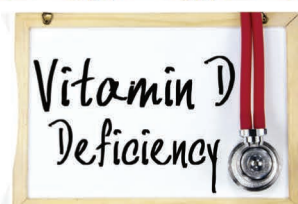




International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ОЛІДЕТРИМ ВІТАМІН D₃
ДЛЯ ДОРОСЛИХДОДАВАННЯ ВІТАМІНУ D В ДОЗІ ВІД 4000 МО
У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ЗНИЖУЄ*:

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

2017 Sept
МЕТА-АНАЛІЗ
24 дослідження*

*The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis. J Clin Endocrinol Metab, September 2017, 102(9):3097-3110
Олідетрим 4000 ДСЕ № 5/1731 від 19.05.2017. Представництво ЗН «Польфарма» С.А. в Україні: вул. Іллієвська, 8/11 вхід, 5 поверх, 04070, Київ, Україна. Тел.: (044) 498 93 87. Інформація про дієтні добавки для використання у професійній діяльності медичників та фармацевтичних працівників. Не є лікарським засобом.



www.mif-ua.com

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Широкий вибір дози таблеток левотироксину без лактози¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

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

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ/(L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE)

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

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

Склад:

1 таблетка 50 мкг або 100 мкг містить відповідно левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг;

1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг;

1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг;

1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ N03A A01.

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

Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Інформація про рецептурний лікарський засіб, призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

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

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

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

Показання.

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

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

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

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

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

UA_L-Thyro_17-2018_V1_PRESS. Матеріал затверджено 28.12.2018.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

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, № 3, 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, № 3, 2020

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купріненко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pave189karpinskiy@gmail.com
v_iliyna@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 04.06.2020 р., протокол № 7

Українською, російською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 16,04
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-іє-107.

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

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

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

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

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	Урбанович А.М. (Львів)
Большова О.В. (Київ)	Хижняк О.О. (Харків)
Бондаренко В.О. (Харків)	Юзвенко Т.Ю. (Київ)
Вернигородський В.С. (Вінниця)	Алімов А.В. (Ташкент, Республіка Узбекистан)
Власенко М.В. (Вінниця)	Дєдов І.І. (Москва, Російська Федерація)
Генделека Г.Ф. (Одеса)	Мельниченко Г.А. (Москва, Російська Федерація)
Гончарова О.А. (Харків)	Мохоорт Т.В. (Мінськ, Білорусь)
Дідушко О.М. (Івано-Франківськ)	Свириденко Н.Ю. (Москва, Російська Федерація)
Зелінська Н.Б. (Київ)	Шестакова М.В. (Москва, Російська Федерація)
Іващук О.І. (Чернівці)	Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Кирилюк М.І. (Київ)	Prof. Czupryniak L. (Варшава, Польща)
Козаков О.В. (Харків)	Prof. Holick M. (Бостон, США)
Комісаренко Ю.І. (Київ)	Prof. Mascarenhas R. (Лісабон, Португалія)
Корпачов В.В. (Київ)	Prof. Mota M. (Крайова, Румунія)
Кравченко В.І. (Київ)	Prof. Papanas N. (Александруполіс, Греція)
Кравчун Н.О. (Харків)	Prof. Radzevičienė L. (Каунас, Литва)
Лучицький Є.В. (Київ)	Prof. Standl E. (Мюнхен, Німеччина)
Маньковський Б.М. (Київ)	Prof. Tkáč I. (Кошице, Словаччина)
Мітченко О.І. (Київ)	Prof. Yki-Järvinen H. (Гельсінкі, Фінляндія)
Пасечко Н.В. (Тернопіль)	Prof. Zimmet P. (Мельбурн, Австралія)
Пашковська Н.В. (Чернівці)	
Поворознюк В.В. (Київ)	
Полторак В.В. (Харків)	
Резніков О.Г. (Київ)	
Сергієнко В.О. (Львів)	
Сергієнко О.О. (Львів)	
Сіренко Ю.М. (Київ)	
Скрипник Н.В. (Івано-Франківськ)	
Соколова Л.К. (Київ)	
Товкай О.А. (Київ)	
Тронько М.Д. (Київ)	

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, № 3, 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» (04.06.2020, Protocol № 7)

In Ukrainian, Russian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 16,04
Circulation 3000. Order 2020-iej-107.*

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)

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)

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)

Tovkai O.A. (Kyiv)

Tronko M.D. (Kyiv)

Urbanovych A.M. (Lviv)

Khyzhniak O.O. (Kharkiv)

Yuzvenko T.Yu. (Kyiv)

Alimov A.V.
(Tashkent, Uzbekistan)

Dedov I.I.
(Moscow, Russia)

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. 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

Передова стаття

Leading Article

Пашковська Н.В., Паньків В.І., Пашковська О.В.
COVID-19 і цукровий діабет:
менеджмент пацієнтів
під час пандемії 7

N.V. Pashkovska, V.I. Pankiv, O.V. Pashkovska
COVID-19 and diabetes mellitus:
management of patients during
the pandemic 7

Вітальня журналу

Living room of the magazine

Наталія Купріненко
Менеджмент пацієнта
з тиреотоксикозом:
реальна клінічна практика 12

Nataliya Kuprinenko
Management of a patient
with thyrotoxicosis:
real clinical practice 12

Оригінальні дослідження

Original Researches

Поворознюк В.В., Іваник О.С.
Рівень 25(ОН)D, 10-річна ймовірність
основних остеопоротичних переломів,
мінеральна щільність та якість кісткової
тканини, жирова та знежирена маса
в жінок у період пре- та постменопаузи 23

V.V. Povoroznyuk, O.S. Ivanyk
25(OH)D level, 10-year probability
of major osteoporotic fractures,
bone mineral density and quality,
fat and lean mass in pre-
and postmenopausal women 23

Соколова Л.К., Бельчина Ю.Б.,
Пушкарєв В.В., Червякова С.А., Вацеба Т.С.,
Ковзун О.І., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д.
Рівень ендотеліну-1 в крові хворих
на цукровий діабет залежно
від характеристик захворювання 35

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina,
V.V. Pushkarev, S.A. Chervyakova, T.S. Vatseba,
O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko
The blood level of endothelin-1
in diabetic patients depending
on the characteristics of the disease 35

Ayyıldız Civan H., Papatya Çakır E.,
Palabıyık F., Cömert M.
Вплив вмісту вітамінів D і B₁₂
на частоту стеатогепатозу в дітей
із надмірною масою тіла та ожирінням 40

Ayyıldız Civan H., Papatya Çakır E.,
Palabıyık F., Cömert M.
Effect of vitamin D and B₁₂ levels
on hepatosteatosi s in overweight
and obese children 40

Булдигіна Ю.В.
Чи відображає назва
«дифузний токсичний зоб»
структурний стан щитоподібної залози
при цій нозології? 46

Yu.V. Buldyhina
Does the name “diffuse toxic goiter”
reflect the structural state
of the thyroid gland
in this nosology? 46

<i>Пашковська Н.В., Абрамова Н.О.</i> Підвищення ефективності лікування пацієнтів із метаболічним синдромом шляхом застосування комплексу селену та вітамінів Оксилік 53	<i>N.V. Pashkovska, N.O. Abramova</i> Improving the effectiveness of treatment of patients with metabolic syndrome by the use of selenium and vitamin complex Oxylic 53
<i>Волошин О.І., Лашук Т.О., Волошина Л.О., Паньків І.В., Юзвенко В.С.</i> Ймовірність впливу професійних хімічних факторів на розвиток гіпотиреозу та інших уражень організму людини 59	<i>A.I. Voloshin, T.A. Pashchuk, L.A. Voloshina, I.V. Pankiv, V.S. Yuzvenko</i> The probability of the influence of professional chemical factors on the development of hypothyroidism and other lesions of the human body 59
<i>Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.</i> Роль дефіциту вітаміну D у генезі вазовагальних синкопе дитячого віку 63	<i>T.A. Kovalchuk, O.R. Boyarchuk</i> The role of vitamin D deficiency in the origin of vasovagal syncope in childhood 63

Огляд літератури

Literature Review

<i>Зуєв К.О.</i> Огляд доказової бази представників групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, доступних на українському ринку (огляд літератури) 69	<i>K.O. Zuiev</i> Review of the evidence base of representatives of the group of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors available at the Ukrainian market (literature review) 69
<i>Шідловський В.О., Шідловський О.В., Шеремет М.І., Твердохліб В.В.</i> Тиреоїдит Хашимото — терапевтична чи хірургічна проблема? (Огляд літератури) 77	<i>V.A. Shidlovskiy, A.V. Shidlovskiy, M.I. Sheremet, V.V. Tverdohlib</i> Hashimoto's thyroiditis — a therapeutic or surgical problem? (Literature review) 77
<i>Дідушко О.М.</i> Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок: сучасні можливості цукрознижуючої терапії 85	<i>O.M. Didushko</i> Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern opportunities for antihyperglycemic therapy 85
<i>Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О.</i> Потенційна роль бенфотіаміну в лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця 91	<i>V.A. Serhiyenko, V.B. Segin, L.M. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i> The potential role of benfotiamine in the treatment of diabetic cardiac autonomic neuropathy 91
<i>Царик І.О., Пашковська Н.В.</i> Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані) 99	<i>I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska</i> Phenotypes of diabetic kidney disease (literature review and own data) 99

<i>Нечай О.П., Квітка Д.М., Ліщинський П.О., Січінава Р.М.</i> Вплив ожиріння на розвиток раку щитоподібної залози: огляд літератури 106	<i>O.P. Nechai, D.M. Kvitka, P.O. Lischynskyi, R.M. Sichinava</i> The influence of obesity on the development of thyroid cancer: a literature review 106
<i>Макар Р.Д., Павловський І.М., Макар О.Р.</i> Тиреотоксичний криз: сучасні уявлення, підходи до діагностики та лікування 112	<i>R.D. Makar, I.M. Pavlovskyi, O.R. Makar</i> Thyroid storm: modern understanding, diagnosis and management approaches 112
<i>Каспрук Н.М.</i> Алергічні реакції у хворих на цукровий діабет 1-го типу (огляд літератури та власні дослідження) 121	<i>N.M. Kaspruk</i> Allergic reactions in patients with type 1 diabetes mellitus (literature review and own research) 121

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>E. Xhardo, F. Agaçi</i> Автоімунний полігландулярний синдром: цукровий діабет 1-го типу, тиреоїдит Хашимото, системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит і целиакія 126	<i>E. Xhardo, F. Agaçi</i> Multiple autoimmune syndrome: type 1 diabetes mellitus, Hashimoto’s thyroiditis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and celiac disease 126
--	--

Офіційна інформація

Official Information

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров’я нації» 131	XI International Medical Forum “Innovations in Medicine — the Health of the Nation” 131
Вимоги до оформлення статей 133	Requirements for the articles 133
Медична книга 135	Medical book 135

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

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

³ Charles University in Prague, Prague, the Czech Republic

COVID-19 and diabetes mellitus: management of patients during the pandemic

Abstract. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a potentially severe acute respiratory infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). People with diabetes mellitus (DM) are at increased risk of serious illness from COVID-19. DM and uncontrolled glycemia were reported as significant predictors of severity and deaths in patients infected with different viruses, including the 2009 pandemic influenza A (H1N1), SARS-CoV and MERS-CoV. In the current SARS-CoV-2 pandemic, some studies did not find a clear association between DM and disease severity. However, other reports from China and Italy showed that older patients with chronic diseases, including DM, were at higher risk for severe COVID-19 and mortality. Among COVID-19 mortality cases in Wuhan, China, major associated comorbidities include DM (42.3 %), hypertension (53.8 %), previous heart disease (19.2 %) and cerebral infarction (15.4 %). Also, mortality strongly increased with the presence of DM (7.3 %) and other comorbidities like cardiovascular disease (10.5 %), chronic respiratory disease, hypertension and cancer, each at 6 %. According to several studies, the prevalence of DM in people infected with the virus is about the same as in the general population, even slightly lower. A meta-analysis of 12 studies describing data from 2,108 Chinese patients with COVID-19 reported a diabetes prevalence of 10.3 %, which was similar to the national prevalence of 10.9 % reported in 2013. Patients with DM are advised to follow general guidance on risk reduction and also specific to DM. All current recommendations of healthcare organizations and scientific communities emphasise the importance of good glycemic control during the COVID-19 pandemic as it may help in reducing the risk of infection and severity.

Keywords: diabetes mellitus; COVID-19

Background

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a potentially severe acute respiratory infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). People with diabetes mellitus (DM) are at increased risk of serious illness from COVID-19. Understanding this risk and the best ways to mitigate it is a key to enabling patients, carers, and healthcare professionals to make informed choices about ways to manage DM during the COVID-19 pandemic [1–4].

Current evidence

DM and uncontrolled glycemia were reported as significant predictors of severity and deaths in patients infected with different viruses, including the 2009 pandemic influenza A (H1N1), SARS-CoV and MERS-CoV. In the current SARS-CoV-2 pandemic, some studies did not find a clear association between DM and disease severity [5]. However, other reports from China [6, 7] and Italy [8] showed that older patients with chronic diseases, including DM, were at higher risk for severe COVID-19 and mortality [4].

DM is a chronic inflammatory condition characterized by multiple metabolic and vascular abnormalities that can affect the response to pathogens. Hyperglycemia and insulin resistance promote increased synthesis of glycosylation end products and pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, in addition to stimulating the production of adhesion molecules that mediate tissue inflammation. This inflammatory process may compose the underlying mechanism that leads to a higher propensity for infections, with worse outcomes thereof in patients with DM [4].

Among COVID-19 mortality cases in Wuhan, China, major associated comorbidities included DM (42.3 %), hypertension (53.8 %), previous heart disease (19.2 %) and cerebral infarction (15.4 %). Also, mortality strongly increased with the presence of DM (7.3 %) and other comorbidities like cardiovascular disease (10.5 %), chronic respiratory disease, hypertension and cancer, each at 6 % (Fig. 1) [2].

Today, suggestions are made on the possible pathological mechanisms of the relationship between DM and COVID-19. However, no definite conclusions can be made based on current limited evidence [4].

Scarce data exist regarding glucose metabolism and the development of acute complications of DM (e.g., ketoacidosis — DKA) in patients with COVID-19. Infection of SARS-CoV-2 in those with DM possibly triggers higher stress conditions, with the greater release of hyperglycemic hormones, e.g., glucocorticoids and catecholamines, leading to increased blood glucose levels and abnormal glucose variability [9].

On the other hand, a retrospective study from Wuhan reported that around 10 % of the patients with type 2 DM and COVID-19 suffered at least one episode of hypoglycemia (< 3.9 mmol/l) [10]. Hypoglycemia has been shown to mobilize pro-inflammatory monocytes and increase platelet reactivity, contributing to higher cardiovascular mortality in patients with diabetes [11].

Yet it remains largely unknown how exactly the inflammatory and immune response occurs in these patients,

as well as whether hyper- or hypoglycemia may alter the SARS-CoV-2 virulence, or the virus itself interferes with insulin secretion or glycemic control. Furthermore, the impact of usual diabetes drug treatment on COVID-19 outcomes, as well as therapeutic approaches for COVID-19 on glucose regulation remains unspecified [4].

In addition, COVID-19 with diabetes mellitus has much more potential to progress rapidly with acute respiratory distress syndrome and septic shock, which may be eventually followed by multiple organ failure [5, 9].

According to several studies, the prevalence of DM in people infected with the virus is about the same as in the general population, even slightly lower [12, 13]. A meta-analysis of 12 studies describing data from 2,108 Chinese patients with COVID-19 reported a diabetes prevalence of 10.3 % [13], which was similar to the national prevalence of 10.9 % reported in 2013.

Measures in diabetic patients

Patients with DM are advised to follow general guidance on risk reduction and also specific to DM. All current recommendations of healthcare organizations and scientific communities emphasise the importance of good glycemic control during the COVID-19 pandemic as it may help in reducing the risk of infection and severity [2, 3, 14, 15].

Specific measures in diabetic patients

- More frequent blood glucose monitoring (in people who self-monitor).
- To take influenza and pneumonia vaccinations as offered.
- Patients with DM with coexisting heart or kidney disease require special care to stabilise their cardiac/renal status [3, 15].

General preventive measures

Thorough handwashing with soap and water should be encouraged since it kills the virus. Use of alcohol-based hand rubs is also healthy.

There is a need to practise proper respiratory hygiene with covering of mouth and nose with bent elbow or tissue when coughing or sneezing. Touching of mouth, nose and eyes should be avoided.

Contact with an affected person needs to be minimised. Use of recommended face masks is advised if there is a contact with someone with respiratory symptoms.

Non-essential travel to major affected areas should be avoided in order to restrict the spread of infection [1, 15].

Management of patients with diabetes mellitus and COVID-19

Medication management

Medication management is a key issue for patients with DM when unwell. It is unclear if there are specific considerations related to COVID-19. A narrative review (not systematic) of clinical considerations for DM during COVID-19 [3] suggests that:

- anti-hyperglycemic agents that can cause volume depletion or hypoglycemia should be avoided;

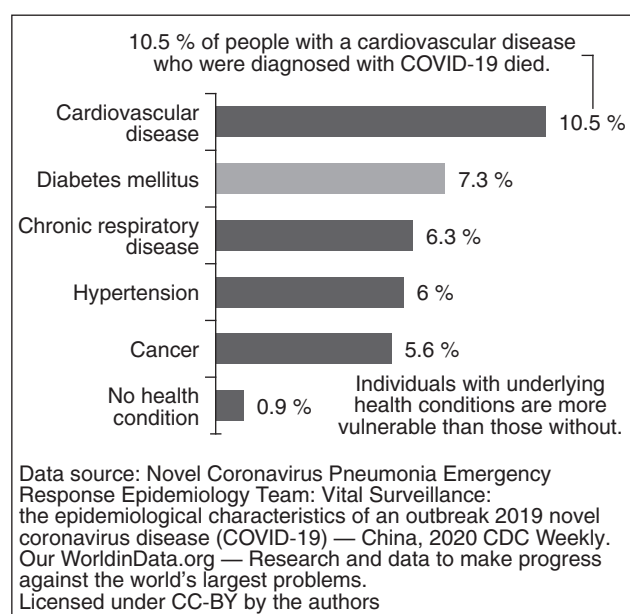


Figure 1. Coronavirus: early-stage case fatality rates by underlying health condition in China

- dosage of oral anti-diabetic drugs may need to be reduced;
- oral agents especially metformin and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2) need to be stopped;
- insulin is the preferred agent for control of hyperglycemia in hospitalised sick patients.

Diabetes UK also emphasises the need to discontinue *SGLT2 inhibitors* when unwell (dapagliflozin, canagliflozin, empagliflozin) [15]. This may be due to an increased risk of euglycemic DKA and dehydration [16].

However, it should be noted that the question of the use of metformin in patients with DM and COVID-19 is still debatable. Practitioners have often avoided the use of *metformin* in patients at risk of hypoxia due to a potential risk of lactic acidosis even though metformin is rarely associated with lactic acidosis. But, on the other hand, that its risk is minimal and does not exceed the benefits of metabolic effects [17]. Moreover, metformin is included in the list of sixty-nine drugs and experimental compounds, that may be effective in treating COVID-19 based on molecular effects [18].

Noteworthy is the fact that dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4) is the primary receptor of MERS-CoV [19]. Since *DPP-4 inhibitors* are commonly applied in the treatment of diabetes worldwide, future research should explore whether DPP-4 may also act as a receptor for SARS-CoV-2, thus contributing to a potential protective effect of these drugs against COVID-19 [20].

ACE inhibitors are prescribed for many people with DM to prevent or control diabetic complications; it has been suggested that these have the potential to both benefit and cause harm in COVID-19 [3]. Nevertheless, a retrospective analysis performed on 112 patients with COVID-19 and CVD did not show a significant difference in the proportion of ACEI/ARB medication between survivors and non-survivors [21].

It should be noted that today, “there is no specific medicine recommended to prevent or treat the new coronavirus”, according to the World Health Organization (WHO). “Some specific treatments are under investigation and will be tested through clinical trials,” the WHO said [22].

Management in the community

Management in the community has been covered by recent guidance and generally follows standard sick-day rules for patients with DM.

Advice is also offered for patients with DM experiencing symptoms of COVID-19 [3, 14, 15]. Those specific to patients with DM include:

- following advice of diabetes care provider;
- checking blood sugar more frequently for people who routinely check their blood sugar level at home (every 4 hours including at night at type 1 DM);
- testing for ketones;
- contacting healthcare provider if the blood sugar level is high or if ketones are present;
- being aware of the signs of hyperglycemia for those who don't routinely test at home and contacting a healthcare provider if experiencing symptoms;
- staying hydrated;

- trying to eat or have drinks with carbohydrates for energy;
- getting medical help as soon as possible if vomiting or not able to keep fluids down [3, 14].

It is noticed that atypical ketosis was observed in type 2 DM; fluid replacement may need to be tempered during DKA management due to risk of ARDS; in a subset in a ventilated cohort high doses of insulin were required to manage hyperglycemia; and as patients often need to be nursed prone, which interrupts feeding, there is paradoxically also a risk of hypoglycemia [3, 14, 15].

Post-discharge, they recommend blood glucose homeostasis be maintained continuously for 4 weeks and advise that patients need to avoid infectious diseases due to a lower immune response [3, 14].

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. Gupta R., Ghosh A., Singh A.K., Misra A. *Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. Diabetes Metab. Syndr. 2020. 14 (3). 211-212. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.*
2. Puig-Domingo M., Marazuela M., Giustina A. *COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. Endocrine. 2020. 68. 2-5. doi: 10.1007/s12020-0202294-5 (23 March 2020).*
3. Hartmann-Boyce J., Morris E., Goyder C. et al. *Managing diabetes during the COVID-19 pandemic. The Centre for Evidence-Based Medicine develops, promotes and disseminates better evidence for healthcare: published online at cebm.net (April 8, 2020). Режум docmya: www.cebm.net/covid-19/managing-diabetes-during-the-covid-19-pandemic/*
4. Hussain A., Bhowmik B., Cristina do Vale Moreira N. *COVID-19 and Diabetes: Knowledge in Progress [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. 108142. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108142.*
5. Zhang J.J., Dong X., Cao Y.Y. et al. *Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. Allergy. 2020. doi: 10.1111/all.14238 (23 February 2020).*
6. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. doi: 10.1056/NEJMoa2002032 (29 February 2020).*
7. Wu Z., Mcgoogan J.M. *Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.2648 (24 February 2020).*
8. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. *Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.4683 (24 March 2020).*
9. Wang A., Zhao W., Xu Z., Gu J. *Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed [published online ahead of print, 2020 Mar 13]. Diabetes Res. Clin. Pract. 2020. 162. 108118. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108118.*

10. Zhou J., Tan J. Diabetes patients with COVID-19 need better blood glucose management in Wuhan, China. *Metabolism*. 2020. 107. 154216. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154216 (24 Mar 2020).
11. Iqbal A., Prince L.R., Novodvorsky P. et al. Effect of Hypoglycemia on Inflammatory Responses and the Response to Low-Dose Endotoxemia in Humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. 104 (4). 1187-1199. doi: 10.1210/je.2018-01168 (1 April 2019).
12. Li B., Yang J., Zhao F. et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China [published online ahead of print, 2020 Mar 11]. *Clin. Res. Cardiol.* 2020. 1-8. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
13. Fadini G.P., Morieri M.L., Longato E., Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J. Endocrinol. Invest.* 2020. doi: 10.1007/s40618-020-01236-2 (28 Mar 2020).
14. Diabetes UK. Coronavirus and diabetes. Online at diabetes.org.uk (9 April 2020). Режим доступу: www.diabetes.org.uk/about-us/news/coronavirus
15. International Diabetes Federation (IDF) Information on Corona-Virus Disease 2019 (COVID-19) outbreak and guidance for people with diabetes (15 April 2020). Режим доступу: www.idf.org/images/IDF_Europe/Information_on_Corona-Virus_Disease_2019_COVID-19_outbreak_and_guidance_for_people_with_diabetes_-_Final.pdf
16. Goldenberg R.M., Berard L.D., Cheng A.Y.Y. et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin. Ther.* 2016. 38 (12). 2654-2664.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2016.11.002 (December 2016).
17. Salpeter S., Greyber E., Pasternak G., Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2002. 2. CD002967 (20 January 2010).
18. Gordon D.E., Jang G.M., Bouhaddou M. et al. A SARS-CoV-2-Human Protein-Protein Interaction Map Reveals Drug Targets and Potential Drug-Repurposing (30 Mar 2020). Режим доступу: www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.002386v3.full.pdf
19. Song Z., Xu Y., Bao L., Zhang L., Yu P., Qu Y. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019. 11 (1). Epub 2019/01/17. doi: 10.3390/v11010059 (14 Jan 2019).
20. Gentile S., Strollo F., Cieriello A. COVID-19 Infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future (an experience to be used). *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020. 108137. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108137 (4 April 2020).
21. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q., Leng L., Zhu R.R., Wang B.Y. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 2020. 48. E004. Epub 2020/03/04. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105 (2 Mar 2020).
22. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Myth busters. Режим доступу: www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters

Received 06.04.2020

Revised 17.04.2020

Accepted 06.05.2020 ■

Information about authors

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

Volodymyr Pankiv, PhD, MD, Professor, Head of the Department of Preventive and Treatment of Diabetes Mellitus and Its Complications, 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: <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>.

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

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

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна

³ Карлів університет у Празі, м. Прага, Чеська Республіка

COVID-19 і цукровий діабет: менеджмент пацієнтів під час пандемії

Резюме. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) — потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, спричинена коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), із вираженим гострим респіраторним синдромом. Люди з цукровим діабетом (ЦД) мають підвищений ризик виникнення серйозних розладів на тлі COVID-19. У статті повідомляється, що ЦД і неконтрольована гікемія є важливими предикторами тяжкості перебігу і смерті серед пацієнтів, інфікованих різними вірусами, включаючи пандемічний грип А (H1N1) у 2009 році, SARS-CoV і MERS-CoV. У триваючій пандемії SARS-CoV-2 у деяких дослідженнях не виявлено чіткого зв'язку між ЦД і тяжкістю захворювання. Однак аналіз даних із Китаю та Італії показав, що пацієнти похилого віку із хронічними захворюваннями, включаючи ЦД, зазнають більшого ризику тяжкої COVID-19 та смертності. Серед випадків смертності від COVID-19 в Ухані (Китай) основними супутніми захворюваннями були ЦД (42,3 %), артеріальна гіпертензія (53,8 %), захворювання сер-

ця в анамнезі (19,2 %) та церебральні розлади (15,4 %). Також смертність істотно зростає (на 6 %) за наявності ЦД (7,3 %) та інших супутніх захворювань, таких як серцево-судинні (10,5 %), хронічні захворювання органів дихання, артеріальна гіпертензія та рак. За даними досліджень, поширеність ЦД у людей, заражених вірусом, приблизно така ж, як і в загальній популяції, навіть дещо нижча. За результатами метааналізу 12 досліджень, які описують дані 2108 китайських пацієнтів із COVID-19, поширеність ЦД становила 10,3 %, що було аналогічно поширеності 10,9 % в 2013 році. Пацієнтам із ЦД рекомендується дотримуватися загальних порад щодо зменшення ризику зараження, а також специфічних для людей з ЦД. Усі сучасні рекомендації медичних організацій та наукових спільнот підкреслюють важливість належного контролю гікемії під час пандемії COVID-19, оскільки це може допомогти зменшити ризик зараження та тяжкість хвороби.

Ключові слова: цукровий діабет; COVID-19

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

¹ Буковинський державний медичний університет, г. Черновці, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства здравоохранения України, г. Київ, Україна

³ Карлов університет в Празі, г. Прага, Чеська Республіка

COVID-19 и сахарный диабет: менеджмент пациентов во время пандемии

Резюме. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) — потенциально тяжелая острая респираторная инфекция, вызванная коронавирусом-2 (SARS-CoV-2), с выраженным острым респираторным синдромом. Люди с сахарным диабетом (СД) имеют повышенный риск возникновения серьезных расстройств на фоне COVID-19. В статье сообщается, что СД и неконтролируемая гликемия являются важными предикторами тяжести и смерти среди пациентов, инфицированных различными вирусами, включая пандемический грипп А (H1N1) в 2009 году, SARS-CoV и MERS-CoV. В условиях продолжающейся пандемии SARS-CoV-2 в некоторых исследованиях не выявлено четкой связи между СД и тяжестью заболевания. Однако анализ данных из Китая и Италии показал, что пациенты пожилого возраста с хроническими заболеваниями, включая СД, имеют больший риск тяжелой COVID-19 и смертности. Среди случаев смертности от COVID-19 в Ухане (Китай) основными сопутствующими заболеваниями были СД (42,3 %), артериальная гипертензия (53,8 %), заболевания сердца в анамнезе (19,2 %) и це-

ребральные расстройства (15,4 %). Также смертность существенно возрастает (на 6 %) при наличии СД (7,3 %) и других сопутствующих заболеваний, таких как сердечно-сосудистые (10,5 %), хронические заболевания органов дыхания, артериальная гипертензия и рак. По данным исследований, распространенность СД у людей, зараженных вирусом, примерно такая же, как и в общей популяции, даже несколько ниже. Согласно результатам метаанализа 12 исследований, которые описывают данные 2108 китайских пациентов с COVID-19, распространенность СД составила 10,3 %, что было аналогично распространенности 10,9 % в 2013 году. Пациентам с СД рекомендуется придерживаться общих советов по уменьшению риска заражения, а также специфических для лиц с СД. Все современные рекомендации медицинских организаций и научных сообществ подчеркивают важность надлежащего контроля гликемии во время пандемии COVID-19, так как это может помочь уменьшить риск заражения и тяжесть болезни.

Ключевые слова: сахарный диабет; COVID-19

Менеджмент пацієнта з тиреотоксикозом: реальна клінічна практика



Протягом майже 15 років існування «Міжнародного ендокринологічного журналу» час від часу в черговому числі нашого видання з'являлися матеріали під рубрикою «Вітальня журналу» — головний редактор професор Володимир Іванович Паньків брав інтерв'ю у відомих ендокринологів із різних куточків світу. У цьому номері ми вирішили запропонувати читачам наше інтерв'ю із самим Володимиром Івановичем Паньківим, професором, відомим ендокринологом в Україні та за кордоном, членом Європейської тиреоїдної асо-

ціації, завідувачем відділу Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України. Тим більше, що 25 травня відзначається Всесвітній день щитоподібної залози, проблеми захворювання якої багато років знаходяться в колі професійних науково-практичних інтересів професора В.І. Паньківа.

— Шановний Володимире Івановичу, відомо, що у світі нараховується понад 200 млн людей із підвищеною функцією щитоподібної залози (ЩЗ). При цьому поширеність синдрому тиреотоксикозу (число всіх зареєстрованих хворих за рік) в Україні в 2015 р. становила 120,1 на 100 тис. населення, захворюваність населення України на тиреотоксикоз (число вперше виявлених хворих за рік) у 2014 р. становила 11,5 на 100 тис. населення із щорічним приростом числа зареєстрованих хворих на 5 %. Які захворювання щитоподібної залози призводять до тиреотоксикозу і якою є сучасна тактика та стратегія лікування таких пацієнтів?

— Дійсно, це дуже актуальна проблема не тільки в Україні, а й у світі, тому потребує серйозного підходу до її вирішення. Від різних захворювань щитоподібної залози страждає не менше третини населення земної кулі. Щорічно 25 травня, у Всесвітній день щитоподібної залози, у різних країнах світу проводяться заходи з метою підвищити рівень інформованості населення про захворювання ЩЗ, методи їх лікування і профілактики.

Тиреотоксикоз залишається однією з найбільш драматичних сторінок тиреоїдології. Гіперфункція ЩЗ завжди небезпечніша і складніше контролюється, ніж гіпофункція. У більшості випадків тиреотоксикоз пов'язаний з дифузним токсичним зобом (ДТЗ), або хворобою Грейвса (Базедова). Це захворювання перебігає в багатьох випадках доволі тяжко, завдає фізичних та психологічних страждань і може призвести до розвитку небезпечних ускладнень. ДТЗ часто розвивається в молодому віці, іноді неправильна тактика лікування згубно впливає на подальше життя хворого. Багато проблемних питань постає пе-

ред лікарями і за наявності ендокринної орбітопатії. Дифузний токсичний зоб як основна причина тиреотоксикозу і через два століття після його опису все ще приховує чимало таємниць, адже в нашому арсеналі немає таких методів лікування, які б претендували на етіотропність.

Слід зазначити, що сучасна лікувальна тактика щодо захворювань ЩЗ за останні десятиліття помітно не змінилася і нараховує три основні методи: консервативна терапія антитиреоїдними препаратами, терапія радіоактивним йодом та хірургічне лікування. На жаль, частина ситуацій, пов'язаних з тиреотоксикозом, зумовлює необхідність видалення ЩЗ із подальшим призначенням замісної терапії гіпотиреозу. В Україні практично недоступний один із основних методів лікування тиреотоксикозу — терапія радіоактивним йодом. Не на належному рівні співпраця ендокринних хірургів та ендокринологів, що призводить до виконання часткових резекцій ЩЗ і не відповідає сучасним уявленням про патогенез цієї патології і можливостям замісної терапії.

— Що є першопричиною дифузного токсичного зоба і які клінічні симптоми притаманні цій патології?

— Першопричина ДТЗ перебуває поза щитоподібною залозою. Антитіла, що її стимулюють, виробляються клітинами імунної системи. Сама ж ЩЗ є мішенню для антитіл, причому не єдиною. ДТЗ — це системне автоімунне захворювання, причиною якого є порушення функціонування імунної системи внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ), і клінічно воно проявляється ураженням ЩЗ із розвитком синдрому тиреотоксикозу в поєднанні з екстратиреоїдною патологією: порушенням з боку серцево-судинної системи, схудненням на фоні підвищеного апетиту, тремором, ендокринною офтальмопатією (ЕО), претибіальною мікседемою, акропатією. Тиреотоксикоз — страждання не лише фізичне, більшість пацієнтів зазнають значних емоційних переживань, у тому числі у зв'язку зі змінами зовнішнього вигляду при ендокринній орбітопатії.

— Ви зауважили, що дифузний токсичний зоб — це, по суті, не лише хвороба щитоподібної залози, а хвороба імунної системи. У чому ж полягає унікальність цієї патології?

— Дійсно, це унікальна патологія, при якій антитіла справляють стимулюючий вплив на діяльність конкретного органа — щитоподібної залози. Синдром тиреотоксикозу обумовлений надмірним умістом тиреоїдних гормонів у крові і їх токсичною дією на різні органи і тканини. У більшості випадків найбільше клінічне значення при тиреотоксикозі з дифузним зобом має ураження ЩЗ.

Без розумного осмислення всіх процесів, що відбуваються при цьому хронічному небезпечному захворюванні, із наслідками якого пацієнтам часто доводиться співіснувати все життя, без правильної тактики і стратегії лікування обійтися в сучасній медицині неможливо.

— У системі PubMed ми не знаходимо посилань на сучасні джерела літератури за терміном «дифузний токсичний зоб». У чому причина таких розбіжностей?

— В Україні все ще традиційно використовується термін «ДТЗ», не позбавлений певних недоліків. По-перше, він характеризує лише макроскопічні (дифузний зоб) і функціональні (токсичний зоб) зміни ЩЗ, що не вважається обов'язковим для хвороби Грейвса. З одного боку, іноді збільшення ЩЗ відсутнє, з іншого — воно не завжди дифузне. Крім того, дифузне збільшення ЩЗ у поєднанні з тиреотоксикозом трапляється і при інших її захворюваннях. Використання ширшого терміна «хвороба», а не просто «токсичний зоб» більш виправдане, оскільки він більшою мірою підкреслює системність автоімунного процесу. До того ж майже в усьому світі використовується термін «хвороба Грейвса», а в німецькомовних країнах — «хвороба Базедова».

— Які можливості діагностики хвороби Грейвса на різних рівнях надання медичної допомоги?

— Беручи до уваги генетичні чинники, а також те, що стрес став постійним супутником повсякденного життя, спеціалісту первинної ланки необхідно бути дуже уважним до симптомів, що можуть свідчити про наявність тиреотоксикозу у пацієнта. Скарги людини на відчуття постійного серцебиття, пітливість, тремтіння в тілі, схуднення, слабкість, дратівливість та підвищену збудливість — це серйозний привід для сімейного лікаря запідозрити тиреотоксикоз. При огляді слід звернути увагу на тремор рук, тахікардію (упродовж принаймні 15–20 хв), порушення ритму серця, дифузну пітливість, збільшення ЩЗ, зміну очей, пропальпувати ЩЗ для визначення її розмірів і консистенції. Для підтвердження діагнозу лікар направляє пацієнта на визначення рівня ТТГ і ультразвукове дослідження (УЗД) ЩЗ, а при їх змінах — на консультацію до лікаря-ендокринолога.

Найпростішим інформативним, безпечним і неінвазивним методом дослідження ЩЗ є УЗД, що дозволяє з великою точністю визначати її розміри, об'єм і структуру. Висновок УЗД повинен мати описовий характер і не містити клінічного діагнозу.

На вторинному рівні лікар-ендокринолог підтверджує наявність клінічних симптомів тиреотоксикозу і при зниженому рівні ТТГ направляє пацієнта на визначення рівнів вільного тироксину і вільного трийодтироніну, антитіл до рецептора ТТГ.

У подальшому можливе направлення до установ вищого рівня для дообстеження і лікування із застосуванням високотехнологічних видів медичної допомоги (за наявності вузлів у тканині ЩЗ — тонкогочкова пункційна біопсія і цитологічне дослідження; за умов тяжких ускладнень тиреотоксикозу — фібриляції передсердь, серцевої недостатності, великих розмірів зоба зі зміщенням органів, при ендокринній орбітопатії, загрози тиреотоксичного кризу — КТ або МРТ органів шиї і середостіння; холтерівський моніторинг ЧСС, ЕхоКГ, УЗД і КТ орбіт, хірургічне лікування).

При тиреотоксикозі, як завжди, проблемою першого рівня є диференціальна діагностика його причин, а подальші дії, на мій погляд, більшою мірою визначаються саме причиною гіперфункції і характером змін самої ЩЗ, аніж ступенем зниження рівня ТТГ.

— **Яка роль лабораторних методів у діагностиці синдрому тиреотоксикозу?**

— Розрізняють субклінічний тиреотоксикоз (нормальні рівні вільного тироксину і трийодтироніну при зниженому рівні ТТГ гіпофіза) і маніфестний (явний) тиреотоксикоз (підвищені рівні вільного тироксину і трийодтироніну при зниженому рівні ТТГ гіпофіза).

Діагностика ендемогенного субклінічного гіпертиреозу ґрунтується виключно на результатах лабораторних досліджень, а не на клінічних критеріях. Виділяють дві категорії ендемогенного субклінічного гіпертиреозу: першу — при рівні ТТГ 0,1–0,39 мМО/л і другу — при рівні ТТГ < 0,1 мМО/л. При цьому слід виключити причини транзиторного зниження ТТГ, не пов'язані з ендемогенним субклінічним гіпертиреозом (прийом пригнічуючих ТТГ препаратів, недостатність гіпофіза або гіпоталамуса, психічні хвороби і синдром еутиреоїдної патології). Хворі з первинно субнормальним рівнем ТТГ при концентрації гормонів ЩЗ в межах або на верхній межі нормального діапазону мають бути обстежені через 2–3 місяці.

— **У чому полягає інформативність імунологічних маркерів, і зокрема специфічного маркера хвороби Грейвса — рівня антитіл до рецептора ТТГ?**

— Антитіла до рецептора ТТГ виявляють практично в усіх хворих на аутоімунний тиреотоксикоз аутоімунного генезу. У процесі лікування або під час спонтанної ремісії захворювання антитіла можуть знижуватися, зникати або змінювати свою функціональну активність, набуваючи блокуючих властивостей.

Рецептор ТТГ містить домен і для стимулюючих, і для блокуючих аутоімунних антитіл. При хворобі Грейвса стимулюючі імуноглобуліни, зв'язуючись із рецептором, імітують стимуляцію ЩЗ за допомогою ТТГ, що призводить до гіпертиреозу. На сьогодні провідні лабораторії використовують рекомбінантні рецептори ТТГ людини, тому за рахунок визначення саме стимулюючих аутоімунних антитіл диференціальна діагностика хвороби Грейвса є найбільш вірогідною. Отже, слід визначати антитіла до рецептора ТТГ не лише для диференціальної діагностики причин тиреотоксикозу, але й для встановлення прогнозу рецидиву хвороби Грейвса, вибору тактики лікування тиреотоксикозу, моніторингу ефективності лікування хвороби Грейвса, ризику неонатального тиреотоксикозу у плода вагітної жінки з активною (тепер або в минулому) хворобою Грейвса.

«Класичні» антитіла (до тиреоглобуліну і тиреоїдної пероксидази) виявляють у 40–60 % хворих на аутоімунний тиреотоксикоз. При запальних і деструктивних процесах у ЩЗ неаутоімунної природи антитіла

можуть бути присутніми, але в невисоких титрах. Тому рутинне визначення рівня цих антитіл для діагностики ДТЗ не рекомендується. Їх визначення проводиться лише для диференціальної діагностики аутоімунного та неаутоімунного тиреотоксикозу.

— **Яка категорія пацієнтів найбільш уразлива до виникнення ускладнень тиреотоксикозу?**

— Скарги пацієнтів із тиреотоксикозом можуть зайняти цілу сторінку машинопису: від підвищеної збудливості, емоційної лабільності, плаксивості, занепокоєння, порушення сну, метушливості, порушення концентрації уваги, пітливості, втрати маси тіла до порушень з боку репродуктивної функції, діяльності шлунково-кишкового тракту тощо. Дуже часто хворі скаржаться на м'язову слабкість. При тривалому нелікованому тиреотоксикозі може розвинути зниження мінеральної щільності кісткової тканини, що є фактором ризику розвитку переломів. Найбільш уразливі в цьому відношенні жінки в постменопаузі, у яких розвивається зниження кісткової маси за рахунок дефіциту естрогенів. Серйозну небезпеку для осіб похилого віку становить фібриляція передсердь із підвищеним ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень. При тривало існуючому тиреотоксикозі може розвинути дилатаційна кардіоміопатія зі зниженням функціонального резерву серця і появою симптомів серцевої недостатності.

— **Чи змінилися підходи до лікування захворювань ЩЗ останніми роками? Адже на відміну від цукрового діабету в тиреології проводиться так мало рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень.**

— Наукові та практичні досягнення сучасної ендокринології настільки значні, що кожен лікар зобов'язаний бути з ними знайомий. В ендокринології навряд чи знайдеться що-небудь остаточно вирішене і таке, що не підлягає перегляду. Наша наука так швидко розвивається, що всі раніше видані настанови і керівництва невдовзі можуть бути визнані застарілими. Це думка професора М. Шерешевського, наведена в підручнику «Основи ендокринології» (1936 р.). Перечитуючи в умовах сучасного карантину цю книгу, дізнаємося, що в окремих випадках ефект лікування «базедовиків» спостерігали від застосування молока тиреоїдектомованої кози. Хворий випивав впродовж 3–4 тижнів щоденно все молоко, яке давала коза за добу (близько 1 л). Якщо можливості отримати таке молоко не було, рекомендували сироватку крові тиреоїдектомованої кози (антитиреокрин) по 10–20 крапель тричі на день або в порошках.

Багато чого змінилось з того часу, сьогодні медицина переживає період грандіозних, справді революційних змін, пов'язаних із широким впровадженням в усі сфери охорони здоров'я інноваційних технологій та результатів наукових досліджень. І звичайно, унікальні можливості для діагностики та лікування відкриває персоналізована медицина, яка ґрунтується як на аналізі великих масивів даних, так і на індивідуальному підході до кожного пацієнта.

Чинні на сьогодні клінічні рекомендації слід застосовувати індивідуально для кожного пацієнта залежно від його потреб, що є запорукою успішного лікування. Індивідуальне визначення тактики лікування для конкретного пацієнта є одним із ключових принципів доказової медицини. І хоча в менеджменті тиреотоксикозу залишається багато нез'ясованих питань, але на сучасному рівні ми можемо забезпечити належну якість життя більшості таких пацієнтів.

— **Які ж основні методи лікування підвищеної функції щитоподібної залози? Від чого залежить вибір конкретного методу?**

— Мета лікування підвищеної функції ЩЗ полягає в усуненні клінічних симптомів тиреотоксикозу, досягненні стійкої нормалізації вмісту тиреоїдних гормонів і ТТГ, імунологічної ремісії захворювання при аутоімунному тиреотоксикозі. Сьогодні використовують три підходи до лікування ДТЗ: консервативний, оперативний та радіологічний для досягнення стійкого еутиреозу або гіпотиреозу.

Вибір методу лікування залежить від причини та тяжкості захворювання, розміру і розміщення зоба, наявності ендокринної орбітопатії, ускладнень і супутньої патології, практики, що склалася в різних країнах, а також геофізичних особливостей місцевості (вміст йоду в їжі та воді), віку хворого, його побажань. У США основним методом лікування хворих віком старше 25 років залишається застосування радіоактивного йоду з подальшою замісною терапією препаратами тиреоїдних гормонів; рідше здійснюється тиреостатична терапія і ще рідше — операція.

У Європі при вперше виявленому неускладненому ДТЗ зазвичай призначають тиреостатики. Операцію здійснюють лише при тяжкій формі захворювання чи його рецидиві. Радіоактивний йод використовують ще рідше. В Україні дотримуються європейського підходу до лікування ДТЗ, альтернативою тиреостатикам зазвичай вважають операцію, а радіоактивний йод використовується ще рідше, ніж у Європі. Крім того, операцію нерідко проводять через неможливість кваліфікованого спостереження за пацієнтом у процесі консервативного лікування або відмову самого хворого від тривалого лікування.

— **У чому полягає перший етап лікування ДТЗ?**

— Завданням першого етапу лікування завжди залишається досягнення еутиреозу — нормалізації функціонального стану ЩЗ за допомогою тиреостатичних препаратів.

