з гладенькою поверхнею — рідкісний субтип блакитного невису в загальній популяції, проте відносно часто трапляється серед пацієнтів із комплексом Карні. Останнє має стимулювати лікарів до можливого пошуку цього синдрому серед таких

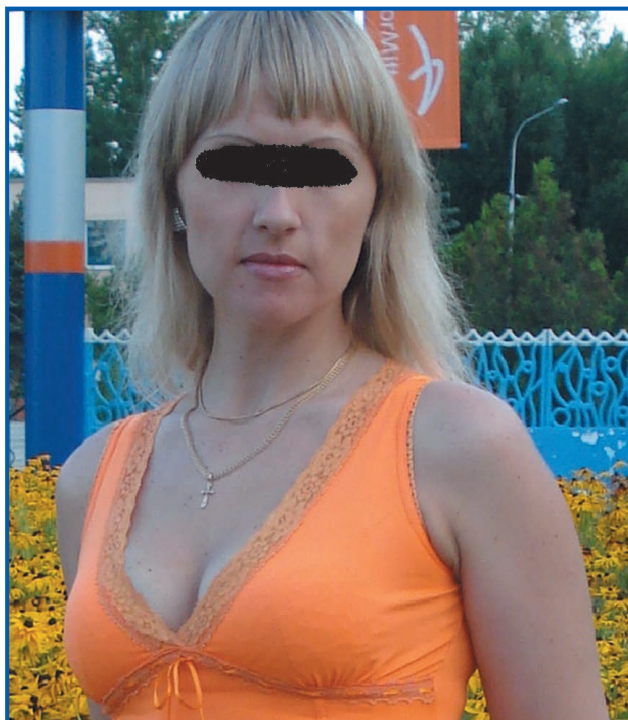


Рисунок 1. Вигляд пацієнтки до маніфестації хвороби у 2014 р.



Рисунок 2. Зовнішність хворої через рік після видалення соматотропіноми у 2018 р.

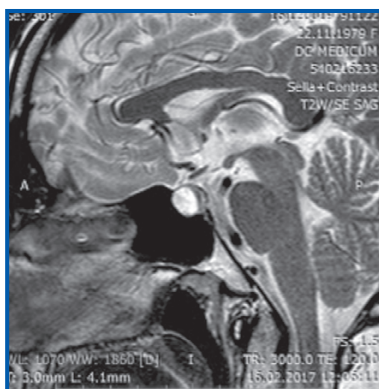


Рисунок 3. МРТ: соматотропінома

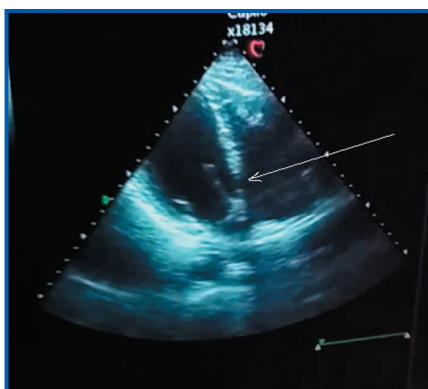


Рисунок 4. Міксома перетинки серця

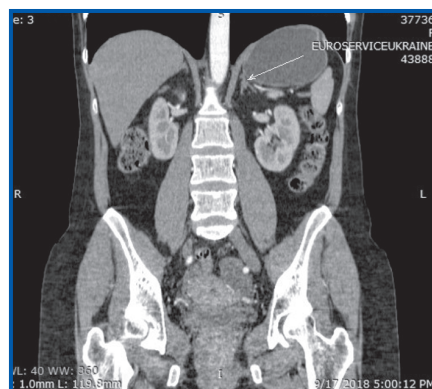


Рисунок 5. КТ надниркових залоз, фронтальний зріз

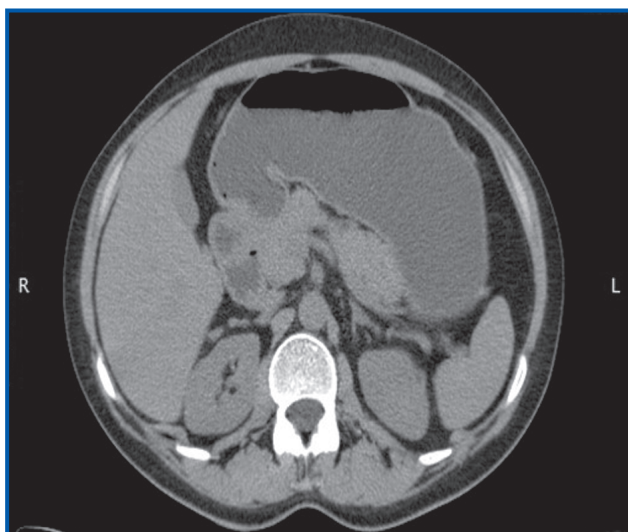


Рисунок 6. КТ наднирників (лівий)