До досягнення еутиреозу на тлі медикаментозної терапії слід обмежити надмірне надходження в організм йоду з контрастними речовинами і лікарськими засобами, виключити кофеїн, припинити паління, обмежити емоційні, психічні і фізичні навантаження. Терапія тиреостатичними препаратами при ДТЗ в більшості випадків використовується як самостійний метод лікування, спрямований на тривале підтримання еутиреоїдного стану. Консервативна терапія викорис-

товується також для підготовки до хірургічного лікування чи терапії радіоактивним йодом.

Засобами терапії тиреотоксикозу, які пригнічують внутрішньотиреоїдний гормоногенез і блокують синтез тиреоїдстимулюючих антитіл, є похідні тіосечовини — карбімазол/тіамазол і пропілтіоурацил. У США традиційно віддають перевагу пропілтіоурацилу, в Європі — карбімазолу/тіамазолу. Клінічний ефект препаратів подібний, однак недовідомо пропілтіоурацилу є необхідність частішого вживання (через кожні 6 годин), у той час як карбімазол/тіамазол можна вживати 1–2 рази на добу, і, що найважливіше, стійкої ремісії на тлі лікування пропілтіоурацилом вдається досягти приблизно у 10 разів рідше, ніж при терапії карбімазолом/тіамазолом.

— **Яка початкова доза тиреостатичних препаратів?**

— Початкова доза карбімазолу/тіамазолу становить від 30 до 40 мг/добу (у 2–3 прийоми), пропілтіоурацилу — від 300 мг/добу у 3–4 прийоми і залежить від ступеня тяжкості тиреотоксикозу. У зазначеній дозі препарат застосовують до досягнення еутиреоїдного ефекту. Терміни компенсації тиреотоксикозу залежать від початкового рівня тиреоїдних гормонів у крові. У більшості випадків для цього необхідно від 3 до 5–8 тижнів. Критерії компенсації: нормалізація клінічного стану хворого, відновлення маси тіла, зникнення тахікардії та інших симптомів захворювання, рівень тиреоїдних гормонів у крові повертається до нормальних значень. Разом із тим концентрація ТТГ може залишатися зниженою (пригніченою) впродовж декількох тижнів і місяців на тлі нормального вмісту тироксину в крові.

До досягнення еутиреозу також доцільно призначати бета-адреноблокатори (пропранолол — до 120 мг/добу в 3–4 прийоми або атенолол — до 100 мг/добу одноразово) для зняття тахікардії та інших адренергічних симптомів.

Після досягнення клінічного еутиреозу дозу карбімазолу/тіамазолу поступово (впродовж 3–4 тижнів) знижують у середньому по 5 мг на тиждень до підтримуючої — 10 мг/добу. Підтримуючу терапію продовжують до 12–18 місяців.

При здійсненні підтримуючої терапії у більш короткий термін різко зростає ймовірність рецидиву захворювання. Через кожні 3–4 місяці слід контролювати клінічний стан хворого, вимірюючи масу тіла, артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень, проводити лабораторні дослідження (у тому числі й визначення вітаміну D у сироватці крові). Подібна тактика лікування тиреостатиками застосовується більшістю ендокринологів європейських країн.

— **У чому полягають переваги призначення карбімазолу хворим на ДТЗ?**

— Карбімазол (в Україні зареєстрований тільки один лікарський засіб, що містить діючу речовину карбімазол, — ЕСПА-КАРБ, «esparma GmbH», Німеччина) — анти тиреоїдний препарат першого вибору у Великій Британії, Німеччині, Австрії, Франції, Австралії

і Новій Зеландії, де він включений до стандартів лікування. В Австралії, наприклад, карбімазол — єдиний рекомендований представник групи тіонамідів, що внесений у протоколи лікування гіпертиреозу. Карбімазол застосовується впродовж тривалого часу для консервативного лікування всіх форм гіпертиреозу.

Карбімазол продемонстрував більш суттєвий ефект від лікування порівняно з тіамазолом — швидше досягнення клінічного ефекту та компенсації тиреотоксикозу, вірогідне зменшення тиреоїдного об'єму та рівня антитіл до рецепторів ТТГ.

Карбімазол — анти tireoїдний препарат із найбільш сприятливим профілем безпеки, насамперед в плані меншої частоти побічних ефектів, серед інших тиреостатичних препаратів. Дані кокранівського огляду підтверджують, що більшість хворих на ДТЗ добре переносять карбімазол. Лише в 1–7 % випадків можуть розвинути алергічні реакції у вигляді шкірного висипу та ін. Для порівняння, частота виникнення висипу при застосуванні тіамазолу становила, за даними кокранівського огляду, 11 %.

— Що обумовлює більш сприятливий профіль переносимості карбімазолу порівняно з тіамазолом у хворих на ДТЗ?

— При використанні тіамазолу слід вказати на декілька значущих нюансів. Тіамазол надходить в організм одразу в активному вигляді, швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті та кумулюється в тканинах ЩЗ, де інгібує дві стадії біосинтезу тиреоїдних гормонів. Такі фармакодинамічні особливості обумовлюють високу ймовірність розвитку алергічних реакцій, тенденцій до розвитку лейкопенії, що ускладнює проведення тиреостатичної терапії.

Подальша робота над вдосконаленням метаболізму метімазолу (тіамазолу) призвела до створення іншої молекули — карбімазолу. Карбімазол також швидко і повною мірою всмоктується в шлунково-кишковому тракті і тільки після цього перетворюється в активну форму — тіамазол, після чого чинить еквівалентну тіамазолу терапевтичну дію.

Таке поетапне вивільнення діючої речовини, безпосередньо в організмі, є більш фізіологічним і тому здатне істотно знизити ризик небажаних явищ або повністю запобігти їх виникненню. Отже, терапія карбімазолом має більш сприятливий профіль безпеки і переносимості. Це дозволяє пройти запланований повний курс терапії і досягти клінічної ремісії гіпертиреозу.

Заміна препаратів тіамазолу на карбімазол супроводжується зменшенням частоти побічних явищ і зникненням наявних алергічних проявів, що дозволяє хворим продовжити лікування гіпертиреозу і домогтися розвитку клінічної та імунологічної ремісії. При цьому терапевтичні ефекти карбімазолу і тіамазолу еквівалентні.

— У чому полягає комплаєнс до терапії карбімазолом при лікуванні ДТЗ?

— Карбімазол (ЕСПА-КАРБ) доступний у двох дозуваннях: 5 та 10 мг, що створює зручну можливість

для титрування до оптимальної терапевтичної дози. Найчастіше анти tireoїдні препарати застосовуються в режимі титрації дози. При цьому лікування розпочинають з максимальних терапевтичних доз препарату, з поступовим зниженням (титруванням) дози, підтримуючи збереження еутиреїдного стану, до підтримуючих (мінімальних) доз, прийом яких продовжується тривалий час — зазвичай понад 6 місяців, у середньому 12–18 місяців.

Зручний прийом для пацієнта — майже 24-годинна тривалість дії окремої дози — дає змогу застосовувати карбімазол один раз на добу. Оскільки тривалість дії карбімазолу безпосередньо пов'язана з концентрацією активної речовини в ЩЗ, а не з періодом напіввиведення з плазми, це призводить до збільшення його анти tireoїдної активності.

Вибір анти tireoїдного препарату, як і взагалі лікування, є індивідуальним і багато в чому залежить від досвіду і професіоналізму лікаря.

Препарат ЕСПА-КАРБ (карбімазол) підтвердив свою ефективність та безпеку не тільки як анти tireoїдний препарат для лікування вперше виявленого ДТЗ. Він продемонстрував відчутний ефект як альтернатива іншим тиреостатичним препаратам у лікуванні хворих на ДТЗ із рецидивуючим перебігом і наявністю алергічних реакцій на інші препарати тіосечовини (тіамазол, пропілтіоурацил). Призначення карбімазолу є, безумовно, обґрунтованим при високому титрі антитіл до рецепторів ТТГ і тиреотоксичному кризі, що наочно підтверджено в клінічній практиці та опубліковано в науковій літературі. З огляду на це застосування анти tireoїдного препарату ЕСПА-КАРБ (карбімазол) має посісти належне місце в схемах лікування ДТЗ та розширити його можливості у разі як легкого, так і складного та тривалого перебігу захворювання.

— Чи відзначається баланс між результативністю і вартістю анти tireoїдної терапії карбімазолом у умовах реальної клінічної практики?

— Важливою перевагою ЕСПА-КАРБУ порівняно з іншими анти tireoїдними препаратами є його економічна доступність широкому колу українських пацієнтів при високій ефективності та істинно німецькій якості.

Головна проблема медикаментозного лікування ДТЗ — рецидиви тиреотоксикозу і труднощі їх прогнозування. Частота рецидивів упродовж перших п'яти років після відміни консервативної терапії становить 50–60 %. Ризик рецидиву тиреотоксикозу на тлі консервативної терапії вищий у пацієнтів молодого віку з великими розмірами зоба, з початково високим рівнем тиреоїдних гормонів і секрецією здебільшого T_3 , при високих рівнях антитіл до рецептора ТТГ на початку лікування і на тлі терапії тиреостатиками.

У Великій Британії для лікування ДТЗ тиреостатичними препаратами застосовується виключно карбімазол. Відповідно, в цій країні результати проведеного дослідження частоти рецидивів ДТЗ через 2 роки після закінчення лікування оцінювалися саме після терапії

карбімазолом. Пацієнти отримували карбімазол в дозі 20–50 мг/добу протягом 18 (перша група) або 42 (друга група) місяців із подальшим зниженням дози препарату до 5–15 мг протягом трьох місяців для підтримання еутиреозу. Через 2 роки після закінчення терапії карбімазолом частота рецидивів у першій групі становила 36 %, у другій групі — 29 %. Грунтуючись на отриманих результатах, дослідники констатували, що оптимальна тривалість медикаментозної терапії карбімазолом у хворих на ДТЗ становить 18 місяців, оскільки частота рецидивів захворювання в першій і другій групах виявилася статистично невірогідною.

Результати клінічних досліджень в Українському науково-практичному центрі ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин, а також власний досвід лікування хворих на ДТЗ дозволяють стверджувати про більшу ефективність карбімазолу порівняно з тіамазолом, що проявилася швидшим досягненням клінічного ефекту і компенсації тиреотоксикозу, вірогідним зменшенням тиреоїдного об'єму, рівня антитіл до рецептора ТТГ. Використання карбімазолу сприяє зменшенню добової дози тиреостатичних препаратів у хворих на ДТЗ, що зменшує ризик виникнення ускладнень терапії.

Хірургічне лікування (тиреоїдектомію) проводять після медикаментозної підготовки тиреостатиками, метою якої є досягнення еутиреоїдного стану для профілактики тиреотоксичного кризу після операції. Розвиток післяопераційного гіпотиреозу на сьогодні розглядається не як ускладнення оперативного лікування ДТЗ, а як його завдання. З іншого боку, виключає будь-яку можливість рецидиву тиреотоксикозу. Після тиреоїдектомії з приводу ДТЗ рекомендується визначення рівня кальцію, паратгормону, вітаміну D. Ймовірність розвитку транзиторної гіпокальціємії після тиреоїдектомії становить близько 20 %. Ймовірність розвитку стійкого гіпопаратиреозу в спеціалізованих установах після тиреоїдектомії не перевищує 0,5 %. Після тиреоїдектомії з приводу ДТЗ прийом антигипертиреїдних препаратів і β-адреноблокаторів припиняється і розпочинається прийом левотироксину в добовій дозі відповідно до маси тіла пацієнта (в середньому 1,7 мкг/кг) із визначенням рівня ТТГ через 4–6 тижнів після операції.

Згідно з рекомендаціями Американської тиреоїдної асоціації, пацієнти з ДТЗ, які перебувають у групі ризику розвитку ускладнень внаслідок погіршення гіпертиреозу (тобто з вираженою симптоматикою і підвищенням вдвічі-втричі рівня вТ₄), повинні отримувати лікування тиреостатиками і β-адреноблокаторами перед терапією радіоактивним йодом. Подальше спостереження впродовж перших двох місяців після терапії радіоактивним йодом включає визначення рівня вільного тироксину і загального трийодтироніну. Якщо у пацієнта зберігається тиреотоксикоз, спостереження слід продовжити з інтервалом 4–6 тижнів. Якщо тиреотоксикоз при ДТЗ зберігається через 6 місяців після такої терапії або спостерігається лише мінімальна відповідь через 3 місяці після терапії, рекомендується повтор-

не лікування радіоактивним йодом. Слід зазначити, якщо гіпотиреоз розвивається в ранні терміни після терапії радіоактивним йодом (через 4–6 тижнів), він доволі часто має транзиторний характер з можливим відновленням тиреотоксикозу.

— Як запобігти тиреотоксикозу при призначенні препаратів йоду?

— Споживання йоду на всій території України в середньому втричі менше рекомендованої норми. У 113 країнах світу як профілактику йодного дефіциту законодавчо затверджено обов'язкове йодування солі. Але Україна не входить у число цих країн, законопроекти стосовно поетапного впровадження йодування солі відсутні. На сьогодні йодована сіль у нашій країні застосовується виключно на добровільних засадах. А добра воля, як відомо, часто потрапляє в полон міфів, забобонів та іншої народної творчості.

Тому на розв'язання проблеми йодного дефіциту в Україні в найближче десятиліття годі й сподіватися. Дефіцит йоду призводить до багатьох тяжких наслідків: від невиношування вагітності аж до хвороби Альцгеймера. Дефіцит йоду має й соціальні наслідки. Так, наприклад, він може посилювати девіантну поведінку підлітків і бути однією з причин низької успішності в школі. Згідно з Global Iodine Nutrition Scorecard, в Україні 382 000 дітей (80 %) щороку народжуються із ризиком розладів внаслідок йодного дефіциту і розвиваються без споживання необхідної кількості йоду з їжею.

Прийнято вважати, що людям із тиреотоксикозом йод протипоказаний. Але важливо відзначити, що в йодованій солі й у продуктах харчування міститься настільки незначна його кількість, що істотно вплинути на перебіг того чи іншого захворювання ЩЗ такі концентрації просто не здатні. Тому жодної спеціальної дієти пацієнтам із ДТЗ не потрібно. Необхідне лише щоденне надходження йоду у фізіологічних кількостях.

Гіпертиреоз не має жодного відношення до ліквідації йодного дефіциту, крім одного: ліквідація йодного дефіциту різко знизить уже через декілька років число функціональних автономій із гіперфункцією.

Йод є мікроелементом, на який не може бути алергії. Це прерогатива складних органічних сполук. У практиці трапляється ідіосинкразія — непереносимість високих фармакологічних доз йоду (понад 2000 мкг/добу). Такі дози можна отримати за допомогою прийому медикаментозних препаратів. Нагадаю, що повністю безпечною є добова доза йоду до 1000 мкг. Більш високі дози йоду називаються фармакологічними.

Йод не викликає специфічної перехресної алергічної реакції між багатьма на нього речовинами. Випадки перехресної реактивності неспецифічні, а уявлення про існування «йодної алергії», або «алергії на йод», помилкові й можуть призвести до невмотивованої відмови від внутрішньовенного введення йодовмісних контрастних препаратів у пацієнтів з непереносимістю йодовмісних антисептиків або морепродуктів.

Докази ж того, що елементарний йод або йодид беруть участь у розвитку гіперчутливості в разі вживання в їжу морепродуктів, зовсім відсутні. У зв'язку з цим думка про те, що йод сприяє специфічній перерешеній реактивності між цими речовинами, є необґрунтованою. Тому можна констатувати, що використання поняття «алергія на йод» є нелогічним, а точніше, просто помилковим, оскільки базується на бездоказових переконаннях пацієнтів і частини лікарів. Від цього поняття слід відмовитися і замінити його на прийнятні в практиці формулювання, наприклад «гіперчутливість до контрастних речовин», «порушена толерантність або нетолерантність до харчових морепродуктів». У зв'язку з цим фахівці повинні уникати вживання помилкового поняття і не ставити пацієнту запитання, чи є у нього «алергія на йод», у зв'язку з відсутністю її клінічної значущості.

На відміну від помилкового поняття «алергія на йод» термін «гіперчутливість до йодовмісних контрастних препаратів» має абсолютно реальне застосування в клініці. Реакції гіперчутливості до контрастних препаратів можуть бути негайного й уповільненого характеру.

Нещодавно голова Iodine Global Network, професор Майкл Циммерман опублікував статтю «Йодування солі вдвічі знизило ризик тиреотоксикозу в Данії» (Nature Review, Endocrinology). Подані в статті відомості доволі актуальні й для України. Сьогодні, коли в державних відомствах вирішується доля закону про профілактику захворювань, пов'язаних із дефіцитом йоду, як ніколи раніше потрібні переконливі докази ефективності йодування солі для всіх груп населення, включаючи, звісно, й дорослих осіб. Результати проведеного в Данії дослідження свідчать: майже дворазове зниження захворюваності на тиреотоксикоз у всіх вікових групах означає суттєву економію витрат охорони здоров'я на лікування дуже численної групи пацієнтів із вузловим токсичним зобом, токсичною аденомою і хворобою Грейвса.

Останніми роками ми бачимо доволі тривожну тенденцію: багато ефективних профілактичних програм, включаючи обов'язкову вакцинацію і збагачення харчових продуктів мікронутрієнтами, зазнають постійних атак із боку надзвичайно агресивних груп, які відображають вельми своєрідні погляди очевидної меншості, але паралізують багато ініціатив, бенефіціаром яких може стати все або принаймні більшість населення. Тому побоююся, що не тільки окремі індивідууми, а й наше суспільство в цілому переживає нині період певного когнітивного дисонансу. Проблема в тому, наскільки цей дисонанс вплине на когнітивні здібності майбутніх поколінь.

— **Які особливості терапевтичної тактики при субклінічному тиреотоксикозі?**

— У реальній клінічній практиці виникають проблеми лікування субклінічного тиреотоксикозу взагалі як синдрому, а насправді маємо справу з абсолютно різними за етіологією і патогенезом захворюваннями, які перебігають на його тлі. Таких захворювань та їх

різних варіантів понад 10. Тому субклінічний тиреотоксикоз не слід розглядати як проблему субклінічного гіпотиреозу з протилежним знаком. В останньому випадку ми справді вирішуємо тільки одне-єдине питання: призначати при субклінічному гіпотиреозі замісну терапію левотироксином чи ні.

При лікуванні субклінічного тиреотоксикозу слід враховувати нозологічну гетерогенність, адже саме вона здебільшого і визначає тактику лікування і/або спостереження. Тому необхідно добре знати принципи діагностики та лікування окремих захворювань, які перебігають із тиреотоксикозом.

Патологічне значення субклінічного тиреотоксикозу з необхідністю корекції тиреостатичними препаратами стосується насамперед жінок постменопаузального віку із стійким зниженням рівня ТТГ менше ніж 0,1 мМО/л (категорія субклінічного тиреотоксикозу другого ступеня за останніми міжнародними настановами).

Хотілося б підкреслити, що лікування «аналізів», а не конкретного захворювання у конкретного пацієнта є універсальною больовою точкою сучасної ендокринології. Власне в цьому полягають складнощі наукового обґрунтування клінічних втручань у ситуації мінімальних змін тих чи інших лабораторних параметрів за відсутності клінічних проявів і чітких даних про віддалений прогноз цих «зрушень» у повсякденній практиці. Визначення рівня ТТГ — найчастіше гормональне дослідження у світі, тому його знижений або пригнічений рівень потребує належної інтерпретації.

— **Препарат аміодарон кардіологи вважають чи не ангелом, а з точки зору ендокринологів — це демон...**

— Справді, після півстолітнього клінічного використання аміодарон залишається одним із основних антиаритмічних препаратів III класу з високою ефективністю у хворих на кардіальну патологію. В одній таблетці цього препарату (200 мг) міститься 75 мг йоду. У процесі метаболізму 200 мг аміодарону вивільняється 6–9 мг неорганічного йоду, що в 50–100 разів перевищує добову потребу організму в цьому мікроелементі. При цьому приблизно у 15–20 % пацієнтів, які отримують аміодарон, можливий розвиток аміодарон-індукованого тиреотоксикозу (або гіпотиреозу) на будь-якому етапі лікування цим препаратом і навіть через тривалий час після його відміни.

Діагностика і лікування аміодарон-асоційованої дисфункції ЩЗ часто є складним завданням, адже не встановлені предиктори її виникнення, а збільшення частоти кардіологічної патології і, відповідно, призначень аміодарону роблять зазначену проблему особливо актуальною.

Європейською тиреоїдною асоціацією розроблені й опубліковані клінічні рекомендації з обстеження й лікування хворих з аміодарон-асоційованою патологією ЩЗ. Нагадаю, що існують два основних типи аміодарон-індукованого тиреотоксикозу: тип 1 і тип 2. Перший тип — це форма індукованого йодом гіпертиреозу, спричиненого неконтрольованим

біосинтезом тиреоїдних гормонів автономно функціонуючою тканиною ЩЗ у відповідь на надмірне надходження йоду, другий тип — деструктивний тиреоїдит, який виникає зазвичай у нормальній ЩЗ і більше поширений в регіонах з нормальним йодним забезпеченням.

Діагноз аміодарон-індукованого тиреотоксикозу передбачає підвищені рівні вільних тироксину і трийодтироніну при зниженому вмісті ТТГ у сироватці крові. У деяких випадках аміодарон-індукований тиреотоксикоз пов'язаний з тяжкими нетиреоїдними захворюваннями, при цьому вміст вільного трийодтироніну може не змінюватися.

Сучасні настанови рекомендують проведення оцінки функції ЩЗ перед призначенням аміодарону, надалі — упродовж перших трьох місяців, а потім з 3–6-місячним інтервалом упродовж усього прийому препарату. При виявленні тиреотоксикозу питання про відміну прийому аміодарону вирішується індивідуально спільно з лікуючим кардіологом залежно від вираженості тиреотоксикозу, варіанта аритмії і наявності або відсутності альтернативного антиаритмічного препарату.

Пацієнтам з аміодарон-індукованим тиреотоксикозом рекомендується додаткове обстеження на предмет виключення йод-індукованих захворювань (перший тип), зокрема вузлового токсичного зоба й ДТЗ.

Якщо пацієнт отримує препарати, які можуть індукувати захворювання, що перебігають із тиреотоксикозом (інтерферон α , інтерлейкін-2, інгібітори тирозинкінази, літій), оцінка функції ЩЗ необхідна принаймні 1 раз на 6 місяців. При розвитку тиреотоксикозу його лікування здійснюється залежно від етіології. Карбімазол використовується для лікування першого типу аміодарон-індукованого тиреотоксикозу, оскільки характеризується високою ефективністю і найбільш сприятливим профілем переносимості серед тіонамідів. При цьому дози тиреостатиків можуть перевищувати дозування, які використовуються для лікування ДТЗ.

— Які додаткові компоненти менеджменту хвороби Грейвса?

— Слід зауважити, що тиреостатичні препарати практично не впливають на порушення в імунній системі. Тому важливо підтримувати в належному стані процеси, які реально впливають на неї.

Наявний у суспільстві високий рівень тривоги, доповнений пандемією COVID-19, може не лише імітувати соматичні захворювання, але й підвищувати ризик і погіршувати прогноз наявного ДТЗ. При цьому тривожно-депресивні розлади можуть бути первинними, тобто передувати захворюванню ендокринної системи, можуть супроводжувати його або ж розвиватися повторно на його тлі.

Особи із соматичними проявами тривоги звертаються до лікарів різних спеціальностей і зазвичай отримують терапію, спрямовану на корекцію симптомів. Хронічна тривога погіршує результати і ускладнює реабілітацію, знижуючи якість життя хворих, а

при супутній серцево-судинній патології є предиктором повторних інфарктів міокарда, раптової коронарної смерті внаслідок фібриляції шлуночків, обмежує фізичну активність хворих, знижує ефективність лікувальних заходів.

У зв'язку з цим разом з немедикаментозною психотерапією важливого значення набувають препарати, які мають м'який транквілізуючий ефект, при цьому не справляючи істотного впливу на виконання повсякденних функцій впродовж дня. Вдалим прикладом є препарат СЕДАРИСТОН. Маючи у своєму складі унікальне поєднання стандартизованих екстрактів звіробою (природний антидепресант) та валеріани (класичне заспокійливе), СЕДАРИСТОН відновлює баланс у роботі нервової системи, діє заспокійливо, стабілізує настрій. У пацієнтів з'являється більш позитивне ставлення до себе, формується усвідомлення необхідності лікування, що сприяє кращому перебігу хвороби і підвищує ефективність основної медикаментозної терапії тиреотоксикозу.

Крім того, встановлено, що частота дефіциту і недостатності вітаміну D є вірогідно вищою в пацієнтів з автоімунними захворюваннями ЩЗ. Вміст вітаміну D у сироватці крові перебуває в кореляції з наявністю антитіл до рецептора ТТГ у хворих на ДТЗ. Це свідчить про участь вітаміну D у патогенезі автоімунних захворювань ЩЗ, тому рекомендується додаткове призначення вітаміну D таким пацієнтам і підтримання адекватного його рівня в організмі.

— Назвіть, будь ласка, деякі типові помилки щодо тиреотоксикозу.

— Зазначу, що пропонується читачам інформація стосовно тиреотоксикозу — не особлива позиція чи власне бачення проблеми автором, а лише скромна спроба допомогти лікарям різних спеціальностей у боротьбі з таким непростим захворюванням на підставі реальних і прийнятих на міжнародному рівні найбільш раціональних клінічних підходів.

Серед типових помилок — рекомендація повністю виключити морепродукти з раціону хворих на ДТЗ (люди повинні отримувати йод у фізіологічних кількостях), перебувати на сонці (перебування під дією прямого сонячного проміння тривалістю до 30 хв на день не завдає шкоди організму), відсутність визначення антитіл до рецептора ТТГ у сироватці крові (цей тест використовують для діагностики ДТЗ, спостереження динаміки результатів терапії ДТЗ чи його ремісії, а також діагностики гіпертиреозу у новонароджених), безпідставне призначення глюкокортикоїдів при неускладненому тиреотоксикозі (показання до їх призначення: поєднання ДТЗ з ендокринною орбітопатією, претибіальною мікседемою, тиреотоксичний криз та аміодарон-індукований деструктивний тиреоїдит), значні перерви у визначенні вмісту ТТГ і тироксину при лікуванні тиреостатиками з виникненням ятрогенного гіпотиреозу (необхідний періодичний контроль їх концентрацій разом із динамікою вмісту антитіл до рецептора ТТГ і вітаміну D).

— **За яких умов рекомендується планувати вагітність жінкам із ДТЗ і які основні особливості лікування під час гестації?**

— ДТЗ трапляється у 0,2 % вагітних жінок, частіше його діагностують до вагітності або у першому триместрі. Рекомендувати вагітність хворим на ДТЗ можна лише після настання ремісії захворювання, що досягається тиреостатичною терапією чи хірургічним втручанням. Принципи лікування ДТЗ під час вагітності: щомісячне визначення рівня ТТГ і вільного тироксину T_4 ; препаратом вибору в першому триместрі вважається пропілтіоурацил (в Україні не представлений), але можна використовувати і карбімазол/тіамазол в еквівалентній дозі; при тиреотоксикозі середньої тяжкості, вперше виявленому під час вагітності, карбімазол/тіамазол призначають у дозі 15–20 мг на 1–2 прийоми; після зниження рівня вільного тироксину до верхньої межі норми дозу відразу знижують до підтримуючої; необхідності домагатися нормалізації рівня ТТГ немає; призначення левотироксину (схема «блокуй і замішуй») призводить до збільшення потреби в тиреостатичних препаратах, тому під час вагітності не рекомендується; при надмірному зниженні рівня вільного тироксину (на нижній межі або нижче за норму) тиреостатик під щомісячним контролем рівня вільного тироксину тимчасово відмінюють і при необхідності призначають знову; зі збільшенням терміну вагітності закономірно відбувається зменшення тяжкості тиреотоксикозу і зниження потреби в тиреостатичному препараті, який у більшості жінок в III триместрі вагітності, керуючись рівнем вільного тироксину, необхідно повністю відмінити; після пологів (через 2–3 міс.) зазвичай розвивається рецидив тиреотоксикозу, що потребує призначення або збільшення дози тиреостатичного препарату. Зазначу, що при прийомі малих доз карбімазолу/тіамазолу (5–10 мг) грудне вигодовування досить безпечне для дитини.

— **Традиційні побажання читачам журналу.**

— Знаменитий канадський лікар, історик медицини і філософ сер Уільям Ослер ще понад століття тому

стверджував, що медицина — це наука невизначеності і мистецтво вірогідності. Ми живемо в новому тисячолітті, з нами — уся сила доказової медицини. Однак, на мій погляд, цитата і тепер залишається актуальною.

Безумовно, ендокринологія належить до найбільш захоплюючого розділу медицини, адже гормони здійснюють регуляцію функцій усіх систем органів людського організму. Вважаю, що усі міжнародні протоколи лікування захворювань, усі настанови, рекомендації — це шаблон, необхідний, щоб не наробити дурниць. Але далі лікар повинен думати і вирішувати, виходячи із контакту з пацієнтом. При менеджменті ендокринних захворювань ми діємо емпірично — йдемо шляхом підбору дози препаратів, заздалегідь оцінивши супутні патології, стан інших органів. Слід враховувати все, розпочинаючи з генетики і закінчуючи способом життя. Врешті-решт, у медицині теж потрібний творчий підхід. Лікар повинен уміти сумніватися і діяти гнучко, працюючи на перспективу пацієнта. А для цього треба постійно тримати руку на пульсі всіх інновацій науки.

У тиреології дуже важливо зберігати здоровий глузд, критично оцінювати і перевіряти ще раз усю інформацію, яка надходить. Однак, як і у будь-якій іншій сфері, сучасний менеджмент хвороби Грейвса передбачає відповідальну співпрацю лікаря і пацієнта з балансуванням на грані переваг і ризику. На тлі розвитку інформаційних технологій і накопичення колосального обсягу знань змінилися вимоги до поняття «добрий лікар». Нові відомості з'являються настільки швидко, що практично неможливо бути в курсі кожної нової статті, кожного нового факту навіть у рамках однієї спеціальності. Добрим лікарем тепер є не той, хто знає більше за всіх, а той, хто може знайти кращу інформацію найбільш ефективним шляхом.

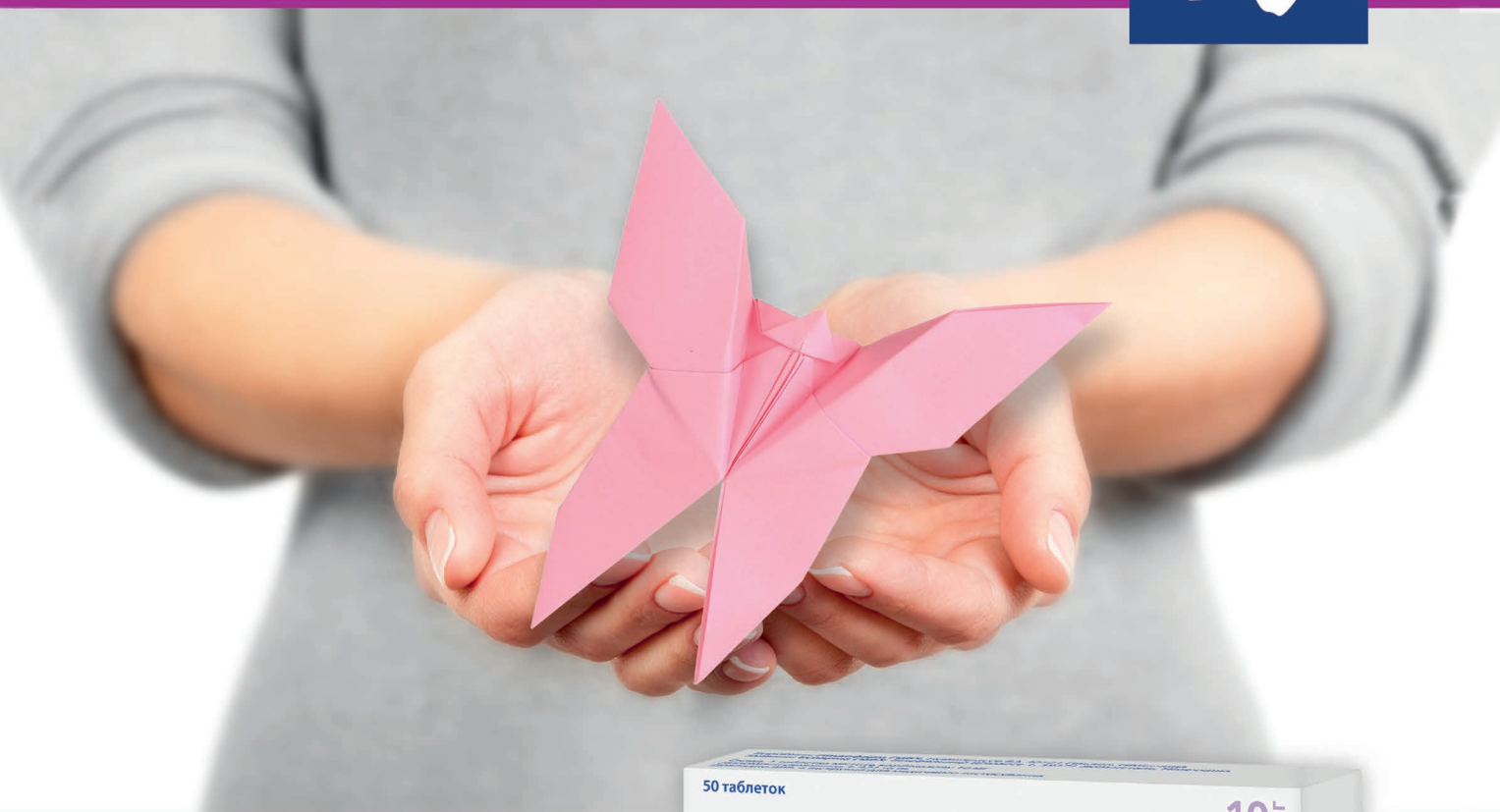
Бажаю читачам мати критичне мислення, доказову медицину і здорове почуття гумору.

— **Дякую за цікаву бесіду!**

Підготувала **Наталія Купріненко** ■

Еспа-карб®

КАРБИМАЗОЛ



*Європейське лікування
гіпертиреозу
за доступною ціною*



www.esparma.com.ua

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстр. № UA/12191/01/01; UA/12191/01/02. Склад: 1 таблетка містить карбімазолу 5 мг або 10 мг. Лікарська форма. Таблетки. Заявник: Еспарма ГмбХ, Німеччина. Виробник: Ліндофарм ГмбХ, Нойштрассе 82, 40721 Гільден, Німеччина. Фармакотерапевтична група. Антигіреодні засоби. Схематичні похідні імідазолу. Показання для застосування. Порушення функції щитоподібної залози, пов'язані з гіперпродукцією її гормонів (гіпертиреоз). Підготовка до тиреоїдектомії при гіпертиреозі. Терapia до і після лікування радіоактивним йодом. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до карбімазолу або до інших компонентів препарату. Тяжкі, вже існуючі порушення з боку системи крові, тяжка печінкова недостатність. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Cefasel Цефасель

Антиоксидантний щит

Єдиний в Україні
лікарський засіб, що містить селен
у дозах 100 мкг та 300 мкг*



Відтепер
у двох дозуваннях
300 мкг
та **100 мкг**

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Цефасель.

Склад: 1 таблетка Цефасель 100 мкг містить 0 333 мг натрію селеніту* 5H₂O, що еквівалентно 100 мкг селену. Фармакотерапевтична група. Мінеральні добавки. Препарати селену, натрію селеніт. Код АТС А12С Е02. Показання для застосування. Встановлений дефіцит селену в організмі, що не може бути компенсований за допомогою їжі, профілактика селенодефіциту. У складі комплексного лікування онкологічних захворювань, серцево-судинних захворювань, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, ревматичних захворювань, гострих респіраторних захворювань та захворювань щитоподібної залози. В період вагітності та годування груддю, при фізичних навантаженнях, стресах, літньому віці, при незбалансованому харчуванні, отруєнні важкими металами, зловживанні алкоголем та тютюнопалінні. Спосіб застосування та дози. Таблетки слід приймати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, після прийому їжі. Звичайна лікувальна доза становить 300 мкг селену на добу за 3 прийоми з тривалістю лікування до 5 днів. Підтримуюча терапія – по 100 - 200 мкг селену за 1 - 2 прийоми. Профілактичні дози становлять 50 - 100 мкг селену на добу за 1 - 2 прийоми. Доза та тривалість лікування залежать від стану людини та мети застосування. Протипоказання. Гіперчутливість до компонентів препарату, інтоксикація внаслідок отруєння селеном. Побічні ефекти. Не виявлено. Р.п.: № UA/8891/01/02.

*Державний реєстр лікарських засобів України

 **МЕГАКОМ**
Сприяємо здоров'ю

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

Поворознюк В.В., Іваник О.С.

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Український науково-медичний центр проблем остеопорозу НАМН України, м. Київ, Україна

Рівень 25(OH)D, 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів, мінеральна щільність та якість кісткової тканини, жирова та знежирена маса в жінок у період пре- та постменопаузи

Резюме. Актуальність. Постменопаузальний остеопороз викликає особливе занепокоєння, оскільки призводить до підвищеного ризику переломів з подальшим негативним впливом на здоров'я жінок літнього віку. Діагноз остеопорозу може бути встановлений за наявності низькоенергетичних переломів, що виникають без суттєвої травми, або на підставі низької мінеральної щільності кісткової тканини, визначеної методом двоенергетичної рентгенівської денситометрії. **Мета дослідження:** вивчити рівень 25(OH)D, 10-річний ризик основних остеопоротичних переломів, мінеральну щільність та якість кісткової тканини, жирову та знежирену масу та визначити зв'язок між ними в жінок у період пре- та постменопаузи. **Матеріали та методи.** Обстежені 302 жінки віком 45–80 років (середній вік — $61,3 \pm 7,7$ року), які в подальшому відповідно до тривалості періоду пре- та постменопаузи були розподілені на 6 підгруп: I — пременопаузні жінки ($n = 36$; середній вік — $50,1 \pm 3,4$ року); II–VI — постменопаузні жінки ($n = 266$; середній вік — $62,8 \pm 6,8$ року). Всім обстеженим виконували дослідження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) методом двофотонної рентгенівської денситометрії (ДРА) на двоенергетичному рентгенівському денситометрі Prodigy, GE Medical systems, model 8743, 2005, за стандартним протоколом. Оцінювали МЩКТ та Т-критерій поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки та всього скелета. Показник TBS поперекового відділу хребта визначали за допомогою методики TBS iNsight (Med-Imaps, Pessac, Франція). Рівень загального 25(OH)D у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsus 2010 Roche Diagnostics (Німеччина), тест-системами Cobas. Десятирічну ймовірність основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки визначали з використанням української моделі FRAX без показників ДРА. Показники загальної жирової та знежиреної маси оцінювали з використанням ДРА. **Результати.** Виявлено вірогідний вплив тривалості періоду пре- та постменопаузи на варіабельність показників якості та щільності кісткової тканини (TBS ($F = 6,85$; $p < 0,001$), МЩКТ поперекового відділу хребта ($F = 5,53$; $p < 0,001$), МЩКТ шийки стегнової кістки ($F = 10,25$; $p < 0,001$), МЩКТ всього скелета ($F = 12,28$; $p < 0,001$)). Серед 266 обстежених жінок у періоді постменопаузи на рівні поперекового відділу хребта остеопороз виявлено в 90 (33,8 %) осіб, остеопенію — у 108 (40,6 %), норму — у 68 (25,6 %); на рівні шийки стегнової кістки остеопороз виявлено в 47 (17,7 %) осіб, остеопенію — в 187 (70,3 %), норму — в 32 (12,0 %). 10-річний ризик ймовірності основних остеопоротичних переломів порівняно з пременопаузою вірогідно збільшувався в наступні періоди постменопаузи: 5–9 років — $3,58 \pm 1,97$ та $6,72 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 10–14 років — $3,58 \pm 1,97$ та $6,90 \pm 2,78$, $p < 0,0001$; 15–19 років — $3,58 \pm 1,97$ та $7,19 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 20–24 роки — $3,58 \pm 1,97$ та $8,03 \pm 2,45$, $p < 0,0001$. Дефіцит вітаміну D виявлено в 39,7 % ($n = 120$), недостатність — в 30,4 % ($n = 92$), норму — в 29,9 % ($n = 90$). Нами не виявлено вірогідного

впливу сезонності та місяця обстеження на показники 25(OH)D ($F = 0,51$; $p = 0,89$). Рівень 25(OH)D мав негативну кореляцію з показниками маси, ІМТ і жирової маси та позитивну кореляцію з 10-річною ймовірністю основних остеопоротичних переломів. **Висновки.** Встановлено вірогідний негативний вплив тривалості пре- та постменопаузи на варіабельність показників якості та мінеральної щільності кісткової тканини та позитивний вплив на варіабельність показників 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки. У жінок у постменопаузі ожиріння вважається захисним фактором для втрати кісткової маси й розвитку остеопорозу. За результатами регресійного аналізу доведено вірогідний негативний зв'язок між масою тіла, індексом маси тіла, загальною жировою масою та рівнем 25(OH)D у сироватці крові, що потребує адекватного підходу до терапії дефіциту вітаміну D в умовах ожиріння.

Ключові слова: 25(OH)D; 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів; загальна жирова маса; остеопороз

Вступ

Постменопаузальний остеопороз спостерігається в жінок здебільшого через 10–20 років після настання менопаузи й характеризується переломами в тих ділянках скелета, де переважає трабекулярна (губчаста) кісткова тканина, — тіла хребців, дистальний відділ передпліччя (перелом Колліса). Дана форма остеопорозу становить одну з основних проблем охорони здоров'я в розвинених країнах. Приблизно в кожній третій жінки після 65 років спостерігається принаймні один остеопоротичний перелом кісток [1, 2].

Існує досить доказів того, що вітамін D пов'язаний зі здоров'ям кісткової тканини в дітей та людей літнього віку, в той час як його користь для людей середнього віку все ще потребує доказів [3]. Опубліковані дані, що підкреслюють важливість нормалізації рівня вітаміну D у загальній популяції, оскільки це може запобігти проблемам зі здоров'ям, включаючи захворювання кістково-м'язової системи, цукровий діабет, серцево-судинну патологію, рак, депресію, а також загальну смертність, хоча в літературі часто трапляються протиріччя й суперечливі результати [4, 5].

Важливим інструментом для оцінки ризику низькоенергетичних переломів є опитувальник Fracture Risk Assessment Tool (FRAX®), що дозволяє визначити 10-річну ймовірність (ризик) основних остеопоротичних переломів (переломи стегнової та плечової кісток, кісток передпліччя й клінічно значущі переломи тіл хребців) та окремо переломів стегнової кістки в осіб віком 40 років і старше [6]. На сьогодні в Україні розроблена власна модель опитувальника та межові значення для початку антиостеопоротичного лікування або додаткового обстеження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) за допомогою двоенергетичної рентгенівської денситометрії (ДРА) [7, 8].

У діагностиці остеопорозу золотим стандартом є визначення МЩКТ, проте не завжди показники ДРА точно визначають ризик остеопоротичних переломів. У зв'язку із цим проводиться пошук нових методів, що відображають показники не лише мінеральної щільності, а й якості кісткової тканини. Одним із таких методів є TBS. В останні 3 роки в усьому світі, зокрема в Україні, активно вивчаються показники TBS при первинному та вторинному остеопорозі [8–12]. Показник TBS дає глобальну оцінку якості кісткової тканини. Важливість методики полягає в її відтворюваності й дискри-

мінаційній здатності, чутливості показника до змін при захворюванні або при лікуванні, а також у можливості оцінки ризику остеопоротичних переломів.

За результатами багатьох досліджень, що засвідчили зв'язок надмірної маси тіла зі зниженням ризику остеопоротичних переломів, ожиріння зазвичай сприймається як захист щодо розвитку остеопорозу. При надмірній масі тіла спостерігали підвищення МЩКТ — головної детермінанти ризику остеопоротичних переломів. Це може частково пояснюватись підвищеним рівнем естрогенів у сироватці, що утворюються внаслідок екстрагандулярної ароматизації андрогенів у жировій тканині, та збільшеним навантажувальним впливом жирової маси на кісткову тканину [2]. Оскільки загальна маса тіла складається з жирової та знежиреної маси, деякі дослідники намагались визначити їх роль у виникненні структурно-функціональних порушень у кістковій тканині з огляду на загальний негативний вплив ожиріння та підвищеної жирової маси на здоров'я людини. Разом з тим при ожирінні зменшується рівень 25(OH)D у сироватці крові [13, 14].

Мета роботи: вивчити рівень 25(OH)D, 10-річну ймовірність основних остеопоротичних переломів, мінеральну щільність та якість кісткової тканини, жирову та знежирену масу та визначити зв'язок між ними в жінок у періоді пре- та постменопаузи.

Матеріали та методи

На базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу НАМН України нами обстежені 302 жінки віком 45–80 років (середній вік — $61,3 \pm 7,7$ року), які в подальшому відповідно до тривалості періоду постменопаузи були розподілені на 6 підгруп: I підгрупа — пременопаузні жінки ($n = 36$; середній вік — $50,1 \pm 3,4$ року); II — тривалість постменопаузи до 4 років ($n = 43$; середній вік — $54,7 \pm 3,8$ року); III — тривалість постменопаузи 5–9 років ($n = 51$; середній вік — $57,8 \pm 3,3$ року); IV — тривалість постменопаузи 10–14 років ($n = 71$; середній вік — $62,3 \pm 3,5$ року); V — тривалість постменопаузи 15–19 років ($n = 51$; середній вік — $66,2 \pm 3,0$ року); VI підгрупа — тривалість постменопаузи 20–24 роки ($n = 50$; середній вік — $72,1 \pm 4,4$ року). Серед обстежених 88,9 % були в періоді постменопаузи (середній вік

менопаузи становив $50,3 \pm 3,4$ року; тривалість періоду постменопаузи — $12,5 \pm 6,6$ року).