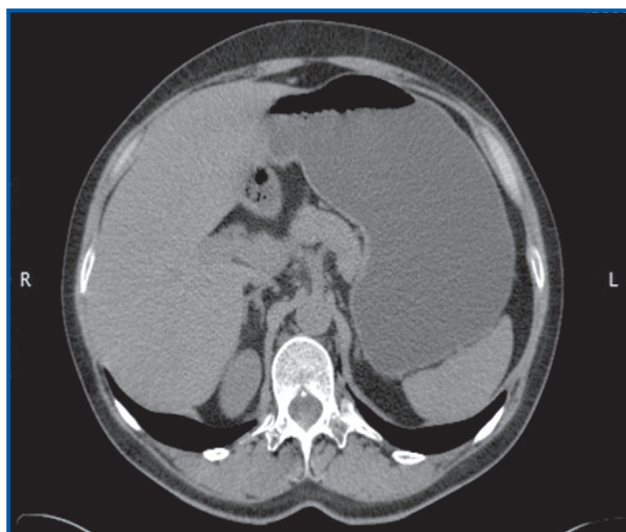


Рисунок 7. КТ наднирників (правий)

хворих. Епітеліоїдний блакитний неvus може бути інтенсивно забарвлений і погано окреслений, з асоційованим дермальним фіброзом.

Шкірні міксоми виявляють у 30–55 % випадків КК, із найчастішою локалізацією на повіках, зовнішньому вушному каналі, сосках і геніталіях. Зазвичай вони до 1 см у діаметрі, безболісні, розташовані в дермі або підшкірно.

Серцеві прояви

Найбільш поширеними нешкірними утвореннями в комплексі Карні є міксоми серця. Вони спостерігаються у 20–40 % пацієнтів і найчастіше виявляються у віці 20 років, хоча можуть бути діагновані й у дитинстві. Міксоми серця можуть уражувати будь-який його відділ і трапляються з однаковою частотою в жінок і чоловіків на відміну від спорадичних міксом, які ура-