Дослідження було затверджено комітетом з питань етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (27.05.2016, протокол № 10), усі обстежені підписали добровільну інформовану згоду на участь у ньому із проведенням відповідних процедур дослідження.

Всім обстеженим виконували дослідження МЩКТ методом двофотонної рентгенівської денситометрії (двохенергетичний рентгенівський денситометр Prodigy, GE Medical systems, model 8743, 2005) за стандартним протоколом. Оцінювали МЩКТ та Т-критерій поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки та всього скелета. Згідно з Т-критерієм визначали нормальну МЩКТ ($-1 \text{ SD} < T < +1 \text{ SD}$), остеопенію ($-2,5 \text{ SD} < T < -1 \text{ SD}$) та остеопороз ($T < -2,5 \text{ SD}$). Показник TBS поперекового відділу хребта визначали за допомогою методики TBS iNsight (Med-Imaps, Pessac, Франція).

Рівень загального 25(OH)D у сироватці крові визначали за допомогою електрохемілюмінесцентного методу на аналізаторі Elecsys 2010 Roche Diagnostics (Німеччина), тест-системами Cobas. Статус вітаміну D визначався згідно з класифікацією, прийнятою Міжнародним інститутом медицини та Комітетом ендокринологів зі створення настанов і клінічної практики [15]. Дефіцит вітаміну D встановлюється при рівні 25(OH)D у сироватці крові нижче за 50 нмоль/л (20 нг/мл), недостатність вітаміну D діагностується при рівні 25(OH)D 50–75 нмоль/л (21–30 нг/мл). Концентрація 25(OH)D від 75 до 125 нмоль/л (31–50 нг/мл) вважається оптимальним рівнем вітаміну D.

Десятирічний ризик основних остеопоротичних переломів і переломів стегнової кістки обраховували з використанням української моделі FRAX на офіційному інтернет-ресурсі FRAX (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX>) без показників ДРА.

Показники загальної жирової та знежиреної маси оцінювали з використанням двофотонної рентгенівської денситометрії (Prodigy, GE).

Статистичний аналіз проводили з використанням програми Statistica 10.0. Використовували варіативні показники. Перевірка вибірки на відповідність закону нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро — Вілка визначила нормальний розподіл даних.

Отримані результати подані у вигляді «середнє значення (М) $\pm$ стандартне відхилення (SD)». Різницю показників вважали вірогідною при $p < 0,05$. Вплив тривалості періоду пре- та постменопаузи на варіабельність показників визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA. Міжгрупові відмінності оцінювали за допомогою тесту Шеффе. Кореляційний аналіз показників виконаний з використанням непараметричного критерію Спірмена. Взаємозв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці крові та 10-річним ризиком основних остеопоротичних переломів, показниками мінеральної щільності, якості кісткової тканини, показниками жирової та знежиреної маси визначали з використанням методу лінійної регресії типу $y = a \pm bx$.

Результати

Демографічні та антропометричні характеристики обстежених осіб подані в табл. 1.

Виявлено вірогідний вплив тривалості періоду пре- та постменопаузи на варіабельність показників росту ($F = 3,41$; $p = 0,01$), маси тіла ($F = 2,25$; $p < 0,05$) та ІМТ ($F = 2,21$; $p < 0,05$). За критерієм Шеффе ріст у підгрупі пацієнтів із тривалістю постменопаузи 20–24 роки був вірогідно нижчим порівняно з пацієнтами з тривалістю постменопаузи до 4 років: $1,63 \pm 0,07$ та $1,59 \pm 0,06$; $p = 0,03$. Зазначені відмінності обумовлені остеопоротичними деформаціями тіл хребців.

У табл. 2 подані показники мінеральної щільності, якості кісткової тканини та тілобудови в жінок залежно від тривалості періоду постменопаузи.

Виявлено вірогідний вплив тривалості періоду пре- та постменопаузи на варіабельність показників TBS ($F = 6,85$; $p < 0,001$), МЩКТ поперекового відділу хребта ($F = 5,53$; $p < 0,001$), МЩКТ шийки стегнової кістки ($F = 10,25$; $p < 0,001$), МЩКТ всього скелета ($F = 12,28$; $p < 0,001$).

Дефіцит вітаміну D виявлено в 39,7 % ($n = 120$), недостатність — в 30,4 % ($n = 92$), норму — в 29,9 % ($n = 90$). В осінньо-зимовий період (1 листопада — 30 квітня) обстежувались 109 жінок, у весняно-літній період (1 травня — 31 жовтня) — 193 жінки. Середні рівні 25(OH)D не відрізнялись залежно від сезону обстеження: $26,2 \pm 11,1$ нг/мл та $26,1 \pm 12,4$ нг/мл відповідно, $p > 0,05$. Нами не виявлено вірогідного впливу місяця обстеження на показники 25(OH)D ($F = 0,51$; $p = 0,89$; рис. 1).

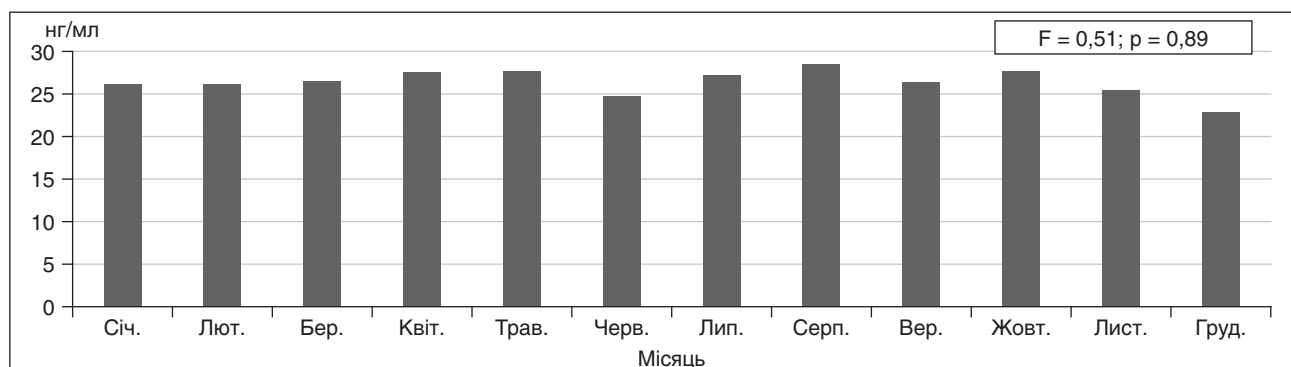


Рисунок 1. Рівень 25(OH)D у постменопаузних жінок залежно від місяця обстеження

Таблиця 1. Демографічні та антропометричні характеристики обстежених осіб

ТПП, роки N	ПМП 36	0-4 43	5-9 51	10-14 71	15-19 51	20-24		F	p
						50	302		
Вік, роки	50,19 ± 0,56	54,74 ± 0,54	57,76 ± 0,46	62,32 ± 0,42	66,24 ± 0,42	72,10 ± 0,62	61,30 ± 0,62	224,57	< 0,001
Зріст, м	1,62 ± 0,05	1,63 ± 0,07	1,61 ± 0,06	1,61 ± 0,08	1,60 ± 0,05	1,59 ± 0,06	1,61 ± 0,06	3,41	0,01
Маса тіла, кг	75,36 ± 2,62	73,63 ± 2,41	67,92 ± 1,39	69,52 ± 1,18	74,04 ± 1,77	69,10 ± 1,64	71,23 ± 0,73	2,22	< 0,05
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,33 ± 0,90	27,64 ± 0,86	26,23 ± 0,54	26,91 ± 0,43	28,87 ± 0,68	27,42 ± 0,62	27,49 ± 0,26	2,21	< 0,05

Примітки: ТПП — тривалість періоду постменопаузи; ПМП — пременопауза; ЗП — загальний показник.

Таблиця 2. Показники мінеральної щільності, якості кісткової тканини та тілобудови в жінок залежно від тривалості періоду постменопаузи

ТПП, роки N	ПМП 36	0-4 43	5-9 51	10-14 71	15-19 51	20-24		F	p
						50	302		
TBS L ₁ -L ₄	1,31 ± 0,11	1,25 ± 0,14	1,26 ± 0,11	1,22 ± 0,13	1,21 ± 0,13	1,17 ± 0,12	1,23 ± 0,01	6,85	< 0,001
МЩКТ поперекового відділу хребта, г/см ²	1,10 ± 0,03	1,02 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,94 ± 0,02	1,01 ± 0,03	0,95 ± 0,03	0,99 ± 0,01	5,53	< 0,001
МЩКТ шийки стегнової кістки, г/см ²	0,89 ± 0,02	0,83 ± 0,02	0,79 ± 0,02	0,76 ± 0,01	0,80 ± 0,02	0,74 ± 0,01	0,79 ± 0,01	10,25	< 0,001
МЩКТ усього скелета, г/см ²	1,13 ± 0,02	1,09 ± 0,01	1,04 ± 0,01	1,02 ± 0,01	1,04 ± 0,02	0,98 ± 0,01	1,04 ± 0,01	12,28	< 0,001
Загальна жирова маса, кг	30,94 ± 1,85	29,95 ± 1,64	26,48 ± 1,14	27,92 ± 0,96	31,10 ± 1,27	28,43 ± 1,30	28,95 ± 0,54	1,93	0,09
Загальна знежирена маса, кг	42,17 ± 0,89	41,68 ± 0,97	39,81 ± 0,55	39,74 ± 0,43	40,49 ± 0,71	39,86 ± 0,65	40,46 ± 0,28	2,71	0,06

Примітки: ТПП — тривалість періоду постменопаузи; ПМП — пременопауза; ЗП — загальний показник; TBS — показник якості кісткової тканини; МЩКТ — мінеральна щільність кісткової тканини.

Таблиця 3. Аналіз кореляційного зв'язку за Спірменом між рівнем 25(OH)D, віком та демографічними характеристиками, показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини, загальною жировою та знежиреною масою, 10-річною ймовірністю основних остеопоротичних переломів та 10-річною ймовірністю переломів стегнової кістки в жінок у період пре- та постменопаузи

Показники	Вік, роки	25(OH)D, нг/мл	Зріст, см	Маса тіла, кг	Індекс маси тіла, кг/м ²	TBS L ₁ -L ₄	МЩКТ ПВХ, г/см ²	МЩКТ ШСК, г/см ²	МЩКТ ВС, см ²	ЖМ, кг	ЗМ, кг	РОП	РПСК
Вік, роки	1,00	-0,09	-0,28	0,01	0,12	-0,36	-0,17	-0,30	-0,35	0,05	-0,07	0,53	0,68
25(OH)D, нг/мл	-0,09	1,00	0,02	-0,19	-0,22	0,08	-0,08	0,03	-0,07	-0,19	-0,08	0,13	0,09
Зріст, см	-0,28	0,02	1,00	0,35	-0,10	-0,08	0,14	0,23	0,22	0,23	0,45	-0,07	-0,13
Маса тіла, кг	0,01	-0,19	0,35	1,00	0,88	-0,11	0,43	0,37	0,50	0,90	0,71	-0,26	-0,29
ІМТ, кг/м ²	0,12	-0,22	-0,10	0,88	1,00	-0,09	0,39	0,28	0,42	0,84	0,52	-0,25	-0,25
TBS L ₁ -L ₄	-0,36	0,08	-0,08	-0,11	-0,09	1,00	0,30	0,27	0,29	-0,15	-0,17	-0,30	-0,35
МЩКТ ПВХ, г/см ²	-0,17	-0,08	0,14	0,43	0,39	0,30	1,00	0,60	0,73	0,40	0,33	-0,30	-0,33
МЩКТ ШСК, г/см ²	-0,30	0,03	0,23	0,37	0,28	0,27	0,60	1,00	0,73	0,33	0,36	-0,41	-0,43
МЩКТ ВС, см ²	-0,35	-0,07	0,22	0,50	0,42	0,29	0,73	0,73	1,00	0,46	0,40	-0,44	-0,48
ЗЖМ, кг	0,05	-0,19	0,23	0,90	0,84	-0,15	0,40	0,33	0,46	1,00	0,49	-0,22	-0,23
ЗЗМ, кг	-0,07	-0,08	0,45	0,71	0,52	-0,17	0,33	0,36	0,40	0,49	1,00	-0,21	-0,23
ЙОП-10	0,53	0,13	-0,07	-0,26	-0,25	-0,30	-0,30	-0,41	-0,44	-0,22	-0,21	1,00	0,94
ЙПСК-10	0,68	0,09	-0,13	-0,29	-0,25	-0,35	-0,33	-0,43	-0,48	-0,23	-0,23	0,94	1,00

Примітки: МЩКТ ПВХ — мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта; МЩКТ ШСК — мінеральна щільність кісткової тканини шийки стегнової кістки; МЩКТ ВС — мінеральна щільність кісткової тканини всього скелета; ЗЖМ — загальна жирова маса; ЗЗМ — загальна знежирена маса; ЙОП-10 — 10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів; ИПСК-10 — 10-річна ймовірність переломів стегнової кістки; вірогідні відмінності (p < 0,05) виділені жирним шрифтом.

Рівень 25(OH)D у жінок залежно від тривалості періоду пре- та постменопаузи поданий на рис. 2. Проведений нами аналіз не виявив вірогідного впливу тривалості постменопаузи на варіабельність рівня 25(OH)D ($F = 1,19$; $p = 0,31$).

На рис. 3 подані показники TBS, МЩКТ поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки та всього скелета залежно від тривалості періоду постменопаузи.

Зі збільшенням тривалості періоду постменопаузи в обстежених жінок вірогідно зменшувались показники якості та МЩКТ. Так, показник TBS вірогідно знижувався порівняно з пременопаузою в подальші періоди тривалості постменопаузи: 10–14 років — $1,31 \pm 0,11$ та $1,23 \pm 0,13$, $p = 0,03$; 15–19 років — $1,31 \pm 0,11$

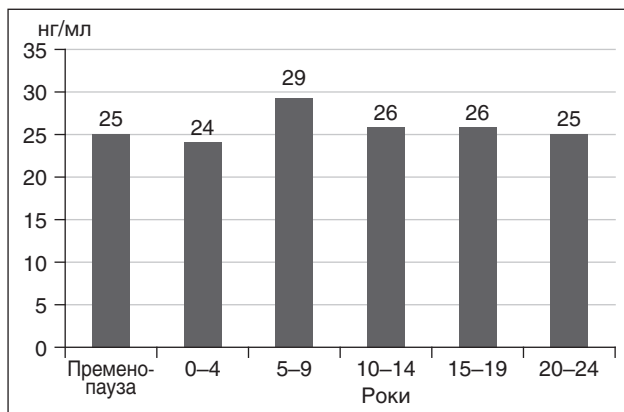


Рисунок 2. Рівень 25(OH)D у жінок залежно від тривалості періоду постменопаузи

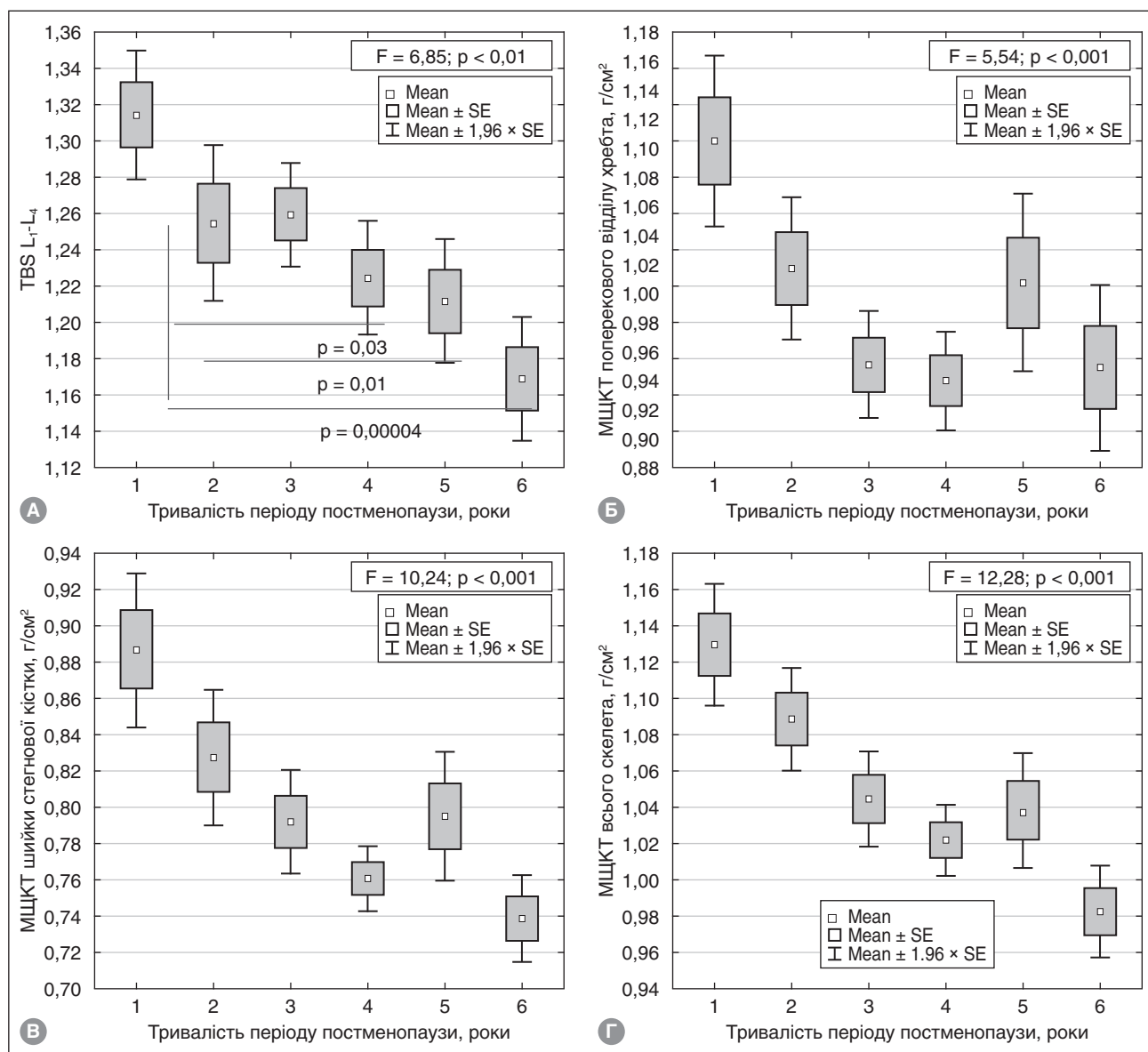


Рисунок 3. Показник якості трабекулярної кісткової тканини та мінеральної щільності кісткової тканини залежно від тривалості періоду постменопаузи: А — показник якості трабекулярної кісткової тканини (TBS L_1-L_4); Б — мінеральна щільність кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта; В — мінеральна щільність кісткової тканини на рівні шийки стегнової кістки; Г — мінеральна щільність кісткової тканини всього скелета

Примітки: 1 — пременопауза; 2 — 0–4 роки; 3 — 5–9 років; 4 — 10–14 років; 5 — 15–19 років; 6 — 20–24 роки.

та $1,21 \pm 0,13$, $p = 0,02$; 20–24 роки — $1,31 \pm 0,11$ та $1,17 \pm 0,13$, $p < 0,001$. Порівняно з пременопаузою TBS у постменопаузі тривалістю 20–24 роки знизився на 11,03 %. МЩКТ поперекового відділу хребта порівняно з пременопаузою вірогідно знижувалася в такі періоди постменопаузи: 5–9 років — $1,11 \pm 0,18$ та $0,95 \pm 0,13$, $p = 0,007$; 10–14 років — $1,11 \pm 0,11$ та $0,94 \pm 0,15$, $p = 0,001$; 20–24 роки — $1,11 \pm 0,18$ та $0,95 \pm 0,20$, $p = 0,007$. МЩКТ шийки стегнової кістки порівняно з пременопаузою вірогідно знижувалася в такі періоди постменопаузи: 5–9 років — $0,89 \pm 0,13$ та $0,79 \pm 0,10$, $p = 0,006$; 10–14 років — $0,89 \pm 0,13$ та $0,76 \pm 0,08$, $p < 0,0001$; 20–24 роки — $0,89 \pm 0,13$ та $0,80 \pm 0,13$, $p = 0,01$; 20–24 роки — $0,89 \pm 0,13$ та $0,74 \pm 0,09$, $p < 0,0001$. Порівняно з тривалістю постменопаузи до чотирьох років МЩКТ шийки стегнової кістки вірогідно знижувалася в постменопаузі тривалістю 20–24 роки: $0,83 \pm 0,13$ та $0,74 \pm 0,09$, $p = 0,009$. МЩКТ всього скелета порівняно з пременопаузою вірогідно знижувалася в такі періоди постменопаузи: 5–9 років — $1,13 \pm 0,10$ та $1,05 \pm 0,10$, $p = 0,007$; 10–14 років — $1,13 \pm 0,10$ та $1,02 \pm 0,08$, $p < 0,001$; 15–19 років — $1,13 \pm 0,10$ та $1,04 \pm 0,11$, $p = 0,003$; 20–24 роки — $1,13 \pm 0,10$ та $0,98 \pm 0,09$, $p < 0,0001$. Порівняно з тривалістю постменопаузи 5–9 років МЩКТ всього скелета знижувалася в постменопаузі тривалістю 10–14 років ($1,09 \pm 0,1$ та $1,02 \pm 0,08$, $p = 0,028$) та 20–24 роки ($1,09 \pm 0,1$ та $0,98 \pm 0,09$, $p < 0,0001$).

Серед 266 обстежених жінок у періоді постменопаузи на рівні поперекового відділу хребта остеопороз виявлено в 90 (33,8 %) осіб, остеопенія — в 108 (40,6 %), норму — в 68 (25,6 %); на рівні шийки стегнової кістки остеопороз виявлено в 47 (17,7 %) осіб; остеопенія — в 187 (70,3 %), норму — в 32 (12,0 %) осіб.

На рис. 4 подані показники TBS, МЩКТ поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки та всього скелета залежно від тривалості періоду постменопаузи.

10-річний ризик ймовірності основних остеопоротичних переломів порівняно з пременопаузою вірогідно збільшувався в такі періоди постменопаузи: 5–9 років — $3,58 \pm 1,97$ та $6,72 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 10–14 років — $3,58 \pm 1,97$ та $6,90 \pm 2,78$, $p < 0,0001$; 15–19

років — $3,58 \pm 1,97$ та $7,19 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 20–24 роки — $3,58 \pm 1,97$ та $8,03 \pm 2,45$, $p < 0,0001$. Порівняно з тривалістю постменопаузи до 4 років 10-річний ризик ймовірності збільшувався в такі періоди постменопаузи: 5–9 років — $4,39 \pm 1,97$ та $6,72 \pm 3,23$, $p = 0,005$; 10–14 років — $4,39 \pm 1,97$ та $6,90 \pm 2,78$, $p < 0,0001$; 15–19 років — $4,39 \pm 1,97$ та $7,19 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 20–24 роки — $4,39 \pm 1,97$ та $8,03 \pm 2,45$, $p < 0,0001$.

Порівняно з пременопаузою маса тіла в постменопаузі тривалістю 20–24 роки знизилася на 8,4 %, МЩКТ поперекового відділу хребта — на 9,7 %, МЩКТ шийки стегнової кістки — на 16,1 %, МЩКТ всього тіла — на 13,3 %, загальна жирова маса — на 8,2 % відповідно.

10-річна ймовірність переломів стегнової кістки порівняно з пременопаузою вірогідно збільшувалася в такі періоди постменопаузи: 5–9 років — $3,58 \pm 1,97$ та $6,72 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 10–14 років — $3,58 \pm 1,97$ та $6,90 \pm 2,78$, $p < 0,0001$; 15–19 років — $3,58 \pm 1,97$ та $7,19 \pm 3,23$, $p < 0,0001$; 20–24 роки — $3,58 \pm 1,97$ та $8,03 \pm 2,45$, $p < 0,0001$. Порівняно із тривалістю постменопаузи до 4 років 10-річна ймовірність збільшувалася в такі періоди постменопаузи: 10–14 років — $0,68 \pm 0,50$ та $1,49 \pm 0,86$, $p < 0,0001$; 15–19 років — $0,68 \pm 0,50$ та $1,79 \pm 1,07$, $p < 0,0001$; 20–24 роки — $0,68 \pm 0,50$ та $2,74 \pm 1,27$, $p < 0,0001$.

Вірогідного впливу тривалості періоду пре- та постменопаузи на варіабельність показників жирової ($F = 1,93$; $p = 0,09$) та знежиреної ($F = 2,17$; $p = 0,06$) маси не виявлено.

Результати кореляційного зв'язку за Спірменом між рівнем 25(OH)D, показниками FRAX, віком та демографічними характеристиками, показниками мінеральної щільності та якості кісткової тканини, загальною жирковою та знежиреною масою в жінок у періоді пре- та постменопаузи подані в табл. 3.

За результатами кореляційного аналізу за Спірменом вік мав позитивну кореляцію з ІМТ та 10-річною ймовірністю основних остеопоротичних переломів та негативну — зі зростом, показниками якості та МЩКТ кісткової тканини (TBS, МЩКТ поперекового відділу хребта, МЩКТ шийки стегнової кістки); 25(OH)D мав негативну кореляцію з показниками маси, ІМТ та

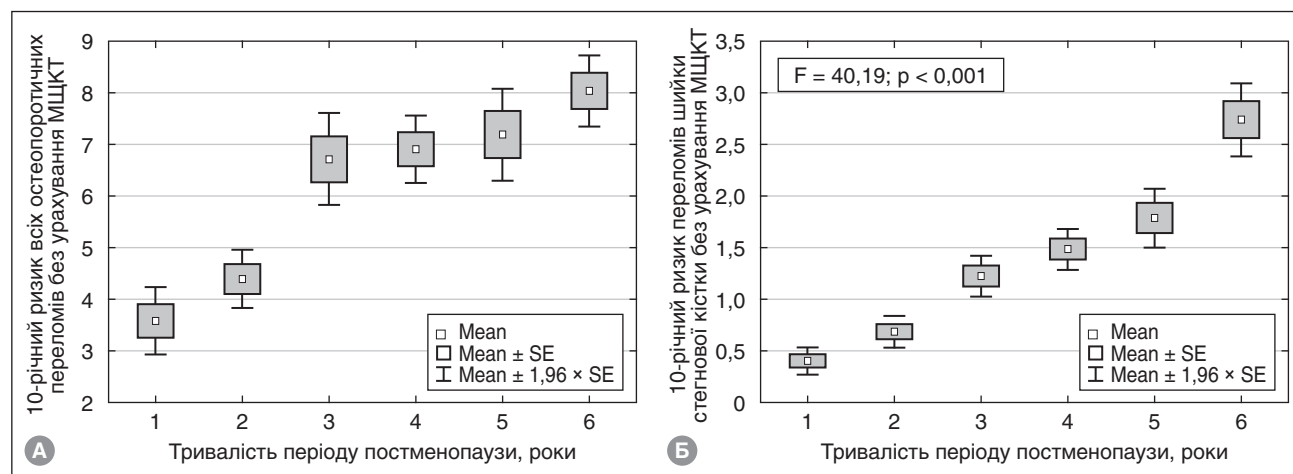


Рисунок 4. 10-річна ймовірність (%) основних остеопоротичних переломів без показників МЩКТ залежно від тривалості періоду постменопаузи

Примітки: 1 — пременопауза; 2 — 0–4 роки; 3 — 5–9 років; 4 — 10–14 років; 5 — 15–19 років; 6 — 20–24 роки.

жирової маси та позитивну кореляцію з 10-річною ймовірністю основних остеопоротичних переломів; ріст мав позитивну кореляцію з масою тіла, показниками якості та щільності кісткової тканини, загальною жировою та знежиреною масою; маса тіла має позитивний зв'язок з ІМТ, показниками якості та щільності кісткової тканини, загальною жировою та знежиреною масою та негативну кореляцію з показниками FRAX (10-річна ймовірність основних остеопоротичних переломів і переломів шийки стегнової кістки); ІМТ мав позитивний зв'язок з показниками якості та щільності кісткової тканини, загальною жировою та знежиреною масою та негативний зв'язок з показниками FRAX; TBS мав позитивну кореляцію з показниками щільності кісткової тканини, негативну кореляцію з загальною жировою та знежиреною масою, негативний — з показниками FRAX. Показники МЩКТ мають позитивний зв'язок між собою, із загальною жировою та знежиреною масою та негативний зв'язок з показниками FRAX; показники жирової та знежиреної маси мають позитивний зв'язок між собою та негативний — з 10-річною ймовірністю основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки.

Описаний нами зв'язок між рівнем 25(OH)D у сироватці та показниками ІМТ, TBS та МЩКТ, жирової та знежиреної маси, 10-річною ймовірністю остеопоротичних переломів та переломів шийки стегнової кістки представлений рівняннями лінійної регресії типу $y = a \pm bx$ (табл. 4).

За результатами регресійного аналізу вірогідний негативний зв'язок виявлено між масою тіла, ІМТ, загальною жировою масою та рівнем 25(OH)D у сироватці крові (рис. 5).

Обговорення

У 1997 р. Європейський фонд остеопорозу та кісткових захворювань (згодом — Міжнародний фонд остеопорозу (IOF)) опублікував настанови щодо діа-

гностики та лікування остеопорозу, оновлені в 2008 та 2013 р. IOF та Європейським товариством клінічної та економічної оцінки остеопорозу та остеоартриту (ESCEO). Метою нових настанов (2018 р.) є перегляд та оновлення діагностики остеопорозу, терапевтичних втручань і способів їх використання для розробки стратегій управління для запобігання остеопоротичним переломам у жінок в постменопаузі [1].

Метою нашого дослідження було вивчити рівень 25(OH)D, 10-річний ризик основних остеопоротичних переломів, мінеральну щільність та якість кісткової тканини, жирову та знежирену масу та визначити зв'язок між ними в жінок у період пре- та постменопаузи.

Широке застосування ДРА дозволяє оцінити мінеральну щільність кісток у різних ділянках скелета. Наше дослідження виявило вірогідний вплив тривалості періоду пре- та постменопаузи на варіабельність показників якості та щільності кісткової тканини (TBS ($F = 6,85$; $p < 0,001$), МЩКТ поперекового відділу хребта ($F = 5,53$; $p < 0,001$), МЩКТ шийки стегнової кістки ($F = 10,25$; $p < 0,001$), МЩКТ всього скелета ($F = 12,28$; $p < 0,001$)). В періоді постменопаузи на рівні поперекового відділу остеопороз виявлено в 90 (33,8 %) осіб, остеопенію — в 108 (40,6 %), норму — в 68 (25,6 %); на рівні шийки стегнової кістки остеопороз виявлено в 47 (17,7 %) осіб; остеопенію — в 187 (70,3 %), норму — в 32 (12,0 %) осіб; на рівні всього скелета остеопороз виявлено в 37 (13,9 %) осіб, остеопенію — в 115 (43,2 %), норму — в 114 (42,9 %) осіб.

Остеопороз — це серйозна проблема людства, що характеризується зниженням МЩКТ і зміною якості кісткової тканини [16]. Було доведено, що ожиріння, ще одне поширене захворювання, тісно пов'язане з остеопорозом. Кілька досліджень показали, що суб'єкти з надмірною масою тіла, незважаючи на їх малорухливий спосіб життя, мають більш високу МЩКТ, ніж

Таблиця 4. Зв'язок між показниками ІМТ, TBS та МЩКТ, жирової та знежиреної маси, 10-річною ймовірністю остеопоротичних переломів і переломів шийки стегнової кістки та рівнем 25(OH)D у сироватці крові в жінок у періоді пре- та постменопаузи

y	$a \pm bx$, нг/мл	r, t, p
Вік (років)	$59,5 - 0,01 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,02; 0,32; 0,74
Маса (кг)	$79,5 - 0,03 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,26; 4,29; < 0,000
ІМТ (кг/м²)	$30,1 - 0,1 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,25; 4,01; < 0,0001
TBS	$1,24 - 0,00004 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,04; 0,7; 0,48
МЩКТ ПВХ (г/см²)	$1,05 - 0,002 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,15; 2,32; 0,02
МЩКТ ШСК (г/см²)	$0,82 - 0,001 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,05; 0,71; 0,41
МЩКТ ВС (г/см²)	$1,09 - 0,001 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,43; 2,29; 0,022
ЗЖМ (кг)	$34,9 - 0,222 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,27; 4,55; < 0,0001
ЗЗМ (кг)	$42,0 - 0,052 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,13; 2,06; 0,04
ЙОП-10 (%)	$4,81 - 0,05 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,173; 2,77; 0,005
ЙПСК-10 (%)	$0,79 - 0,015 \times \text{рівень } 25(\text{OH})\text{D}$	0,195; 3,15; 0,002

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; TBS — якість кісткової тканини; МЩКТ ПВХ — мінеральна щільність кісткової тканини поперекового відділу хребта; МЩКТ ШСК — мінеральна щільність кісткової тканини шийки стегнової кістки; МЩКТ ВС — мінеральна щільність кісткової тканини всього скелету; ЗЖМ — загальна жирова маса; ЗЗМ — загальна знежирена маса; ЙОП-10 — 10-річний ризик ймовірності основних остеопоротичних переломів; ЙПСК-10 — 10-річний ризик ймовірності переломів стегнової кістки; вірогідні значення виділені жирним шрифтом.

суб'єкти з нормальною масою [17], а збільшення маси тіла або ІМТ пов'язане з більш високою МЩКТ і зниженим ризиком переломів.

У жінок у постменопаузі ожиріння вважається захисним фактором для втрати кісткової маси й розвитку остеопорозу, ймовірно, через збільшення кількості адипоцитів, що є важливим джерелом естрогенів, отриманих у результаті ароматизації, що призводить до збільшення МЩКТ [18, 20]. Хоча існує невеликий

сумнів у тому, що маса тіла впливає на кісткову тканину, суперечливим залишається питання про вплив жирової або м'язової маси на МЩКТ. Дослідження у жінок у постменопаузі показали, що жирова маса відіграє ключову роль. Як жирова, так і знежирена маса, за повідомленнями, є значущими предикторами МЩКТ [19]. Однак в літературі також є розбіжності щодо позитивного впливу знежиреної й жирової маси на МЩКТ.

Пацієнти розглядалися нами як ті, які не страждали від ожиріння ($\text{ІМТ} < 30 \text{ кг/м}^2$), та ті, які страждали від нього ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$), відповідно до визначення Всесвітньої організації охорони здоров'я. Хоча існує невеликий сумнів, що маса тіла впливає на кісткову тканину, спірним є питання про вплив жирової або м'язової маси на МЩКТ.

Наші результати показують, що в пацієнтів з ожирінням МЩКТ вища, ніж у пацієнтів без ожиріння. Так, при ожирінні МЩКТ поперекового відділу хребта, шийки стегнової кістки, всього скелета була вірогідно вищою (МЩКТ поперекового відділу хребта — $1,1 \pm 0,20 \text{ г/см}^2$ та $0,93 \pm 0,15 \text{ г/см}^2$, $P < 0,000001$; шийки стегнової кістки — $0,81 \pm 0,12 \text{ г/см}^2$ та $0,77 \pm 0,1 \text{ г/см}^2$, $P = 0,0001$; всього скелета — $1,181 \pm 0,1 \text{ г/см}^2$ та $1,0 \pm 0,09 \text{ г/см}^2$, $P < 0,000001$).

Ціком імовірно, що тілобудова відіграє важливу роль у здоров'ї кісток. Що стосується знежиреної маси, то ймовірно, що якщо людина має її більш високу частку, то вона має значну навантажувальну активність, яка стимулює ремоделювання кісток [20].

Незважаючи на новизну отриманих результатів, проведене нами дослідження має деякі обмеження. З огляду на дизайн дослідження причинність наших результатів не може бути продемонстрована, і тому необхідні подальші перспективні дослідження. Зокрема, досі не з'ясований точний механізм, що відповідає за роль інсуліну в гомеостазі кісток. Таким чином, потрібні подальші експериментальні дослідження на рівні кісткової тканини й клітин.

Висновки

Отримані нами результати свідчать про вірогідний негативний вплив тривалості пре- та постменопаузи на варіабельність показників якості та мінеральної щільності кісткової тканини та позитивний вплив на варіабельність показників 10-річної ймовірності основних остеопоротичних переломів та переломів стегнової кістки. У жінок у постменопаузі ожиріння вважається захисним фактором для втрати кісткової маси й розвитку остеопорозу, ймовірно, через збільшення кількості адипоцитів, що є важливим джерелом естрогенів, отриманих у результаті ароматизації, що призводить до збільшення МЩКТ. За результатами регресійного аналізу доведено вірогідний негативний зв'язок між масою тіла, індексом маси тіла, загальною жировою масою та рівнем 25(ОН)D у сироватці крові, що потребує адекватного підходу до терапії дефіциту вітаміну D в умовах ожиріння.

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

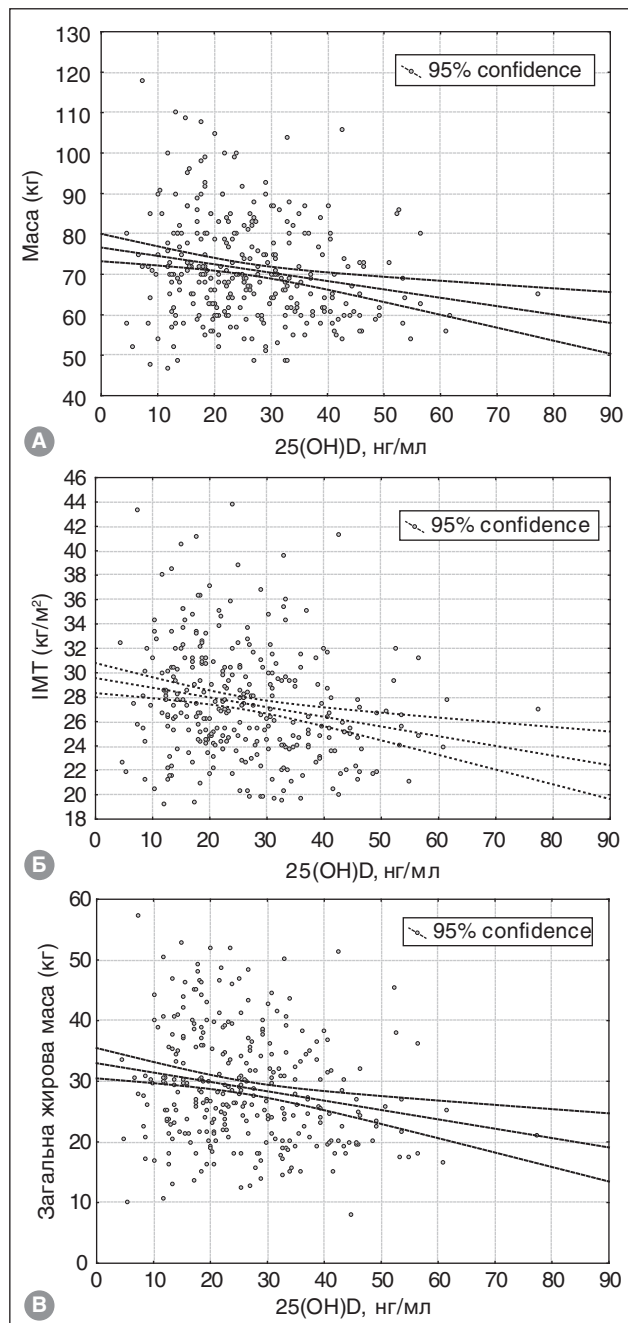


Рисунок 5. Зв'язок між показниками маси, ІМТ, жирової маси та 25(ОН)D у сироватці в обстежених жінок

Примітки: маса (кг) — $76,6 - 0,03 \times 25(\text{ОН})D \text{ (нг/мл)}$; $r = -0,38$; $t = -3,45$; $p = 0,0007$; ІМТ (кг/м^2) — $29,6 - 0,079 \times 25(\text{ОН})D \text{ (нг/мл)}$; $r = -0,21$; $t = -3,45$; $p = 0,0007$; загальна жирова маса (кг) — $32,0 - 0,15 \times 25(\text{ОН})D \text{ (нг/мл)}$; $r = -0,19$; $t = -3,48$; $p = 0,0007$.

Список літератури

1. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2019. № 30(1). P. 3–44. doi: 10.1007/s00198-018-4704-5.
2. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза і остеопороз. *Репродуктивна гінекологія*. 2012. № 2(4). P. 40–47.
3. Dadonienė J., Cyprienė A., Rinkūnienė E., Badariene J., Laucevičius A. Vitamin D, cardiovascular and bone health in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2018. № 27(11). P. 1555–1560. doi: 10.17219/acem/75147.
4. Jorde R., Grimnes G. Vitamin D and metabolic health with special reference to the effect of vitamin D on serum lipids. *Prog. Lipid Res.* 2011. № 50(4). P. 303–312.
5. Lerchbaum E. Vitamin D and menopause: A narrative review. *Maturitas*. 2014. № 79(1). P. 3–7.
6. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of Osteoporosis at the primary healthcare level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. Available at http://www.Shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf. [Accessed November 22 2019].
7. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Kanis J.A., Johansson H., McCloskey E.V. Українська версія FRAX: кртепії діагностики й лікування остеопорозу. *Біль. Суглоби. Хребет*. 2019. № 9(4). С. 9–16. doi: 10.22141/2224-1507.9.4.2019.191921.
8. Povoroznyuk V.V., Grygorieva N.V., Kanis J.A. et al. Epidemiology of hip fracture and the development of FRAX in Ukraine. *Arch. Osteoporos.* 2017. № 12(1). P. 53. doi: 10.1007/s11657-017-0343-2.
9. Vasic J., Petranova T., Povoroznyuk V. et al. Evaluating spine microarchitectural texture (via TBS) discriminates major osteoporotic fractures from controls both as well as independent of site matched BMD: the Eastern European TBS study. *J. Bone Miner. Metab.* 2014. № 32(5). P. 556–562.
10. Krueger D., Fidler E., Libber J. et al. Spine trabecular bone score subsequent to bone mineral density improves fracture discrimination in women. *J. Clin. Densitom.* 2014. № 17(1). P. 60–65.
11. Richards C., Hans D., William D., Leslie W.D. Trabecular Bone Score (TBS) Predicts Fracture in Ankylosing Spondylitis: The Manitoba BMD Registry. *J. Clin. Densitometry*. 2020. doi: [10.1016/j.jocd.2020.01.003](https://doi.org/10.1016/j.jocd.2020.01.003)
12. Shevroja E., Lamy J., Kohlmeier L., Koromani F., Rivedeneira F., Hans D. Use of Trabecular Bone Score (TBS) as a Complementary Approach to Dual-energy X-ray Absorptiometry (DXA) for Fracture Risk Assessment in Clinical Practice. *J. Clin. Densitometry*. 2017. № 20(3). P. 334–345 doi: 10.1016/j.jocd.2017.06.019.
13. Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M., Santos C.A., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2015. № 16(4). P. 341–9. doi: 10.1111/obr.12239.
14. Soskić S., Stokić E., Isenović E.R. The relationship between vitamin D and obesity. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014. № 30(6). P. 1197–9. doi: 10.1185/03007995.2014.900004.
15. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. № 96(7). P. 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
16. Greco E.A., Lenzi A., Migliaccio S.I. The obesity of bone. *Ther. Adv. Endocrinol.* 2015. № 6(6). P. 273–286.
17. Zhao L.-J., Liu Y.-J., Liu P.-Y. et al. Relationship of obesity with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. № 92(5). P. 1640–1646.
18. Nielson C.M., Srikanth P., Orwoll E.S. Obesity and fracture in men and women: an epidemiologic perspective. *J. Bone Miner. Res.* 2012. № 27(1). P. 1–10.
19. Kim K.C., Shin D.H., Lee S.Y. et al. Relation between obesity and bone mineral density and vertebral fractures in Korean postmenopausal women. *Yonsei Med. J.* 2010. № 51(6). P. 857–863.
20. Parikh S.J., Edelman M., Uwaifo G. et al. The relationship between obesity and serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations in healthy adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. № 89. P. 1196–9.

Отримано/Received 07.04.2020

Рецензовано/Revised 25.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.05.2020 ■

Information about authors

V.V. Povoroznyuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of clinical physiology and pathology of locomotor apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-9770-4113>

O.S. Ivanyk, rheumatologist of Lviv Regional Clinical Hospital, post-graduate student of the Department of Clinical Physiology and Pathology of the Locomotor Apparatus, State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology by the NAMS of Ukraine"; e-mail: oksana_ivanyk@ukr.net

Поворознюк В.В., Іванік О.С.

ГУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарева НАМН України», Український науко-медичинський центр проблем остеопороза НАМН України, г. Київ, Україна

Уровень 25(ОН)D, 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов, минеральная плотность и качество костной ткани, жировая и обезжиренная масса у женщин в период пре- и постменопаузы

Резюме. Актуальность. Постменопаузальный остеопороз приводит к повышенному риску переломов с последующим отрицательным влиянием на здоровье женщин пожилого возраста. Диагноз остеопороза может быть установлен на основе низкоэнергетических переломов, возникающих без существенной травмы или на основании низкой минеральной плотности костной ткани (МПКТ), измеренной методом двухэнергетической рентгеновской денситометрии. **Цель исследования:** изучить уровень 25(ОН)D, 10-летнюю вероятность

основных остеопоротических переломов, минеральную плотность и качество костной ткани, жировую и обезжиренную массу и определить связь между ними у женщин в периоде пре- и постменопаузы. **Материалы и методы.** Обследованы 302 женщины в возрасте 45–80 лет (средний возраст — $61,3 \pm 7,7$ года), которые в дальнейшем согласно продолжительности периода пре- и постменопаузы были распределены на 6 подгрупп: I — пременопаузальные женщины ($n = 36$; средний возраст — $50,1 \pm 3,4$ года); II–VI — постменопаузальные

женщины (n = 266; средний возраст — 62,8 ± 6,8 года). Всем обследованным проводилось исследование МПКТ методом двухфотонной рентгеновской денситометрии (ДРА) на двух-энергетическом рентгеновском денситометре Prodigy, GE Medical systems, model 8743, 2005, по стандартному протоколу. Оценивали МПКТ и Т-критерий поясничного отдела позвоночника, шейки бедренной кости и всего скелета. Показатель TBS поясничного отдела позвоночника определяли с помощью методики TBS iNsight (Med-Imaps, Pessac, Франция). Уровень общего 25(OH)D в сыворотке крови определяли с помощью электрохемилюминесцентного метода на анализаторе Elecsys 2010 Roche Diagnostics (Германия), тест-системами Cobas. 10-летнюю вероятность основных остеопоротических переломов и переломов бедренной кости определяли с использованием украинской модели FRAX без показателей ДРА. Показатели общей жировой и обезжиренной массы оценивали с использованием двухфотонной рентгеновской денситометрии (Prodigy, GE). **Результаты.** Установлено влияние длительности периода пре- и постменопаузы на вариативность показателей качества и плотности костной ткани (TBS (F = 6,85; p < 0,001), МПКТ поясничного отдела позвоночника (F = 5,53; p < 0,001), МПКТ шейки бедренной кости (F = 10,25; p < 0,001), МПКТ всего скелета (F = 12,28; p < 0,001)). Среди 266 обследованных женщин в периоде постменопаузы на уровне поясничного отдела позвоночника остеопороз выявлен у 90 (33,8 %) лиц, остеопения — у 108 (40,6 %), норма — у 68 (25,6 %); на уровне шейки бедренной кости остеопороз выявлен у 47 (17,7 %) лиц; остеопения — у 187 (70,3 %), норма — у 32 (12,0 %). 10-летняя вероятность

основных остеопоротических переломов по сравнению с пременопаузой достоверно увеличивалась в следующие периоды постменопаузы: 5–9 лет — 3,58 ± 1,97 и 6,72 ± 3,23, p < 0,0001; 10–14 лет — 3,58 ± 1,97 и 6,90 ± 2,78, p < 0,0001; 15–19 лет — 3,58 ± 1,97 и 7,19 ± 3,23, p < 0,0001; 20–24 года — 3,58 ± 1,97 и 8,03 ± 2,45, p < 0,0001. Дефицит витамина D выявлен у 39,7 % больных (n = 120), недостаточность — у 30,4 % (n = 92), норма — у 29,9 % (n = 90). Нами не выявлено вероятного влияния сезонности и месяца обследования на показатели 25(OH)D (F = 0,51; p = 0,89). Уровень 25(OH)D имел отрицательную характеристику с показателями массы, ИМТ и жировой массы и положительную характеристику с 10-летней вероятностью основных остеопоротических переломов. **Выводы.** Полученные нами результаты свидетельствуют о вероятном негативном влиянии продолжительности пре- и постменопаузы на вариативность показателей качества и минеральной плотности костной ткани и положительное влияние на вариативность показателей 10-летней вероятности основных остеопоротических переломов и переломов бедренной кости. У женщин в постменопаузе ожирение является защитным фактором для потери костной массы и развития остеопороза. По результатам регрессионного анализа установлена вероятная отрицательная связь между массой тела, индексом массы тела, общей жировой массой и уровнем 25(OH)D в сыворотке крови, что требует адекватного подхода к терапии дефицита витамина D при ожирении.

Ключевые слова: 25(OH)D; 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов; общая жировая масса; остеопороз

V.V. Povoroznyuk, O.S. Ivanyk

State Institution "D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Ukrainian Scientific and Medical Center for Osteoporosis Problems of the National Academy of Medical Sciences Ukraine,
Kyiv, Ukraine

25(OH)D level, 10-year probability of major osteoporotic fractures, bone mineral density and quality, fat and lean mass in pre- and postmenopausal women

Abstract. Background. Postmenopausal osteoporosis is an issue of great concern as it results in an elevated risk of fractures with a further negative impact on the elderly women's health. The osteoporosis may be diagnosed based on the low-energy fractures occurring with no major trauma, or based on the low bone mineral density (BMD) measured by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The purpose of study is to examine 25(OH)D level, 10-year probability of major osteoporotic fractures, bone mineral density and quality, fat and lean mass and to analyze their associations in the pre- and postmenopausal women. **Materials and methods.** Three hundred and two women aged 45–80 years (mean age — 61.3 ± 7.7 years) were examined and divided into 6 groups according to the pre- and postmenopausal period duration: group I — premenopausal women (n = 36; mean age — 50.1 ± 3.4 years); groups II–VI — postmenopausal women (n = 266; mean age — 62.8 ± 6.8 years). All the examined patients were subjected to bone mineral density measurement by the DXA on Prodigy system (GE Medical Systems, model 8743, 2005) according to the standard protocol. BMD and T-score of the lumbar spine, femoral neck and total skeleton were evaluated. Trabecular bone score of lumbar spine was measured by TBS iNsight (Med-Imaps, Pessac, France). Total 25(OH)D was assessed by electrochemoluminescent method using Elecsys 2010 analyzer (Roche Diagnostics, Germany) and Cobas test systems. The 10-year probability of major osteoporotic fractures and hip fractures was calculated by the Ukrainian FRAX model without DXA results considered. Total body fat and lean mass was assayed by the dual-energy X-ray absorptiometry (Prodigy, GE). **Results.** We found a significant association between the pre- and postmenopausal period duration and bone density and quality variables (trabecular bone score (F = 6.85; p < 0.001), BMD of lumbar spine (F = 5.53; p < 0.001), BMD of femoral neck (F = 10.25; p < 0.001), BMD of

total skeleton (F = 12.28; p < 0.001)). Among 266 postmenopausal women examined, 90 (33.8 %) had osteoporosis diagnosed at the lumbar spine, 108 (40.6 %) had osteopenia, 68 (25.6 %) — normal bones; 47 (17.7 %) people had osteoporosis diagnosed at the femoral neck, 187 (70.3 %) women had osteopenia, 32 (12.0 %) had normal bones. The 10-year probability of major osteoporotic fractures significantly increased compared with a premenopausal age during the following postmenopausal stages: 5–9 years — 3.58 ± 1.97 and 6.72 ± 3.23, p < 0.0001; 10–14 years — 3.58 ± 1.97 and 6.90 ± 2.78, p < 0.0001; 15–19 years — 3.58 ± 1.97 and 7.19 ± 3.23, p < 0.0001; 20–24 years — 3.58 ± 1.97 and 8.03 ± 2.45, p < 0.0001. Vitamin D deficiency was observed in 39.7 % (n = 120) of cases, insufficiency — in 30.4 % (n = 92), 29.9 % of women had normal bones (n = 90). We didn't register any seasonal or monthly impact as far as 25(OH)D is concerned (F = 0.51; p = 0.89). The 25(OH)D level had a negative correlation with body weight, body mass index, fat mass indices, and positive — with a 10-year probability of major osteoporotic fractures. **Conclusions.** The obtained results indicate a significant negative impact of pre- and postmenopause duration on bone mineral density and quality variability, and a positive one — on the 10-year probability of major osteoporotic fractures and hip fractures. For the postmenopausal women, obesity is a protective factor against bone loss and developing osteoporosis, which is likely due to the elevated adipocyte rate. According to the regression analysis, there is a confirmed negative correlation between body weight, body mass index, total fat mass and 25(OH)D concentration in the blood serum. The above-mentioned fact requires elaboration of an adequate therapeutic approach when the vitamin D deficiency is associated with obesity.

Keywords: 25(OH)D; 10-year probability of major osteoporotic fractures; total fat mass; osteoporosis

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 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, 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.

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. **Показання. Еутирокс 25–200 мкг.** Лікування доброякісних захворювань щитоподібної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитоподібної залози. **Еутирокс 25–100 мкг.** Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної 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 перикардит; комбінована терапія левотироксином та антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається. **Побічні реакції.** Серцеві аритмії (миготлива аритмія, екстрасистолія), тахікардія, стенокардія, відчуття серцебиття, приливи, головний біль, безсоння, відчуття тривоги, псевдо-

тумор мозку, тремор, блювання, діарея, зменшення маси тіла, підвищена пітливість, м'язова слабкість та судороги, підвищення температури тіла, розлади менструального циклу (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** № UA/8388/01/01, UA/8388/01/02, UA/8388/01/03, UA/8388/01/04, UA/8388/01/05, UA/8388/01/06. **Виробник.** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» 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, симпозіумах з медичної тематики.

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

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina, V.V. Pushkarev, S.A. Cherviakov,
T.S. Vatsheba, O.I. Kovzun, V.M. Pushkarev, M.D. Tronko

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

The blood level of endothelin-1 in diabetic patients depending on the characteristics of the disease

Abstract. Background. Endothelin (ET-1) is one of the most significant regulators of the functional state of vascular endothelium. It is the most powerful vasoconstrictor and marker for endothelial dysfunction. The endothelium plays an important role in regulating vascular tone. ET-1 has both inflammatory and proliferative effects and contributes to pathogenic processes in the cardiovascular system. In diabetes mellitus (DM), the rise of glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) concentration impact the formation of ET-1. The purpose of the work was to study the blood concentration of ET-1 in diabetic patients with various indicators of body mass index (BMI), the duration of the disease and the level of HbA1c. **Materials and methods.** The concentration of ET-1 was evaluated by ELISA in 103 individuals: 17 healthy volunteers and 86 patients with DM. To determine the ET-1, the endothelin (1-21) EIA kit (Biomedica) was used. Glycated hemoglobin was determined using one HbA1c FS kit — DiaSys Diagnostic Systems. **Results.** The average blood level of endothelin in patients with DM was 0.536 ± 0.047 fmol/ml (control — 0.118 ± 0.017 fmol/ml). All diabetic patients had blood ET-1 level higher than the control group and it increased in proportion to the amount of HbA1c. With increasing of the DM duration, the ET-1 concentration rises, reaching the highest values with a disease duration > 11 years. ET-1 level in patients with obesity (> 30 kg/m²) is significantly higher than in patients with BMI less than 25 kg/m² and in the range of 25–30 kg/m². **Conclusions.** Thus, the expression and secretion of ET-1 in patients with diabetes mellitus rise up with increasing of the disease duration, BMI and HbA1c content. Cardiovascular morbidity is a major burden in patients with type 2 DM with endothelial dysfunction as an early sign of diabetic vascular disease that is related to the presence of a vascular low-grade inflammation. Alteration in ET-1 balance of the endothelium is the key event in the initiation of arteriosclerosis via activation of leukocyte adhesion, which is linked to the presence of a vascular inflammation.

Keywords: diabetes mellitus; endothelin-1; glycated hemoglobin; obesity

Introduction

Endothelin (ET-1) is one of the most significant regulators of the vascular endothelium functional state. It is the most powerful vasoconstrictor and marker for endothelial dysfunction (ED). ET-1 is a bicyclic polypeptide consisting of 21 amino acid (Aa) residues formed from the precursor Big-ET-1 under the influence of some enzymes. Its expression mostly occurs in endothelial cells, as well as on the surface of the underlying smooth muscle cells. ET-1 affects receptors of vascular smooth muscle in a paracrine way, causing their contraction and growth, and endothelial cells — in an autocrine-paracrine way, causing the produc-

tion of vasorelaxants and growth-promoting factors. ET-1 activates some effector systems, including phospholipases C, D, A2, protein kinases, adenylate and guanylate cyclases [1, 2].

The endothelium represents a monolayer of cells covering the lumen of blood vessels. It provides a continuous barrier between blood elements and the artery wall. The endothelium plays an important role in regulating vascular tone by balancing the release of vasodilator factors originating from the endothelium, such as nitric oxide (NO) and prostacyclin, with vasoconstrictor factors, including ET-1, angiotensin II, and reactive oxygen species (ROS) [3].

ET-1 has both inflammatory and proliferative effects and contributes to pathogenic processes in the cardiovascular system. ET-1 counteracts the effects of NO at several levels. It directly inhibits eNOS, decreasing NO release, increases ROS production, activating NADPH oxidase, responsible for the formation of superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), which can absorb NO to form peroxynitrite ($ONOO^-$), a powerful free radical that promotes a further decrease in the bioavailability of NO. ET-1 also blocks tetrahydrobiopterin that leads to the uncoupling of eNOS, which begins to produce $O_2^{\cdot-}$ instead of NO [4].

In diabetes mellitus (DM), the concentration of glucose and glycated hemoglobin (HbA1c) increases, which stimulates the formation of ET-1. The imbalance between the vasodilating and vasoconstrictive actions in the endothelium in this disease is considered to be the most important event in the atherosclerotic process initiation [5, 6].

The purpose of the work was to study the blood content of ET-1 in diabetic patients with various indicators of BMI, the duration of the disease and the level of glycated hemoglobin.

Materials and methods

The amount of ET-1 was evaluated with ELISA in 103 individuals: 17 healthy volunteers and 86 patients with diabetes mellitus. Of these, 16 patients with type 1 DM and 70 — with type 2 DM. The study protocol was approved by the Institute Ethics Committee.

All participants provided written informed consent to the use of their biomaterials for further research. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA vacutainer tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 min after blood sampling. The samples were stored at -80°C until use. To determine the concentration of ET-1, the endothelin (1-21) EIA kit (Biomedica, Austria) was used. The determination was carried out at an optical density of 450 nm. Glycated hemoglobin was determined using one HbA1c FS kit — DiaSys Diagnostic Systems GmbH (Germany). The measurement was carried out at an optical density of 660 nm.

Statistical calculations and data presentation were performed using Origin 7.0 software. The results of the study are presented as $M \pm SD$. To compare the data groups, Student's *t*-test and one-way ANOVA were used. Values of $P \leq 0.05$ were considered as significant.

The work is a fragment of scientific research “Epidemiology of cancer in patients with diabetes and the effect of anti-diabetic drugs on markers of oncogenesis” (State registration number 0117U005263), which is included in the comprehensive research of Ivano-Frankivsk National Medical University “Organs of the respiratory, endocrine, nervous systems in simulated pathological conditions and their correction” (State registration number 0117U001758) without special funding.

The study followed the principles of bioethics: the main provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (04.04.1997), GCP (1996), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical principles of scientific medical research involving human subjects (1964–2000) and the order of the Ministry of Health of Ukraine No 281 from 01.11.2000. All surveyed individuals personally and voluntarily signed an informed consent to participate in the study. The study was approved

by the Commission on Biomedical Ethics of the V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine (Protocol 2 of March 5, 2019).

Results

The average blood level of endothelin in diabetic patients ($n = 86$) was 0.536 ± 0.047 fmol/ml (control — 0.118 ± 0.017 fmol/ml; $n = 17$). Differences in the amount of ET-1 in the blood of patients with type 1 and 2 diabetes were insignificant. The dependence of ET-1 concentration on the content of glycated hemoglobin in the blood of patients was most revealing. All patients with diabetes mellitus had blood ET-1 level higher than the control group and it increased in proportion to the amount of HbA1c (Fig. 1). In the blood of patients with HbA1c concentration $> 9\%$, the amount of ET-1 exceeded the control level by almost 6 times. Differences in the amount of ET-1 between the groups with different HbA1c contents were also observed.

An important indicator of diabetes mellitus is the disease duration. Table 1 shows that even in a relatively short duration of the diabetes mellitus, the amount of ET-1 in the blood of patients increases, reaching the highest values with a disease duration > 11 years.

Another significant parameter, especially for patients with type 2 diabetes, is the body mass index (BMI). ET-1 level in patients with obesity (> 30 kg/m²) is significantly higher than in patients with a BMI of less than 25 kg/m² and in the range of 25–30 kg/m² (Table 2).

Thus, the expression and secretion of ET-1 in patients with diabetes rise up with increasing of the disease duration, BMI and glycated hemoglobin content.

Discussion

The molecular mechanisms of the pathological factors influencing ET-1 secretion in diabetes mellitus are not yet fully understood. Synthesis of the biologically active ET-1 peptide (21 Aa residues) is a multistep process. Transcription of the human *edn1* gene yields a 2.8-kb mRNA that encodes the 212-Aa preproET-1. A 17-Aa leader sequence targets preproET-1 to the endoplasmic reticulum where it enters the secretory pathway [7]. Prior to exocytosis, furin-like proteases cleave preproET-1 to a protein called

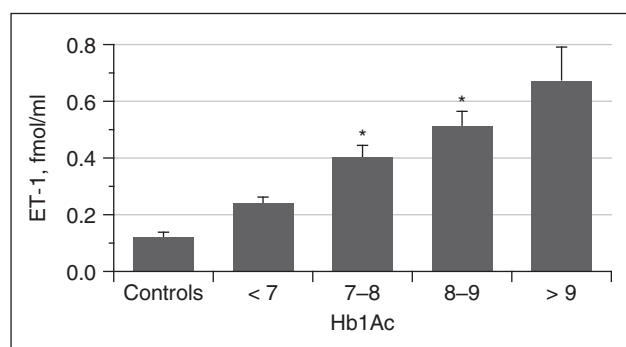


Figure 1. The dependence of plasma ET-1 concentration on the content of glycated hemoglobin (%)

Notes: differences from the control are significant for all groups; * — differences from the previous group are significant ($P < 0.05$). For groups $n = 17; 9; 22; 19; 27$.

big ET-1 (38-Aa). The final cleavage step is mediated by endothelin-converting enzymes that cleave big ET-1 into active ET-1. The regulatory mechanisms obviously exist for each of these post-translational processing steps, however, transcriptional regulation is thought to be the major mechanism controlling ET-1 bioavailability. ET-1 localizes in endothelial cells to both constitutive secretory vesicles and specialized regulatory granules — Weibel-Palade bodies. Hypoxia, thrombin, and shear stress enhance the ET-1 content via exocytosis of Weibel-Palade bodies but are also known to stimulate steady-state *edn1* mRNA levels [7]. ET-1 is synthesized and released continuously from endothelial cells, and levels of preproET-1 are modulated predominantly at the level of transcription, with implicating numerous transcription factors including activator protein 1 (AP-1), nuclear factor kappa B (NF-κB), forkhead box protein O1, vascular endothelial zinc finger 1, hypoxia-inducible factor 1, and GATA2. Both physical and chemical stimuli contribute to alterations in levels of preproET-1 mRNA in physiological and pathophysiological conditions [8]. In the vasculature, shear stress is critical in determining the balance between ET-1 and NO production, and alteration in endothelial gene expression appears to involve AMP-activated protein kinase stimulation of the anti-inflammatory transcription factor Krüppel-like factor 2 [9]. Hypoxia also plays an important role in increasing expression of endothelial genes including ET-1 that possess hypoxic responsive elements in their promoters, contributing to disease progression [10]. One of the most important regulators of ET-1 production in endothelial cells is transforming growth factor-β [8].

Obesity generates hypertrophic signals, including ET-1 itself, which stimulate GATA-4 action. The signaling pathway apparently involves activation of RhoA and p38 MAPK and eventually leads to the phosphorylation and activation of GATA-4. Leptin, which is predominantly secreted by adipose cells and whose concentration increases with obesity, also stimulates the expression of ET-1 via JNK, ERK1/2 and the c-Fox/c-Jun heterodimer (AP-1). Fatty acids and lipoproteins enhance the expression of ET-1 through protein kinase C (PKC), which can activate both AP-1 and NF-κB. Finally, low-level chronic inflammation that occurs in obesity and type 2 diabetes, and is associated with the secretion of proinflammatory factors such as tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-1β (IL-1β) and interferon-γ (IFN-γ), also activates NF-κB via the PI3K/Akt/IKK signaling pathway [7].

Table 1. The blood level of ET-1 in diabetic patients depending on the disease duration

Disease duration	n	ET-1 (fmol/ml)	SD ±
Controls	17	0.118	0.017
< 5 years	12	0.42*	0.003
6–10 years	15	0.58*	0.203
> 11 years	20	0.64*, +	0.112

Notes: * — differences from the controls are significant ($P < 0.05$); + — differences from group 2 are significant ($P < 0.05$).

Glycated hemoglobin is known to reflect the blood glucose level, and is a form of hemoglobin which is measured primarily to identify the average plasma glucose concentration over prolonged periods. HbA1c is defined as protein which is irreversibly glycated at one or both N-terminal valines of the beta chains. HbA1c has been the most used and accepted test for monitoring the glycemic control in individuals with diabetes. Once a hemoglobin molecule is glycated, it continues to remain in the red blood cell for the rest of its life-span (~120 days) [11].

Damage action of HbA1c includes an increase of highly reactive free radicals inside blood cells, which alter blood cell membrane properties. This leads to blood cell aggregation and increased blood viscosity, which results in impaired blood flow. Another way HbA1c causes damage is *via* inflammation, which results in atherosclerotic plaque formation. Free-radical accumulation promotes the increased permeability of endothelium and production of proinflammatory monocyte adhesion proteins, which cause macrophage recruitment on blood vessel surfaces, ultimately leading to formation of plaques in these vessels. Highly glycated Hb-AGEs go through vascular smooth muscle layer and inactivate acetylcholine-induced endothelium-dependent relaxation, possibly through binding to NO, preventing its normal function. NO is a potent vasodilator and it also inhibits formation of plaque-promoting oxidized form of LDL. The degradation of blood cells also releases heme from them that can cause oxidation of endothelial and LDL proteins, which results in plaques [12].

High glucose on its own stimulates the recruitment of NF-κB and p300 to the *edn1* promoter and binding of these factors is associated with an increase in histone H3 acetylation [13]. NF-κB is a redox-sensitive transcription factor known to activate *edn1* in a variety of cell types [13–15]. The promoter of *edn1* contains a functional NF-κB binding site located at position –2090 bp [7]. It is noted that only NF-κB heterodimers (p65/p50) appear to activate *edn1* in endothelial cells because coexpression of p65 and p50 subunits leads to an increase in ET, whereas expression of p50 alone leads to reduction in *edn1* transcription. Recent evidence indicated that the *edn1* promoter contained two additional NF-κB binding sites located at –891 and –1214 bp [14]. Stimulation of pulmonary artery smooth muscle cells with TNF-α and IFN-γ led to the binding of NF-κB to all three sites. An increase in regional histone acetylation, a marker of transcriptionally active chromatin, accompanied this NF-κB binding. Several key components of the

Table 2. The blood level of ET-1 in diabetic patients with various BMI

BMI (kg/m ²)	n	ET-1 (fmol/ml)	SD ±
Control	17	0.118	0.017
< 25	19	0.412*	0.046
25–30	26	0.426*	0.066
> 30	42	0.595*, +	0.083

Notes: * — differences from the controls are significant ($P < 0.05$); + — differences from previous groups are significant ($P < 0.05$).

NF- κ B signaling pathway leading to the activation of *edn1* have been reported. For example, TNF- α treatment of glioblastoma cells led to association of NF- κ B with the *edn1* promoter through a pathway that involved PI3K activation. Oleic acid stimulation of *edn1* required the activation of calcium-dependent PKC followed by subsequent NF- κ B activation [7]. Other cytokines related to obesity are also able to activate NF- κ B-dependent *edn1* expression. For example, IL-1 β treatment resulted in increased NF- κ B activation and *edn1* expression in renal collecting duct cells [15]. A subcutaneous infusion of IL-1 β also resulted in increased renal *edn1* expression in mice, and it has been suggested that cytokine-dependent *edn1* expression is involved in several *in vivo* inflammatory processes [17].

Conclusions

Thus, in diabetes mellitus, a high concentration of ET-1 was determined that exceeded normal values. The dependence of the content of this marker on the increase in the disease duration was noted. Even higher concentrations of this peptide in the blood are observed in patients with diabetic micro- and macroangiopathies, which suggests its participation in the development of late vascular complications of diabetes mellitus. High glucose and HbA1c levels as well as obesity increase secretion of ET-1 apparently mainly through stimulation of NF- κ B-dependent *edn1* expression that causes endothelial dysfunction. A manifestation of ED in diabetes is an impairment of endothelium-dependent vasorelaxation due to a decrease in the production of vasorelaxants and an increased formation of vasoconstrictors, primarily ET-1. Pathogenetically, this mechanism of ED is embodied by activating the polyol pathway of glucose oxidation under conditions of hyperglycemia. Cardiovascular morbidity is a major burden in patients with T2DM with ED as an early sign of diabetic vascular disease that is related to the presence of a vascular low-grade inflammation. Alteration in ET-1 balance of the endothelium is the key event in the initiation of arteriosclerosis, via activation of leukocyte adhesion, which is linked to the presence of a vascular inflammation.

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. Дороднева Е.Ф., Исакова Д.Н., Ефанов А.Ю. Роль эндотелина-1 в развитии кардиоваскулярных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом. *Медицинская наука и образование Урала*. 2013. № 1. С. 172-176.
2. Дремина Н.Н., Шурыгин М.Г., Шурыгина И.А. Эндотелины в норме и патологии. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. № 10–2. С. 210-214.
3. Tang S.T., Su H., Zhang Q., Tang H.Q., Wang C.J., Zhou Q. et al. Sitagliptin inhibits endothelin-1 expression in the aortic endothelium of rats with streptozotocin-induced diabetes by suppressing the nuclear factor- κ B/I κ B α system through the activation of AMP-activated protein kinase. *Int. J. Mol. Med*. 2016. Vol. 37, 6. P. 1558-1566. doi: 10.3892/ijmm.2016.2578.
4. Maamoun H., Benameur T., Pintus G., Munusamy S., Agouni A. Crosstalk between oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress in endothelial dysfunction and aberrant angiogenesis associated with diabetes: a focus on the protective roles of heme oxygenase (HO)-1. *Front. Physiol*. 2019. Vol. 10. P. 70. doi: 10.3389/fphys.2019.00070.
5. Тронько Н.Д., Пушкарёв В.М., Соколова Л.К., Пушкарёв В.В., Ковзун Е.И. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом «Медкнига», 2018. 264 с.
6. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Tronko N.D. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. Literature review. *Endokrynologia*. 2017. Vol. 2. P. 127-138.
7. Stow L.R., Jacobs M.E., Wingo C.S., Cain B.D. Endothelin-1 gene regulation. *FASEB J*. 2011. Vol. 25. P. 16-28. doi: 10.1096/fj.10-161612.
8. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S. et al. Endothelin. *Pharmacol. Rev*. 2016. Vol. 68, № 2. P. 357-418. doi: 10.1124/pr.115.011833.
9. Young A., Wu W., Sun W., Benjamin Larman H., Wang N., Li Y.-S. et al. Flow activation of AMP-activated protein kinase in vascular endothelium leads to Krüppel-like factor 2 expression. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2009. Vol. 29. P. 1902-1908. doi: 10.1161/ATVBAHA.109.193540.
10. Spinella F., Caprara V., Cianfrocca R., Rosanò L., Di Castro V., Garrafa E. et al. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. *Carcinogenesis*. 2014. Vol. 35. P. 840-848. doi: 10.1093/carcin/bgu018.
11. Gupta S., Jain U., Chauhan N. Laboratory diagnosis of HbA1c: a review. *J. Nanomed. Res*. 2017. Vol. 5, 4. P. 00120. doi: 10.15406/jnmr.2017.05.00120.
12. Saleh J. Glycated hemoglobin and its spinoffs: Cardiovascular disease markers or risk factors? *World J. Cardiol*. 2015. Vol. 7, 8. P. 449-453. doi: 10.4330/wjc.v7.i8.449.
13. Chen S., Feng B., George B., Chakrabarti R., Chen M., Chakrabarti S. Transcriptional co-activator p300 regulates glucose induced gene expression in the endothelial cells. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. 2010. Vol. 298. P. E127-E137. doi: 10.1152/ajpendo.00432.2009.
14. Wort S.J., Ito M., Chou P.C., McMaster S.K., Badiger R., Jazrawi E. et al. Synergistic induction of endothelin-1 by tumor necrosis factor alpha and interferon gamma is due to enhanced NF- κ B binding and histone acetylation at specific κ B sites. *J. Biol. Chem*. 2009. Vol. 284. P. 24297-24305. doi: 10.1074/jbc.M109.032524.
15. Boesen E.I., Sasser J.M., Saleh M.A., Potter W.A., Woods M., Warner T.D. et al. Interleukin-1 β , but not interleukin-6, enhances renal and systemic endothelin production in vivo. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2008. Vol. 295. P. F446-F453. doi: 10.1152/ajprenal.00095.2008.
16. El-Mesallamy H., Suwailem S., Hamdy N. Evaluation of C-reactive protein, endothelin-1, adhesion molecule(s), and lipids as inflammatory markers in type 2 diabetes mellitus patients. *Mediators Inflamm*. 2007. Vol. 2007. P. 73635. doi: 10.1155/2007/73635.
17. Ващеба Т.С., Соколова Л.К., Пушкарёв В.М. Вплив ожиріння на формування онкологічного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020. Т. 16, № 2. С. 90-96. doi: 10.22141/2224-0721.16.2.2020.201303.

Received 02.04.2020

Revised 23.04.2020

Accepted 14.05.2020 ■

Information about authors

L.K. Sokolova, MD, PhD, DSc, leading researcher, Head of 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>

Yu.B. Belchina, PhD, senior researcher of Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: belchina_@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-4289-8977>

V.V. Pushkarev, MD in biology, leading researcher, 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/0000-0001-5940-5510>

S.A. Cherviakova, MD, endocrinologist, junior researcher of Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: svitlana.cherviakova@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6917-5736>

T.S. Vatsaba, PhD, senior researcher, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tamara.vatsaba@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7849-2242>

O.I. Kovzun, PhD, DSc in biology, Professor, 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: kovzun.oi@gmail.com

V.M. Pushkarev, PhD, DSc in biology, leading researcher, 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>

M.D. Tronko, MD, PhD, DSc, Professor, fellow of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>

Соколова Л.К., Бельчина Ю.Б., Пушкарёв В.В., Червякова С.А., Вацеба Т.С., Ковзун О.И., Пушкарёв В.М., Тронько М.Д.
ДУ «Институт эндокринологии та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Рівень ендотеліну-1 в крові хворих на цукровий діабет залежно від характеристик захворювання

Резюме. Актуальність. Ендотелін (ЕТ-1) є одним із найбільш значущих регуляторів функціонального стану ендотелію судин. Це найпотужніший вазоконстриктор і маркер ендотеліальної дисфункції. Ендотелій відіграє важливу роль у регуляції тонусу судин. ЕТ-1 чинить як запальну, так і проліферативну дію і призводить до патогенних процесів у серцево-судинній системі. При цукровому діабеті (ЦД) підвищені концентрації глюкози й глікованого гемоглобіну (HbA1c) впливають на утворення ЕТ-1. **Метою** роботи було вивчення змісту ЕТ-1 у крові хворих на цукровий діабет із різними показниками індексу маси тіла (ІМТ), тривалості захворювання й рівнем HbA1c. **Матеріали та методи.** Концентрацію ЕТ-1 оцінювали методом ІФА у 103 осіб: 17 здорових добровольців і 86 пацієнтів із ЦД. Для визначення ЕТ-1 використовували набір Endotelin (1-21) EIA kit (1-21) («Biomedica»). HbA1c визначали з використанням набору one HbA1c FS — DiaSys Diagnostic Systems. **Результати.** Середній рівень ендотеліну в крові хворих на ЦД становив $0,536 \pm 0,047$ фмоль/мл (конт-

роль — $0,118 \pm 0,017$ фмоль/мл). У всіх пацієнтів із ЦД рівень ЕТ-1 в крові був вищим, ніж у контрольній групі, і збільшувався пропорційно до показника HbA1c. Зі зростанням тривалості ЦД концентрація ЕТ-1 збільшується, досягаючи найвищих значень при тривалості захворювання понад 11 років. Рівень ЕТ-1 у пацієнтів з ожирінням (> 30 кг/м²) значно вищий, ніж у пацієнтів з ІМТ менше від 25 кг/м² і в діапазоні 25 – 30 кг/м². **Висновки.** Експресія і секреція ЕТ-1 у пацієнтів із цукровим діабетом підвищуються зі збільшенням тривалості захворювання, ІМТ та вмісту HbA1c. Серцево-судинна патологія є основним ускладненням у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Ендотеліальна дисфункція належить до ранніх ознак діабетичного судинного ураження. Зміна балансу ЕТ-1 ендотелію є ключовою подією при ініціації атеросклерозу через активацію адгезії лейкоцитів, яка пов'язана з наявністю судинного запалення.

Ключові слова: цукровий діабет; ендотелін-1; глікований гемоглобін; ожиріння

Соколова Л.К., Бельчина Ю.Б., Пушкарёв В.В., Червякова С.А., Вацеба Т.С., Ковзун Е.И., Пушкарёв В.М., Тронько Н.Д.
ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», г. Киев, Украина

Уровень эндотелина-1 в крови больных сахарным диабетом в зависимости от характеристик заболевания

Резюме. Актуальность. Эндотелин (ЭТ-1) является одним из наиболее значимых регуляторов функционального состояния эндотелия сосудов. Это самый мощный вазоконстриктор и маркер эндотелиальной дисфункции. Эндотелий играет важную роль в регуляции тонуса сосудов. ЭТ-1 оказывает как воспалительное, так и пролиферативное действие и приводит к патогенным процессам в сердечно-сосудистой системе. При диабете повышенные концентрации глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c) влияют на образование ЭТ-1. **Целью** работы было изучение содержания ЭТ-1 в крови больных сахарным диабетом с различными показателями индекса массы тела (ИМТ), длительности заболевания и уровня HbA1c. **Материалы и методы.** Концентрация ЭТ-1 оценивалась методом ИФА у 103 человек: 17 здоровых добровольцев и 86 пациентов с сахарным диабетом. Для определения ЭТ-1 использовали набор Endotelin (1-21) EIA kit (1-21) («Biomedica»). Гликированный гемоглобин определяли с использованием набора one HbA1c FS — DiaSys Diagnostic Systems. **Результаты.** Средний уровень эндотелина в крови больных сахарным диабетом составил $0,536 \pm 0,047$ фмоль/мл

(контроль — $0,118 \pm 0,017$ фмоль/мл). У всех пациентов с сахарным диабетом уровень ЭТ-1 в крови был выше, чем в контрольной группе, и увеличивался пропорционально показателю HbA1c. С увеличением продолжительности сахарного диабета концентрация ЭТ-1 возрастает, достигая самых высоких значений при длительности заболевания более 11 лет. Уровень ЭТ-1 у пациентов с ожирением (> 30 кг/м²) значительно выше, чем у пациентов с ИМТ менее 25 кг/м² и в диапазоне 25 – 30 кг/м². **Выводы.** Экспрессия и секреция ЭТ-1 у пациентов с диабетом повышаются с увеличением продолжительности заболевания, ИМТ и содержания HbA1c. Сердечно-сосудистая патология является основным осложнением у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Эндотелиальная дисфункция относится к ранним признакам диабетического сосудистого поражения. Изменение баланса ЭТ-1 эндотелия является ключевым событием при инициации атеросклероза из-за активации адгезии лейкоцитов, связанной с наличием сосудистого воспаления.

Ключевые слова: сахарный диабет; эндотелин-1; гликированный гемоглобин; ожирение

UDK 616.366-002.616.376

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205268

Ayyıldız Civan H.¹, Papatya Çakır E.¹, Palabıyık F.¹, Cömert M.²
¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medipol University, Medicine Faculty, Istanbul, Turkey

Effect of vitamin D and B₁₂ levels on hepatosteatos in overweight and obese children

Abstract. Background. The childhood non-alcoholic hepatosteatos leads to significant morbidity and mortality in adulthood. In recent years, vitamin D and B₁₂ deficiency has been controversially associated with non-alcoholic fatty liver disease. Therefore, we aimed to evaluate the relationship of vitamin levels and insulin resistance (IR) with non-alcoholic hepatosteatos in obese and overweight children. **Material and methods.** A total of 167 overweight and obese children aged 5–18 years were enrolled in this prospective study. The anthropometric measurements including body weight, height, body mass index (BMI) (weight/height², kg/m²) were recorded. Children and adolescents with ≥ 95th percentile of BMI for their age and gender were diagnosed with obesity, and BMI between the 85th and 94th percentiles was classified as overweight. Children and adolescents classified into two groups according to the presence of hepatosteatos: normal liver and hepatosteatos group. Additionally, hepatosteatos grading was performed by ultrasonographic evaluation. Participants' demographic characteristics, physical examination, imaging and laboratory findings including serum levels of vitamin B₁₂, 25(OH)D analysis and insulin resistance index were documented and compared between groups. **Results.** One hundred and sixty-seven patients included in this study were: 103 (61.7 %) males, 64 (38.3 %) females, and the mean age of total participants was 11.48 ± 2.99 years. According to BMI-Z score, 26.3 % of individuals were defined as overweight and 73.7 % were obese. Hepatosteatos was determined in 70.7 % (n = 118) of our cases and it was significantly higher in male patients (79.6 %) than in females (p = 0.001). Mean IR was statistically higher in non-alcoholic fatty liver disease group (11.15 ± 13.39) than in normal liver group (6.95 ± 6.20) (p = 0.029). Moreover, there were statistically significant differences found in IR levels according to severity of hepatosteatos (p = 0.013). In addition, vitamin D and B₁₂ deficiencies were not significantly associated with hepatosteatos or severity of hepatosteatos (p > 0.05). Also, no statistically significant differences were found in mean levels of vitamin D, vitamin B₁₂ and IR between obese and overweight children. **Conclusions.** Our findings support the published data that vitamin D and B₁₂ deficiencies do not contribute to the pathology of hepatosteatos. In addition, insulin resistance has been demonstrated to be a risk factor for non-alcoholic fatty liver and hepatosteatos severity.

Keywords: hepatosteatos; non-alcoholic fatty liver disease; childhood obesity; vitamin B₁₂ deficiency; vitamin D deficiency, insulin resistance

Introduction

The Centers for Disease Control and Prevention (CDC) reported (2015) a 2-fold increase in prevalence of childhood obesity and a 4-fold increase in adolescent obesity within the last 30 years [1]. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most frequently reported chronic pediatric liver disease in children and adolescents. NAFLD preva-

lence appears to be increasing parallel to childhood obesity in recent years and it was reported in approximately 60 % of overweight children [2].

Although the pathophysiological mechanism of hepatocellular injury remains unclear, insulin resistance (IR) and metabolic syndrome are documented as risk factors in NAFLD. Long-term exposure to childhood-

onset NAFLD is associated with significantly increased morbidity and mortality in adulthood due to severe hepatocellular damage and fibrosis [3]. Such that childhood NAFLD has been strongly associated with cirrhosis, hepatocellular carcinoma, end-stage liver disease and cardiovascular diseases in adults [4]. Although USG and serologic screening based on liver transaminases (AST, ALT, GGT) and inflammation markers (CRP) are frequently used, liver biopsy is the gold standard method in the diagnosis of hepatosteatosis which is often asymptomatic in childhood [3].

Vitamins D and B₁₂ deficiency or insufficiency have been significantly associated with obesity, overweight, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, IR and cardiovascular disease in recent years [5–7]. It is well known that immunomodulatory and anti-inflammatory characteristics of vitamin D inhibits hepatic inflammation and fibrosis [8]. Moreover, low serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D have been significantly associated with NAFLD and with or without non-alcoholic steatohepatitis (NASH) [9]. Similarly, vitamin B₁₂ deficiency triggered hyperhomocysteinemia is significantly associated with NAFLD [10]. Furthermore, even the severity of hepatosteatosis was associated with vitamin D and B₁₂ deficiency levels [10, 11]. On the contrary, there are published data concluded that vitamin deficiencies play no role in the etiopathology of hepatosteatosis [12]. Thus, the findings related to the vitamin deficiencies and hepatosteatosis seems to be controversial.

The purpose was to evaluate the relationship between vitamin levels and IR with non-alcoholic hepatosteatosis in obese and overweight children.

Materials and methods

This prospective study was performed with the Institutional Review Board protocol approval 04/03/2019 and number 2019/113 in Istanbul Training and Research Hospital, Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, between March 2019 – June 2019.

A total number of 167 overweight and obese children aged between 5–18 years old, were enrolled in present study. Children were enrolled in the study after obtainment of written informed consent from their family. The anthropometric measurements including body weight, height, BMI (weight/height², kg/m²) were recorded. Body weight, height and BMI percentile were determined by using the growth curves of Turkish children [13]. Children and adolescents with a ≥ 95th percentile of BMI for their age and gender were diagnosed with obesity, and BMIs between the 85th to 94th percentiles were classified as overweight.

Children and adolescents classified into two groups according to the presence of hepatosteatosis; absent hepatosteatosis group and hepatosteatosis group. Hepatosteatosis assessment performed by liver ultrasonography (Acuson S2000 Ultrasound system, Siemens, Germany). Additionally, hepatosteatosis grading was performed as follows:

Grade 0: Normal parenchymal liver echotexture.

Grade 1: Slightly increased liver echogenicity with normal visualization of vessel walls.

Grade 2: Moderately increased liver echotexture with impaired visualization of the vessel walls.

Grade 3: Severe increased liver echogenicity with poor visualization of the liver, portal vein borders and the diaphragm [14].

The serum levels of vitamin B₁₂ and 25(OH)D analysis were performed using an immunodiagnostic system (Siemens, Advia Centaur xp, Germany) at a normality level of 220 pg/ml and 29.0 ng/ml, respectively. Biochemical analysis performed from serum samples by electro-chemiluminescence immunoassay analyzer (Beckman Coulter Unicel DXI 800). Haematological parameters were analysed using a haematology analyser (Cell-Dyne 3700, Abbott, Abbott Park, IL, USA). The insulin resistance index calculated according to the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) formula; HOMA-IR = fasting serum insulin (microunits per milliliter) × fasting glucose (millimoles per liter)/22.5 [15]. Participants' demographic characteristics, physical examination, imaging and laboratory findings were documented and compared between groups.

Statistical analysis. All the data were analyzed with SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) software for Windows (v21.0; IBM, Armonk, NY, USA). Individual and aggregate data were summarized using descriptive statistics including mean, standart deviations, medians (min-max), frequency distributions and percentages. Normality of data distribution was verified by Kolmogorov-Smirnov test. Comparison of the variables with normal distribution was made with Student t test. The variables which were not normally distributed, the Mann Whitney and Kruskal Wallis tests were conducted to compare between groups. Evaluation of categorical variables was performed by Chi-Square test. P-values of < 0.05 were considered statistically significant.

Results

The 167 patients included in this study were 103 (61.7 %) male, 64 (38.3 %) female and the mean age of total participants was 11.48 ± 2.99 (ranged = 3.36–17.92) years. Mean BMI-Z score was 2.36 ± 0.60 (ranged = 1.02–4.47). According to BMI-Z score, 26.3 % (n = 44) of the cases were defined as overweight (BMI-Z score = 1–2), and 73.7 % (n = 123) were obese (BMI-Z score > 2). Of the patients 36.5 % had comorbid diseases. The most common comorbid disease reported in our patients was gastritis with a percentage of 26.2 % and followed by esophageal reflux (13.1 %), constipation (11.5 %), and ADHD (8.2 %), respectively (table 1).

Hepatomegaly was the most frequent physical finding (72.5 %, n = 121), followed by hepatosplenomegaly (25.1 %, n = 42). Additionally, hepatosteatosis was determined in 70.7 % (n = 118) of our cases. Hepatosteatosis was significantly higher in male patients (79.6 %) than females (56.3 %) (p = 0.001). Of the patients 81 had (68.6 %) grade 1 hepatosteatosis, 34 had (28.8 %) grade 2 hepatosteatosis and 3 had (2.6 %) grade 3 hepatosteatosis (table 1). Hepatosteatosis was detected in 70.5 % (n = 31) of overweight patients and 70.7 % (n = 87) of obese patients (p = 0.972).

According to the evaluation of laboratory findings; mean levels of hemoglobin, ferritin, AST, ALT, GGT and triglyceride were statistically higher in NAFLD group than normal liver group (p-values = 0.002, 0.010, 0, 0, 0 and 0.008, respectively). Similarly, mean HDL was statistically lower in NAFLD group than normal liver group (p = 0,017).

In addition, mean IR was significantly higher in NAFLD group (11.15 ± 13.39) than normal liver group (6.95 ± 6.20) (p = 0.029). Vitamin D deficiency (< 20 ng/ml) and insufficiency (20–30 ng/ml) were found in 66.3 % (n = 108) and 23.9 % (n = 39) of all patients. Additionally, vitamin B₁₂ deficiency (< 220 pg/ml) was detected in 37.0 % (n = 61) of patients. Vitamin D and B₁₂ deficiencies were not significantly associated with hepatosteatosi (p-values = 0.958 and 0.153, respectively) (table 2).

Moreover, there were statistically significant differences found in IR levels according to severity of hepatosteatosi (p = 0.013). Mean IR was significantly increased particularly in grade 2 hepatosteatosi. In addition, vitamin D and B₁₂ deficiencies were not significantly associated with severity of hepatosteatosi (table 3). There were also no

Table 1. Clinical characteristics of cases

Parameter	Clinical Variables	n (%)
Gender	Female	64 (38.3)
	Male	103 (61.7)
BMI-Z Score	Overweight (1–2)	44 (26.3)
	Obese (> 2)	123 (73.7)
USG	Hepatomegaly	121 (72.5)
	Hepatosplenomegaly	42 (25.1)
Hepatosteatosi	Absent	49 (29.3)
	Present	118 (70.7)
Hepatosteatosi severity	Grade 1	81 (68.6)
	Grade 2	34 (28.8)
	Grade 3	3 (2.5)
Comorbid Diseases	Gastritis	16 (26.2)
	Reflux	8 (13.1)
	Constipation	7 (11.5)
	ADHD	5 (8.2)
	Others	25 (41.0)

Table 2. Comparison of clinical features and laboratory outcomes between groups

Parameter	Normal liver group (Mean ± SD)	NAFLD group (Mean ± SD)	P-value
BMI Z Score	2.33 ± 0.51	2.38 ± 0.63	0.618
HBA1c (%)	5.39 ± 0.30	5.45 ± 0.36	0.467
Glucose (mg/dL)	89.98 ± 7.36	90.79 ± 7.57	0.523
HOMA-IR	6.95 ± 6.20	11.15 ± 13.39	0.029*
Hemoglobin (g/dL)	12.82 ± 1.02	13.36 ± 1.02	0.002*
Ferritin (mg/L)	27.29 ± 16.55	37.70 ± 23.68	0.010*
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	306.71 ± 137.70	278.58 ± 164.20	0.153
Vitamin D (ng/ml)	19.33 ± 10.16	19.22 ± 10.58	0.958
AST (U/L)	23.67 ± 7.16	33.46 ± 17.95	0*
ALT (U/dL)	18.99 ± 10.25	44.80 ± 35.14	0*
GGT (U/L)	14.77 ± 4.96	25.22 ± 16.60	0*
LDL (mg/dl)	102.72 ± 53.30	102.42 ± 33.00	0.347
HDL (mg/dL)	48.34 ± 10.60	44.91 ± 12.00	0.017*
Triglyceride (mg/dl)	101.77 ± 76.80	122.76 ± 63.34	0.008*

Notes: here and the table 3:* — p < 0.05 statistically significant; SD — Standard Deviation.