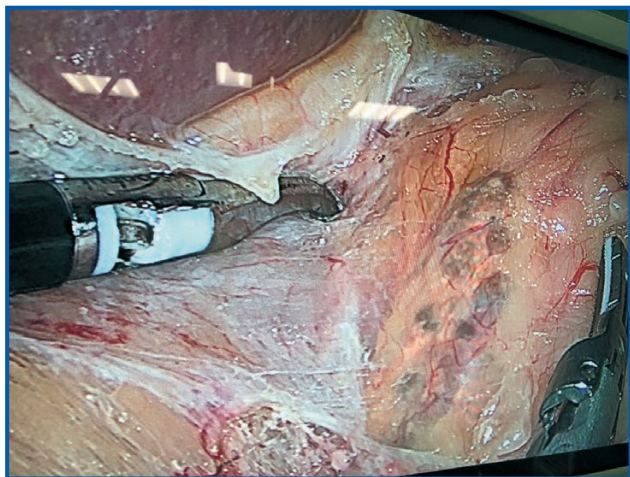


Рисунок 8. Лапароскопічний вигляд PPNAD

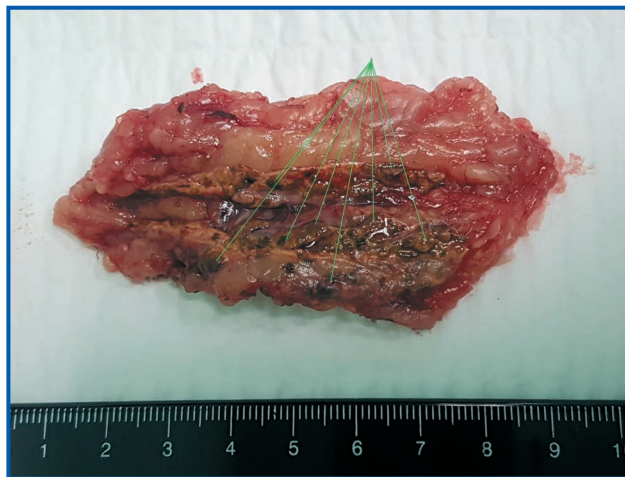


Рисунок 9. Макроскопічний препарат видаленого наднирника



Рисунок 10. Пацієнтка на 2-й день після лапароскопічної адреналектомії



Рисунок 11. Зовнішність пацієнтки через 6 місяців після адреналектомії

жують в основному ліве передсердя в жінок старшого віку. Проявами хвороби є ознаки внутрішньосерцевої обструкції або емболії з подальшими інсультами та ознаками серцевої недостатності, що є причиною смерті в 50 % комплексу Карні.

Міксоми можуть повністю перекривати клапанний отвір і ставати причиною раптової смерті. Тому особлива увага має приділятися саме ранній діагностиці, для якої ефективною буде звичайна ехокардіографія (також інформативними будуть комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія, особливо в післяопераційних випадках, коли анатомія серця порушена) [2].

В одному з останніх досліджень із Китаю частота міксом за комплексу Карні становила лише 1,74 %, але рівень рецидивів статистично перевищував такий при спорадичних міксомах. В описаних випадках спостерігалася суттєва мітральна і помірна трикуспідальна регургітація [3].

Ураження гіпофіза

Підвищення гормона росту, інсуліноподібного фактора росту 1-го типу (ІФР-1) та пролактину трапляється майже в 75 % випадків, навіть без явних утворень у гіпофізі. Поширеність акромегалії в пацієнтів із комплексом Карні становить 10–12 %. У поодиноких випадках були описані пролактиноми у пацієнтів із комплексом Карні. Аденома зазвичай виникає на другій-третьій декадах життя. Гістологічно звертає на себе увагу гіперплазія соматоморфних клітин, що може пояснювати поступовий початок хвороби. Лікування проводять аналогами соматостатину або хірургічним видаленням аденоми гіпофіза [2, 4].

У найбільшому огляді описано 57 випадків акромегалії в пацієнтів із КК (24 чоловіки і 33 жінки), середній вік на момент установлення діагнозу становив 28 ± 12 років (для спорадичної акромегалії — 40–48 років). Приблизно половину випадків становили мікроаденоми, тоді як в інших випадках акромегалії переважають макроаденоми [5].

Ураження надниркових залоз

Відокремлення комплексу Карні в особливий симптомокомплекс відбулося після вивчення одного з видів АКТГ-незалежного синдрому Кушинга — первинної пігментної вузликової гіперплазії кори надниркових залоз (PPNAD). Назва цього виду гіперкортизолемії походить від макроскопічного вигляду надниркових залоз — множинних пігментованих вузликів, що уражують кортикальний шар обох надниркових залоз. PPNAD діагностують у складі комплексу Карні у 25–60 % випадків, проте бувають й ізольовані форми. Ця гіперплазія частіше виникає в дітей і дорослих віком до 40 років. Діагностика часто ускладнюється тривалим помірним перебігом хвороби, хоча описані випадки і різкого прогресування гіперкортизолемії, а також циклічним синдромом Кушинга. Середній час від появи перших проявів хвороби до встановлення діагнозу становить 4 роки [2, 4, 6].

Синдром Кушинга за даної патології не відрізняється нічим особливим, основними симптомами є місяцеподібне обличчя й абдомінальне ожиріння. Стрії, екхімози і м'язова слабкість також будуть класичними ознаками. Ураховуючи високий відсоток дітей у цій групі, треба зважати і на зміни кривих росту, проте класична затримка росту спостерігається не так часто, як в інших випадках гіперкортизолемії (до 30 %) [2, 7]. Останнє можна пояснити циклічною секрецією гормонів у певних випадках. Остеопороз трапляється достатньо часто, особливо за умови пізньої діагностики.

Вільний кортизол у сечі підвищений у більшості пацієнтів, а добова циклічність секреції кортизолу порушена. Як і для інших причин синдрому Кушинга надниркового генезу, рівень АКТГ знижений, хоча в деяких випадках визначається нижня межа нормальних значень. Усі тести з пригніченням дексаметазоном (нічний, малий і великий) будуть вказувати на автономну гіперсекрецію кортизолу. Також характерна парадоксальна реакція кортизолу в сечі під час проведення великої дексаметазонавої проби (8 мг) із збільшенням рівня кортизолу майже в 100 % випадків.

Морфологічно кора надниркових залоз усіяна дрібними пігментованими, темними вузликами до 5–10 мм. Патогістологічне дослідження надниркових залоз зазвичай виявляє їх нормальні розміри (вага 4–17 г). Стає зрозумілим, що для радіологічної діагностики треба використовувати комп'ютерну томографію з товщиною зрізу до 3 мм, адже лише тоді можна виявити чітко окреслені, округлі утворення зниженої щільності. Варто зауважити, що за умови тривалого перебігу хвороби ці вузлики можуть зростати понад 10 мм.

Лікування — хірургічне, що полягає в лапароскопічному видаленні обох надниркових залоз із подальшим призначенням замісної терапії [2, 4].

Ураження щитоподібної залози

Пацієнти з комплексом Карні мають утворення в щитоподібній залозі майже в 60 % випадків. Переважають кістозні утворення (до 75 %) і доброякісні вузли (до 25 %), до 10 % випадків діагностують папілярний або фолікулярний рак щитоподібної залози. Часто вузлові утворення виникають ще в перші 10 років життя. Порушення функції майже не відзначаються. З огляду на ці дані пункційна біопсія є обов'язковою в більшості випадків утворень у ЩЗ із подальшим лікуванням за відповідними світовими протоколами [2, 4].

Ураження нервової системи

Пігментна псаммоматозна шваннома — рідкісна пухлина нервових оболонок, що описана в пацієнтів із КК (до 10 %). Вона може бути розташована в будь-якій ділянці периферичної або центральної нервової системи, часто мультицентрична, пігментна і містить кальцифікати. Описані випадки розташування в стравоході, шлунку, печінці, прямій кишці, грудній стінці і параспинально. Пухлини проявляються болем і радикулопатією та можуть мати ризик злоякісності. Лікування зазвичай хірургічне, що ускладнюється розташуванням цих пухлин [2, 4].

Офтальмологічні прояви

Найчастішими офтальмологічними симптомами КК є пігментні утворення карункулу чи напівмісячної складки, лентиги і міксоми повік. Іноді описують можливість пігментних шванном райдужної оболонки.

Ураження яєчок

Більше половини чоловіків із КК мають великоклітинні кальцинуючі пухлини з клітин Сертолі. Ці утворення зазвичай пальпуються, можуть бути білатеральними, мультифокальними, мають певні ризики малігнізації та зниження фертильності. Основним методом діагностики буде ультразвукове дослідження. У хлопців та юнаків можуть виникнути гінекомастія, дострокове закриття зон росту та раннє статеве дозрівання, що може потребувати хірургічного лікування та навіть призначення інгібіторів ароматаз. Інші види утворень зустрічаються набагато рідше [2, 4].

Інші ураження

Міксоми молочних залоз і сосків достатньо поширені в будь-якому віці і навіть у чоловіків. Щодо яєчників описані різні види патології — від кіст і тератом до раку яєчників. Остеохондроміксом є рідкісним компонентом комплексу Карні, проте описані випадки навіть у дитячому віці. Частіше уражуються назальні

синуси, а також трубчасті кістки кінцівок. Мають доброякісний характер, однак схильні до рецидивування. Гепатоцелюлярні аденоми, міксомати матки, пухлини підшлункової залози, бронхів, прищитоподібних залоз, шлунка, товстого кишечника та інші пухлини також були описані з низькою поширеністю [2, 4].

Діагностика

Діагноз комплексу Карні слід запідозрити за фенотиповими ознаками з подальшим генетичним підтвердженням, що, на жаль, поки що в Україні недоступне. Середній вік на момент установлення діагнозу у світі — 20 років.

Без генетичного підтвердження діагноз можна встановити на підставі наявності певних критеріїв (табл. 1). Для встановлення діагнозу КК потрібні 2 основні критерії або 1 основний й один додатковий. Малі критерії можуть асоціюватися з КК, але не є діагностичними [2, 4].