Table 3. Comparison of vitamin D, vitamin B₁₂ and IR levels according to the hepatosteatosi severity

Parameter	Normal liver group (Mean ± SD)	NAFLD group			P-value
		Grade 1 (Mean ± SD)	Grade 2 (Mean ± SD)	Grade 3 (Mean ± SD)	
Vitamin D (ng/ml)	19.33 ± 10.16	18.80 ± 10.44	20.15 ± 11.09	20.20 ± 11.93	0.907
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	306.71 ± 137.70	280.94 ± 179.50	280.42 ± 130.80	195.66 ± 28.74	0.281
HOMA-IR	6.95 ± 6.20	9.77 ± 12.85	14.35 ± 14.68	11.57 ± 7.97	0.013*

Table 4. Comparison of vitamin D, vitamin B₁₂ and IR levels according to the BMI Z Score

Parameter	Overweight (Mean ± SD)	Obese (Mean ± SD)	P-value
Vitamin D (ng/ml)	18.21 ± 10.20	19.62 ± 10.52	0.439
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	262.70 ± 132.60	295.21 ± 164.10	0.089
HOMA-IR	7.85 ± 6.99	10.63 ± 13.10	0.330

statistically significant differences found in mean levels of vitamin D, vitamin B₁₂ and IR between obese and overweight children (table 4).

Discussion

Despite the increasing prevalence of NAFLD in children and adolescents, there are estimated to be a large number of undiagnosed children due to the asymptomatic characteristics of the disease, the absence of standardized guidelines, invasive and expensive diagnostic procedures. Additionally, NAFLD primarily affects male gender [3]. J.A. Welsh et al. reported 3 times higher male prevalence in a study consisting of 14 918 children diagnosed with NAFLD in 20 years period [16]. V. Nobili et al. documented the male percentage of 64 % in 73 children with NAFLD [11]. Similarly, children included in our study were 61.7 % male and 38.3 % female. Furthermore, hepatosteatosi was significantly higher (79.6 %) in male children.

Vitamin D deficiency or insufficiency has been significantly associated with increased BMI scores in published data. In addition, it is well known that obesity increases the risk of NAFLD. Therefore, the relationship between hepatosteatosi and childhood vitamin deficiencies has become an increasingly popular field of study in recent years with controversial findings [17]. G. Targher et al. reported significantly lower levels of 25(OH)D in histopathologically confirmed NAFLD children (n = 60) than healthy (n = 60) controls [18]. Similarly, in a meta-analysis consisting of 59 studies and 13 524 patients (5896 NAFLD and 7628 controls), researchers documented significantly lower serum 25(OH)D levels in NAFLD patients. Additionally, they noted a 1.26-fold (OR 1.26, 95% CI 1.15 to 1.38) increase in the prevalence of NAFLD associated with vitamin D deficiency. Thus, researchers concluded that vitamin D deficiency may play a role in the pathogenesis of NAFLD and NASH [19]. On the contrary, F. Dursun et al. has not significantly associated serum vitamin D deficiency or insufficiency with hepatosteatosi in 110 obese children [20]. Supportively, K. Katz et al. identified overweight and male gender as risk factors for hepatosteatosi, but not vitamin D deficiency in a study included 1630 adolescents [21]. In accordance with these data, vitamin D deficiency or insufficiency were not significantly associated with hepatosteatosi or severity of hepatosteatosi in present study.

Although decrease in serum B₁₂ levels has been documented in acute hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma, the relationship between vitamin B deficiency and NAFLD currently is not clear. There is limited number of published data with debated results evaluating vitamin B deficiency in NAFLD-patients. In a study, M. Koplay et al. compared 45 NAFLD patients with 30 healthy controls and

reported statistically increased ALT, decreased B₁₂ and folate concentrations in the patient group. Researchers also highlighted significantly reduced vitamin B₁₂ levels particularly in grade 2 and 3 hepatosteatosi [10]. A decrease in serum B₁₂ levels in NAFLD patients was also demonstrated by F.F. Bolukbas et al. in a study comparing 129 patients diagnosed with NAFLD to 50 healthy controls [22]. On the other hand, S.A. Polyzos et al. have associated B₁₂ deficiency with neither NAFLD nor severity of fibrosis in patients with histopathologically confirmed NAFLD. In the same study, significantly increased serum ALT, AST, IR, triglyceride and decreased HDL levels were also documented in NAFLD patients [23]. Similarly, S. Hirsch et al. have not associated B₁₂ levels with NAFLD or liver damage in a study consisting of 43 obese women [24]. Supportively in our study, vitamin B₁₂ deficiency or insufficiency were not significantly associated with hepatosteatosi or severity of hepatosteatosi.

It is unclear whether insulin resistance is a cause or a consequence of NAFLD. But IR related-liver fat accumulation is frequently reported and in some studies IR increase is defined as NAFLD feature even in non-obese patients [25]. J.F. Fu et al. divided 861 obese children (aged between: 6–16 years) into 3 groups; 'fatty liver — normal ALT', 'fatty liver — elevated ALT' and 'normal liver — normal ALT'. Researchers have revealed that IR was significantly increased in fatty liver groups [26]. Similarly, in a study conducted with 846 children, K. Tomimaga et al. histopathologically confirmed the NAFLD diagnosis in 37 children and concluded that NAFLD was closely associated with metabolic syndrome and IR [27]. In a study conducted by A. Fraser et al. with 5586 adolescents, researchers demonstrated significantly increased serum ALT, CRP, triglyceride and IR levels in children with NAFLD [28]. In accordance with these data, mean serum levels of hemoglobin, ferritin, AST, ALT, GGT, triglyceride were statistically higher and mean HDL was statistically lower in NAFLD group than normal liver group in our study. Additionally, mean IR was statistically higher in NAFLD group than normal liver group. Moreover, it is remarkable that mean IR was significantly increased particularly in grade 2 hepatosteatosi.

Conclusions

Our findings support the published data that vitamin D and B₁₂ deficiencies do not contribute to the pathology of hepatosteatosi. It should be considered that vitamin deficiency may occur particularly in obese pediatric population due to the already existing hepatocellular damage and fibrosis. In addition, insulin resistance has been demonstrated to be a risk factor for non-alcoholic fatty liver and hepatosteatosi severity.

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.

Funding sources: none.

References

- Centers for Disease Control and Prevention. Childhood obesity causes & consequences. 2016. Retrieved from <https://www.cdc.gov/obesity/childhood/causes.html>.
- Bugianesi E., Bizzarri C., Rosso C., Mosca A. et al. Low birth-weight increases the likelihood of severe steatosis in pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2017. 112(8). P. 1277.
- Dowla S.A., Goss A.M., Ashraf A.P. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children with Obesity. In *Global Perspectives on Childhood Obesity*. 2019. P. 255-268.
- Rinella M.E. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 2015. 313(22). P. 2263-73.
- Mahammad S.A., Nawaz S.S., Marx K.P., Siddiqui I.A. Relationship between serum vitamin B12, hyperhomocysteinemia in non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Bioassays*. 2013. 2(11). P. 1508-10.
- Baz-Hecht M., Goldfine A.B. The impact of vitamin D deficiency on diabetes and cardiovascular risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*. 2010. 17. P. 113-9.
- McGill A.T., Stewart J.M., Lithander F.E., Strik C.M., Pop-pitt S.D. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr. J*. 2008. 7. P. 4.
- Saberi B., Dadabhai A.S., Nanavati J., Wang L., Shinohara R.T., Mullin G.E. Vitamin D levels do not predict the stage of hepatic fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A PRISMA compliant systematic review and meta-analysis of pooled data. *World Journal of Hepatology*. 2018. 10(1). P. 142.
- Wang X., Li W., Zhang Y., Yang Y., Qin G. Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *Int. J. Clin. Exp. Med*. 2015. 8. P. 17221-17234.
- Koplay M., Gulcan E., Ozkan F. Association between serum vitamin B₁₂ levels and the degree of steatosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Journal of Investigative Medicine*. 2011. 59(7). P. 1137-1140.
- Nobili V., Giorgio V., Liccardo D., Bedogni G., Morino G., Alisi A., Cianfarani S. Vitamin D levels and liver histological alterations in children with nonalcoholic fatty liver disease. *European Journal of Endocrinology*. 2014. 170(4). P. 547-53.
- Sezer O.B., Buluş D., Hızlı Ş., Andiran N., Yılmaz D., Ramadan S.U. Low 25-hydroxyvitamin D level is not an independent risk factor for hepatosteatosis in obese children. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2016. 29(7). P. 783-788.
- Neyzi O., Bundak R., Gokcay G., Gunoz H., Furman A., Darendeliler F. et al. Reference values for weight, height, head circumference, and body mass index in Turkish Children. *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol*. 2015. 7. P. 280-293.
- Shannon A., Alkhoury N., Carter-Kent C., Monti L., Devito R., Lopez R., Feldstein A.E., Nobili V. Ultrasonographic quantitative estimation of hepatic steatosis in children with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011. 53(2). P. 190.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Treacher D.F., Turner R.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985. 28(7). P. 412-419.
- Welsh J.A., Karpen S., Vos M.B. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010. *The Journal of Pediatrics*. 2013. 162(3). P. 496-500.
- Gordon C.M., DePeter K.C., Feldman H.A., Grace E., Emans S.J. Prevalence of vitamin D deficiency among healthy adolescents. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2004. 158(6). P. 531-537.
- Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D₃ concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2007. 17(7). P. 517-524.
- Wang X., Li W., Zhang Y., Yang Y., Qin G. Association between vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis: results from a meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015. 8(10). P. 17221.
- Dursun F., Gerenli N., Dur S.M., Kirmizibekmez H. The relationship between vitamin D level and hepatosteatosis in obese children. *Northern Clinics of Istanbul*. 2018. 6(1). P. 28.
- Katz K., Brar P.C., Parekh N., Liu Y.H., Weitzman M. Suspected nonalcoholic Fatty liver disease is not associated with vitamin d status in adolescents after adjustment for obesity. *Journal of Obesity*. 2011. 2010.
- Bolukbas F.F., İgnak S., Demirel O.U., Furuncuoglu Y., Mantar F., Sertel S.C., Saglam F.Y., Bolukbas C. Relationship between serum Vitamin B12 levels and hepatic fibrosis detected by transient elastography (Fibroscan) in non-alcoholic fatty liver disease. *Anatol. Clin*. 2017. 22(3). P. 141-148.
- Polyzos S.A., Kountouras J., Patsiaoura K. et al. Serum vitamin B₁₂ and folate levels in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *International journal of food sciences and nutrition*. 2012. 63(6). P. 659-666.
- Hirsch S., Ponichick J., Avendaño M., Csendes A., Burdiles P., Smok G., Diaz J.C., de la Maza M.P. Serum folate and homocysteine levels in obese females with non-alcoholic fatty liver. *Nutrition*. 2005. 21(2). P. 137-141.
- Gaggini M., Morelli M., Buzzigoli E., DeFronzo R., Bugianesi E., Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 2013. 5(5). P. 1544-1560.
- Fu J.F., Shi H.B., Liu L.R., Jiang P., Liang L., Wang C.L., Liu X.Y. Non-alcoholic fatty liver disease: an early mediator predicting metabolic syndrome in obese children? *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2011. 17(6). P. 735.
- Tominaga K., Fujimoto E., Suzuki K., Hayashi M., Ichikawa M., Inaba Y. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in children and relationship to metabolic syndrome, insulin resistance, and waist circumference. *Environmental Health and Preventive Medicine*. 2009. 14(2). P. 142.
- Fraser A., Longnecker M.P., Lawlor D.A. Prevalence of elevated alanine aminotransferase among US adolescents and associated factors: NHANES 1999–2004. *Gastroenterology*. 2007. 133(6). P. 1814-1820.

Received 10.04.2020

Revised 24.04.2020

Accepted 03.05.2020 ■

Information about authors

Hasret Ayyıldız Civan, MD, Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5604-9722>
Esra Papatya Çakır, MD, Department of Pediatric Endocrinology; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4664-7435>
Figen Palabıyık, MD, Department of Pediatric Radiology; Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0818-7650>
Murat Cömert, MD, Department of Pediatric; Istanbul Medipol University, medicine faculty, Istanbul, Turkey; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3554-7941>

Ayyıldız Civan H.¹, Papatya Çakır E.¹, Palabıyık F.¹, Cömert M.²

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medipol University, medicine faculty, Istanbul, Turkey

Вплив вмісту вітамінів D і B₁₂ на частоту стеатогепатозу в дітей із надмірною масою тіла та ожирінням

Резюме. Актуальність. Неалкогольний стеатогепатоз у дітей призводить до зростання захворюваності та смертності в дорослому віці. Останнім часом опубліковані суперечливі дані стосовно взаємозв'язків між рівнями вітамінів D і B₁₂ і частотою неалкогольного стеатогепатозу. **Мета дослідження:** оцінити зв'язок між рівнем вітамінів D і B₁₂ та інсулінорезистентністю (ІР) і частотою неалкогольного стеатогепатозу в дітей з ожирінням та надмірною масою тіла. **Матеріали та методи.** У проспективне дослідження були включені 167 дітей із надмірною масою тіла та ожирінням віком від 5 до 18 років. Визначали антропометричні показники, включаючи масу тіла, зріст, індекс маси тіла (ІМТ) (вага/зріст², кг/м²). У дітей і підлітків з ІМТ ≥ 95-го перцентилу для віку і статі діагностували ожиріння, а ІМТ від 85-го до 94-го перцентилу класифікували як надмірну масу тіла. Діти та підлітки були розподілені на дві групи: зі стеатогепатозом і без порушення функціонального стану печінки. Додатково оцінювали стан печінки за допомогою ультразвукового дослідження. Визначали демографічні характеристики учасників дослідження, проводили загальноклінічний огляд, лабораторні дослідження, включаючи аналізи на виявлення рівня вітаміну B₁₂ і 25(ОН)D у сироватці крові та визначення індексу ІР. **Результати.** Із

167 обстежених 103 (61,7 %) були чоловічої статі, 64 (38,3 %) — жіночої, їх середній вік становив 11,48 ± 2,99 року. Згідно з ІМТ у 26,3 % випадків була визначена надмірна маса тіла, а 73,7 % — ожиріння. Стеатогепатоз діагностований у 70,7 % випадків (n = 118), його частота була вірогідно вищою в пацієнтів чоловічої статі (79,6 %), ніж жіночої (p = 0,001). Середній показник ІР був статистично вищим у групі дітей зі стеатогепатозом (11,15 ± 13,39), ніж у контрольній групі (6,95 ± 6,20) (p = 0,029). Крім того, установлені статистично значущі відмінності рівнів ІР за ступенем вираженості стеатогепатозу (p = 0,013). Не спостерігалось вірогідного взаємозв'язку між дефіцитом вітамінів D та B₁₂ і наявністю та тяжкістю стеатогепатозу (p > 0,05). Також не було виявлено статистично значущих відмінностей між середнім вмістом вітамінів D і B₁₂ та індексом ІР серед дітей з ожирінням та надмірною масою тіла. **Висновки.** Отримані результати підтверджують опубліковані раніше дані про те, що дефіцит вітамінів D та B₁₂ не сприяє розвитку стеатогепатозу в дітей із надмірною масою тіла та ожирінням. Інсулінорезистентність є фактором ризику виникнення та прогресування стеатогепатозу. **Ключові слова:** стеатогепатоз; діти; ожиріння; дефіцит вітаміну B₁₂; дефіцит вітаміну D; інсулінорезистентність

Ayyıldız Civan H.¹, Papatya Çakır E.¹, Palabıyık F.¹, Cömert M.²

¹ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

² Istanbul Medipol University, medicine faculty, Istanbul, Turkey

Влияние содержания витаминов D и B₁₂ на частоту стеатогепатоза у детей с избыточной массой тела и ожирением

Резюме. Актуальность. Неалкогольный стеатогепатоз у детей приводит к росту заболеваемости и смертности во взрослом возрасте. В последние годы опубликованы противоречивые данные о взаимосвязи между уровнями витаминов D и B₁₂ и частотой неалкогольного стеатогепатоза. **Цель исследования:** оценить взаимосвязь между уровнем витаминов D и B₁₂ и инсулинорезистентностью (ИР) и частотой неалкогольного стеатогепатоза у детей с ожирением и избыточной массой тела. **Материалы и методы.** В проспективное исследование были включены 167 детей с избыточной массой тела и ожирением в возрасте от 5 до 18 лет. Определяли антропометрические показатели, включая массу тела, рост, индекс массы тела (ИМТ) (вес/рост², кг/м²). У детей и подростков с ИМТ ≥ 95-го перцентилу для возраста и пола диагностировали ожирение, а ИМТ от 85-го до 94-го перцентилу классифицировали как избыточную массу тела. Дети и подростки были разделены на две группы: со стеатогепатозом и без нарушения функционального состояния печени. Дополнительно оценивали состояние печени с помощью ультразвукового исследования. Определяли демографические характеристики участников исследования, проводили общеклинический обзор, лабораторные исследования, включая анализы на выявление уровня витамина B₁₂ и 25(ОН)D в сыворотке крови и определение

индекса ИР. **Результаты.** Из 167 обследованных 103 (61,7 %) были мужского пола, 64 (38,3 %) — женского, их средний возраст составил 11,48 ± 2,99 года. Согласно ИМТ в 26,3 % случаев была выявлена избыточная масса тела, а в 73,7 % — ожирение. Стеатогепатоз диагностирован в 70,7 % случаев (n = 118), его частота была достоверно выше у пациентов мужского пола (79,6 %), чем женского (p = 0,001). Средний показатель ИР был статистически выше в группе детей со стеатогепатозом (11,15 ± 13,39), чем в контрольной группе (6,95 ± 6,20) (p = 0,029). Кроме того, установлены статистически значимые различия уровней ИР по степени выраженности стеатогепатоза (p = 0,013). Не наблюдалось достоверной взаимосвязи между дефицитом витаминов D и B₁₂, наличием и тяжестью стеатогепатоза (p > 0,05). Также не было выявлено статистически значимых различий между средним содержанием витаминов D и B₁₂ и индексом ИР среди детей с ожирением и избыточной массой тела. **Выводы.** Полученные результаты подтверждают опубликованные ранее данные о том, что дефицит витаминов D и B₁₂ не способствует развитию стеатогепатоза у детей с избыточной массой тела и ожирением. Инсулинорезистентность является фактором риска возникновения и прогрессирования стеатогепатоза. **Ключевые слова:** стеатогепатоз; дети; ожирение; дефицит витамина B₁₂; дефицит витамина D; инсулинорезистентность

Чи відображає назва «дифузний токсичний зоб» структурний стан щитоподібної залози при цій нозології?

Резюме. Актуальність. Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) (хвороба Грейвса) є автоімунним захворюванням, поширеність якого невпинно зростає в структурі тиреоїдної патології, і становить близько 80 % всіх причин гіпертиреозу. **Метою** нашої роботи було дослідити структурний стан щитоподібної залози (ЩЗ) у хворих на ДТЗ. **Матеріали та методи.** Було проведено цитологічне дослідження структури вогнищевих утворень на тлі ДТЗ (хвороби Грейвса). Дослідження виконувалось у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та в Київському міському центрі ендокринної хірургії на базі київської міської клінічної лікарні № 3. Усього обстежені 310 пацієнтів із ДТЗ: 285 (91,94 %) жінок і 25 (8,06 %) чоловіків, вік яких коливався від 19 до 70 років (у середньому $41,25 \pm 1,19$ року). Тривалість захворювання на момент початку обстеження становила від одного місяця до 15 років (у середньому $25,09 \pm 2,76$ місяця). Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводились пальпаторне й ультразвукове дослідження, а також тонкогolkова аспіраційна пункційна біопсія із цитологічним дослідженням пунктату та комп'ютерна томографія (КТ) органів ший та середостіння. Для встановлення/підтвердження діагнозу здійснювалось гормональне обстеження (визначення в крові рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, вільного трийодтироніну та антитіл до рецептора тиреотропного гормону). **Результати.** Частка хворих із дифузною збільшеною ЩЗ без вогнищевих утворень становила 78,39 %, кількість пацієнтів без збільшення об'єму ЩЗ — 2,58 %, число хворих із вогнищевими утвореннями в ЩЗ — 19,03 %. Серед хворих із вогнищевими утвореннями переважали пацієнти з доброякісними аденоматозними (54,24 %) та колоїдними (25,42 %) вузлами ЩЗ. Папілярну карциному діагностовано у двох хворих на ДТЗ (3,39 %). КТ органів ший та середостіння дозволила встановити, що навіть при відносно невеликих розмірах дифузного зоба ($18,00 \pm 2,78$ см³) існує велика вірогідність наявності значної ретротрахеальної частини ЩЗ. **Висновки.** Застосування назви «хвороба Грейвса» для визначення даної патології є більш доцільним, оскільки полегшує формулювання повного діагнозу та комунікацію із західними колегами.

Ключові слова: щитоподібна залоза; дифузний токсичний зоб; хвороба Грейвса; вузловий зоб; папілярна карцинома

Вступ

Дифузний токсичний зоб (ДТЗ) чи хвороба Грейвса є спадковим автоімунним захворюванням, що характеризується стійкою патологічною гіперсекрецією тиреоїдних гормонів із розвитком синдрому тиреотоксикозу [1, 2].

Перша згадка про поєднання таких симптомів, як зоб, екзофтальм і тахікардія, датується 1786 роком, коли Пері описав клінічний випадок ДТЗ. Надалі

хворобу детальніше дослідили Грейвс (1835 р.) та фон Базедов (1840 р.). Треба зазначити, що майже у всьому світі для визначення цієї недуги використовують назву «хвороба Грейвса» і тільки на пострадянському просторі досі залишається загальноприйнятою назва «дифузний токсичний зоб», в якій вже наперед закладені такі параметри, як наявність зоба та дифузна структура щитоподібної залози (ЩЗ). Чи відповідає це дійсності?

Останніми десятиліттями суттєво поглибились наукові знання щодо етіології та патогенезу цієї патології. На сьогодні вже доведено, що хвороба Грейвса є класичним аутоімунним захворюванням, при якому синтез антитіл до тиреотропного гормону (ТТГ) та їх зв'язування з α -субодиницею рецептора ТТГ на мембрані тиреоцита призводять до активації аденілатциклази, підвищення рівня внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату, результатом чого є фосфорилування протеїнкінази А й активація різних транскрипційних факторів. Ці процеси призводять до збільшення захвату йоду, посиленого синтезу тиреоїдної пероксидази і тиреоглобуліну та в кінцевому результаті до гіперфункції ЩЗ [3–5].

Численні дослідження також вказують на наявність вузлових утворень у тканині ЩЗ на тлі хвороби Грейвса, у тому числі й злоякісних. Чинником, що сприяє вузлоутворенню на тлі ДТЗ, вважають тривалий перебіг хвороби, під час якого відбувається зменшення співвідношення епітелію і строми в залозі. Це спричиняє переважання склеротичних змін зі зростанням у частці стромального компонента порівняно з колоїдним й епітеліальним за рахунок перифолікулярного та периваскулярного фіброзу, склерозування і заміщення фолікулів сполучною тканиною. Паралельно зі зменшенням висоти епітелію і збільшенням просвіту фолікулів збільшується накопичення колоїду, що стає щільнішим, прилягає безпосередньо до стінки фолікулів, вакуолі в ньому практично відсутні. У клітинах А і Б спостерігається різко виражена проліферативна активність із високим поліморфізмом. У випадку збереження диференційованої фолікулярної будови тканини ділянки Б-клітинної гіперплазії найчастіше заповнювалися лімфоклітинною інфільтрацією, частіше дифузного типу. Водночас у ЩЗ внаслідок нерівномірності розвитку гіперпластичних процесів виникають дистрофічні зміни епітелію (збільшується об'єм і вакуолізація цитоплазми, зморщується ядро), що завершується розвитком фіброзної сполучної тканини з гіалінізацією та можливою подальшою некротизацією частки або фрагмента паренхіми. Вогнище проліферації з колоїдом та некрозом у центрі є свідченням наявності макрофолікулярного вузла [6, 7].

Мета роботи: дослідити структурний стан щитоподібної залози у хворих на дифузний токсичний зоб.

Матеріали та методи

Дослідження виконувалось у клініці ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та у Київському міському центрі ендокринної хірургії на базі КМКЛ № 3.

Для визначення об'єму і структури ЩЗ проводились пальпаторне та ультразвукове дослідження, а також тонкоголкова аспіраційна пункційна біопсія (ТАПБ) із цитологічним дослідженням пунктату та комп'ютерна томографія (КТ) органів ший та середостіння.

Пальпаторна оцінка розмірів ЩЗ виконувалася за рекомендаціями ВООЗ 2001 року, згідно з якими: 0-й ступінь — ЩЗ менша за першу фалангу великого

пальця обстежуваного; 1-й ступінь — ЩЗ пальпаторно більша від першої фаланги великого пальця обстежуваного; 2-й ступінь — ЩЗ пальпується, її видно на відстані.

УЗД ЩЗ проводили за допомогою апаратів Toshiba SSA-580A та Ultima PA ГРИС. 941217.01343 ИЗ. УЗД ЩЗ пацієнтів здійснювали за стандартною методикою в положенні лежачи із закинutoю назад головою.

Об'єм ЩЗ розраховували за площею повздовжнього перетину частки. У поперечній проекції визначали ширину кожної частки, при поздовжньому положенні датчика — площу кожної частки в максимальному перетині. Отримані величини перемножували. При цьому об'єм кожної частки мало відрізнявся від розрахованого при патологоанатомічному дослідженні. За допомогою УЗД також виявляли: ехогенність тиреоїдної тканини (порівняно з потенційно еталонною тканиною — двоголовим м'язом плеча), структуру і наявність можливих вогнищевих утворень.

Розташування ретротрахеальної частини ЩЗ аналізували за даними комп'ютерної томографії. Зазвичай КТ проводиться в положенні хворого лежачи на спині. Для кращого виведення нижнього полюса ЩЗ під плечі пацієнта підкладають валик. Після отримання топограми (у бічній проекції) встановлюють рівень першого аксіального зрізу на рівні верхнього краю грудини. Для коректної оцінки розмірів ЩЗ необхідно, щоб отримані зрізи знаходилися в строго поперечній площині, тому центр томографа встановлюють перпендикулярно до передньої поверхні тіл хребців шийного відділу й отримують 10–16 аксіальних зрізів ший шириною 5 мм. Надалі проводиться дослідження з контрастуванням. Пацієнту вводять 40 мл контрастної речовини і через 7–10 хвилин проводять КТ.

За наявності вогнищевих утворень виконували ТАПБ під контролем ехографії в положенні хворого лежачи на спині [8]. Результати цитологічного дослідження оцінювалися за системою тиреоїдної цитопатології Бетесда, з чіткою систематизацією цитологічних висновків і певним клініко-діагностичним алгоритмом ведення хворих за кожним із них [7]. Відповідно до зазначеної класифікації виділяють такі можливі категорії цитологічних висновків, які детермінують індивідуальні ризики злоякісності та певні парадигми спостереження за хворими:

1. Неінформативні/малоінформативні препарати.
2. Доброякісний процес. До цієї категорії включені колоїдні та аденоматозні вузли ЩЗ, вузли з кістоподібною дегенерацією, тиреоїдити.
3. Атипія клітин. Такий висновок може бути встановлений, якщо спостерігаються ознаки певної атипії клітин невизначеного характеру.
4. Фолікулярна неоплазія чи підозра на фолікулярну неоплазію (у тому числі й оксифільноклітинна).
5. Підозра на злоякісний процес (у контексті тиреоїдної патології це підозра на папілярну карциному, медулярну карциному, лімфому, метастатичне ураження).

Визначення гормонів щитоподібної залози (вільних T_4 і T_3), тиреотропного гормона гіпофіза (ТТГ) й антитіл до рецептора ТТГ (АТ рТТГ) здійснювали в

лабораторії відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas фірми 411 Roshe Diagnostics GmbH, ФРН. Референтні значення для ТТГ становили 0,27–4,20 мкМО/мл, для vT_4 — 0,93–1,71 нг/дл, для vT_3 — 2,02–4,43 пг/мл. Референтні значення для АТ рТТГ становили для позитивного результату > 0,55 Од/л, для негативного — < 0,55 Од/л.

Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997 р.), 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 р. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 1 від 05.02.2019 р.).

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

Результати

Загалом були обстежені 310 пацієнтів із ДТЗ: 285 (91,94 %) жінок і 25 (8,06 %) чоловіків Вік пацієнтів становив від 19 до 70 років (у середньому — $41,25 \pm 1,19$ року). Тривалість захворювання на момент початку обстеження перебувала в межах від одного місяця до 15 років і в середньому становила $25,09 \pm 2,76$ місяця.

Таблиця 1. Розподіл хворих із різною тривалістю захворювання залежно від ступеня зоба (дані пальпації)

Ступінь зоба	Кількість хворих, n	%
0	8	2,58
I	56	18,06
II	246	79,36
Усього	310	100

Таблиця 2. Структурний стан щитоподібної залози у хворих на ДТЗ за даними УЗД

Структура ЩЗ	Кількість хворих	
	n = 310	%
Зоб відсутній	8	2,58
Дифузний зоб	243	78,39
Змішаний/багатовузловий зоб	59	19,03

Частина пацієнтів на момент обстеження перебувала в стані медикаментозної компенсації тиреотоксикозу на тлі антитиреоїдної терапії (215 пацієнтів), в інших пацієнтів зафіксовано декомпенсацію тиреотоксикозу — випадки першого виявлення захворювання чи рецидивів при відміні/зменшенні дози препаратів.

Усі пацієнти отримували тиреостатичну терапію, що включала застосування тіонамідів (мерказоліл чи тирозол), за потреби — бета-блокатори та седативні препарати.

Проаналізовано розміри ЩЗ у хворих на ДТЗ за даними пальпаторного дослідження (відповідно до класифікації ВООЗ). Отримані результати наведені в табл. 1.

Як видно з наведеної таблиці, у групі обстежених переважали пацієнти із зобом II ступеня.

За даними УЗД виявлено, що розміри ЩЗ перебували в межах від 13,6 до 137,68 см³ і дорівнювали в середньому $42,72 \pm 2,80$ см³. Співвідношення пацієнтів із дифузним та вузловим/багатовузловим зобом наведено в табл. 2.

Як видно з табл. 2, у групі хворих на ДТЗ переважали пацієнти з дифузним зобом (78,39 %), кількість хворих без ознак збільшення ЩЗ становила 2,58 %, а кількість пацієнтів із вузловими утвореннями — 19,03 %.

При ДТЗ важливою морфологічною характеристикою є гіперпластичні процеси в тиреоїдному епітелії, дистрофічні зміни строми ЩЗ, її склерозування та рідкий стан колоїду — ознака надмірної продукції гормонів. Проаналізувавши ультразвукову семіотику ЩЗ у 243 хворих на ДТЗ, виявлено три основні типи ехографічної картини дифузно збільшеної ЩЗ: I тип — у 16 (6,58 %) пацієнтів на тлі нормальної ехощільності оточуючих тканин спостерігали ділянки з дрібнозернистою структурою, яка нагадує структуру слинної залози та відрізняється від останньої дрібноточковими гіперехогенними включеннями. Такий вид ехограми траплявся на ранніх стадіях захворювання, переважно до початку медикаментозної терапії. II тип — у 98 (40,33 %) пацієнтів на тлі суттєво зниженої ехощільності оточуючих тканин мали місце дрібні різнокаліберні (діаметром 2–4 мм) гіпоехогенні включення округлої форми з чіткими контурами несудинного генезу і гіперехогенні включення точкового характеру. Ці зміни ехограм відмічалися при збільшеному (у 2–2,5 раза) об’ємі залози. III тип — у 129 (53,09 %) пацієнтів на тлі значно зниженої ехощільності спостерігали множинні гіперехогенні включення точкового або лінійного характеру, що надають залозі строкату, неоднорідну структуру. Така ехограма траплялася переважно при тяжких формах тиреотоксикозу та тривалому перебігу захворювання при значній гіперплазії паренхіми залози.

Серед загальної кількості хворих у 59 (19,03 %) пацієнтів були виявлені вогнищеві утворення ЩЗ. Усім пацієнтам із вогнищевими утвореннями розміром понад 1 см, а також при розмірах менше ніж 1 см з ознаками можливої злоякісності (наявність кальцинатів, гіпоехогенність вузла, інтранодулярний кровотік) виконано ТАПБ із цитологічним дослідженням пункта-

ту. Отримані результати цитологічних досліджень подані в табл. 3.

У табл. 3 продемонстровано, що серед хворих із вогнищевими утвореннями ЩЗ переважали пацієнти з доброякісними колоїдними та аденоматозними вузлами. Папілярну карциному діагностовано у двох хворих (3,39 %).

КТ ділянки шиї та грудної клітки або магнітно-резонансна томографія (МРТ) при діагностиці захворювань ЩЗ використовуються нечасто через їх відносно високу вартість. При захворюваннях ЩЗ КТ-/МРТ-дослідження застосовують при поширених процесах

для визначення істинних меж ураження. Використання КТ перед операційним лікуванням тиреопатій дозволяє отримати інформацію про взаємозв'язок ЩЗ з оточуючими анатомічними структурами та оцінити різноманітність і стан м'яких тканин шиї. Окрім цього, за допомогою КТ вдається добре окреслити межі та розміри ретротрахеальної частини ЩЗ, а також виявити інфільтративні процеси в жировій тканині, м'язах або трахеї.

Упродовж даного дослідження КТ була проведена у 52 хворих із розмірами зоба від 16 до 82 см³. У 41 пацієнта з розмірами ЩЗ, які перевищували 18 см³ (у се-

Таблиця 3. Цитологічна характеристика вогнищеві патології на тлі ДТЗ

Цитологічний висновок	Кількість хворих на ДТЗ		BSRTC
	Абс. число	%	
Вузловий зоб	15	25,42	2
Пунктували вузол з аденоматозною гіперплазією фолікулярного епітелію	32	54,24	2
Пунктували вузол із Б-клітин	4	6,78	2
Малоінформативні пунктати (рідкий колоїд, поодинокі дрібні групи клітин фолікулярного епітелію)	6	10,17	1
Папілярна карцинома	2	3,39	5

Примітка: BSRTC — система тиреоїдної цитопатології Бетесда.



Рисунок 1. Результати КТ-дослідження органів шиї пацієнтки К., що демонструють наявність компресії органів шиї зобом

редньому — $34,0 \pm 6,4 \text{ см}^3$), при КТ-/МРТ-дослідженні було виявлено значне збільшення розмірів ЩЗ, із чіткими контурами відносно однорідної структури. Виявлено поширення обох часток ЩЗ у середнє та заднє середостіння з ознаками циркулярного охоплення трахеї. Спостерігався виражений компресійно-дислокаційний синдром у вигляді зміщення трахеї вправо, без ознак інвазії в її стінку, а також зміщення судинно-нервових пучків ший. Ознак кістково-деструктивних змін виявлено не було. У деяких випадках частки ЩЗ поширювалися від рівня ThII до рівня ThV, що супроводжувалось значною компресією та зміщенням структур верхнього середостіння, які проілюстровані на рис. 1.

У решти 11 хворих із розмірами ЩЗ у середньому менше ніж $18,00 \pm 2,78 \text{ см}^3$ було виявлено лише збільшення розмірів ЩЗ без циркулярного охоплення трахеї та інвазії у верхнє середостіння.

З наведеного вище можна зробити висновок, що навіть при відносно невеликих розмірах дифузного зоба існує велика вірогідність наявності значної ретро-трахеальної частини ЩЗ.

Обговорення

Повертаючись до обговорення питання, чи відображає назва «дифузний токсичний зоб» структурний стан ЩЗ при цій нозології, можна стверджувати, що ні. Виконане дослідження дозволило встановити, що у хворих на ДТЗ найчастіше спостерігається дифузний зоб (78,39 % хворих), але частка хворих без зоба становить 2,58 %, а кількість пацієнтів із вузловими утвореннями — 19,03 %.

У попередніх дослідженнях ми виявили три типи ехографічної семіотики ЩЗ при ДТЗ [9]. Наведене дослідження дозволило підтвердити наші попередні результати і встановити, що у хворих на ДТЗ переважають II (40,33 %) і III типи (53,09 %), які характеризуються суттєво зниженою ехогенністю оточуючих тканин, наявністю різнокаліберних гіпоехогенних включень округлої форми з чіткими контурами несудинного генезу і гіперехогенних включень точкового або лінійного характеру, що надають залозі строкату, неоднорідну структуру. Така ехограма траплялася переважно при тяжких формах тиреотоксикозу та тривалому перебігу захворювання при значній гіперплазії паренхіми залози.

Аналіз цитологічної характеристики вогнищевих утворень ЩЗ продемонстрував переважну кількість доброякісних вузлів з аденоматозною гіперплазією фолікулярного епітелію (54,24 % пацієнтів) і колоїдних вузлів (25,42 %); папілярний рак діагностовано в 3,39 % пацієнтів.

КТ-дослідження дозволило встановити, що навіть при відносно невеликих розмірах дифузного зоба ($18,00 \pm 2,78 \text{ см}^3$) існує велика вірогідність наявності значної ретротрахеальної частини ЩЗ.

Тому ми вважаємо, що застосування терміна «хвороба Грейвса» є доцільнішим для визначення зазначеної патології, оскільки дозволяє сформулювати повний діагноз і досягнути взаєморозуміння з колегами з інших країн.

Висновки

1. Частка хворих із дифузним зобом при ДТЗ становила 78,39 %, із вузловими утвореннями — 19,03 %, а кількість пацієнтів без збільшення об'єму ЩЗ — 2,58 %.
2. Серед хворих із вогнищевими утвореннями переважали пацієнти з доброякісними аденоматозними (54,24 %) та колоїдними (25,42 %) вузлами ЩЗ.
3. Папілярну карциному діагностовано у двох хворих на ДТЗ (3,39 %).
4. КТ-дослідження дозволило встановити, що навіть при відносно невеликих розмірах дифузного зоба ($18,00 \pm 2,78 \text{ см}^3$) існує велика вірогідність наявності значної ретротрахеальної частини ЩЗ.
5. Застосування назви «хвороба Грейвса» для визначення даної патології є більш доцільним, оскільки полегшує формулювання повного діагнозу та комунікацію із західними колегами.

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

Список літератури

1. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018. 7(4). P. 167-186. doi: 10.1159/000490384.
2. Wémeau J.L., Klein M., Sadoul J.L., Briet C., Vélazoudom-Céphise F.L. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann. Endocrinol. (Paris)*. 2018. 79(6). P. 599-607. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.002.
3. Hussain Y.S., Hookham J.C., Allahabadia A., Balasubramanian S.P. Epidemiology, management and outcomes of Graves' disease-real life data. *Endocrine*. 2017. 56(3). P. 568-578. doi: 10.1007/s12020-017-1306-5.
4. Diana T., Olivo P.D., Kahaly G.J. Thyrotropin Receptor Blocking Antibodies. *Horm. Metab. Res.* 2018. 50(12). P. 853-862. doi: 10.1055/a-0723-9023.
5. Garstka M., Kandil E., Saporova L., Bechara M. et al. Surgery for Graves' disease in the era of robotic-assisted surgery: a study of safety and feasibility in the Western population. *Langenbecks Arch. Surg.* 2018. 403(7). P. 891-896. doi: 10.1007/s00423-018-1713-y.
6. Ehlers M., Schott M., Allelein S. Graves' disease in clinical perspective. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2019. 24. P. 35-47. PMID: 30468646.
7. Staniforth J.U., Erdirman S., Eslick G.D. Thyroid carcinoma in Graves' disease: A meta-analysis. *Int. J. Surg.* 2016. 27. P. 118-125. doi: 10.1016/j.ijssu.2015.11.027.
8. Cibas E.S., Ali S.Z. NCI Thyroid FNA State of the Science Conference. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Am. J. Clin. Pathol.* 2009. Vol. 132. № 5. P. 658-665.
9. Тронько М.Д., Шляхтич С.Л., Булдизіна Ю.В. та ін. Аналіз результатів ультразвукових, цитологічних та морфологічних досліджень у хворих на дифузний токсичний зоб. *Лікарська справа*. 2015. 3–4. P. 115-120.

Отримано/Received 30.01.2020

Рецензовано/Revised 25.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 27.02.2020 ■

Information about author

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

Булдыгина Ю.В.

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

Отражает ли название «диффузный токсический зоб» структурное состояние щитовидной железы при этой нозологии?

Резюме. Актуальность. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) (болезнь Грейвса) является аутоиммунным заболеванием щитовидной железы (ЩЖ), распространенность которого неуклонно возрастает в структуре тиреоидной патологии, и составляет около 80 % всех причин гипертиреоза. **Целью** нашей работы было исследование структурного состояния ЩЖ у больных ДТЗ. **Материалы и методы.** Изучали цитологическую структуру узловых образований при ДТЗ (болезни Грейвса). Исследование проводилось в клинике ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины» и в Киевском городском центре эндокринной хирургии. Всего обследованы 310 пациентов с ДТЗ: 285 (91,94 %) женщин и 25 (8,06 %) мужчин, возраст которых варьировал от 19 до 70 лет (в среднем составил $41,25 \pm 1,19$ года). Длительность заболевания на момент начала обследования колебалась от одного месяца до 15 лет (в среднем $25,09 \pm 2,76$ месяца). Для определения объема и структуры ЩЖ проводились пальпаторное и ультразвуковое исследование, а также тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия с цитологическим исследованием пунктата и компьютерная томография (КТ) органов шеи. Для установления/подтверждения

диагноза осуществлялось гормональное обследование (определение в крови уровней тиреотропного гормона, свободного тироксина, свободного трийодтиронина, а также антител к рецептору тиреотропного гормона). **Результаты.** Доля больных с диффузным зобом без узловых образований в ЩЖ составляла 78,39 %, количество пациентов без увеличения объема ЩЖ — 2,58 %, с узловыми образованиями — 19,03 %. Среди пациентов с узловыми образованиями преобладали больные с доброкачественными аденоматозными (54,24 %) и коллоидными узлами (25,42 %). Папиллярная карцинома диагностирована у двух больных ДТЗ (3,39 %). КТ органов шеи и средостения позволила установить, что при относительно небольших размерах диффузного зоба ($18,00 \pm 2,78$ см³) существует вероятность наличия значительной ретротрахеальной части ЩЖ. **Выводы.** Применение термина «болезнь Грейвса» для определения данной патологии является более целесообразным, поскольку облегчает формулировку полного диагноза и коммуникацию с западными коллегами.

Ключевые слова: щитовидная железа; диффузный токсический зоб; болезнь Грейвса; узловой зоб; папиллярная карцинома

Yu. V. Buldyhina

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

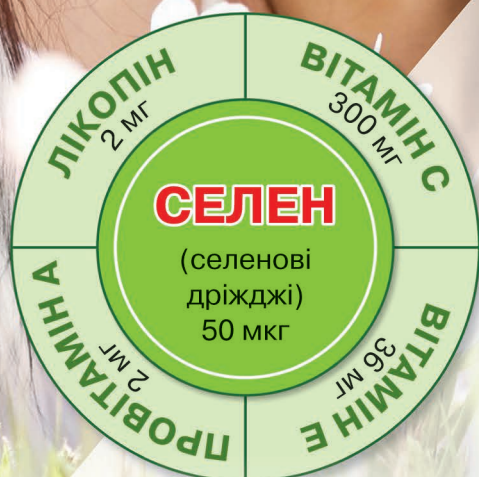
Does the name "diffuse toxic goiter" reflect the structural state of the thyroid gland in this nosology?

Abstract. Background. Diffuse toxic goiter (DTG), or Graves' disease, is an autoimmune thyroid disease, the prevalence of which is steadily increasing in the structure of thyroid pathology and makes up about 80 % of all causes of hyperthyroidism. The purpose of our work was to study the structural state of the thyroid gland in patients with DTG. **Materials and methods.** Important aspect of the work was the cytological study of the structure of focal formations against the background of DTG (Graves' disease). The study was conducted in the clinic of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" and in the Kyiv City Center of Endocrine Surgery at the premises of Kyiv City Clinical Hospital 3. A total of 310 patients with a diagnosis of DTG were examined: 285 (91.94 %) women and 25 (8.06 %) men. Their age ranged from 19 to 70 years (on average 41.25 ± 1.19 years). The duration of the disease at the start of the examination was from 1 month to 15 years (on average 25.09 ± 2.76 months). To determine the volume and structure of the thyroid gland, palpation and ultrasound examinations were performed, as well as a fine-needle aspiration biopsy with cytological examination of punctate, and computer tomo-

graphy of the neck and mediastinum organs. To establish/confirm the diagnosis, a hormonal examination was performed (serum thyroid stimulating hormone, free T_3 and free T_4 , as well as thyroid stimulating hormone receptor antibodies were measured). **Results.** The ratio of patients with diffuse enlargement of the thyroid gland without focal formations accounted for 78.39 %, the number of individuals without an increase in thyroid volume was 2.58 %, and 19.03 % of people had focal formations. Among patients with focal formations, those with benign adenomatous (54.24 %) and colloid nodules (25.42 %) prevailed. Papillary carcinoma was diagnosed in 2 patients with DTG (3.39 %). Computed tomography of the neck and mediastinum organs made it possible to establish that even with relatively small sizes of diffuse goiter (18.00 ± 2.78 cm³), there was a high probability of a significant retrotracheal portion of the thyroid gland. **Conclusions.** The use of the name "Graves' disease" to identify this pathology is more appropriate because it facilitates the formulation of a complete diagnosis and communication with Western colleagues.

Keywords: thyroid gland; diffuse toxic goiter; Graves' disease; nodular goiter; papillary carcinoma

ОКСИЛІК



ЗБАЛАНСОВАНИЙ АНТИОКСИДАНТНИЙ КОМПЛЕКС СЕЛЕНУ І ВІТАМІНІВ ДЛЯ ЗАХИСТУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ^{1, 2}

ОКСИЛІК КАПСУЛИ (Oxyluc capsule). Не є лікарським засобом. Дієтична добавка до раціону харчування. **Склад:** вітамін С (кислота аскорбінова) 300 мг, вітамін Е (токоферол, дистилат з рослинної олії) 36 мг, провітамін А (диспергований β -каротин) 2,0 мг, лікопін (каротиноїд, ізольований з екстракту томатів) 2 мг, селен 50 мкг. **Рекомендації до застосування.** Рекомендується в якості дієтичної добавки для корекції раціону дієтичного харчування як джерело антиоксидантних вітамінів та селену. **Протипоказання.** Не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів комплексу (алергічні реакції). **Спосіб застосування та рекомендована добова доза.** Вживати по 1 капсулі на добу під час вживання їжі впродовж 1 місяця. Перерва 4-6 тижнів. Не використовувати як заміник повноцінного та збалансованого харчування! Не перевищувати рекомендовану добову дозу! Термін зберігання — 4 роки.



Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

1. Чурсина Т.Я. // Therapia № 2 (95) 2015. 2. Beckett G.J., Arthur J.R. Selenium and endocrine systems. Journal of Endocrinology (2005) 184, 455–465.

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина. 04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62.
E-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua • www.woerwagpharma.kiev.ua

УДК 616-056.52+616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205270

Пашковська Н.В., Абрамова Н.О.

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Підвищення ефективності лікування пацієнтів із метаболічним синдромом шляхом застосування комплексу селену та вітамінів Оксилік

Резюме. Актуальність. Метаболічний синдром (МС) вражає приблизно чверть населення планети, супроводжується абдомінальним ожирінням та інсулінорезистентністю, що є чинниками дисліпідемії, артеріальної гіпертензії і гіперглікемії. Синдром нетиреоїдної патології розвивається в 75 % госпіталізованих пацієнтів і супроводжується периферичним гіпотиреозом через пригнічення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів. Через те, що близько 80 % гормонів щитоподібної залози виробляється в периферичних органах і вони регулюють майже всі процеси в організмі, патологічні зміни, які супроводжують синдром нетиреоїдної патології, можна вважати суттєвими й такими, що потребують корекції. Однак ефективність складних вітамінних комплексів у поєднанні із селеном при лікуванні МС залишається невідомою. **Мета дослідження:** вивчити ефективність лікування порушень вуглеводного, ліпідного обміну, ендотеліальної функції, антиоксидантної системи, тиреоїдного гомеостазу у хворих на МС із застосуванням комплексу Оксилік. **Матеріали та методи.** Досліджено ефективність призначення комплексу селену та вітамінів Оксилік по одній капсулі протягом одного місяця з метою впливу на ланки МС. Для підтвердження ефективності запропонованого способу лікування нами обстежені й проліковані 65 пацієнтів із МС: 30 хворих на МС (перша група), які отримували Оксилік протягом одного місяця на тлі базисного лікування антигіпертензивними й цукрознижувальними препаратами, і 35 осіб із МС (друга група), які отримували тільки базисну терапію. **Результати.** Додаткове призначення комплексу Оксилік пацієнтам із МС по одній капсулі протягом одного місяця призводить до вірогідного покращення чутливості рецепторів до інсуліну, що проявляється зниженням індексу НОМА-IR, показників функціонального стану ендотелію (зниження продукції судинного ендотеліального фактора росту й десквамації ендотеліоцитів) і ліпідного обміну (зниження вмісту загального холестерину, зростання рівня ліпопротеїнів високої щільності й зниження коефіцієнта атерогенності), зниженням рівня вільного тироксину (FT_4), зростанням вільного трийодтироніну (FT_3) і співвідношення FT_3/FT_4 , що свідчить про покращення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів шляхом підвищення периферичного дейодування T_4 у більш активний T_3 . **Висновки.** Комплекс селену та вітамінів Оксилік можна рекомендувати для хворих із метаболічним синдромом.

Ключові слова: метаболічний синдром; селен; комплекс селену та вітамінів Оксилік

Вступ

Актуальність роботи обумовлена значною поширеністю метаболічного синдрому (МС), який на даний час набув статусу неінфекційної пандемії у світі та вражає 20–40 % дорослого населення планети. При МС зазнають ураження практично всі органи й системи. Окрім порушень вуглеводного обміну, характерними є зміни з боку органів травлення (неалкогольний стеатогепатоз, гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба,

жовчнокам'яна хвороба), що супроводжуються мальдигестією і мальабсорбцією з подальшим дефіцитом есенціальних макро- і мікронутрієнтів [1].

Доведено, що саме центральне ожиріння, яке супроводжується підвищеною продукцією лептину й лептино-резистентністю, є ключовим елементом у розвитку МС [2]. Вважається, що лептин чинить модулюючий вплив на обмін інсуліну, стимулюючи окиснення й інгібуючи синтез ліпідів у скелетних м'язах і остівцях Лангерганса,

© «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: Пашковська Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: nvpashkovska@gmail.com

For correspondence: N.V. Pashkovska, Md, PhD, Professor, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com

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

зменшуючи інсулінорезистентність (ІР). Тому при розвитку резистентності до лептину, характерної для МС, розвивається ІР. Крім того, лептин стимулює виділення адипоцитокінів із розвитком асептичного запалення й ендотеліальної дисфункції, що також сприяє розвитку ІР [3].

Ендотелій виконує бар'єрну функцію, бере участь у регуляції судинного тонуусу, системи гемостазу, імунної відповіді й ангиогенезу [4]. Унаслідок різноманітних патологічних процесів відбуваються перебудова судинної стінки, порушення функції і десквамація ендотелію. Одним із чинників дисфункції ендотелію є судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF). VEGF є цитокіном, експресія якого зростає при гіпоксії, гіперглікемії, він активується у відповідь на гіперпродукцію прозапальних цитокінів [5].

Пошкодження судинної стінки цитокінами на тлі дисліпідемії призводить до атеросклеротичних процесів, що значно підвищує ризик серцево-судинних захворювань. Так, відомо, що в пацієнтів із МС утричі зростає ризик серцево-судинних захворювань і смерті [2, 6].

Проблема МС поширюється на всі вікові групи населення, у тому числі на осіб працездатного віку, призводячи до значного ризику інвалідизації і смертності, тому має важливе соціально-економічне значення [7].

Протягом останніх десятиліть науковці приділяли значну увагу вивченню особливостей порушення обміну тиреоїдних гормонів на тлі захворювань внутрішніх органів. Порушення тиреоїдного гомеостазу при МС, викликане порушенням конверсії тиреоїдних гормонів на периферії, що є результатом пригнічення активності дейодинази, отримало назву «синдром нетиреоїдної патології» (СНТП). За даними літератури, СНТП спостерігається в 70 % госпіталізованих пацієнтів [7]. У нормі відбувається активація прогормону тироксину (T_4) з перетворенням у більш активний трийодтиронін (T_3) поза тканиною щитоподібної залози (ЩЗ) за допомогою дейодинази [8–10].

У зв'язку з множинністю ураження й наявністю значної кількості коморбідної патології за МС відкритим залишається питання адекватної терапії таких хворих.

Ми пропонуємо спосіб корекції порушень вуглеводного, ліпідного обміну, ендотеліальної функції у хворих із МС завдяки інсуліноміметичним, імуномодуючим, антиоксидатним властивостям комплексу Оксилік і позитивному впливу на тиреоїдний гомеостаз у хворих на МС. Пропонується застосування комплексу Оксилік, що містить вітамін С (кислота аскорбінова) — 300 мг, вітамін Е (токоферол, дистилат із рослинної олії) — 36 мг, провітамін А (диспергований β -каротин) — 2 мг, лікопін (каротиноїди, ізольовані з екстракту томатів) — 2 мг, селен — 50 мкг.

У той же час ефективність призначення мультивітамінних комплексів у поєднанні із селеном при МС залишається не вивченою.

Мета дослідження: вивчити ефективність лікування порушень вуглеводного, ліпідного обміну, ендотеліальної функції, антиоксидантної системи, тиреоїдного гомеостазу у хворих із метаболічним синдромом шляхом застосування комплексу Оксилік.

Матеріали та методи

Для підтвердження ефективності запропонованого способу лікування нами обстежені й проліковані 65 пацієнтів віком від 46 до 67 років із діагнозом МС, що встановлювався згідно з критеріями Міжнародної діабетичної федерації (IDF) на підставі антропометричних і клініко-лабораторних методів дослідження. Пацієнти були рандомізовані на дві групи (табл. 1): 30 хворих на МС (перша група), які отримували комплекс Оксилік протягом одного місяця на тлі базисного лікування антигіпертензивними й цукрознижувальними препаратами, і 35 осіб із МС (друга група), які отримували тільки базисну терапію. Пацієнти обох груп були порівнянними за віком і статтю.

Для дослідження рівня глікемії використовували глюкозооксидазний метод, рівні імунореактивного інсуліну (ІРІ), судинного ендотеліального фактора росту, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3) визначалися імуноферментним методом. Для вивчення ефективності периферичної конверсії тиреоїдних гормонів розраховували коефіцієнт vT_3/vT_4 (Кандор В.І., 1996).

Для розрахунку індексу інсулінорезистентності (НОМА-ІР) використовували homeostasis model assessment index D.R. Matthews (1985). Кількість циркулюючих у крові десквамованих ендотеліоцитів підраховували за методом J. Hladovec у модифікації Н.Н. Петрищева та співавторів (Петрищев Н.Н., 2001). Для оцінки ліпідного спектра крові визначали рівні загальних ліпідів, загального холестерину (ХС), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і високої щільності (ХС ЛПВЩ). Для розрахунку коефіцієнта атерогенності (КА) користувалися формулою А.Н. Климова (Камышников В.С., 2000).

Дослідження пацієнтів проведені відповідно до положень Гельсінської декларації 1975 року, переглянутої і доповненої в 2002 році, директив національних комітетів з етики наукових досліджень, після дозволу комісії із біоетики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 3 від 05.04.2019). Під час проведення тестів від усіх учасників отримано інформовану згоду, вжито всіх заходів для забезпечення анонімності учасників.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювався за спеціальними програмами із застосуванням парного й непарного t-критеріїв Стьюдента. Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програмного комплексу Statistica 6.0 for Windows, серійний номер 31415926535897.

Таблиця 1. Характеристика обстежених хворих із МС

Параметри	Перша група, n = 30	Друга група, n = 35
Вік, роки	47,80 ± 4,67	49,40 ± 6,30
Стать, ч : ж	16 : 14	19 : 16
Індекс маси тіла, кг/м ²	32,30 ± 6,86	31,40 ± 5,83

Обстеження проводили на початку й наприкінці 4-тижневого лікування. Як показали результати дослідження, вміст селену в сироватці венозної крові в більшості хворих на МС відповідав нижній межі норми (референсні нормальні величини селену становили 50–120 мг/л).

Результати

Результати проведеного лікування хворих на МС наведено в табл. 2.

У першій групі в результаті комбінованого лікування комплексом Оксилік на тлі базисної терапії МС встановлено вірогідне зростання рівня селену в сироватці венозної крові на 55,8 % ($p < 0,05$) і зростання активності глутатіонпероксидази на 45,7 %. Встановлено вірогідне зниження індексу НОМА-IR на 20 % ($p < 0,05$), покращення показників функціонального стану ендотелію, а саме зниження VEGF на 17 % ($p < 0,05$), зменшення кількості десквамованих ендотеліоцитів на 35 % ($p < 0,05$), покращення показників ліпідного обміну: зниження ХС на 28,6 % ($p < 0,05$), зростання ЛПВЩ на 25 % ($p < 0,05$) і зниження КА на 33,3 % ($p < 0,05$) на тлі прийому комплексу Оксилік, ці дані були статистично значущими щодо групи, яка отримувала лише базисну терапію. Також у першій групі встановлено зниження рівня VT_4 на 31,8 % ($p < 0,05$), зростання VT_3 на 25 % ($p < 0,05$), зростання співвідношення VT_3/VT_4 на 62,2 % ($p < 0,05$), що було більш суттєвим порівняно з групою порівняння.

У хворих на МС встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнем селену в сироватці венозної крові й рівнем VT_4 ($r = -0,368$, $p < 0,05$), позитивні — із вмістом VT_3 ($r = 0,397$, $p < 0,05$) і співвідношенням VT_3/VT_4 ($r = 0,483$, $p < 0,05$). Також встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між вмістом VT_3 у сироватці венозної крові й активністю глутатіонпероксидази ($r = 0,348$, $p < 0,05$), негативні кореляційні зв'язки між співвідношенням VT_3/VT_4 і рівнем НОМА-IR ($r = -0,411$, $p < 0,05$), рівнем циркулюючих ендотеліоцитів ($r = -0,392$, $p < 0,05$) і КА ($r = -0,438$, $p < 0,05$).

Отже, додаткове призначення комплексу Оксилік пацієнтам із МС, який містить вітамін С (кислота аскорбінова) — 300 мг, вітамін Е (токоферол, дистилат із рослинної олії) — 36 мг, провітамін А (диспергований β -каротин) — 2 мг, лікопін (каротиноїди, ізольовані з екстракту томатів) — 2 мг, селен — 50 мкг, по одній капсулі протягом одного місяця призводить до вірогідного покращення чутливості рецепторів до інсуліну, що відображається в зниженні НОМА-IR, показників функціонального стану ендотелію (зниження продукції VEGF і десквамації ендотеліоцитів) і ліпідного обміну (зниження ХС, зростання ЛПВЩ і зниження КА), зниження титру рівня VT_4 , зростання VT_3 і співвідношення VT_3/VT_4 , що свідчить про покращення периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, шляхом підвищення периферичного дейодування T_4 у більш активний T_3 унаслідок зростання активності дейодинази.

Слід зазначити, що більшість пацієнтів (93 %) відзначали покращення самопочуття. Випадків непереносимості, побічних явищ комплексу не зареєстровано.

Обговорення

Селен входить до активного центру таких есенціальних щодо функціонування ЦЗ ферментів, як родина дейодиназ, і ферментів, що мають антиоксидантні властивості — глутатіонпероксидази й тиреоредуктази [11]. У пацієнтів із МС часто спостерігається дефіцит селену в організмі й недостатнє засвоєння вітамінів із продуктів харчування як результат мальдігестії і мальабсорбції на тлі супутньої патології. Недостатній вміст селену в організмі та вітамінів, що мають антиоксидантні властивості, очевидно, погіршує прогноз і зменшує ефективність лікування хворих на МС.

Заслугує на особливу увагу той факт, що селен активує ген p53, відповідальний за окиснювально-відновні реакції, входить до складу ферментів, які здійснюють детоксикацію в клітинах, нейтралізують вільні радикали, впливає на продукцію і метаболізм ейкозаноїдів, модулює процеси запалення й хемотаксису, має ліпідознижувальні й інсуліноміметичні властивості [12].

Таблиця 2. Динаміка показників вмісту селену в сироватці крові, показників антиоксидантної системи, вуглеводного, ліпідного обмінів, функціонального стану ендотелію і тиреоїдного гомеостазу на тлі лікування комплексом Оксилік пацієнтів із метаболічним синдромом ($M \pm m$)

Показники	Групи, кількість спостережень, вірогідність змін		
	Групи	Базисне лікування + Оксилік, n = 30	Базисне лікування, n = 35
1	2	3	4
Селен, мг/л	До лікування	61,40 $\pm$ 4,43	64,40 $\pm$ 5,12
	Після лікування	92,50 $\pm$ 5,27 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	65,70 $\pm$ 4,87 $P_1 > 0,05$
Глутатіонпероксидаза, нмоль відновленого глутатіону за 1 хв на 1 г гемоглобіну	До лікування	105,40 $\pm$ 5,36	107,80 $\pm$ 4,86
	Після лікування	153,20 $\pm$ 7,14 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	128,80 $\pm$ 5,01 $P_1 < 0,05$
Глутатіон відновлений, ммоль/л	До лікування	0,640 $\pm$ 0,057	0,680 $\pm$ 0,072
	Після лікування	0,950 $\pm$ 0,048 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,790 $\pm$ 0,053 $P_1 < 0,05$

Закінчення табл. 2

1	2	3	4
Глюкоза, ммоль/л	До лікування	6,180 ± 0,538	6,120 ± 0,423
	Після лікування	5,230 ± 0,347 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	5,440 ± 0,314 $P_1 < 0,05$
ІРІ, МОД/мл	До лікування	19,850 ± 3,146	19,780 ± 3,247
	Після лікування	19,660 ± 4,265 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	19,720 ± 3,656 $P_1 > 0,05$
НОМА-ІР	До лікування	5,450 ± 0,068	5,380 ± 0,074
	Після лікування	4,490 ± 0,096 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	4,820 ± 0,074 $P_1 < 0,05$
VEGF, пг/мл	До лікування	200,60 ± 6,16	197,30 ± 4,72
	Після лікування	166,70 ± 6,38 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	185,20 ± 5,76 $P_1 > 0,05$
Ендотеліоцити (10^4 /л)	До лікування	20,480 ± 3,597	20,370 ± 3,434
	Після лікування	13,350 ± 2,218 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	17,140 ± 3,158 $P_1 < 0,05$
Холестерин, ммоль/л	До лікування	7,180 ± 0,184	7,720 ± 0,256
	Після лікування	5,980 ± 0,265 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	7,030 ± 0,349 $P_1 < 0,05$
ХС ЛПНЩ, ум.од.	До лікування	78,650 ± 3,747	78,550 ± 4,137
	Після лікування	67,440 ± 4,235 $P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$	72,390 ± 5,357 $P_1 > 0,05$
ХС ЛПВЩ, моль/л	До лікування	0,680 ± 0,046	0,700 ± 0,042
	Після лікування	0,850 ± 0,044 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,790 ± 0,037 $P_1 < 0,05$
КА	До лікування	9,140 ± 0,314	9,860 ± 0,419
	Після лікування	6,230 ± 0,246 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	7,920 ± 0,379 $P_1 > 0,05$
ТТГ, мМОд/л	До лікування	2,930 ± 0,032	2,870 ± 0,042
	Після лікування	2,740 ± 0,028 $P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$	2,680 ± 0,034 $P_1 < 0,05$
вТ ₄ , пмоль/л	До лікування	22,170 ± 2,342	23,460 ± 2,238
	Після лікування	15,960 ± 1,375 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	20,380 ± 1,539 $P_1 < 0,05$
вТ ₃ , пмоль/л	До лікування	4,860 ± 0,218	4,740 ± 0,184
	Після лікування	5,930 ± 0,232 $P_1 < 0,05$	4,920 ± 0,263 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
вТ ₃ /вТ ₄	До лікування	0,220 ± 0,018	0,200 ± 0,014
	Після лікування	0,370 ± 0,022 $P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$	0,240 ± 0,012 $P_1 < 0,05$

Примітки: n — кількість пацієнтів у групі; P_1 — вірогідність змін щодо показників до лікування; P_2 — вірогідність змін щодо групи порівняння.

Позитивний вплив селеновмісних препаратів на вуглеводний обмін зумовлений їх інсуліноподібними властивостями, адже селен активує інсулін-сигнальний механізм шляхом фосфорилування Akt і PI3 протеїнкіназ, стимулює тирозинкіназу, а поєднання вживання даного мікроелемента з фізичними вправами сприяє зростанню активності протеїнів, що беруть участь у метаболізмі глюкози (AMPK, PGC-1A, GLUT-4), і лактату (LDN, MCT-1, MCT-4, COX-IV) у серці й скелетних м'язах в експерименті на мишах [13].

Сприятливий вплив селену на функціональний стан ендотелію відбувається завдяки його імуномодуючим властивостям шляхом впливу на фактори транскрипції, у тому числі NF-κB, який регулює продукцію прозапальних цитокінів, що сприяє зниженню продукції судинного ендотеліального фактора росту, адже його виділення також відбувається на тлі підвищення їх кількості [14]. Зменшення інтенсивності десквамації ендотелію забезпечується зниженням продукції цитокінів на тлі пригнічення процесів вільнорадикального пошкодження судинної стінки.

Крім того, препарати селену дозволяють нормалізувати ліпідний спектр крові завдяки покращенню вуглеводного обміну й метаболізму тиреоїдних гормонів. Цей мікроелемент безпосередньо сприяє зниженню синтезу проатерогенних ліпопротеїнів на тлі зростання антиатерогенної їх фракції за рахунок підвищення активності ліпопротеїніпази та, можливо, збільшення кількості рецепторів до ЛПНЩ і активації гена SREBP-2, відповідального за синтез і поглинання холестерину [15].

Вітаміни А, Е, С, що входять до складу комплексу Оксилік, також є потужними антиоксидантами, тому їх призначення в комплексі із селеном суттєво посилює дію останнього. Зокрема, встановлено, що вітамін А, крім того, що є антиоксидантом, сприяє покращенню периферичної конверсії тиреоїдних гормонів зі зниженням сироваткового рівня ТТГ, зростанням Т₃ і зниженням Т₄ у жінок з ожирінням, у перименопаузному періоді після чотиримісячного прийому у вигляді ретинілу пальмітату [16].

Показання до застосування комплексу Оксилік: у складі комплексного лікування захворювань щитоподібної залози, серцево-судинних захворювань, цукрового діабету та МС, запальних захворювань шлунково-кишкового тракту, при незбалансованому харчуванні, стресах.

Протипоказаннями до призначення даного комплексу є індивідуальна непереносимість будь-якого з його компонентів (алергічні реакції).

Висновки

Позитивний вплив комплексу селену та вітамінів Оксилік на перебіг МС зумовлений мультимодальним позитивним впливом на основні патогенетичні ланки МС шляхом зменшення ІР, покращення показників ліпідного обміну, антиоксидантного захисту, функціонального стану ендотелію, тиреоїдного гомеостазу.

Призначення комплексу, очевидно, спричиняє пригнічення продукції цитокінів завдяки імуномодуючим властивостям селену й зменшенню шкідливого впливу вільних радикалів, покращенню чутливості рецепторів до інсуліну.

Заслуговує на увагу покращення показників функціонального стану ендотелію і ліпідного обміну в аспекті потенційної антиішемічної дії, позитивного впливу на стан серцево-судинної системи тощо.

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

Список літератури

1. De Oliveira C.M., Pavani J., Krieger J.E. et al. Body adiposity index in assessing the risk of type 2 diabetes mellitus development: the Baependi Heart Study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. 11. 76. URL: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0467-1>.
2. Cercato C., Fonseca F.A. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2019. 11. 74. doi: 10.1186/s13098-019-0468-0.
3. Gupta D., Krueger C.B., Lastra G. Over-nutrition, obesity and insulin resistance in the development of β-cell dysfunction. *Curr. Diabetes Rev.* 2012. 8(2). 76-83. DOI:10.2174/157339912799424564.
4. Шишкин А.Н., Лындина М.Л. Эндотелиальная дисфункция, метаболический синдром и микроальбуминурия. *Нефрология.* 2009. 13(3). 24-31.
5. Loebig M., Klement J., Schmoller A., Betz S., Heuck N., Schweiger U., Peters A., Schultes B., Oltmanns K.M. Evidence for a relationship between VEGF and BMI independent of insulin sensitivity by glucose clamp procedure in a homogenous group healthy young men. *PLoS One.* 2010. 5(9). e12610. doi: 10.1371/journal.pone.0012610.
6. Schiapaccassa A., Maranhão P.A., de Souza M.D.G.C., Panazzolo D.G., Nogueira Neto J.F., Bouskela E., Kraemer-Aguiar L.G. 30-days effects of vildagliptin on vascular function, plasma viscosity, inflammation, oxidative stress, and intestinal peptides on drug-naïve women with diabetes and obesity: a randomized head-to-head metformin-controlled study. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2019. 11. 70. DOI: 10.1186/s13098-019-0466-2.
7. Li R., Li W., Lun Z., Zhang H., Sun Z., Kanu J.S. et al. Prevalence of metabolic syndrome in mainland china: a meta-analysis of published studies. *BMC Public Health.* 2016. 16. 296. doi: 10.1186/s12889-016-2870-y.
8. Wajner S.M., Maia A.L. New Insights toward the Acute Non-Thyroidal Illness Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2012. 3. 8. doi:10.3389/fendo.2012.00008.
9. Wang B., Liu S., Li L., Yao Q., Song R., Shao X., Li Q., Shi X., Zhang J.A. Non-thyroidal illness syndrome in patients with cardiovascular diseases: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cardiol.* 2017. 226. 1-10. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.039.
10. El-Ella S.S.A., El-Mekkawy M.S., El-Dihemey M.A. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children. *An. Pediatr (Barc).* 2019. 90(4). 237-243. doi: 10.1016/j.anpedi.2018.01.021.
11. Roman M., Jitaru P., Barbante C. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics.* 2014. 6(1). 25-54. doi: 10.1039/c3mt00185g.
12. Бекарова А.М. Грудное вскармливание. *Consilium medicum. Педиатрия.* 2009. 3. 8-13.
13. Himoto T., Yoneyama H., Kurokohchi K., Inukai M., Masugata H., Goda F. et al. Selenium deficiency is associated with insulin resistance in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Nutr. Res.* 2011. 31(11). 829-35. doi: 10.1016/j.nutres.2011.09.021.
14. Smith A.D., Cheung E., Beshah E., Shea-Donohue T., Urban J.F. Selenium status alters the immune response and expulsion of

adult *Heligmosomoides bakeri* in mice. *Infection and immunity*. 2013. 81(7). 2546-2553. doi: 10.1128/IAI.01047-12.

15. Zhang Q., Qian Z.Y., Zhou P.H., Zhou X., Zhang D.L., He N. et al. Effects of oral selenium and magnesium co-supplementation on lipid metabolism, antioxidative status, histopathological lesions, and related gene expression in rats fed a high-fat diet. *Lipids Health Dis.* 2018. 17. 165. doi: 10.1186/s12944-018-0815-4.

16. Farhangi M.A., Keshavarz S.A., Eshraghian M., Ostadrahimi A., Saboor-Yaraghi A.A. The effect of vitamin A supplementation on thyroid function in premenopausal women. *J. Am. Coll. Nutr.* 2012. 31(4). 268-74. DOI: 10.1080/07315724.2012.10720431.

Отримано/Received 12.02.2020

Рецензовано/Revised 27.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2020 ■

Information about authors

N.O. Abramova, PhD, Assistant at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, HSEI "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi, Ukraine. e-mail: natalloka84@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5621-1294>

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

Пашковская Н.В., Абрамова Н.О.

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

Повышение эффективности лечения пациентов с метаболическим синдромом путем применения комплекса селена и витаминов Оксилек

Резюме. Актуальность. Метаболический синдром (МС) поражает примерно четверть населения планеты и сопровождается абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью, которые являются факторами дислипидемии, артериальной гипертензии и гипергликемии. Синдром нетиреоидной патологии развивается у 75 % госпитализированных пациентов и сопровождается периферическим гипотиреозом из-за подавления периферической конверсии тиреоидных гормонов. Так как около 80 % гормонов щитовидной железы производится в периферических органах и они регулируют почти все процессы в организме, патологические изменения, которые сопровождают нетиреоидную патологию, можно считать существенными и требующими коррекции. Однако эффективность сложных витаминных комплексов в сочетании с селеном при лечении МС остается неизвестной. **Цель исследования:** изучить эффективность лечения нарушений углеводного, липидного обмена, эндотелиальной функции, антиоксидантной системы, тиреоидного гомеостаза у больных с МС путем применения комплекса Оксилек. **Материалы и методы.** Нами исследована эффективность назначения комплекса селена и витаминов Оксилек по одной капсуле в течение одного месяца с целью влияния на звенья МС. Для подтверждения эффективности предлагаемого способа ле-

чения нами обследовано и пролечено 65 пациентов с МС: 30 больных МС (первая группа), получавших Оксилек в течение одного месяца на фоне базисного лечения антигипертензивными и сахароснижающими препаратами, и 35 человек с МС (вторая группа), получавших только базисную терапию. **Результаты.** Дополнительное назначение комплекса Оксилек пациентам с МС по одной капсуле в течение одного месяца приводит к достоверному улучшению чувствительности рецепторов к инсулину, что отражается в снижении индекса HOMA-IR, показателей функционального состояния эндотелия (снижение продукции сосудистого эндотелиального фактора роста и десквамации эндотелиоцитов) и липидного обмена (снижение общего холестерина, рост липопротеинов высокой плотности и снижение коэффициента атерогенности), снижении титра уровня свободного тироксина (svT_4), возрастании свободного трийодтиронина (svT_3) и соотношения svT_3/svT_4 , что свидетельствует об улучшении периферической конверсии тиреоидных гормонов путем повышения периферического дейодирования T_4 в более активный T_3 . **Выводы.** Комплекс селена и витаминов Оксилек можно рекомендовать для больных с метаболическим синдромом. **Ключевые слова:** метаболический синдром; селен; комплекс селена и витаминов Оксилек

N.V. Pashkovska, N.O. Abramova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Improving the effectiveness of treatment of patients with metabolic syndrome by the use of selenium and vitamin complex Oxylyc

Abstract. Background. Metabolic syndrome (MS) affects about a quarter of the world population and is accompanied by abdominal obesity and insulin resistance, which are the factors of dyslipidemia, hypertension and hyperglycemia. Nonthyroidal illness syndrome affects about 75 % of hospitalized patients and is accompanied by peripheral hypothyroidism due to inhibition of peripheral conversion of thyroid hormones. Due to the fact that about 80 % of thyroid hormones are produced in peripheral organs, and they regulate almost all processes in the body, the pathological changes that accompany nonthyroidal illness syndrome can be regarded significant. However, the effectiveness of vitamin complexes in combination with selenium in treatment of MS remains unknown. The purpose of the research was to study the effectiveness of Oxylyc in the comprehensive treatment of disorders of carbohydrate, lipid metabolism, endothelial function, antioxidant system, thyroid homeostasis in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods.** Sixty-five patients were enrolled to the study. All patients were previously diagnosed with metabolic syndrome. To assess the effectiveness of

treatment, patients were randomized into two groups. Patients of the first group (30 people) received Oxylyc — one capsule for 1 month on the background of basic treatment. Representatives of the second group (35 people) received basic treatment. **Results.** Additional administration of Oxylyc in treatment of patients with MS for 1 month leads to a significant improvement in the sensitivity of receptors to insulin, which is reflected in a decrease in HOMA-IR, indicators of the functional state of the endothelium (decreased production of vascular endothelial growth factor, and desquamation of endothelium), lipid metabolism (decrease in cholesterol, increase in high density lipoproteins and decrease in atherogenic coefficient, decrease in the titer of the free thyroxine (fT_4), increase in the free triiodothyronine (fT_3) and the ratio of fT_3/fT_4 , which indicates an improvement of the peripheral conversion of thyroid hormones). **Conclusions.** Oxylyc can be recommended in comprehensive treatment of metabolic syndrome. **Keywords:** metabolic syndrome; selenium; selenium and vitamin complex Oxylyc

УДК 616.441-008.64-02:613.63

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205271

Волошин О.І.¹, Ілащук Т.О.¹, Волошина Л.О.¹, Паньків І.В.¹, Юзвенко В.С.²
¹ ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

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

Ймовірність впливу професійних хімічних факторів на розвиток гіпотиреозу та інших уражень організму людини

Резюме. Мета — викладення клінічних спостережень за хворобами працівників окремих виробництв, у яких априорі відзначався вплив різних виробничих хімічних факторів, що сприяло виникненню уражень серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця (ІХС) із порушенням серцевого ритму) та гіпотиреозу. **Матеріали та методи.** Комплексно обстежено 11 хворих жінок віком 53–62 роки, які працювали в господарствах інтенсивного садівництва (6 осіб), цехах із пошиття синтетичного одягу (3 особи) та виробництва синтетичних вінків (2 особи). **Результати.** Виявлено торпідні прояви ІХС з частими екстрасистоліями та епізодами фібриляції передсердь, серцевої недостатності II функціонального класу та явища гіпотиреозу, маніфестного за клінічними даними, але субклінічного за рівнями тиреотропного гормону і тиреоїдних гормонів, а також прояви стеатогепатозу, хронічного некаменевого гіпокінетичного холециститу і синдрому подразненого кишечника. Консенсусно (кардіолог, гастроентеролог, ендокринолог) проаналізовано ймовірні причини низьких результатів сучасного підходу до комплексного лікування, а також недоцільність застосування левотироксину й аміодарону. Як альтернатива пацієнтам рекомендоване застосування полікомпонентної тиреостабілізуючої фітотерапії (перстач білий, корінь, екстракт 80 мг; гадючник шестипелюстковий, бульбокорені, екстракт 30 мг; дрік красильний, трава, 10 мг; півонія незвичайна, корінь, 30 мг; бруньки берези повислої, 50 мг; спіруліна, 40 мг; листя ліщини, 40 мг). Досягнуто суттєве покращення результатів лікування в кардіологічному, гастроентерологічному і ендокринологічному аспектах. **Висновки.** В сучасних умовах недостатнього санепіднагляду в окремих виробництвах можливі хронічні виробничі отруєння хімічними чинниками з різними механізмами системної дії, в тому числі з ураженням щитоподібної залози, що зумовлює торпідний перебіг хвороб і зниження результатів сучасних підходів до лікування. Ретельний професійний анамнез, патогенетична оцінка клінічної ситуації та застосування адекватних полікомпонентних засобів можуть покращити загальні результати лікування.

Ключові слова: гіпотиреоз; ішемічна хвороба серця; виробничі хімічні токсиканти; фітотерапія

Вступ

Останніми десятиліттями у світі спостерігається популяційне зростання частоти гіпотиреозу з 0,5 до 2,0 %, а в групі населення після 50–55 років, переважно жінок, — до 6–8 %. При цьому його частота зростає до 12–18 % у субклінічній формі [1, 2]. Причому ця закономірність спостерігається і в регіонах без дефіциту йоду або селену [3]. Вважають, що причиною зазначеного можуть бути численні хімічні забруднювачі довкілля, що здатні різними способами впливати на функціонально-морфологічний стан щитоподібної залози (ЩЗ) або втручатися в метаболічні механізми дії тиреоїдних гормонів на рівні клітинних рецепторів різних тканин і органів [4–6].

Світові тенденції щодо прогресуючого хімічного забруднення довкілля та його впливу на здоров'я людини, зокрема на ЩЗ як ключовий регулятор метаболізму білків, жирів і вуглеводів («залоза тривалої метаболічної адаптації»), слугують мотивацією до численних наукових досліджень взаємодії хімічних антропогенних токсикантів довкілля і ЩЗ на різних континентах. Відзначають, зокрема, особливості впливу різних хімічних груп на функціонально-морфологічний стан ЩЗ залежно від віку, статі, професійних факторів, групи хімічних гойтрогенів. При цьому отримані важливі, хоч і дуже суперечливі висновки, що потребують подальших досліджень [7, 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 Іван Володимирович, доктор медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: ip@bsmu.edu.ua

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

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

Зазначені наукові спостереження здійснюються переважно в розвинутих країнах Європи, Північної і Південної Америки, в Китаї, але практично відсутні в Україні [6, 9]. В нещодавньому дослідженні на підставі результатів натурного експерименту на території двох населених пунктів визначено рівні аерогенного навантаження пріоритетних канцерогенних речовин, розраховано канцерогенні ризики (індивідуальні, сумарні та популяційні) та визначено неканцерогенний ризик, що проявляється в першочерговому ураженні імунної, гормональної та ендокринної систем, а також органів дихання та вадах розвитку. Виявлено залежність між захворюваністю населення на рак ЩЗ та рівнем аерогенного забруднення, вираженням якого є канцерогенний ризик [10].

При цьому зростання захворюваності населення на рак ЩЗ спостерігається в різних країнах і районах, що не завжди можна пов'язати із загальноновизнаними чинниками (радіоактивне опромінення та йодний дефіцит). Ріст частоти тиреоїдної патології спостерігається ще до часу витоку радіоактивних часток, і насамперед радіоактивного йоду, внаслідок аварії на ЧАЕС [11].

В Україні науковці нерідко вказують на незвичайні негативні нюанси перебігу найбільш поширених хвороб внутрішніх органів, пояснення яким з позиції новітніх досягнень в тій чи іншій науковій сфері знайти не можуть [12]. Підозри щодо впливу несприятливого довкілля мають право на існування, однак в умовах ліквідації служби санітарно-епідеміологічного контролю в Україні отримати підтверджуючі факти стає неможливим.

Отже, на сьогодні питання щодо гігієнічної оцінки ролі факторів довкілля та умов життєдіяльності людини у формуванні патології ЩЗ залишаються відкритими і потребують свого вирішення для розробки ефективних профілактичних заходів.

Метою нашого повідомлення є викладення клінічних спостережень за працівниками окремих виробництв, де апіорі вплив різних виробничих хімічних факторів був наявним, але в санітарно-епідеміологічному аспекті не задокументованим. Водночас стан їх здоров'я, зокрема взаємопов'язаність системних уражень внутрішніх органів та ЩЗ, потребував удосконалення міжфахової лікарської взаємодії та лікувально-профілактичних підходів.

Матеріали та методи

Проведені спостереження за 11 жінками, робітницями господарств інтенсивного садівництва (6 осіб), цехів із пошиву синтетичних виробів (весільні сукні) та виробництва синтетичних вінків (3 та 2 особи відповідно) віком 53–62 ($57,20 \pm 3,42$) роки.

Задіяні методи дослідження: ЕКГ (зокрема, холтерівський моніторинг), ЕхоКГ, вимірювання артеріального тиску, ліпідограма, біохімічні дослідження: рівні глюкози, білірубину, сечової кислоти, сечовини, креатиніну, активності аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази, гамма-глутамілтранспептидази, рівні калію, кальцію, заліза, фосфору, магнію в крові. Крім того, проведено УЗД органів черевної порожнини.

Дослідження схвалено до виконання комісією з питань біомедичної етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 2 від 17.10.2019 р.).

Матеріали оброблені методом описової статистики.

Результати

Встановлено, що стаж роботи в зазначених виробництвах перебував в межах 6–14 ($9,3 \pm 3,6$) років, робочий день тривав 9–12 годин, санітарно-гігієнічні умови виробництв епізодично призводили до нетривалого недомагання, зниження апетиту, безсоння. При цьому санітарно-епідеміологічний контроль був символічним, заробіток залишається основною мотивацією власників підприємств і працівниць.

Нами встановлено, що причиною звернень до медичних працівників за останні 3–4 роки була ішемічна хвороба серця (ІХС), що проявлялась стенокардією напруження I–II функціонального класу, дифузним кардіосклерозом з прогресуючими порушеннями серцевого ритму (від частих екстрасистолій до нашарування пароксизмів фібриляції передсердь) на тлі артеріальної гіпертензії II ступеня 2-ї стадії (гіпертензивне серце), серцевої недостатності II–III функціонального класу, атерогенної дисліпідемії.

Хворим спочатку на амбулаторному, а потім на стаціонарному етапі кардіологом проводилась сучасна антиішемічна, кардіометаболічна, антиаритмічна, гіпотензивна, гіполіпідемічна терапія згідно з сучасними європейськими рекомендаціями. Однак результати лікування виявились нестійкими, що проявлялося по-вільним прогресуванням хвороби.

У зв'язку із зазначеним та наявністю змін з боку гепатобіліарної системи в діагностичний процес було включено гастроентеролога. При цьому особлива увага приділялася не тільки проявам стеатогепатозу, хронічного безкам'яного гіпокінетичного холециститу з явищами сладж-феномену в період нестійкої ремісії, диспанкреатизму, синдрому подразненого кишечника змішаного типу, але й супутнім явищам. До них належали ожиріння I–II ступеня, абдомінальний тип (ІМТ $32\text{--}36 \text{ кг/м}^2$), блідість, сухість і знижений тургор шкіри, тьмянний відтінок волосся та розріджене оволосяння, стійкість атерогенної дисліпідемії. Було запідозрено маніфестну форму гіпотиреозу, виконано дослідження рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ_4), вільного трийодтироніну (вТ_3), антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО), УЗД ЩЗ.

В обстежених пацієнтів спостерігалися лише мінімальні ультразвукові зміни з боку ЩЗ (здебільшого дифузне збільшення об'єму), незначне підвищення рівня ТТГ ($4,2\text{--}5,7 \text{ мМО/л}$) при нормальних рівнях вТ_3 і вТ_4 та антитіл до ТПО. У зв'язку з певним дисонансом клінічних і лабораторних тиреоїдних параметрів хворі проконсультовані ендокринологом.

З огляду на зміни з боку гепатобіліарної системи, професійні фактори, ймовірно хімічне блокування дії тиреоїдних гормонів, у хворих діагностовано субклінічний гіпотиреоз.

Наявністю субклінічної тиреоїдної недостатності на тлі можливої прихованої токсичної дії професійних

хімічних факторів на інші органи і системи можна пояснити недостатню ефективність кардіотропної терапії. В аспекті корекції лікувального комплексу з урахуванням схильності до фібриляції передсердь на тлі ІХС замість низьких доз левотироксину (з ризиком останнього щодо погіршення перебігу ІХС) та аміодарону (з урахуванням його побічної дії на функцію ЩЗ) як альтернативу призначили полікомпонентний фітокомплекс, що містив перстач білий, корінь, екстракт 80 мг; гадючник шестипелюстковий, бульбокорені, екстракт 30 мг; дрік красильний, траву, 10 мг; півонію незвичайну, корінь, 30 мг; бруньки берези повислої, 50 мг; спіруліну, 40 мг; листя ліщини, 40 мг, упродовж трьох місяців.

Вже через 3–4 тижні на тлі прийому зазначеного фітокомплексу спостерігали прогресуюче покращення загального стану, зменшення проявів уражень не тільки з боку серцево-судинної, а й гепатобіліарної системи, травного каналу, центральної нервової системи, що дозволило знизити дозу антиішемічних, антиаритмічних, гіпотензивних засобів.

Контрольні дослідження рівнів ТТГ через три місяці перебували в межах від 3,4 до 4,1 мМО/л при нормальному рівні вільних тиреоїдних гормонів, що підтверджує позитивний вплив фітотерапії. Компоненти фітокомплексу не тільки мають тиреостабілізуючі властивості, але й проявляють м'яку протизапальну, жовчо-, сечогінну, спазмолітичну, седативну, гіпотензивну, протисклеротичну та іншу позитивну дію.

Обговорення

Під нашим спостереженням перебували 11 жінок, які працювали за умов впливу шкідливих чинників (інтенсивне садівництво, пошив синтетичних виробів, виробництво синтетичних вінків). Звертала на себе увагу резистентність кардіологічної патології з порушенням ритму до проведеної терапії. Ймовірно, складність описаних випадків полягала не тільки в цьому, але й у наявності фонового ураження ЩЗ. За клінічним перебігом було запідозрено маніфестний гіпотиреоз, однак лабораторне дообстеження дозволило діагностувати субклінічний гіпотиреоз. Ця патологія могла бути зумовлена хронічною прихованою інтоксикацією професійними шкідливими сполуками з різним механізмом пошкоджуючої дії. При цьому також спостерігалися порушення функціонального і морфологічного стану гепатобіліарної системи.

Висновки

1. Однією з причин гіпотиреозу в Україні можуть бути різні хімічні і професійні забруднювачі, що здатні проявляти системну дію, в тому числі з ураженням щитоподібної залози. Це призводить до виникнення феномену взаємного обтяження клінічних проявів та зниження результатів загальноновизнаних методів лікування.

2. З огляду на низький рівень санітарно-епідеміологічного нагляду в різних сферах виробничої діяльності в державі, у випадках незвичного перебігу й незадовільних результатів лікування поліморбідних процесів доцільно звертати підвищену увагу лікарів різних фахів на анамнестичне вивчення особливостей виробничого процесу та поглиблене дослідження тиреоїдного статусу.

3. Застосування полікомпонентних рослинних засобів у лікувальному комплексі таких пацієнтів може суттєво покращити загальні результати лікування.

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

Список літератури

1. Mendes D., Alves C., Silverio N., Marques F.B. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. Thyroid. J.* 2019. № 8(3). P. 130-143. doi: 10.1159/000499751.
2. Taylor P.N., Albrecht D., Scholz A., Gutierrez-Buey G., Lazarus J.H., Dayan C.M., Okosieme O.E. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. № 14(5). P. 301-316. doi: 10.1038/nrendo.2018.18.
3. Du Y., Gao Y., Meng F. et al. Iodine deficiency and excess coexist in china and induce thyroid dysfunction and disease: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014. № 9(11). P. e111937. doi: 10.1371/journal.pone.0111937.
4. Calsolaro V., Pasqualetti G., Niccolai F., Caraccio N., Monzani F. Thyroid Disrupting Chemicals. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. № 18(12). pii: E2583. doi: 10.3390/ijms18122583.
5. Duntas L.H. Chemical contamination and the thyroid. *Endocrine.* 2015. № 48(1). P. 53-64. doi: 10.1007/s12020-014-0442-4.
6. Freire C., Koifman R.J., Sarcinelli P.N., Simoes-Rosa A.C., Clapach R., Koifman S. Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. *Environ. Res.* 2013. P. 127. P. 7-15. doi: 10.1016/j.envres.2013.09.001.
7. Lee J.E., Choi K. Perfluoroalkyl substances exposure and thyroid hormones in humans: Epidemiological observations and implications. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2017. № 22(1). P. 6-14. doi: 10.6065/apem.2017.22.1.6.
8. Diamanti-Kandaraki E., Bourguignon J.P., Giudice L.C., Hauser R., Prins G.S., Soto A.M. et al. Endocrine-disrupting chemicals: An Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.* 2009. № 30. P. 293-342. doi: 10.1210/er.2009-0002.
9. Boas M., Feldt-Rasmussen U., Main K.M. Thyroid effects of endocrine disrupting chemicals. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. № 355. P. 240-248. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.005.
10. Черниченко І.О., Литвиченко О.М., Цимбалюк С.М., Соверткова Л.С., Баленко Н.В. Хімічні канцерогени атмосферного повітря: вплив на захворюваність населення на рак щитоподібної залози. *Гігієна населених місць: Зб. наук. праць. Вип. 66.* Київ, 2015. С. 104-110.
11. Agate L., Mariotti S., Elisei R. et al. Thyroid autoantibodies and thyroid function in subjects exposed to Chernobyl fallout during childhood: evidence for a transient radiation-induced elevation of serum thyroid antibodies without an increase in thyroid autoimmune disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. № 93. P. 2729-2736.
12. Voloshyna L.O. Early diagnostic of hypothyroidism as factor of progressive of osteoarthritis and comorbidity, phytocorrection. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2016. № 7. P. 86-92. doi: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86424.