Генетика

КК спричинений мутацією гена PRKAR1A (OMIM 188830) у 70–80 % випадків. Він кодує регуляторну субодиницю типу 1-альфа ферменту протеїнкінази А. Цей ген розташований у 24.2–24.3 локусах довгого плеча 17-ї хромосоми і має 11 екзонів. Також нещодавно були описані мутації в генах PRKACA та PRKACB.

Таблиця 1. Діагностичні критерії комплексу Карні

Основні критерії	Додаткові критерії	Малі критерії
Плямиста пігментація шкіри (особливо губи, кон'юнктива, куточки ока, слизові)	Хворі на КК родичі першої лінії	Інтенсивна пігментація шкіри (без характерного розташування)
Міксоми (шкіри, слизових, серця)*	Активуюча мутація PRKACA та PRKACB	Блакитний невус, звичайний (множинні)
Міксоми грудей*	Інактивуюча мутація PRKAR1A	Родимі плями
PPNAD*		Синдром Кушинга, акромегалія або раптова смерть у родичів
Акромегалія		Підвищення ІФР-1, порушення толерантності до глюкози — без підтвердження діагнозу «акромегалія»
Великоклітинні кальцинуючі пухлини з клітин Сертолі*		Кардіоміопатія
Рак щитоподібної залози або багатовузловий зоб у підлітків		Епітеліальний куприковий хід (нориця)
Пігментна псаммоматозна шваннома*		Поліпи кишечника
Блакитний невус, епітеліоїдний (множинні)*		Множинні шкірні утворення, ліпоми
Аденоми протоків молочних залоз*		Гіперпролактинемія
Остеохондроміксом*		Поодинокий вузол ЩЗ до 18 років або багатовузловий зоб у дорослого
		Сімейний анамнез раку, особливо ЩЗ, кишечника, підшлункової, яєчника; інші пухлини

Примітки: PPNAD (primary pigmented nodular adrenal disease) — первинна пігментна вузликова гіперплазія кори надниркових залоз; * — із гістологічним підтвердженням; ЩЗ — щитоподібна залоза. Для встановлення діагнозу КК потрібні 2 основні критерії або 1 основний й один додатковий. Малі критерії можуть асоціюватися з КК, але не є діагностичними.

Таблиця 2. Гормональні та біохімічні дослідження пацієнтки до операції на наднирковій залозі

Аналіз	2016	Операція з видалення соматотропіноми (квітень 2017 р.)	2017	2018	2019	Норма
ІФР-1	391		221	228	—	109–284 нг/мл
СТГ	26,8		—	—	—	0–19 мМО/л
АКТГ	< 5		< 5	< 5	< 5	6–46 пг/мл
Кортизол	430		—	—	—	140–600 нмоль/л
Кортизол у сечі	—		—	762,85	589,48	50–190 мкг/24 год
Калій	—		—	4,23	4,24	3,5–5,1 ммоль/л
Натрій	—		—	142	143	136–145 ммоль/л
Кальцій	—		—	1,26	1,12	1,16–1,32 ммоль/л
Глюкоза	4,44		4,27	5,11	4,8	4,1–5,8 ммоль/л
ТТГ	1,14		1,44	1,12	0,92	0,4–4,2 мкМО/мл
T4 free	0,89		0,98	0,946	0,73	0,93–1,7 нг/дл
ДГЕАС	—		28,2	26,6	—	60,9–337,0 мкг/дл
ФСГ	6,23		6,4	—	—	3,5–12,5 мМО/мл
Естрадіол	72		172	169	106	12,4–233,0 пг/мл
Пролактин	21,9		21,8	10,9	9,9	4,79–23,3 нг/мл

Примітки: ІФР-1 — інсуліноподібний фактор росту 1-го типу; СТГ — соматотропний гормон; АКТГ — адренотропний гормон; ТТГ — тиреотропний гормон; T4 free — вільний тироксин; ДГЕАС — дегідроепіандростерону сульфат; ФСГ — фолікулостимулюючий гормон.

Лікування

Кожна специфічна медична проблема в КК потребує свого конкретного вирішення і звернення до відповідних вузьких спеціалістів — часто з подальшим хірургічним лікуванням.

Спостереження

Адекватне спостереження значно покращує загальний прогноз. Отже, має проводитися з принаймні річною регулярністю:

- 1) щорічна ехокардіографія, починаючи з раннього віку;
- 2) регулярні огляди в дерматолога;
- 3) аналіз крові на гормон росту, ІФР-1, пролактин й оцінка рівня кортизолу (нічний дексаметазоновий тест, вільний кортизол добової сечі або нічний кортизол слини) із підліткового віку;
- 4) клінічне обстеження щитоподібної залози;
- 5) щорічне ультразвукове обстеження яєчок та яєчників;
- 6) у дітей до пубертату щорічна оцінка швидкості росту і стадії статевого дозрівання.

Прогноз

Описана тривалість життя пацієнтів із КК становить 50–55 років, проте за умов адекватного спостереження та лікування може бути набагато більшою. Основною причиною смерті стають зазвичай серцево-судинні ускладнення міксом та наслідки їх лікування (тромбози, аритмії, кардіоміопатії та інсульти), а також онкологічні захворювання.

З урахуванням усього наведеного вище, навіть без проведеного генетичного аналізу, стає очевидним на-

явність комплексу Карні в нашій пацієнтки. Підозра на це захворювання дала змогу виявити міксому серця, що надасть можливість безпечного спостереження за нею в подальшому. Крім того, діти пацієнтки будуть обстежені і знатимуть про можливі ризики щодо здоров'я в майбутньому. Вкрай позитивна динаміка синдрому Кушинга після видалення однієї з надниркових залоз попри міжнародні рекомендації щодо одномоментного видалення обох залоз свідчить на користь більш поміркованого ставлення до тотальної адреналектомії з приводу PPNAD у цієї групи хворих. Остання теза потребує подальших досліджень.

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

Список літератури

1. Carney J.A., Cordon H., Carpenter P.C. et al. The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity. *Medicine*. 1985. 64(4). P. 270–283.
2. Correa R., Salpea P., Stratakis C. Carney complex: an update. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173(1). P. 85–97. doi: 10.1530/EJE-15-0209.
3. Wei K., Guo H.W., Fan S.Y. et al. Clinical features and surgical results of cardiac myxoma in Carney complex. *J. Card. Surg.* 2019. 34(1). P. 14–19. doi: 10.1111/jocs.13980.
4. Stratakis C.A., Kirschner L.S., Carney J.A. Clinical and Molecular Features of the Carney Complex: Diagnostic Criteria and Recommendations for Patient Evaluation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86. P. 4041–4046. doi: 10.1210/jcem.86.9.7903.
5. Cuny T., Mac T.T., Romanet P. et al. Acromegaly in Carney complex. *Pituitary*. doi: 10.1007/s11102-019-00974-8.

6. Zhang C.D., Pichurin P.N., Bobr A. et al. Cushing syndrome: uncovering Carney complex due to novel PRKARIA mutation. *EDM*. 2019. doi: 10.1530/EDM-18-0150.

7. Memon S.S., Thakkar K., Patil V. et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) single center experience. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2019. 32(4). P. 1-7. doi: 10.1515/jpem-2018-0413.

8. Stewart P.M., Krone N.P. Primary pigmented nodular adrenal hyperplasia and Carney's syndrome. *The adrenal cortex in Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. 2011. P. 502-503.

Отримано/Received 03.02.2020

Рецензовано/Revised 17.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

Sergiy Cherenko, MD, Professor, Head of Endocrine Surgery Center, CityDoctor International Clinic, Kyiv, Ukraine; e-mail: sergmakar5@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9762-2911>

Mariya Cherenko, PhD, Endocrinologist, Counseling Center "Endocrinology from Cherenko", Kyiv; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-1731-2994>

Martynik Yevgen, PhD, Associate Professor, Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Problems of Disability, Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Черенько С.М.¹, Черенько М.С.^{1,2}, Марциник Е.Н.³

¹ Міжнародна клініка «СитиДоктор», центр ендокринної хірургії, г. Київ, Україна

² Консультативний центр «Ендокринологія від Черенько», г. Київ, Україна

³ Український державний науково-дослідницький інститут медико-соціальних проблем інвалідності МЗ України, г. Дніпро, Україна

Комплекс Карні, манифестуючий соматотропиною гіпофіза і синдромом Кушинга: клінічний випадок і сучасне розуміння проблеми