Отримано/Received 04.05.2020

Рецензовано/Revised 15.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.05.2020 ■

Information about authors

Oleksandr Voloshyn, MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6586-5449>.
Tetyana Ilashchuk, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6586-5449>.

Larysa Voloshyna, MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Internal Medicine and Infectious Diseases of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-6586-5449>.

Ivan Pankiv, MD, PhD, DSc, Associate Professor at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5576-636X>.

Vioioletta Yuzvenko, laboratory assistant of the cytology Department, Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Волошин А.И.¹, Илащук Т.А.¹, Волошина Л.А.¹, Паньків І.В.¹, Юзвенко В.С.²

¹ Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

² Український науко-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України, г. Київ, Україна

Вероятность влияния профессиональных химических факторов на развитие гипотиреоза и других поражений организма человека

Резюме. Цель — изложение клинических наблюдений за болезнями работников отдельных производств, где априори отмечалось влияние различных производственных химических факторов, что способствовало возникновению поражений сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца (ИБС) с нарушением сердечного ритма) и гипотиреоза. **Материалы и методы.** Комплексно обследованы 11 больных женщин в возрасте 53–62 лет, работавших в хозяйствах интенсивного садоводства (6 человек), цехах по пошиву синтетической одежды (3 человека) и производству синтетических венков (2 человека). **Результаты.** Выявлены торпидные проявления ИБС с частыми экстрасистолиями и эпизодами фибрилляции предсердий, сердечной недостаточности II функционального класса и явления гипотиреоза, манифестного по клиническим данным, но субклинического по уровням тиреотропного гормона и тиреоидных гормонов, а также проявления стеатогепатоза, хронического бескаменного гипокINETического холецистита, синдрома раздраженного кишечника. Консенсусно (кардиолог, гастроэнтеролог, эндокринолог) проанализированы возможные причины неудовлетворительных результатов современного подхода к комплексному лечению, а также не-

целесообразность применения левотироксина и амиодарона. В качестве альтернативы пациентам рекомендовано применение поликомпонентной тиреостабилизирующей фитотерапии (лапчатка белая, корень, экстракт 80 мг; таволга шестилепестковая, клубневые корни, экстракт 30 мг; дрок красильный, трава, 10 мг; пион необычайный, корень, 30 мг; почки березы повислой, 50 мг; спирулина, 40 мг; листья лещины, 40 мг). Достигнуто существенное улучшение результатов лечения в кардиологическом, гастроэнтерологическом и эндокринологическом аспектах. **Выводы.** В современных условиях недостаточного санэпиднадзора в отдельных производствах возможны хронические производственные отравления химическими факторами с различными механизмами системного действия, в том числе с поражением щитовидной железы, что обуславливает торпидное течение болезней и снижение результатов современных подходов к лечению. Тщательный профессиональный анамнез, патогенетическая оценка клинической ситуации и применение фитотерапии могут улучшить общие результаты лечения.

Ключевые слова: гипотиреоз; ишемическая болезнь сердца; производственные химические токсиканты; лечение

A.I. Voloshin¹, T.A. Ilashchuk¹, L.A. Voloshina¹, I.V. Pankiv¹, V.S. Yuzvenko²

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

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

The probability of the influence of professional chemical factors on the development of hypothyroidism and other lesions of the human body

Abstract. Background. The purpose is to present clinical observations of diseases of workers in individual industries, where *a priori* there was an effect of various production chemical factors that caused damage to the cardiovascular system such as coronary heart disease with impaired heart rhythm, and hypothyroidism. **Materials and methods.** A total of 11 sick women aged 53–62 years who worked in the intensive gardening enterprises (n = 6), workshops for sewing synthetic clothes (n = 3) and the production of synthetic wreaths (n = 2) underwent comprehensive examination. **Results.** Torpid manifestations of coronary heart disease with frequent extrasystoles and episodes of atrial fibrillation, heart failure of the second functional class and signs of hypothyroidism that in overt according to clinical data, but subclinical in terms of thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels, as well as symptoms of steatohepatosis, chronic acalculous hypokinetic gallbladder disease and irritable bowel syndrome were detected. The consensus (cardiologist, gastroenterologist, endocrinologist) analyzed the possible causes for the low results of the modern approaches to

comprehensive treatment, as well as the inappropriateness of the use of levothyroxine and amiodarone. As an alternative, patients additionally took multicomponent thyroid-stabilizing phytotherapy (Potentilla alba L., 80 mg, Filipendula vulgaris Moench., 30 mg, Genista tinctoria, 10 mg, Paeonia anomala, 30 mg, Gemmae betulae, 50 mg, Arthrospira, 40 mg, Corylus, 40 mg). A significant improvement was achieved in the treatment results in the cardiological, gastroenterological and endocrinological aspects. **Conclusions.** In modern conditions of insufficient sanitary surveillance in certain industries, possible chronic production poisonings by chemical factors with various mechanisms of systemic action, in particular with thyroid gland damage, causes the torpid course of diseases and a decrease in the results of using modern treatment approaches. A careful professional history, pathogenetic assessment of the clinical situation and the use of phytotherapy can improve the overall treatment results.

Keywords: hypothyroidism; coronary heart disease; industrial chemical toxicants; phytotherapy

УДК 616.1:616.8-09.832]-053.2

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205272

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Роль дефіциту вітаміну D у генезі вазовагальних синкопе дитячого віку

Резюме. Актуальність. Результати останніх наукових досліджень дають змогу припустити, що вітамін D може чинити опосередковану, а в деяких випадках і пряму дію у патогенезі вазовагальних синкопе у дітей.

Мета дослідження: вивчити рівні вітаміну D у сироватці крові дітей із вазовагальними синкопе. **Матеріали та методи.** Основну групу становили 30 дітей віком 8–17 років із принаймні одним епізодом вазовагального синкопе впродовж останнього місяця. До контрольної групи увійшли 24 практично здорові дитини. 25(OH)D у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням тест-системи Monobind (США). Оцінку вітамін-D-статусу здійснювали відповідно до практичних рекомендацій щодо добожок вітаміну D та лікування дефіциту в Центральній Європі: дефіцит — < 20 нг/мл; субоптимальний рівень (недостатність) — 20–30 нг/мл; оптимальний рівень — 30–50 нг/мл; високий вміст — 50–100 нг/мл; небезпечний рівень — > 100 нг/мл. **Результати.** Діти обох груп були порівнянні за результатами демографічних та клінічних показників, що дозволило нівелювати вплив статі, віку, дефіциту та надмірної маси тіла, ожиріння, чи артеріальної гіпертензії на рівень 25(OH)D. Показник 25(OH)D у групі вазовагального синкопе становив $19,17 \pm 1,33$ нг/мл та був вірогідно нижчим порівняно зі здоровими дітьми — $30,91 \pm 1,20$ нг/мл ($p = 0,000001$). Оптимальний рівень вітаміну D реєстрували лише у 6,7 % хворих із вазовагальним синкопе, тоді як субоптимальний показник та недостатність — у 33,3 та 60,0 %. Показники кальцію, фосфору та лужної фосфатази у сироватці крові обстежених обох груп не відрізнялися ($p > 0,05$). **Висновки.** У 93,3 % дітей із вазовагальним синкопе спостерігається вірогідне зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові. Поширеність дефіциту вітаміну D становить 60,0 %, субоптимального рівня 25(OH)D — 33,3 %. Дефіцит і недостатність вітаміну D асоціюються зі збереженням традиційних показників кальцій-фосфорного гомеостазу в межах референтних значень.

Ключові слова: вазовагальні синкопе; вітамін D; діти

Вступ

До недавнього часу дефіцит вітаміну D був пов'язаний здебільшого з ризиком розвитку рахіту. Результати ж останніх досліджень свідчать про позитивні ефекти вітаміну D у людей будь-якого віку. Більшість із них розглядають зменшення концентрації вітаміну D в організмі людини як потенційний істотний фактор ризику розвитку серцево-судинних захворювань, раку,

цукрового діабету, гіпертонії, автоімунних захворювань, порушень обміну речовин, інфекційних хвороб внаслідок зниження імунітету і навіть деяких нервово-психічних станів [1].

Попри велику доказову базу з вивчення ролі недостатності та дефіциту вітаміну D у генезі численних захворювань у дітей багато аспектів таких взаємодій залишаються маловивченими та дискусійними.

© «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: Ковальчук Тетяна Анатоліївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії № 2, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 253 63 22.

For correspondence: Tetiana Kovalchuk, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com; contact phone: +38 (067) 253 63 22.

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

ми. Впродовж останніх років з'являється все більше і більше повідомлень щодо ролі дефіциту вітаміну D у патогенезі вазовагальних синкопе (ВВС) у дітей [2–4]. Вітамін D відіграє важливу роль у підтримці вегетативного гомеостазу і може діяти як центральна нейроактивна речовина. Активованій 1,25-дигідроксивітаміну D має властивість координувати додаткові молекулярні механізми, включаючи інформування про запалення та біосинтез нейромедіаторів у тих ділянках центральної нервової системи, які регулюють серцево-судинну діяльність [5]. Цікаво, що кальцитріол має здатність проникати через гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуватися з рецепторами вітаміну D, розташованими в центральній нервовій системі. Зокрема, середній мозок і стовбур мозку, в яких розташована низка нейронів автономної нервової системи, мають надзвичайно високу концентрацію рецепторів вітаміну D, що доводить некальційопосередковану роль цього вітаміну в регуляції діяльності автономної нервової системи [6].

Дослідження, проведені Santillan et al., продемонстрували, що β -адренергічна сигнальна трансдукція у клітинах міокарда курей підвищується, якщо клітини помістити у середовище з 1,25-дигідроксистероїдом кальціферолом. Отримані дані свідчать про те, що основна функція серцево-судинної системи може бути частково обумовлена вітаміном D шляхом сприйняття сигналів аритмії не тільки в межах вищої центральної нервової системи, але і на рівні серця [7].

Синдром постуральної ортостатичної тахікардії є поширеною формою вегетативної дисрегуляції, що характеризується надмірною тахікардією після раптового підйому тіла в положення стоячи та може супроводжуватися симптомами надмірної втоми, головного болю, серцебиття, порушення сну, нудоти, запаморочення і втрати свідомості. В одному з досліджень було показано, що у пацієнтів із синдромом постуральної ортостатичної тахікардії дефіцит 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) спостерігається у 51 %, тоді як недостатність — у 56 % випадків [8].

У клінічному випадку дорослого пацієнта з діагнозом синдрому постуральної ортостатичної тахікардії за результатами тилт-тесту було виявлено зниження показника 1,25-дигідроксистероїдом кальціферолу. Подальша терапія кальцитріолом упродовж 5 місяців супроводжувалася поліпшенням ортостатичної непереносимості та нормалізацією серцебиття [9]. Дослідження взаємозв'язку вітаміну D у сироватці крові та функції міокарда в 84 здорових пацієнтів показало слабку систолічну та діастолічну дисфункцію міокарда у підлітків Саудівської Аравії з низьким умістом вітаміну D [10].

Отже, результати останніх наукових досліджень дають змогу припустити, що вітамін D може чинити опосередковану, а в деяких випадках і пряму дію у патогенезі ВВС. Дані щодо причинно-наслідкового зв'язку між низьким статусом вітаміну D і синкопе є змішаними, суперечливими і неоднозначними, що великою мірою пов'язано із використанням різних доз вітаміну, його вихідної концентрації, тривалістю терапії, гене-

тичними відмінностями рецептора вітаміну D, різним віком, фізичними параметрами обстежуваних, прийомом ліків, особливостями харчування з використанням спеціальних добавок, відмінностями у фізичній активності, особливостями клімату й пір року та інше [11]. Сьогодні немає переконливих даних про користь застосування вітаміну D у лікуванні та профілактиці синкопе. Більшість досліджень мають спостережний характер та стосуються в основному дорослої популяції, а тому перспективними напрямками розвитку науки в цій галузі є проведення наукових досліджень з акцентом на дитяче населення.

Метою цього дослідження було дослідити рівні вітаміну D у сироватці крові дітей із ВВС.

Матеріали та методи

Основну групу становили 30 дітей віком 8–17 років із діагнозом ВВС. Для діагностики ВВС використовували діагностичні критерії Європейського товариства кардіологів (2018) [12]. Діти, які взяли участь у дослідженні, відповідали таким критеріям включення: 1) як мінімум один епізод ВВС упродовж останнього місяця; 2) нормальна реакція на тест активного стояння; 3) відсутність структурних захворювань серця та даних електрокардіографії, що свідчать про аритмогенний генез синкопе; 4) відсутність на електроенцефалографії ознак епілептиформної активності головного мозку; 5) відсутність будь-якої іншої очевидної етіології синкопе; 6) відсутність супутніх хронічних або гострих захворювань; 7) відсутність в анамнезі прийому будь-яких препаратів вітаміну D та/чи кальцію впродовж останнього року. До групи порівняння були включені 24 практично здорові дитини аналогічного віку, які не мали скарг, анамnestичних даних та клінічних ознак, що свідчили б про наявність будь-якого хронічного захворювання. Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів подані у табл. 1.

Як індикатор забезпеченості вітаміном D дитячого організму визначали рівень 25(OH)D у сироватці крові. 25(OH)D є основною циркулюючою формою вітаміну D із періодом напіввиведення з кровотоку 2–3 тижні та вважається найкращим індикатором для його моніторингу [13]. Захворювань із порушенням синтезом транспортної форми вітаміну D у обстежених пацієнтів не було. Визначення 25(OH)D у сироватці крові проводили за допомогою колориметричного методу імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням тест-системи Monobind (США) у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. Оцінку вітамін-D-статусу здійснювали відповідно до практичних рекомендацій щодо добавок вітаміну D та лікування дефіциту в Центральній Європі [14]: дефіцит — < 20 нг/мл; субоптимальний рівень — $20\text{--}30$ нг/мл; оптимальний рівень — $30\text{--}50$ нг/мл; високий вміст — $50\text{--}100$ нг/мл; небезпечний рівень — > 100 нг/мл. Дослідження проводились з вересня 2018 р. по лютий 2020 р., за винятком літніх місяців з метою нівелювання впливу сезонного чинника на рівень 25(OH)D [13].

Таблиця 1. Демографічні та клінічні показники обстежених груп пацієнтів

Показник	Група ВВС (n = 30)	Контрольна група (n = 24)	Р
Вік, роки	14,40 ± 0,41	12,70 ± 0,49	0,084720
Хлопці/дівчата, n	15/15	8/16	0,218400
Вік на момент першого синкопе, роки	13,13 ± 0,55	—	—
Кількість епізодів синкопе за життя, n	3,90 ± 1,00	—	—
Modified Calgary Syncope Seizure Score, бали	−2,87 ± 0,38	—	—
ІМТ, кг/м²	20,40 ± 0,69	18,80 ± 0,54	0,219730
ЧСС у положенні лежачи, уд/хв	71,33 ± 1,26	72,50 ± 1,22	0,595463
САТ у положенні лежачи, мм рт.ст.	108,30 ± 1,70	106,67 ± 1,11	0,300314
ДАТ у положенні лежачи, мм рт.ст.	68,17 ± 1,63	65,83 ± 1,30	0,261523
Кальцій загальний, ммоль/л	2,56 ± 0,04	2,46 ± 0,02	0,086685
Фосфор, ммоль/л	1,32 ± 0,05	1,34 ± 0,05	0,834523
Лужна фосфатаза, МО/л	172,20 ± 16,78	172,50 ± 9,40	0,724884

Примітки: ІМТ — індекс маси тіла; ЧСС — частота серцевих скорочень; САТ — систолічний артеріальний тиск; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск. У всіх випадках для порівняння двох незалежних вибірок використовувався критерій Манна — Уїтні, окрім показника «хлопці/дівчата», де застосовувався критерій χ^2 .

Усі респонденти брали участь у дослідженні лише після підписання інформованої згоди дітьми та їх батьками. У роботі дотримані етичні принципи щодо людей, які є суб'єктами дослідження, з урахуванням основних положень GCP ICH і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, у яких людина виступає їх об'єктом (World

Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000; 2008), Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (2007).

Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 2 від 19.02.2019 р.).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета програми SPSS 12.0 для Windows. Результати вимірювань подано як середнє арифметичне (М) ± середнє квадратичне відхилення (m). Порівняння між групою ВВС та контрольною групою проводили за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Порівняння статі (співвідношення «хлопці/дівчата») між групою ВВС та контрольною групою проводили за допомогою χ^2 -тесту. Для з'ясування зв'язку між досліджуваними показниками проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнта кореляції Спірмена. Значимість відмінностей приймали за вірогідну при $p < 0,05$.

Результати

Діти обох груп були порівнянні за результатами демографічних та клінічних показників, про що свідчать дані табл. 1. Це дозволило нівелювати вплив статі, віку, дефіциту та надмірної маси тіла, ожиріння, чи артеріальної гіпертензії на рівень 25(OH)D у сироватці крові обстежених.

Порівняльна характеристика рівнів вітаміну D у сироватці крові дітей із ВВС та у контрольній групі подана на рис. 1. Показник 25(OH)D у групі ВВС становив $19,17 \pm 1,33$ нг/мл та був вірогідно нижчим порівняно зі здоровими дітьми — $30,91 \pm 1,20$ нг/мл ($p = 0,000001$). За результатами кореляційного аналізу

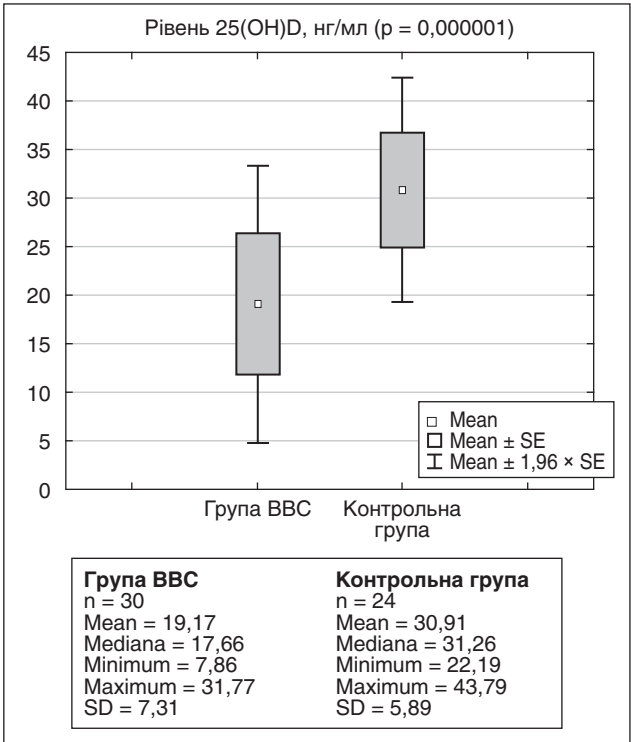


Рисунок 1. Порівняльна характеристика рівнів 25(OH)D у сироватці крові обстежених дітей обох груп

Таблиця 2. Особливості вітамін-D-статусу в дітей із ВВС та у контрольній групі

Вітамін-D-статус	Група ВВС (n = 30)		Контрольна група (n = 24)		χ^2	P
	n	%	n	%		
Оптимальний рівень 25(OH)D	2	6,7	13	54,2	15,00	0,0001*
Субоптимальний рівень 25(OH)D	10	33,3	11	45,8	1,51	0,2184
Недостатність 25(OH)D	18	60,0	0	0	21,60	0,0000*

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з контрольною групою. Порівняння частотних характеристик якісних показників проводилося з використанням критерію χ^2 .

між рівнем 25(OH)D у сироватці крові дітей із ВВС та основними клініко-лабораторними показниками захворювання жодних вірогідних взаємозв'язків виявлено не було ($p > 0,05$).

Оцінка статусу вітаміну D дозволила виявити такі особливості. Оптимальний рівень 25(OH)D реєстрували лише у 6,7 % хворих із ВВС, тоді як субоптимальний та недостатність 25(OH)D — у 33,3 та 60,0 %. Отримані результати суттєво відрізнялися від показників контрольної групи (табл. 2).

Показники загального кальцію, фосфору та лужної фосфатази у сироватці крові обстежених обох груп не відрізнялися. Крім цього відсутність вірогідних кореляційних взаємозв'язків між рівнями 25(OH)D та загального кальцію ($r = 0,1135$; $p = 0,644$), фосфору ($r = 0,3403$; $p = 0,154$), лужної фосфатази ($r = -0,2691$; $p = 0,265$) унеможливило використання даних показників як індикаторів імовірних порушень вітамін-D-статусу в дітей із ВВС.

Обговорення

Аналіз наукових досягнень в галузі вивчення вітамін-D-статусу серед пацієнтів із ВВС дає змогу стверджувати, що розуміння ролі 25(OH)D в генезі цього захворювання є доволі лімітованими та суперечливими [3, 4, 8]. В одному з нещодавніх досліджень серед дорослого населення багатоваріантний регресійний аналіз показав, що низький рівень вітаміну D збільшує ризик розвитку синкопе у майбутньому [15].

За результатами нашого дослідження, у сироватці крові дітей із ВВС спостерігається зменшення рівня 25(OH)D. Низка наукових досліджень доводить, що кліматичні умови є вагомими чинниками розвитку дефіциту вітаміну D у школярів Західного регіону України [16]. Саме тому для точності отриманих результатів усі включені в дослідження пацієнти були мешканцями Тернопільської області. Окрім того, доведено, що дефіцит вітаміну D асоційований з віком і статтю [16], надмірною масою тіла та ожирінням [17], артеріальною гіпертензією [18]. Усі обстежені пацієнти обох груп були порівнянні за усіма з вищенаведених факторів, що дозволило виключити їх вплив на зменшення рівня 25(OH)D у дітей із ВВС.

У групі дітей із ВВС недостатність 25(OH)D було діагностовано у 60,0 %, а субоптимальний рівень — у 33,3 % пацієнтів. У контрольній групі субоптимальний рівень 25(OH)D реєструвався у 45,8 %. Отримані результати частково збігаються з дослідженнями на-

уковців щодо поширеності недостатності та дефіциту вітаміну D серед здорових дітей шкільного віку [19].

Традиційні показники кальцій-фосфорного гомеостазу у дітей із ВВС перебували в межах референтних значень. Кореляційний аналіз взаємозв'язків між сироватковою концентрацією 25(OH)D і показниками загального кальцію, фосфору й лужної фосфатази не виявив жодного значущого зв'язку.

Беручи до уваги всі виявлені особливості вітамін-D-статусу у педіатричних пацієнтів із ВВС, вважаємо за необхідне визначати рівень 25(OH)D сироватки крові усім хворим із щонайменше одним епізодом ВВС у анамнезі. Перспективним напрямком розвитку науки у цій галузі є поглиблене вивчення можливих патогенетичних взаємозв'язків між дефіцитом вітаміну D та частотою синкопальних станів, а також ефективності використання препаратів вітаміну D у профілактиці та лікуванні повторних ВВС.

Висновки

У 93,3 % дітей із ВВС спостерігається вірогідне зниження рівня 25(OH)D у сироватці крові. Поширеність недостатності вітаміну D становить 60,0 %, субоптимального рівня 25(OH)D — 33,3 %. Недостатність та субоптимальний рівень 25(OH)D асоціюються зі збереженням традиційних показників кальцій-фосфорного гомеостазу в межах референтних значень.

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

Інформація про фінансування. Дослідження проводилося виключно з ініціативи авторів та не було фінансоване жодною організацією чи грантом.

Інформація про внесок кожного учасника: Ковальчук Т.А. — збір, обробка та аналіз отриманих даних, написання тексту статті; Боярчук О.Р. — концепція та дизайн дослідження.

Список літератури

1. Pludowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe — recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska*. 2013. 64(4). 319-327. doi: 10.5603/EP.2013.0012.
2. Butler I.J., Lankford J.E., Hashmi S.S., Numan M.T. Bio-genic amine metabolism in juvenile neurocardiogenic syncope with

dysautonomia. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2014. 1. 251-7. doi: 10.1016/j.jsha.2015.06.006.

3. Ghazni M., Donnelly T.O.M., Halpenny L. Tilt Table Test Outcome in the Diagnosis and Prevalence of Syncope in Patients with Vitamin D and Vitamin B₁₂ Deficiency. *Age and Ageing*. 2017. 46(3). 13-59. <https://doi.org/10.1093/ageing/afx144.60>

4. Arici B., Maeder M., Schuetz P. et al. Potential Role of Biomarkers in the Management of Syncope. *International Journal of Clinical Medicine*. 2012. 3. doi: 10.4236/ijcm.2012.37A131.

5. Wadhwan R. Is Vitamin D Deficiency Implicated in Autonomic Dysfunction? *J. Pediatr. Neurosci.* 2017. 12(2). 119-123. doi: 10.4103/jpn.JPN_1_17.

6. DeLuca G.C., Kimball S.M., Kolasinski J. et al. The role of vitamin D in nervous system health and disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013. 39. 458-484. doi: 10.1111/nan.12020.

7. Santillan G.E., Vazquez G., Boland R. Activation of a beta-adrenergic-sensitive signal transduction pathway by the secosteroid hormone 1,25-(OH)₂-vitamin D₃ in chick heart. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999. 31. 1095-104. doi:10.1006/jmcc.1999.0942.

8. Ashangari C., Suleman A. Vitamin D Deficiency Study in Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*. 2015. 8. 121.

9. Chaudhari S.A., Sacerdote A., Bahtiyar G. 1- α hydroxylation defect in postural orthostatic tachycardia syndrome: Remission with calcitriol supplementation. *BMJ Case Rep*. 2012. doi: 10.1136/bcr.2012.5730.

10. Matter M., El-Sherbiny E., Elmougy A. et al. Myocardial function in Saudi adolescents with Vitamin D deficiency: Tissue Doppler imaging study. *J. Saudi Heart Assoc*. 2016. 28. 22-30. doi: 10.1016/j.jsha.2015.06.006.

11. Kovalchuk T.A., Boyarchuk O.R. Vitamin D status in patients with nontraumatic transient loss of consciousness (literature review). *Bol', sustavy, pozvonochnik*. 2019. 9(3). 178-183. DOI: 10.22141/2224-1507.9.3.2019.178642.

12. Brignole M., Moya A., Lange F.J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *European Heart Journal*. 2018. 39(21). 1883-1948.

13. Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B., Konstantynowicz J., Mascarenhas M.R., Haq A. et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. 175. 125-135. doi: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.021.

14. 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). *Problems of radiation medicine and radiobiology*. 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.

15. Usalp S., Kemal H., Yükek Ü. et al. Is there any link between vitamin D deficiency and vasovagal syncope? *J. Arrhythmia*. 2020. 36. 371-376. <https://doi.org/10.1002/joa3.12309>.

16. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pashkovska N.V., Pankiv I.V. Effect of vitamin D on insulin resistance and anthropometric parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*. 2019. 1. 53-58. http://nbuv.gov.ua/UJRN/kee_2019_1_8.

17. Сорокман Т.В., Попелюк Н.А. Вітамін D як незалежний фактор розвитку ожиріння в підлітків. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018. 14(5). 449-453.

18. Xu W.R., Jin H.F., Du J.B. Vitamin D and Cardiovascular Risk in Children. *Chin. Med. J.* 2017. 130(23). 2857-2862. doi: 10.4103/0366-6999.215500.

19. Pilz S., Zittermann A., Trummer C., Theiler-Schwetz V., Lerchbaum E., Keppel M.H. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr. Connect*. 2019. 8(2). R27-R43. doi: 10.1530/EC-18-0432.

Отримано/Received 27.01.2020

Рецензовано/Revised 17.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.03.2020 ■

Information about authors

Tetiana Kovalchuk, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics 2, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: tetianakovalchuk@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2455-3278>.

Oksana Boyarchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatric diseases and pediatric surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>.

Ковальчук Т.А., Боярчук О.Р.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства здравоохранения України, г. Тернопіль, Україна

Роль дефіцита вітаміна D в генезі вазовагальних синкопе дитячого віку

Резюме. Актуальність. Результати останніх наукових досліджень дозволяють передбачити, що вітамін D може оказувати косвенное, а в некоторых случаях и прямое действие в патогенезе вазовагальных синкопе у детей. **Цель исследования:** изучить уровни витамина D в сыворотке крови детей с вазовагальными синкопе. **Материалы и методы.** Основную группу составили 30 детей в возрасте 8–17 лет с как минимум одним эпизодом вазовагального синкопе в течение последнего месяца. В контрольную группу вошли 24 практически здоровых ребенка. 25(ОН)D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-системы Monobind (США). Оценку витамин-D-статуса осуществляли в соответствии с практическими рекоменда-

циями по добавкам витамина D и лечению дефицита в Центральной Европе: дефицит — < 20 нг/мл; субоптимальный уровень (недостаточность) — 20–30 нг/мл; оптимальный уровень — 30–50 нг/мл; высокое содержание — 50–100 нг/мл; опасный уровень — > 100 нг/мл. **Результаты.** Дети обеих групп были сопоставимы по результатам демографических и клинических показателей, что позволило нивелировать влияние пола, возраста, дефицита и избыточной массы тела, ожирения или артериальной гипертензии на уровень 25(ОН)D. Показатель 25(ОН)D в группе вазовагальных синкопе составил 19,17 ± 1,33 нг/мл и был достоверно ниже по сравнению со здоровыми детьми — 30,91 ± 1,20 нг/мл (p = 0,000001). Оптимальный уровень витамина D регистрировали только у

6,7 % больных с вазовагальными синкопе, тогда как дефицит и недостаточность витамина D — у 33,3 и 60,0 %. Показатели кальция, фосфора и щелочной фосфатазы в сыворотке крови обследованных обеих групп не отличались ($p > 0,05$).

Выводы. У 93,3 % детей с вазовагальными синкопе наблюдается достоверное снижение уровня 25(OH)D в сыворотке

крови. Распространенность дефицита витамина D составляет 60,0 %, субоптимального уровня 25(OH)D — 33,3 %. Дефицит и недостаточность витамина D ассоциируются с сохранением традиционных показателей кальций-фосфорного гомеостаза в пределах референтных значений.

Ключевые слова: вазовагальные синкопе; витамин D; дети

T.A. Kovalchuk, O.R. Boyarchuk

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

The role of vitamin D deficiency in the origin of vasovagal syncope in childhood

Abstract. Background. Recent scientific findings suggest that vitamin D may play a mediated or, in some cases, a direct role in the pathogenesis of vasovagal syncope in children. The purpose of the research was to study the levels of vitamin D in the blood serum of children with vasovagal syncope. **Materials and methods.** The main group consisted of 30 patients aged 8–17 years with at least one episode of vasovagal syncope during the last month. The control group included 24 apparently healthy children. 25(OH)D in the blood serum was determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the Monobind test system (USA). Vitamin D status assessment was performed according to practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe: deficiency — < 20 ng/ml; suboptimal level (insufficiency) — $20–30$ ng/ml; optimal concentration — $30–50$ ng/ml; high level — $50–100$ ng/ml; dangerous concentration — > 100 ng/ml. **Results.** Children of the two groups were comparable in terms

of demographic and clinical parameters. It helped eliminate the effect of gender, underweight and overweight, obesity or hypertension on 25(OH)D serum level. 25(OH)D in the vasovagal syncope group was 19.17 ± 1.33 ng/ml that was significantly lower compared to healthy children — 30.91 ± 1.20 ng/ml ($p = 0.000001$). Optimal concentration of vitamin D was recorded only in 6.7 % of patients with vasovagal syncope, whereas insufficiency and deficiency — in 33.3 and 60.0 %, respectively. Values of serum calcium, phosphorus, and alkaline phosphatase in children of both groups did not differ ($p > 0.05$). **Conclusions.** There is a significant decrease in serum level of 25(OH)D in 93.3 % of children with vasovagal syncope. The prevalence of vitamin D deficiency is 60.0 %, and suboptimal level of 25(OH)D was observed in 33.3 % of cases. Vitamin D deficiency and insufficiency are associated with maintaining traditional indicators of calcium-phosphorus homeostasis within the reference values.

Keywords: vasovagal syncope; vitamin D; children

УДК 616.379-008.64:615.252.349.7

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205273

Зуєв К. О.

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

Огляд доказової бази представників групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, доступних на українському ринку (огляд літератури)

Резюме. У статті наведений аналіз результатів рандомізованих клінічних досліджень цукрознижувальних препаратів — представників класу інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу: EMPA-REG OUTCOME® з емплагліфлозином і DECLARE TIMI 58® з дапагліфлозином. Показано, як результати цих досліджень вплинули на формування новітніх алгоритмів цукрознижувальної терапії в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу.

Ключові слова: емплагліфлозин; дапагліфлозин; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; цукровий діабет 2-го типу

Клас препаратів інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (іНЗКТГ-2) за останнє десятиліття міцно увійшов у практику лікарів-ендокринологів у складі цукрознижувальної терапії цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Це стало можливим завдяки перевагам іНЗКТГ-2, доведеним у великих рандомізованих клінічних дослідженнях, а також численним даним, що були отримані при аналізі баз даних із реальної клінічної практики [1–5].

На додаток до метформіну іНЗКТГ-2 демонструють надійний цукрознижувальний ефект, порівнянний з ефективністю похідних сульфонілсечовини [6, 7]. Ці препарати ефективно працюють фактично в усіх типах пацієнтів: і з надмірною вагою або ожирінням, і з нормальною масою тіла, і з її дефіцитом. Вони ефективні в осіб із вираженою інсулінорезистентністю, так само як у пацієнтів із нормальною чутливістю до інсуліну. Демонструючи *інсулінонезалежний* цукрознижувальний ефект, іНЗКТГ-2 дозволяють нормалізувати глікемію в пацієнтів як зі збереженою секрецією інсуліну, так і з наявним дефіцитом інсуліну. У той же час важливою

особливістю цукрознижувальної дії іНЗКТГ-2 є мінімальний ризик гіпоглікемічних станів, що вигідно відрізняє їх, наприклад, від класу похідних сульфонілсечовини [6, 7].

Зниження артеріального тиску (АТ), як систолічного, так і діастолічного, є додатковою перевагою терапії іНЗКТГ-2 [6, 8, 9]. Серед осіб із ЦД 2-го типу великий відсоток пацієнтів мають артеріальну гіпертензію. Тому додаткове досягнення цільового АТ за рахунок антигіпертензивного ефекту іНЗКТГ-2 є важливим. У деяких пацієнтів це призводить до зменшення дозування або кількості отримуваних пацієнтом антигіпертензивних препаратів.

Лікування деякими цукрознижувальними препаратами, а саме похідними сульфонілсечовини, глітазонами, інсуліном тощо, може призвести до збільшення маси тіла. Навпаки, застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу вірогідно призводить до зниження маси тіла [10, 11]. До того ж у дослідженнях, у яких вивчалася композиція тіла за допомогою рентгівської двохфотонної абсорбціометрії, було показано,

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

Для кореспонденції: Зуєв Костянтин Олександрович, кандидат медичних наук, кафедра терапії, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, 04112, Україна; e-mail: endolika@gmail.com; контактний тел.: +38 (097) 747 77 21.

For correspondence: K. Zuev, PhD, Department of therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: endolika@gmail.com; phone +38 (097) 747 77 21.

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

що зниження маси тіла на фоні терапії іНЗКТГ-2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу відбувається в основному за рахунок саме жирової тканини [11, 12].

Можливо, за рахунок впливу на масу тіла або через інші механізми іНЗКТГ-2 модифікують інші пов'язані з ожирінням серцево-судинні фактори ризику. Так, наприклад, терапія іНЗКТГ-2 призводить до вірогідного зниження рівня сечової кислоти в плазмі крові [1]. Гіперурикемія є фактором появи й прогресування атеросклеротичного ураження артерій. Тому додаткове зниження рівня сечової кислоти в плазмі крові, пов'язане з терапією іНЗКТГ-2, є важливим компонентом профілактики макроваскулярних ускладнень ЦД 2-го типу.

Проте отримані в клінічних дослідженнях і рутинній клінічній практиці вагомі дані щодо вірогідного цукрознижувального, антигіпертензивного ефектів і зниження маси тіла на фоні терапії іНЗКТГ-2 не є вирішальними чинниками, що зумовили триумфальне сходження цих лікарських засобів на рівень препаратів другої і навіть першої лінії в алгоритмі сучасної цукрознижувальної терапії згідно з рекомендаціями ESC/ESD 2019 року.

З 2005 року, після отримання в цілому позитивних результатів дослідження PROactive з піоглітазоном, тривалий період часу не спостерігалось появи великих досліджень із позитивними результатами використання нових класів цукрознижувальних препаратів [13]. Окрім того, у 2008 році викликала розпач поява результатів досліджень ADVANCE і VADT, у яких, на жаль, не було виявлено вірогідного зниження макроваскулярних ускладнень у пацієнтів з ЦД 2-го типу (серцево-судинної смерті, інфаркту міокарда, інсульту, а також інших ускладнень, пов'язаних з атеросклерозом) [14, 15]. У той же час передчасне припинення дослідження ACCORD із причини збільшення смертності пацієнтів довершило й без того невтішну картину, спонукаючи світове медичне товариство шукати нові шляхи покращання допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу [16]. Ефективність цукрознижувальної терапії щодо зниження смертності пацієнтів із ЦД 2-го типу, показана раніше в дослідженні UKPDS на фоні терапії метформіном [17], з новими препаратами здавалася недосяжною.

Певним прогресом на шляху подолання неефективності цукрознижувальної терапії була поява кількох великих досліджень із перспективною групою препаратів інгібіторів дипептидилпептидази 4-го типу (іДПП-4). І хоча відсутність зниження смертності й макроваскулярних ускладнень ЦД 2-го типу на фоні застосування алогліптину, саксагліптину, ситагліптину, а згодом і лінагліптину не довела здатності цих нових цукрознижувальних препаратів протидіяти основним викликам діабету, саме ці препарати заклали підґрунтя для розробки нових підходів до лікування діабету [18–21]. Фахівці, які ведуть пацієнтів із ЦД 2-го типу в усьому світі, саме з іДПП-4 навчилися застосовувати принципи безпечного зниження глюкози крові без ризиків гіпоглікемії, збільшення ваги, а також передчасного виснаження інкреторного апарату підшлункової залози.

З огляду на «нейтральні» (або, на жаль, із деякими препаратами — негативні) результати використання тіазолідиндіонів, похідних сульфонілсечовини, а також іДПП-4 ніхто не очікував дива від застосування нового класу препаратів іНЗКТГ-2 з інноваційним механізмом дії. Тож після закінчення дослідження EMPA-REG OUTCOME® багато науковців і практикуючих лікарів закономірно очікували на чергові «нейтральні» результати. Проте під час оголошення його результатів на щорічному Європейському конгресі EASD у Стокгольмі у 2015 році ситуація була іншою [1].

Популяція пацієнтів ($n = 7020$), які були включені в дослідження EMPA-REG OUTCOME®, складалася переважно з хворих із наявним підтвердженим атеросклерозом або наслідками атеросклерозу певної локалізації: з перенесеним інфарктом міокарда або інсультом, підтвердженим на коронарографії або за допомогою навантажувального тесту коронарним атеросклерозом, перенесеною операцією коронарної реваскуляризації (стентування або шунтування), попередньою госпіталізацією з приводу нестабільної стенокардії, перенесеною операцією реваскуляризації з приводу облітеруючого атеросклерозу нижніх кінцівок або доведеним ангіографічно стенозом артерій нижніх кінцівок. Але 30 % пацієнтів у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® не мали атеротромботичних ускладнень в анамнезі. Пацієнти рандомізувалися на три групи: для отримання емплагліфлозину або плацебо на додаток до стандартної цукрознижувальної, антигіпертензивної, гіполіпідемічної та антиагрегантної/антикоагулянтної терапії. Група емплагліфлозину розподілялася на дві підгрупи, які отримували емплагліфлозин у дозі 10 і 25 мг на добу. Тривалість лікування становила в середньому 3,1 року.

Наприкінці дослідження спостерігалось вірогідне зниження ризику комбінованої трикомпонентної кінцевої точки, так званої 3P-MACE (серцево-судинна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт) на 14 % (BP 0,86; 95% ДІ 0,74–0,99; $p = 0,04$) у групі емплагліфлозину порівняно з групою плацебо [1]. Також на фоні терапії емплагліфлозином порівняно з плацебо відмічалось вірогідне зниження ризику смерті від серцево-судинних причин на 38 % (BP 0,62; 95% ДІ 0,49–0,77; $P < 0,001$), а також ризику загальної смерті на 32 % (BP 0,68; 95% ДІ 0,57–0,82; $P < 0,001$) [1].

Кінцева точка госпіталізації з приводу серцевої недостатності (СН) у дослідженнях із сучасними цукрознижувальними препаратами, зокрема тіазолідиндіонами, іДПП-4 тощо, неодноразово викликала занепокоєння світової медичної спільноти. Так, у дослідженні EXAMINE іДПП-4 алогліптин показав невірогідне збільшення цієї кінцевої точки порівняно з плацебо на 0,7 % (BP 1,07; 95% ДІ 0,79–1,46; $p = 0,657$) [18], у той же час у дослідженні SAVOR TIMI 53 саксагліптин призвів до вірогідного збільшення частоти госпіталізації з приводу СН на 27 % (BP 1,27; 95% ДІ 1,07–1,51; $p = 0,007$) [19]. Збільшення частоти госпіталізації з приводу СН спостерігалось також із піоглітазоном у дослідженні PROactive [13].

Непересічним результатом терапії емплагліфлозином у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® стало зменшення ризику госпіталізації з приводу СН на 35 % (BP 0,65; 95% ДІ 0,50–0,85; $P = 0,002$) [1].

Із часу появи нового класу цукрознижувальних препаратів іНЗКТГ-2 з нирковим механізмом дії фахівців охорони здоров'я турбувало питання: чи безпечним є цей клас препаратів для нирок? Сьогодні ми можемо не тільки говорити про безпеку цього класу препаратів для нирок, але й констатувати наявність доведеного нефропротекторного ефекту.

У дослідженні EMPA-REG OUTCOME® у пацієнтів із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² на фоні терапії емплагліфлозином порівняно з плацебо було відмічене вірогідне зменшення такої ниркової кінцевої точки, як поява або загострення діабетичної нефропатії, на 39 % (BP 0,61; 95% ДІ, 0,53–0,70; $P < 0,001$) [1]. Крім того, на фоні терапії в групі пацієнтів, які приймали емплагліфлозин, зменшився відносний ризик подвоєння рівня креатиніну в крові на 44 % (BP 0,56; 95% ДІ, 0,39–0,79; $P < 0,001$), а також спостерігалось зменшення на 55 % (BP 0,45; 95% ДІ, 0,21–0,97; $p = 0,04$) ризику нирково-замісної терапії [1].

Також у дослідженні EMPA-REG OUTCOME® застосування емплагліфлозину в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу призводило до зниження прогресування альбумінурії на 16 % ($p = 0,0077$) (Wanner et al. N. Engl. J. Med. 2016; 375: 323-4). Ці результати істотно відрізняються від даних, отриманих, наприклад, у дослідженні ADVANCE на фоні комбінованої терапії з включенням гліклазиду МВ. Терапія на основі гліклазиду МВ привела до вірогідного зменшення числа нових випадків мікроальбумінурії й прогресування від мікро- до макроальбумінурії, тобто до позитивних змін у аналізі сечі, проте не мала впливу на кінцеву точку подвоєння креатиніну з часом (BP 1,15; 95% ДІ 0,82–1,63; $p = 0,42$), а також смерть від діабетичної хвороби нирок (BP 0,85; 95% ДІ 0,45–1,63; $p = 0,63$) [22, 23]. Ці ниркові результати поряд із недосягненням зниження макроваскулярних подій стимулюють сьогодні до зміни підходів до цукрознижувальної терапії: спонукають переходити зі старих препаратів похідних сульфонілсечовини на препарати з новим механізмом дії — іНЗКТГ-2.

Важливо, що при аналізі ефективності залежно від отримуваної пацієнтами дози емплагліфлозину — 10 або 25 мг — спостерігалася різниця щодо ступеня цукрознижувального ефекту препарату в пацієнтів із ЦД 2-го типу й ШКФ > 60 мл/хв (у таких пацієнтів доза 25 мг знижувала рівень глікованого гемоглобіну більше ніж доза 10 мг). Якщо в пацієнтів ШКФ була < 60 мл/хв, обидві дози емплагліфлозину — 10 і 25 мг — демонстрували однаковий вплив на зниження рівня глікованого гемоглобіну в пацієнтів із ЦД 2-го типу. У дослідженні була продемонстрована однакова ефективність двох доз емплагліфлозину — 10 і 25 мг — щодо впливу на вірогідне зниження ризику 3Р-МАСЕ, серцево-судинної і загальної смерті, госпіталізації з приводу СН або частоти ниркових подій [1]. Отже, у клініці ми можемо очікувати на повну й однакову ефективність препарату емплагліфлозин в обох дозуваннях — 10 і 25 мг — щодо

можливості позитивного впливу на серцево-судинні події та серцево-судинну й загальну смертність у пацієнтів із діабетом 2-го типу.