Резюме. *Актуальність.* Комплекс Карні (КК) — рідке генетичне захворювання, викликає розвиток численних неопластических образів ендокринних органів, шкіри, матки, серця та інших. Вперше в Україні детально описаний клінічний випадок КК та проаналізовано сучасне стан розробки проблеми. *Цель:* на прикладі історії лікованого пацієнта та з урахуванням аналізу сучасної світової літератури визначити особливості перебігу, діагностики та лікування КК. *Матеріал і методи.* Приведено яскравий випадок КК у молодій жінки, манифестація захворювання у якої була пов'язана з розвитком соматотропиноми та акромегалії. Даліше спостереження виявило синдром Кушинга внаслідок первинної пігментної узелкової гіперплазії надпочечників (PPNAD). Одностороння адреналектомія привела до стійкого усунування гіперкортизолемії та підтвердила клінічний

діагноз. Розгляд даного клінічного випадку стало мотивом углибоного вивчення сучасної літератури, наведеної в статті. *Результати.* Пацієнтка успішно пройшла хірургічне лікування соматотропиноми гіпофіза, а 2 роки після — PPNAD (впродовж 10 місяців після односторонньої адреналектомії зберігається помірна надпочечникова недостатність). Через ретельного обстеження виявлені міксома серця, вузловий зоб та фібромиома матки, які стануть предметом далішого спостереження за пацієнткою. *Висновки.* Навіть при відсутності генетичної діагностики можливо клінічно запідозрити КК. Одностороння адреналектомія в випадку PPNAD як компонента КК може забезпечити довготривалу ремісію синдрому Кушинга.

Ключові слова: комплекс Карні; соматотропинома; синдром Кушинга; PPNAD; діагностика; хірургія

S.M. Cherenko¹, M.S. Cherenko^{1,2}, E.M. Martynik³

¹CityDoctor International Clinic, Center for Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine

²Advisory Center "Endocrinology from Cherenko", Kyiv, Ukraine

³Ukrainian State Research Institute of Medical and Social Disability Issues of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

Carney complex manifested itself in pituitary somatotropinoma and Cushing syndrome: a clinical case and current understanding of the problem

Abstract. *Background.* Carney complex (CC) is a rare genetic disorder, which causes numeral neoplastic lesions of endocrine organs, skin, uterus, heart, and others. It is the first in Ukraine detailed description of a clinical case of CC with analysis of modern literature. The purpose was to discuss the variety of CC appearance and relevant directions of diagnosis, treatment and follow-up within the framework of a clinical case and literature review. *Materials and methods.* Well investigated and illustrated case of CC in a young woman was studied. Results of surgical treatment of somatotropinoma and primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) were presented. Unilateral adrenalectomy has led to the persistent elimination of hypercortisolemia and confirmed the clinical diagnosis. Authors supplement a clinical case with detailed study of modern literature. *Results.* Patient

underwent successful surgical treatment of pituitary somatotropinoma and PPNAD. During the first 10 months after unilateral adrenalectomy, moderate adrenal insufficiency still persisted. Due to the correct diagnosis of CC (despite the absence of molecular confirmation of this genetic disease), cardiac myxoma, uterine fibroid and thyroid nodules have been revealed. It will be the points of further investigations at follow-up. *Conclusions.* Even if genetic testing is unavailable, clinical suspicion could induce the investigation of possible CC. Unilateral adrenalectomy for PPNAD as a component of CC may be sufficient initial treatment option for Cushing syndrome.

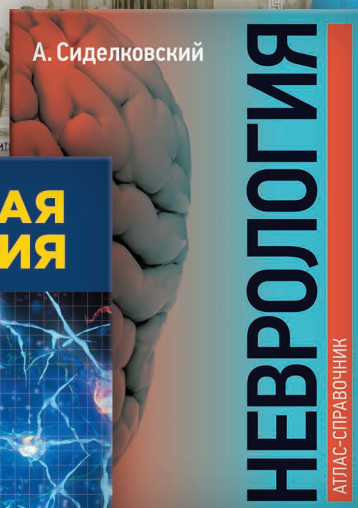
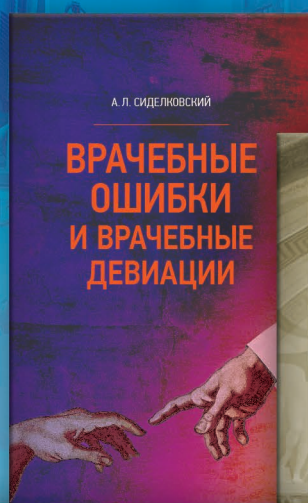
Keywords: Carney complex; somatotropinoma; Cushing syndrome; primary pigmented nodular adrenocortical disease; diagnosis; surgery



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛИНИКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

АКТОВЕГІН



Потужний універсальний антигіпоксант¹

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ



- Для лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень і деменції²
- Для терапії діабетичної полінейропатії²
- Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка)²



Переможець щорічного конкурсу професіоналів фармацевтичної галузі України «Панацея» 2006, 2010–2012, 2014–2017 років

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу АКТОВЕГІН (ACTOVEGIN®).

Склад: діюча речовина: розчин для ін'єкцій – 1 мл препарату містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актівегіну концентрату, 40 мг сухої маси; таблетки – 1 таблетка містить: депротейнізованого гемодеривату із крові телят у вигляді Актівегіну концентрату, 200 мг сухої маси. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. Таблетки, вкриті оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболічні процеси. Код АТХ А16А Х. **Фармакологічні властивості.** Для препарату Актівегіну властиві три основні ефекти: метаболічний, нейропротекторний та мікроциркуляторний. Ізотопіофосфат-олігосахариди (ІОФ), які входять до складу препарату Актівегіну, відповідають за покращення утилізації та поглинання кисню, а також за покращення енергетичного метаболізму та поглинання глюкози. **Показання.** Лікування захворювань головного мозку судинного генезу, в тому числі постінсультних когнітивних порушень та деменції. Лікування порушень периферичного (артеріального, венозного) кровообігу та їх ускладнень (артеріальна ангіопатія, венозна трофічна виразка). Лікування діабетичної полінейропатії (ДПН). **Протипоказання.** Гіперчутливість до будь-яких компонентів препарату або до препаратів подібного складу. **Розчин для ін'єкцій.** Декомпенсація серцевої недостатності, набряк легень, оліурія, анурія є загальними протипоказаннями до інфузійної терапії, тому введення препарату у вигляді інфузії при цих станах протипоказане з огляду на можливу гіпергідратацію. **Побічні реакції.** Нижче описані побічні реакції, які можуть виникати у пацієнтів у результаті застосування препарату Актівегіну. Можливе виникнення анафілактоїдних (алергічних) реакцій, що можуть проявлятися: з боку імунної системи: лихоманка – можливі реакції гіперчутливості, включаючи алергічні реакції, анафілактічні та анафілактоїдні реакції аж до розвитку анафілактоїдного шоку, підвищення температури тіла, озноб, ангіоневротичний набряк, гіперемія шкіри, шкірні висипання, свербіж, кропив'янка, підвищена пітливість, набряк шкіри та/або слизових оболонок, приливи жару, зміни у місці введення; з боку травного тракту – диспептичні явища, включаючи біль в епігастральній ділянці, нудоту, блювання, діарею; з боку серцево-судинної системи – біль у ділянці серця, збільшення частоти серцевих скорочень (тахікардія), задишка, акроціаноз, блідість шкіри, артеріальна гіпотензія або гіпертензія; з боку дихальної системи – збільшення частоти дихання, відчуття стиснення у грудній клітці, утруднене ковтання та/або дихання, біль у горлі, напад задиху; з боку нервової системи – головний біль, загальна слабкість, запаморочення, втрата свідомості, збудження, тремтіння (тремор), парестезії; з боку кістково-м'язової системи – біль у м'язах та/або суглобах, біль у попереку. У таких випадках лікування препаратом Актівегіну необхідно припинити і застосувати симптоматичну терапію. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.п. МОЗ України:** № UA/11232/01/01 від 21.09.2015, № UA/16098/01/01 від 04.07.2017. **Виробник.** Розчин для ін'єкцій. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (пакування із форми in-bulk фірми-виробника «Takeda Австрія GmbH», Австрія). Таблетки. ТОВ «КУСУМ ФАРМ», Україна (вторинне пакування з in-bulk фірми-виробника «Takeda GmbH», Місце виробництва Оранієнбург, Німеччина). Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для публікації в спеціалізованих виданнях, що призначені для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Повідомити про небажане явище або про скаргу на якість препарату ви можете до ТОВ «Takeda Україна» за тел. (044) 390-09-09. 1. Buchmayer F., Pleiner J., Eimlinger M. W. et al. Actovegin®: a biological drug for more than 5 decades. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2011, к. 161(3–4), р. 80–88. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Актівегіну.