Тепер можна з упевненістю сказати, що отримані в EMPA-REG OUTCOME® дані відносно ефективності емплагліфлозину змінили філософію допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу. З часу, коли були оприлюднені результати дослідження UKPDS, цукрознижувальна терапія ніколи, на жаль, не стояла в авангарді запобігання передчасній смерті пацієнтів із ЦД 2-го типу. Тому найважливішим є саме підтвердження того факту, що лікування емплагліфлозином приводить до зниження смертності пацієнтів із ЦД 2-го типу. Після EMPA-REG OUTCOME® щороку, наче сиплючись із рогу достатку, стали з'являтися дослідження з позитивними щодо жорстких кінцевих точок результатами. Це привело до зміни стандартів надання медичної допомоги даній категорії пацієнтів у всьому світі. Змінилася парадигма лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу: від *глюкоцентричної* теорії, у якій найголовнішим вважалося досягнення компенсації гіперглікемії будь-якою ціною і яка, на жаль, не виправдала себе, до теорії *життєзбереження* за допомогою призначення препаратів із підтвердженою ефективністю щодо зниження загальної і серцево-судинної смертності.

Історично так склалося, що в Україні емплагліфлозин не був першим препаратом з групи іНЗКТГ-2, який з'явився на фармацевтичному ринку. З іншим препаратом з групи інгібіторів НЗКТГ-2, а саме дапагліфлозином, українські лікарі набули першого досвіду лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу за допомогою нового класу цукрознижувальних препаратів із нирковим механізмом дії. Застосування дапагліфлозину дозволило практикуючим лікарям підтвердити цукрознижувальний потенціал та інші фармакодинамічні ефекти класу іНЗКТГ-2. Після дослідження EMPA-REG OUTCOME® за відсутності на той час на фармацевтичному ринку України емплагліфлозину і канагліфлозину лікарі з вірою в класовий ефект препаратів іНЗКТГ-2 щодо впливу на такі жорсткі кінцеві точки, як 3Р-МАСЕ та смертність (серцево-судинна й загальна), почали застосовувати у своїй клінічній практиці новий підхід із використанням новітнього класу препаратів, серед яких єдиним доступним на той час на ринку України був дапагліфлозин.

У 2017 році були оприлюднені результати дослідження CANVAS®, у якому були продемонстровані такі результати ефективності молекули канагліфлозину порівняно з плацебо на тлі стандартної терапії в пацієнтів із множинними факторами ризику і/або з встановленими атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями (ACC3): вірогідне зниження ризику виникнення 3Р-МАСЕ на 14 % (BP 0,86; 95% ДІ 0,75–0,97; $P < 0,001$), невірогідні дані щодо зниження серцево-судинної (BP 0,87; 95% ДІ 0,72–1,06; $P = 0,24$) і загальної смертності (BP 0,87; 95% ДІ 0,74–1,01; $P = 0,24$), а також вірогідне зниження ризику госпіталізації з приводу СН (BP 0,67; 95% ДІ 0,52–0,87) у пацієнтів з ЦД 2-го типу та факторами ризику виникнення серцево-судинних захворювань, а також із наявним

атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням на фоні терапії канагліфлозином [24].

У вересні 2018 року побачив світ новий алгоритм ADA/EASD, у якому знайшли відображення отримані в EMPA-REG OUTCOME® і CANVAS® досягнення терапії іНЗКТГ-2, а також дані досліджень із вивчення ефективності препаратів класу агоністів рецепторів до глюкагоноподібного пептиду 1-го типу (арГПП-1) [25]. Особливою відмінністю даного алгоритму від усіх попередніх документів ADA/EASD є те, що для вирішення питання про другу лінію цукрознижувальної терапії на додаток до метформіну лікарю потрібно визначитися, чи має пацієнт АССЗ, і/або СН, і/або хронічну хворобу нирок (ХХН). У разі наявності в пацієнта АССЗ, і/або СН, і/або ХХН пацієнт на додаток до метформіну повинен отримати тільки препарати з доведеною серцево-судинною ефективністю: іНЗКТГ-2 (емпагліфлозин або канагліфлозин із більшою перевагою емплагліфлозину) або арГПП-1 (ліраглутид, або семаглутид, або екзенатид XR із перевагою ліраглутиду). Здавалося, що про дапагліфлозин просто забули згадати в цьому тексті. Проте зрозуміло чому: вагомим доказів його ефективності щодо впливу на жорсткі кінцеві точки тоді ще не було, оскільки вирішальне дослідження з дапагліфлозином — DECLARE TIMI 58® — ще не було завершено.

Уже в листопаді того ж 2018 року світу були наведені результати великого ($n = 17\,160$) дослідження DECLARE TIMI 58®. Відмінністю DECLARE TIMI 58® від усіх попередніх досліджень із іНЗКТГ-2 і, можливо, головною його інтригою було те, що разом із пацієнтами з наявним АССЗ (критерії включення пацієнтів з АССЗ були порівнянними з такими у EMPA-REG OUTCOME® і частково CANVAS®) включалися також пацієнти з ЦД 2-го типу без діагностованого атеросклерозу або його ускладнень, лише з наявністю 2 або більше факторів ризику серцево-судинних захворювань: дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, куріння або віку понад 55 років (таких пацієнтів у даному дослідженні була більшість — близько 60 %). Слід зауважити, що численну ($n = 10\,186$) групу пацієнтів із ЦД 2-го типу з серцево-судинними факторами ризику без АССЗ у даному дослідженні, імовірно, лише частково можна вважати такою, що не мала АССЗ, оскільки пацієнти в даній групі просто не проходили скринінг на наявність атеросклеротичного ураження. Тому, можливо, насправді кількість пацієнтів без АССЗ була набагато меншою, якщо б такий скринінг проводився до включення в дослідження. З іншого боку, інтерпретувати результати DECLARE TIMI 58® у групі пацієнтів ЦД 2-го типу з численними факторами ризику як такі, що дозволяють говорити про ефективність дапагліфлозину у пацієнтів без АССЗ, остаточно неможливо.

Середня тривалість дослідження DECLARE TIMI 58® становила 4,2 року.

Результати, отримані в DECLARE TIMI 58® щодо ефективності дапагліфлозину, на жаль, викликали розчарування медичної спільноти. У дослідженні DECLARE TIMI 58® дапагліфлозин не відрізнявся від плацебо щодо впливу на трикомпонентну кінцеву точку (3P-MACE), тобто поєднання нефатального інсуль-

ту, нефатального інфаркту й серцево-судинної смертності (BP 0,93; 95% ДІ 0,84–1,03; $P = 0,17$). При цьому дапагліфлозин продемонстрував невірогідні дані порівняно з плацебо щодо зниження ризику виникнення 3P-MACE як у групі пацієнтів з наявним АССЗ (BP 0,9; 95% ДІ 0,79–1,02; $P = 0,25$), так і в групі пацієнтів без АССЗ, лише з множинними факторами ризику (BP 1,01; 95% ДІ 0,86–1,20; $P = 0,25$).

Дапагліфлозин у дослідженні DECLARE TIMI 58® також не продемонстрував зниження ризику серцево-судинної смерті порівняно з плацебо (BP 0,98; 95% ДІ 0,82–1,17; $P = 0,53$). При цьому кінцева точка серцево-судинної смерті не змінилася на фоні лікування дапагліфлозином ні в групі пацієнтів з АССЗ (BP 0,94; 95% ДІ 0,76–1,18), ні в групі пацієнтів із ЦД 2-го типу без АССЗ із численними факторами ризику (BP 1,06; 95% ДІ 0,79–1,42).

Також у дослідженні DECLARE TIMI 58® дапагліфлозин порівняно з плацебо не привів до зниження ризику загальної смерті (BP 0,93; 95% ДІ 0,82–1,04; $P = 0,87$). На жаль, зниження загальної смертності не було відмічене ні в групі пацієнтів з діагностованим АССЗ (BP 0,92; 95% ДІ 0,79–1,08), ні в групі з ЦД 2-го типу з численними факторами ризику (BP 0,94; 95% ДІ 0,78–1,12).

Проте позитивні досягнення для дапагліфлозину в дослідженні DECLARE TIMI 58® були наявні. Так, дапагліфлозин вірогідно знижував кінцеву точку госпіталізації з приводу СН на 27 % (BP 0,73; 95% ДІ 0,61–0,88; рівень вірогідності P в оригінальному тексті й у додатку до нього не вказаний). До того ж зниження частоти госпіталізації з приводу СН відмічене як у групі пацієнтів з АССЗ (BP 0,78; 95% ДІ 0,63–0,97), так і в групі пацієнтів із численними факторами ризику (BP 0,64; 95% ДІ 0,46–0,88). Вплив дапагліфлозину в дослідженні DECLARE TIMI 58® на частоту госпіталізації з приводу СН підтвердив позитивний ефект класу іНЗКТГ-2 на цю кінцеву точку. Окрім того, саме при застосуванні дапагліфлозину вперше була доведена можливість зниження частоти госпіталізації з приводу СН у пацієнтів без АССЗ, лише з наявністю серцево-судинних факторів ризику.

Деяке збентеження викликає в читачів оригінального тексту дослідження, опублікованого у The New England Journal of Medicine, висування на передній план гібридної кінцевої точки — комбінації серцево-судинної смерті й госпіталізації з приводу СН. Ця кінцева точка вірогідно знизилася на дапагліфлозині як у цілому (BP 0,83; 95% ДІ 0,73–0,95; $P = 0,005$), так і в групі пацієнтів з АССЗ (BP 0,83; 95% ДІ 0,73–0,95) або численними факторами ризику серцево-судинних захворювань (BP 0,64; 95% ДІ 0,46–0,88). Оскільки, як сказано вище, ризик серцево-судинної смерті на фоні лікування дапагліфлозином у дослідженні DECLARE TIMI 58® вірогідно не знижувався, зрозуміло, що ця композитна кінцева точка, швидше за все, виявилася позитивною лише за рахунок впливу дапагліфлозину на частоту госпіталізації з приводу СН. Ця кінцева точка також вірогідно й більшою мірою знижувалася на емплагліфлозині — на 34 % (BP 0,95; 95% ДІ 0,55–0,79;

$P < 0,0001$). У той же час зниження відбувалося за рахунок обох її компонентів: і госпіталізації з приводу СН, і вірогідного зниження серцево-судинної смертності.

Позитивним для дапагліфлозину у DECLARE TIMI 58[®] виявилось також вірогідне зниження комбінованої ренальної кінцевої точки (поєднання $\geq 40\%$ зниження рШКФ до рівня менше за 60 мл/хв/1,73 м², і/або розвиток кінцевої стадії діабетичної хвороби нирок, і/або смерть з ниркових причин) на 47 % (BP 0,53; 95% ДІ 0,43–0,66; рівень вірогідності P в оригінальному тексті й у додатку до нього не вказаний). Ці дані також підтвердили класовий нефропротекторний ефект iN3KTT-2.

Отже, з огляду на властивості обох молекул із групи iN3KTT-2, які на сьогодні доступні на українському ринку, на підставі аналізу результатів досліджень EMPA-REG OUTCOME[®] і DECLARE TIMI 58[®] можна сказати, що досліджувані препарати мали позитивні ефекти щодо впливу на глікований гемоглобін, зниження ваги тіла, зниження артеріального тиску, зниження ризику госпіталізації з приводу СН і позитивний нефропротекторний ефект. У той же час емплагліфлозин мав позитивний (високовірогідний) ефект щодо зниження ризику загальної і серцево-судинної смерті, а також щодо вірогідного зниження комбінованої серцево-судинної кінцевої точки (3P-MACE) у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й встановленими серцево-судинними захворюваннями.

Звичайно, ситуація з відсутністю впливу дапагліфлозину в дослідженні DECLARE TIMI 58[®] на смертність і 3P-MACE у пацієнтів з ЦД 2-го типу не могла не турбувати дослідників у всьому світі. Швидко з'являються субаналізи в окремих групах пацієнтів із дослідження DECLARE TIMI 58[®]. Так, в одному із субаналізів виявилось, що в підгрупі пацієнтів із перенесеним ІМ ($n = 3584$) дапагліфлозин вірогідно знижував 3P-MACE на 16 % (BP 0,84; 95% ДІ 0,72–0,99; $P = 0,039$) [26]. У той же час у більш численній групі пацієнтів без ІМ в анамнезі ($n = 13576$) щодо впливу на трикомпонентну серцево-судинну кінцеву точку дапагліфлозин не відрізнявся від плацебо (BP 1,00; 95% ДІ 0,88–1,13; $p = 0,97$). При цьому дапагліфлозин не знижував 3P-MACE у численній групі пацієнтів без ІМ в анамнезі серед пацієнтів як з наявним АССЗ, так і без АССЗ, лише з численними судинними факторами ризику. У цьому ж субаналізі в групі пацієнтів із перенесеним ІМ в анамнезі не було продемонстровано позитивного впливу застосування дапагліфлозину на зниження ризику серцево-судинної і загальної смерті.

У той же час емплагліфлозин у дослідженні EMPA-REG OUTCOME[®] вірогідно знижував кінцеву точку 3P-MACE у пацієнтів як з ІМ в анамнезі (BP 0,59; 95% ДІ 0,44–0,79), так і без ІМ в анамнезі (BP 0,65; 95% ДІ 0,46–0,93) (різниця між групами з раніше перенесеним ІМ і без нього була невірогідною, $P = 0,67$) [27].

В іншому субаналізі дослідження DECLARE TIMI 58[®] дослідники мали на меті вивчити ефект дапагліфлозину на жорсткі кінцеві точки в пацієнтів із СН залежно від фракції викиду лівого шлуночка [28]. Пацієнти з наявністю СН були розподілені на дві підгрупи: зі зни-

женою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка $< 45\%$ і з ФВ $> 45\%$. Треба зауважити, що кількість пацієнтів із СН у DECLARE TIMI 58[®] була доволі невеликою — близько 10 %, що в принципі відповідає реальній частоті виявлення СН у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Окрім того, кількість пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду ($< 45\%$) становила лише 3,9 % ($n = 671$), а пацієнтів із ФВ $> 45\%$ — 7,7 % ($n = 1376$) популяції пацієнтів даного дослідження. Виявилось, що дапагліфлозин порівняно з плацебо привів до вірогідного зниження частоти гібридної кінцевої точки серцево-судинної смерті й госпіталізації з приводу СН у пацієнтів зі зниженою ФВ порівняно з пацієнтами без зниженої ФВ на 12 % (BP 0,88; 95% ДІ 0,76–1,02; $P = 0,046$).

Позитивним для дапагліфлозину в субдослідженні DECLARE TIMI 58[®] було зниження серцево-судинної смертності на 45 % у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ (BP 0,55; 95% ДІ 0,34–0,90; $P = 0,02$). При цьому відмічалось вірогідне збільшення на 0,8 % серцево-судинної смертності в пацієнтів з СН із ФВ $> 45\%$ (BP 1,08; 95% ДІ 0,89–1,31; $P = 0,012$). Також дапагліфлозин порівняно з плацебо знижував загальну смертність у пацієнтів з ФВ $< 45\%$ (BP 0,59; 95% ДІ 0,40–0,88), але не знижував її в пацієнтів із ФВ $> 45\%$ (BP 0,97; 95% ДІ 0,86–1,10; $P = 0,016$). У даному субдослідженні DECLARE TIMI 58[®] залишається невідомим вплив дапагліфлозину на кінцеву точку 3P-MACE у пацієнтів із СН залежно від ФВ, оскільки в оригінальній статті ці дані не наведені [28].

Порівнянні за ефективністю результати на фоні терапії дапагліфлозином для пацієнтів із тяжким ступенем СН із ФВ $< 40\%$ були отримані згодом у дослідженні DAPA-HF[®] [4]. Важливим є те, що популяція цього дослідження лише на 42 % складалася із хворих на ЦД 2-го типу. При цьому препарат виявився однаково ефективним як у хворих на СН тяжкого ступеня з діабетом, так і в пацієнтів із СН без діабету, що, по суті, відкрило шлях до застосування нового класу iN3KTT-2 в іншій царині.

Потрібно зазначити, що кінцева точка госпіталізації з приводу СН на фоні лікування емплагліфлозином у дослідженні EMPA-REG OUTCOME[®] не залежала від наявності СН в анамнезі: вона вірогідно знижувалася як у групі пацієнтів без СН в анамнезі (BP 0,6; 95% ДІ 0,47–0,77), так і в групі пацієнтів із СН в анамнезі (BP 0,71; 95% ДІ 0,43–1,16; $P = 0,56$) [29]. Остаточну відповідь на питання про ефективність емплагліфлозину в популяції пацієнтів із СН дадуть у майбутньому великі рандомізовані дослідження EMPEROR-Preserved (залучені пацієнти із СН з ФВ $> 40\%$) і EMPEROR-Reduced (вивчаються пацієнти із СН зі зниженою ФВ $\leq 40\%$).

В іншому субаналізі DECLARE TIMI 58[®] проводився аналіз ефективності дапагліфлозину залежно від тривалості ЦД 2-го типу на момент включення в дослідження [30]. У цьому субаналізі в пацієнтів із тривалістю діабету > 20 років дапагліфлозин порівняно з плацебо привів до зниження 3P-MACE на 33 % (BP 0,67; 95% ДІ 0,52–0,86), у той час як, наприклад, у пацієнтів із тривалістю ЦД ≤ 5 років первинна кінцева точка вірогідно збільшилася на 8 % (BP 1,08; 95% ДІ

0,87–1,35; $P = 0,004$). Також серцево-судинна смертність на дапагліфлозині порівняно з плацебо знижувалася на 24 % (ВР 0,76; 95% ДІ 0,5–1,17) у пацієнтів з тривалістю діабету > 20 років і невірогідно зростала на 20 % у групі пацієнтів із тривалістю діабету від 15 до 20 років (ВР 1,2; 95% ДІ 0,77–1,85; $P = 0,974$). Частота інфаркту міокарда в пацієнтів із тривалістю ЦД > 20 років знижувалася на фоні терапії дапагліфлозином порівняно з плацебо на 34 % (ВР 0,66; 95% ДІ 0,47–0,92), тоді як у групі пацієнтів із тривалістю діабету ≤ 5 років вона вірогідно збільшувалася на 11 % (ВР 1,11; 95% ДІ 0,81–1,52; $P = 0,019$). Частота ішемічного інсульту на фоні лікування дапагліфлозином на відміну від плацебо в групі пацієнтів з тривалістю діабету > 20 років знижувалася на 39 % (ВР 0,61; 95% ДІ 0,38–1,00), тоді як у групі пацієнтів зі стажем ЦД 2-го типу ≤ 5 років вірогідно збільшувалася на 32 % (ВР 1,32; 95% ДІ 0,89–1,98; $P = 0,015$).

Можна зробити висновки, що пацієнту з ЦД 2-го типу для отримання переваг від застосування дапагліфлозину згідно з дослідженням DECLARE TIMI 58[®] потрібно мати або перенесений ІМ, або СН зі зниженою ФВ < 45 %, або тривалість ЦД 2-го типу понад 20 років. Якщо зі збором анамнезу захворювання пацієнта в практикуючого лікаря проблем зазвичай бути не може, то, наприклад, вимірювання ФВ не завжди є доступним, і тому відбір пацієнтів, перспективних для терапії дапагліфлозином, на практиці є утрудненим.

Досягнення в цукрознижувальній терапії ЦД 2-го типу, зокрема з препаратами класу іНЗКТГ і арГПП-1, не могли пройти повз увагу вчених у світі. І тому дійсно визначною подією була поява у 2019 році оновленого алгоритму цукрознижувальної терапії, запропонованого Європейським кардіологічним товариством (ESC) спільно з EASD [31]. З огляду на те, що саме в пацієнтів із наявним АССЗ було досягнуто найбільшого прогресу в цукрознижувальній терапії, новий алгоритм змінив парадигму надання допомоги пацієнтам із ЦД 2-го типу. Згідно з цим алгоритмом, у разі, якщо пацієнт мав АССЗ чи належав до категорії високого або дуже високого серцево-судинного ризику і раніше не отримував цукрознижувальних препаратів, його потрібно було починати лікувати з препаратів із доведеною серцево-судинною ефективністю, а саме іНЗКТГ-2 або арГПП-1. Отже, уперше в історії медицини непорушна теза про метформін як препарат першої лінії цукрознижувальної терапії похитнулася. Якщо ж пацієнт уже був на метформіні й мав АССЗ чи належав до категорії високого або дуже високого серцево-судинного ризику, то згідно з цією настановою до метформіну потрібно було додавати іНЗКТГ-2 або арГПП-1.

В алгоритмі ESC/EASD 2019 року щодо класу іНЗКТГ-2 зазначено, що емплагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу з наявністю серцево-судинної патології або з високим/надто високим серцево-судинним ризиком для зниження серцево-судинних подій. Окрім того, окремо сказано (дослівно), що саме **емпагліфлозин рекомендований для пацієнтів із ЦД 2-го типу для зниження ризику смерті**. Здається це визначення

найбільш чітко відображає ключові відмінності емплагліфлозину від інших представників класу іНЗКТГ-2.

Звичайно, перед світовою медичною спільнотою постає слушне, але водночас непросте запитання: що важливіше для пацієнтів з ЦД 2-го типу із наявним АССЗ — подовження життя за допомогою емплагліфлозину плюс покращення наслідків СН чи діабетичної хвороби нирок або лише покращення наслідків СН і нефропротекція без подовження життя за допомогою інших іНЗКТГ-2? Зрозуміло, що світ обирає подовження життя, оскільки, зважаючи на високу смертність від серцево-судинних захворювань і загальну смертність, пацієнтам із ЦД 2-го типу до СН і кінцевої стадії ХХН ще треба дожити, що неможливо без життєзберігаючих препаратів. Кардіопротекція для пацієнтів із СН, безперечно, важлива, проте група пацієнтів із СН становить лише близько 12 % популяції хворих на ЦД 2-го типу, і ще менше з них мають тяжку СН з істотно зниженою ФВ [32]. Саме тому показання до можливого призначення дапагліфлозину, по суті, звужені до маленької групи пацієнтів з тяжкою СН із низькою ФВ (< 40–45 %) і ІМ в анамнезі, у яких дапагліфлозин має певні переваги порівняно з плацебо.

Що ж стосується групи пацієнтів із ЦД 2-го типу з численними серцево-судинними факторами ризику без діагностованого АССЗ, то можливості кардіопротекції зі зниженням подій, пов'язаних з СН, а також можливості нефропротекції є вивченими для дапагліфлозину, але недостатніми, оскільки в цій групі пацієнтів дапагліфлозин, на жаль, не призвів до зниження серцево-судинної смертності, загальної смертності і ЗР-МАСЕ. Вивчення ефективності емплагліфлозину в групі пацієнтів із серцево-судинними факторами ризику без АССЗ є перспективним напрямком. Проте поки що можна сказати, що з огляду на фізичну й економічну неможливість тотального обстеження пацієнтів із ЦД 2-го типу на наявність атеросклеротичного ураження, на тривалий прихований перебіг ЦД 2-го типу з розвитком макро- і мікросудинних ускладнень уже в дебюті хвороби в більшості пацієнтів стратегічно більш доцільно вважати цих пацієнтів такими, які мають діабет з АССЗ. Вибір емплагліфлозину для подовження життя пацієнтів із ЦД 2-го типу з АССЗ є доведеною реальністю. У той же час подовження життя за допомогою дапагліфлозину, як і будь-якого іншого представника класу іНЗКТГ-2, у категорії пацієнтів з ЦД 2-го типу без АССЗ із серцево-судинними факторами ризику не доведене.

Звичайно, вибір ніколи не є легким. Але можливість вибору серед різних стратегій лікування дозволяє запропонувати кращий підхід для конкретного пацієнта. З огляду на викладені вище дані слід вважати неприйнятним поділ пацієнтів з ЦД 2-го типу з наявним АССЗ на тих, кому призначили життєзберігаючу цукрознижувальну терапію, і тих, кому її не призначили. Також не можна одному й тому ж пацієнту давати два цукрознижувальних препарати одного класу. Тож на підставі даних доказової медицини, отриманих у великих дослідженнях, зробіть правильний вибір для подовження життя пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Список літератури

1. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015. № 373. P. 2117-2128.
2. Paterno E., Pawar A., Franklin J.M. et al. Empagliflozin and the risk of heart failure hospitalization in routine clinical care. *Circulation.* 2019. № 139. P. 2822-2830.
3. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2019. № 380. P. 347-57.
4. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2019. 21. № 381(21). P. 1995-2008.
5. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation.* 2017. № 136. P. 249-259.
6. Ridderstrele M., Andersen K.R., Zeller C. et al. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014. № 2(9). P. 691-700.
7. Nauck M.A., Del Prato S., Meier J.J. et al. Dapagliflozin versus glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycemic control with metformin. *Diabetes Care.* 2011. № 34(9). P. 2015-2022.
8. Sjöström C.D., Johansson P., Ptaszynska A. et al. Dapagliflozin lowers blood pressure in hypertensive and non-hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2015. № 12(5). P. 352-358.
9. Roden M., Weng J., Eilbracht J. et al. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. № 1(3). P. 208-219.
10. Levine M.J. et al. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr. Diabetes Rev.* 2017. № 13(4). P. 405-423.
11. Blonde L., Stenlof K., Fung A., Xie J. et al. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. *Postgrad. Med.* 2016. № 128. P. 371-380.
12. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N. et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J. Atheroscler. Thromb.* 2018. № 25(6). P. 467-476.
13. Dormandy J.A., Charbonnel B., Eckland D.J. et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005. № 366(9493). P. 1279-89.
14. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008. № 358. P. 2560-2572.
15. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al. for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2009. № 360. P. 129-139.
16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008. № 358. P. 2545-2559.
17. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann. Intern. Med.* 1998. № 128. P. 165-75.
18. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013. № 369(14). P. 1327-35.
19. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013. № 369(14). P. 1317-26.
20. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015. № 373(3). P. 232-42.
21. Rosenstock J., Perkovic V., Johansen O.E. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA.* 2019. № 321(1). P. 69-79.
22. Zoungas S., Heerspink L. et al. Intensive glucose lowering and end stage kidney disease: new data from the ADVANCE trial. Oral presentation presented at EASD 2011.
23. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2013. № 83(3). P. 517-23.
24. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W. et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017. № 377(7). P. 644-657.
25. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018. № 41(12). P. 2669-2701.
26. Furtado R.H.M., Bonaca M.P., Raz I. et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Previous Myocardial Infarction. *Circulation.* 2019. № 139(22). P. 2516-2527.
27. Fitchett D., Inzucchi S.E., Cannon C.P. et al. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Circulation.* 2019. № 139. P. 1384-1395.
28. Kato E.T., Silverman M.G., Mosenzon O. et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation.* 2019. № 139(22). P. 2528-2536.
29. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME trial. *European Heart Journal.* 2016. № 37. P. 1526-1534.
30. Bajaj H.S., Raz I., Mosenzon O. et al. Cardiovascular and renal benefits of dapagliflozin in patients with short and long-standing type 2 diabetes: Analysis from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Diabetes Obes. Metab.* 2020 Feb 23.
31. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal.* 2019. № 00. P. 169.
32. Nichols G.A., Hillier T.A., Erbey J.R. et al. Congestive Heart Failure in Type 2 Diabetes Prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care.* 2001. № 24(9). P. 1614-1619.

Отримано/Received 08.05.2020

Рецензовано/Revised 15.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.05.2020 ■

Information about authors

K. Zuiiev, PhD, Department of therapy, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Dorohozhytska st., 9, Kyiv, 04112, Ukraine; e-mail: endolika@gmail.com; phone +38 (097) 747 77 21; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9343-7732>

Зуєв К.А.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ, Україна

**Обзор доказательной базы представителей группы ингибиторов
натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа,
доступных на украинском рынке
(обзор литературы)**

Резюме. В статье приведен анализ результатов рандомизированных клинических исследований сахароснижающих препаратов — представителей класса ингибиторов натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (иНЗКТГ-2) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа: EMPA-REG OUTCOME® с эмпаглифлозином и DECLARE TIMI 58® с

дапаглифлозином. Показано, как результаты этих исследований повлияли на формирование новейших алгоритмов сахароснижающей терапии у пациентов с СД 2-го типа.

Ключевые слова: эмпаглифлозин; дапаглифлозин; ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа; сахарный диабет 2-го типа

K.O. Zuiiev

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**Review of the evidence base of representatives of the group
of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors available
at the Ukrainian market
(literature review)**

Abstract. The article presents an analysis of the results of randomized clinical studies of glucose lowering drugs from the class of sodium-glucose transport protein 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: EMPA-REG OUTCOME® with empagliflozin and DECLARE-TIMI 58® with dapagliflozin. It is shown how the

results of these trials have influenced the formation of the latest algorithms for antihyperglycemic therapy of patients with type 2 diabetes.

Keywords: empagliflozin; dapagliflozin; sodium-glucose transport protein 2 inhibitors; type 2 diabetes; review

Шідловський В.О.¹, Шідловський О.В.¹, Шеремет М.І.², Твердохліб В.В.¹
¹ Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Тиреоїдит Хашимото — терапевтична чи хірургічна проблема? (Огляд літератури)

Резюме. Більше як сторічна історія вивчення тиреоїдиту Хашимото свідчить про актуальність захворювання й невирішені теоретичні і практичні проблеми. З практичної точки зору важливим є питання вибору лікувальної тактики й методу лікування. Складність патогенезу цього аутоімунного процесу, що з місцевого, органоспецифічного, згодом набуває ознак системного, створює певні труднощі для діагностики й лікування. Відповідно, змінюється і клінічна картина захворювання від місцевих симптомів і гіпотиреозу до багатогранної екстратиреоїдної симптоматики. Вона включає артралгії й м'язовий біль, розлади психіки й пам'яті, проблеми фертильності жінок, поведінкових реакцій і якості життя. Отже, лікувальна тактика й методи лікування повинні відповідати змінам характеру патологічного процесу, його активності і клінічного перебігу захворювання. На сьогодні вона виглядає спрощеною, орієнтованою лише на медикаментозне лікування. Патогенетичного лікування не існує, а замісна терапія препаратами гормонів щитоподібної залози лише знімає прояви гіпотиреозу й не впливає на перебіг аутоімунного процесу. Гостроту проблеми тиреоїдиту Хашимото надають невпинно зростаючі захворюваність та збільшення кількості хворих з екстратиреоїдними ураженнями й тяжким клінічним перебігом. За останні роки в літературі з'явилися публікації, у яких стримано ставиться питання про доцільність хірургічного лікування, а методом вибору пропонується тиреоїдектомія. У цьому огляді ми зробили спробу аналізу публікацій, основу якого складають дані літератури з поставлених питань за останні два десятиріччя. Майже в усіх роботах наголошується на необхідності ліквідації активного вогнища аутоімунної агресії. З огляду на це невирішеними залишаються вибір лікувальної тактики та показань до хірургічного лікування.

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото; лікувальна тактика; вибір методу лікування; огляд

Тиреоїдит Хашимото (ТХ) — це аутоімунний стан, що характеризується лімфоцитарною інфільтрацією щитоподібної залози (ЩЗ) та підвищенням у сироватці крові рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) [1]. Хворі скаржаться на постійний біль і відчуття стороннього тіла на передній поверхні шиї, дертя в горлі, сухий кашель, хрипкість голосу. Наслідком такого патологічного процесу є гіпотиреоз, що проявляється втратою апетиту, мерзлякуватістю, вто-

мою, сонливістю, сухістю шкіри, збільшенням маси тіла, випадінням волосся, запорами, розладами менструального циклу [2–4].

Прогресуюча аутоімунна агресія ЩЗ, дисрегуляція метаболізму і зростаючий дисбаланс гормонального викиду можуть спричинити зміни в багатьох органах та системах організму, що призводить до каскаду ускладнень, які виходять далеко за межі самої ЩЗ і розцінюються як екстратиреоїдні прояви

ТХ. Такими ускладненнями можуть бути безплідність, серцеві розлади з ризиком розвитку інфарктів чи інсульту, перикардальний випіт, ускладнення вагітності в матері й дитини, енцефалопатія зі зниженням когнітивної функції, артралгії і біль у м'язах, сухість у роті й склер, тяжка загальна втома, втрата інтересу до життя [5, 6].

Проте гіпотиреоз не єдиний наслідок ТХ. У частини пацієнтів на тлі лімфоцитарної інфільтрації та гіперплазії лімфоїдної тканини може розвинути зоб у вигляді дифузного збільшення ЩЗ, або ж розвиваються несправжні і справжні вузли. У такому випадку, крім косметичної вади, можуть бути й інші місцеві прояви ТХ: компресійний синдром із клінічними проявами здавлення трахеї, стравоходу, нервів гортані, судин ший.

Лікувальна тактика при ТХ консервативна. Наявність ТХ за відсутності специфічного, патогенетично обґрунтованого лікування в разі еутиреозу передбачає спостереження в динаміці: раз на рік УЗД ЩЗ і через кожні 6 місяців контроль рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у сироватці крові. При розвитку гіпотиреозу проводять замісну терапію препаратами гормонів ЩЗ. Під впливом такого лікування симптоми гіпотиреозу й місцеві прояви ТХ, як правило, зникають [1, 7–9].

Проте в частини пацієнтів, переважно з високим умістом у сироватці крові АТ-ТПО (понад 1000 МО/мл) і рівнем ТТГ у межах референтних значень, на тлі адекватної замісної терапії препаратами левотироксину спостерігається поєднання місцевих симптомів ТХ, гіпотиреозу й екстратиреоїдних уражень. Про життя таких хворих I. Guldvog сказав: «Втома, спричинена хворобою Хашимото, виснажує. Люди не можуть працювати. Якість їх життя дуже погана. Медичне лікування не дає можливості зняти всі симптоми... Хашимото — це не хвороба, від якої ви помираєте, але вона може зробити ваше існування нестерпним». У такому контексті варто згадати ще одне висловлювання I. Guldvog на Міжнародному тиреоїдологічному конгресі (2015): «Прийом левотироксину не нормалізує рівень антитиреоїдної пероксидази» [10].

У літературі ці обидві тези I. Guldvog активно обговорюють, і на основі цих дискусій можна зробити певні висновки щодо таких клінічних ситуацій. По-перше, на тлі замісної терапії препаратами левотироксину при лабораторному еутиреозі можуть не зникати симптоми гіпотиреозу. По-друге, у хворих на ТХ із високими показниками АТ-ТПО, крім місцевих симптомів та гіпотиреозу, можуть спостерігатися ознаки автоімунного ураження інших органів і систем, які розцінюються як екстратиреоїдні. У літературі при обговоренні другої тези посиляються на добре контрольовані дослідження, у яких показано, що замісна терапія левотироксином у разі лабораторного еутиреозу не довела своєї ефективності [11, 12].

З огляду на результати цих досліджень можна вважати, що ТХ — це специфічний місцевий прояв загальної автоімунної дисфункції в організмі, а на його

фоні тиреоїдна пероксидаза відіграє роль пускового механізму розвитку автоімунної агресії в інших органах і системах. При цьому звертається увага на той встановлений факт, що тиреоїдна пероксидаза може перехресно реагувати з тканинами, відмінними від тиреоїдної, і спричиняти їх запалення, яке проявляється різними екстратиреоїдними симптомами, зокрема болем в суглобах, м'язах, безплідністю, розладами перебігу вагітності.

За результатами багатьох наукових досліджень, лімфоцити, що продукують активовані антитіла тиреоцитів, можуть залишати ЩЗ і проникати в іншу, віддалену тканину, викликаючи в ній запалення і зміни функціональної активності. На користь цього свідчать АТ-ТПО хворих на ТХ, виявлені у синовіальній рідині із супутнім поліартритом, у рідині фолікулів яєчників та тканині плідного місця в жінок із проблемами вагітності [13–18].

При цьому також встановлено, що рівень АТ-ТПО знижується паралельно зі зменшенням вмісту інших імунологічних медіаторів: Т-лімфоцитів, прозапальних цитокінів, гамма-інтерферону і фактора некрозу пухлини альфа [19–24].

Отже, якщо у хворих на ТХ є екстратиреоїдна симптоматика на тлі адекватної замісної терапії левотироксином, то для покращення їх стану чи зменшення інтенсивності клінічних проявів патогенетично обґрунтованою дією буде ліквідація активного автоімунного процесу в ЩЗ. Оскільки методів медикаментозного впливу на цей процес не існує, то методом вибору залишається хірургічне лікування — повне видалення автоімунно зміненої ЩЗ.

У 2019 р. про застосування хірургічного методу в лікуванні хворих на ТХ і його результати повідомили I. Guldvog та співавт. [25]. Ця публікація викликала жваву дискусію, в основному з позитивними відгуками, однак із пересторогою стосовно можливого збільшення випадків специфічних інтраопераційних ускладнень, зокрема травм поворотних нервів і прищитоподібних залоз із відповідними наслідками у зв'язку з технічними труднощами проведення тиреоїдектомії при ТХ [25–29].

У дискусійних роботах, зокрема, йдеться про те, що в загальному контексті лікування хворих на ТХ на особливу увагу заслуговує питання щодо показань до хірургічного лікування й вибору обсягу операції.

Що стосується показань до хірургічного лікування ТХ, то ми проаналізували роботи за останні 20 років, присвячені цьому питанню. А.Ф. Carli і співавт. [30] і З.А. Багателя [31] відзначають, що хірургічне лікування автоімунного тиреоїдиту проводиться за такими показаннями: збільшення ЩЗ до II ст. з нерівномірною її щільністю та за відсутності можливості виключити наявність вузла; симптоми стиснення і звуження трахеї та стравоходу; наявність вузлів; прогресуюче зростання зоба, незважаючи на проведену протягом 1–1,5 року консервативну терапію; підозра на злоякісне переродження, що ґрунтується на даних біопсії; косметична деформація ший. Операцією вибору автори пропонують тиреоїдектомію [30, 31].

Вважається, що тиреоїдектомія при декомпенсації імунопатологічного процесу усуває або різко зменшує патогенний вплив локальної лімфоїдної інфільтрації тканини на загальну імунологічну реактивність організму хворого [32].

Деякі автори вважають, що тиреоїдектомія є методом вибору при хірургічному лікуванні ТХ, поєднаного з диференційованою карциномою [7, 35]. На думку інших авторів, абсолютним показанням до хірургічного лікування є наявність компресійного синдрому та косметичної вади на передній поверхні шиї [34–37].

Yin C. Kop та співавт. рекомендують і проводили хірургічне лікування ТХ при вираженому постійному болі в ділянці передньої поверхні шиї на тлі лікування препаратами левотироксину [38]. Інші дослідники вважають, що хірургічне лікування ТХ показане за наявності компресійного синдрому, а також тоді, коли медикаментозне лікування не знімає біль на передній поверхні шиї [39].

Підсумовуючи рекомендації цих публікацій, можна відзначити, що немає чітко визначених, патогенетично чи клінічно обґрунтованих показань до хірургічного лікування ТХ. Разом із цим слід зауважити, що в цих та інших публікаціях, присвячених лікуванню ТХ, до питання застосування хірургічного лікування ставляться з великою обережністю.

Очевидно, що до вибору методу лікування ТХ слід підходити з орієнтацією на чітко визначені позиції, наприклад, на класифікацію цього аутоімунного захворювання, у якій були б відображені наявність зоба, його структура, гормональна функція залози, рівень АТ-ТПО й особливості клінічних проявів захворювання. У літературі користуються класифікацією P. Saturegli та співавт. (2014), в основу якої покладено клінічні форми ТХ і структурні зміни в залозі [40]. Є класифікація И.И. Дедова та Г.А. Мельниченко, яка принципово не відрізняється від попередньої [41].

Для вибору лікувальної тактики стосовно пацієнтів із ТХ, з урахуванням особливостей клінічного перебігу цього захворювання, ми пропонуємо виділяти такі групи хворих:

- тиреоїдит Хашимото без зоба, еутиреоз;
- тиреоїдит Хашимото без зоба, гіпотиреоз;
- тиреоїдит Хашимото із зобом без компресійного синдрому, еутиреоз чи гіпотиреоз;
- тиреоїдит Хашимото із зобом, компресійний синдром, еутиреоз чи гіпотиреоз;
- тиреоїдит Хашимото із зобом чи без зоба, рівень АТ-ТПО понад 1000 МО/мл, з місцевою та екстратиреоїдною симптоматикою й гіпотиреозом.

Згідно з таким розподілом хворих, відповідно пропонуємо обирати лікувальну тактику і методи лікування: в першому варіанті — динамічне спостереження, зокрема контроль рівня ТТГ раз на півроку й УЗД ЩЗ раз на рік; у другому — контрольована замісна терапія левотироксину й УЗД ЩЗ раз на рік; у третьому — при вузловій трансформації залози необхідна тонкогіглова аспіраційна пункційна біопсія і лише в разі отримання цитологічного висновку за класифікацією *Bethesda*

IV–VI показане хірургічне лікування; при клінічному перебігу ТХ, що відповідає четвертому і п'ятому варіантам, вважаємо доцільним застосовувати хірургічне лікування.

Якщо перші чотири позиції не викликають особливих заперечень і питань, то п'ята позиція досить суперечлива. Вона стосується хірургічного лікування хворих на ТХ з екстратиреоїдною симптоматикою і поганою якістю життя [12, 42–44].

Доцільність і обґрунтованість хірургічного лікування ТХ у разі клінічного перебігу зоба з екстратиреоїдною симптоматикою на сьогодні є предметом активної дискусії, поштовхом до якої стала вищезгадана публікація I. Guldvog та співавт. [25]. Автори навели результати оцінки якості життя хворих на ТХ з екстратиреоїдною симптоматикою згідно з опитувальником SF-36, зокрема пацієнтів після тиреоїдектомії і замісної терапії левотироксину порівняно з хворими, яким проводили лише стандартну терапію препаратами тиреоїдних гормонів [45–47]. Вони встановили, що через 18 місяців показники якості життя в осіб, лікованих хірургічним методом (тиреоїдектомія), покращились: підвищився середній показник загального здоров'я з різницею між групами у 29 балів ($p < 0,001$), знизилась оцінка втоми з різницею між групами в 9,3 бала, а частота хронічної втоми між групами зменшилась з 85 до 39 %. З хірургічних ускладнень автори спостерігали інфекційні ускладнення (у трьох хворих), тривалу гіпокальціємію (у трьох випадках) та односторонній транзиторний параліч гортанного нерва (у чотирьох спостереженнях). Рівень АТ-ТПО знизився за середніми показниками з 2232 МО/мл до операції до 152 МО/мл після неї.

У висновку автори відзначили, що у хворих на ТХ через 18 місяців після тиреоїдектомії із замісною терапією левотироксину показники якості життя порівняно з хворими, яких лікували медикаментозно, були значно кращими. Вони вважають, що зменшення тяжкості клінічних ознак гіпотиреозу й екстратиреоїдних проявів ТХ зумовлені видаленням ЩЗ як антигена і джерела аутоімунної агресії, нормалізацією рівня титру АТ-ТПО та запальних медіаторів у сироватці крові.

Отже, на сьогодні питання про те, чи є тиреоїдит Хашимото терапевтичною чи хірургічною проблемою і як його лікувати — медикаментозно чи хірургічно, остаточно не вирішене. Окремі публікації з цього приводу спонукають науковців до дискусії, до проведення нових, на сучасному рівні досліджень. В дискусії народжується істина. Сподіваємося на це.

На завершення відзначимо, що мотивацією до виконання цього дослідження послужили багаторічні спостереження за хворими на ТХ. Аналіз клінічного перебігу з місцевою та екстратиреоїдною симптоматикою й неефективність медикаментозного лікування навели на думку про доцільність застосування хірургічного лікування цього захворювання з метою ліквідації активного аутоімунного процесу в організмі — аутоімунного тиреоїдиту. При цьому виходили із сучасного рівня знань про аутоімунні захворювання.

Результати аналізу клінічного перебігу ТХ та сучасні дані про автоімунний генез цього захворювання свідчать про те, що спочатку захворювання розвивається як органоспецифічне, а згодом, з невідомих причин, у частини пацієнтів набуває ознак системного, і, згідно з класифікацією автоімунних захворювань, його можна віднести до проміжних [48, 49]. У таких випадках органоспецифічний автоімунний процес проковує розвиток системного захворювання і підтримує його. Отже, ліквідація першопричини, тобто первинного вогнища автоімунної агресії — ЩЗ, теоретично повинна зменшити клінічні прояви системних автоімунних уражень при ТХ.

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

Список літератури

1. Паньків В.І. Тиреоїдити. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2012. № 6 (46). С. 139–146.
2. Шеремет М.І., Шідловський В.О., Сидорчук Л.П. Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури). Ендокринологія. 2014. Т. 19. № 3. С. 227–235.
3. Дедов И.И., Трошина Е.А., Антонова С.С. [и др.] Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы. Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. № 2. С. 6–13.
4. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія. Донецьк: Видавель Заславський О.Ю., 2011. 224 с.
5. Fjaellegaard K., Kvetny J., Allerup P.N. [et al.]. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity — a general population study. Nord. J. Psychiatry. 2015. Vol. 69, Issue 1. P. 73–78. DOI: 10.3109/08039488.2014.929741.
6. Krysiak R., Drosdzol-Cop A., Skrzypulec-Plinta V., Okopien B. Sexual function and depressive symptoms in young women with thyroid autoimmunity and subclinical hypothyroidism. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2016. Vol. 84, Issue 6. P. 925–931. DOI: 10.1111/cen.12956.
7. Тронько М.Д., Коваленко А.Є., Таращенко Ю.М., Остафійчук М.В. Хірургічні аспекти тиреотоксикозу та хронічного аутоімунного тиреоїдиту (огляд літератури та власних досліджень). Журн. НАМН України. 2018. Т. 24. № 3–4. С. 258–267.
8. Гарднер Д. Базисная и клиническая эндокринология. Книга 2. Пер. с англ. М.: БИНОМ, 2013. 696 с.
9. Бобирьова Л.Є., Муравльова О.В., Городинська О.Ю. Принципи диференційованої терапії аутоімунного тиреоїдиту залежно від характеру метаболічних порушень. Вісн. ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». 2014. Т. 14. Bun. 1 (45). С. 28–34.
10. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A. et al. Autoimmune thyroid disorders. Autoimmun. Rev. 2015. № 14. P. 174–180.
11. Pyzik A., Grywalska E.J., Matyjaszek-Matuszek B. [et al.]. Immune disorders in Hashimoto's Thyroiditis: what do we know so far? Immunol. Res. 2015. Vol. 2015. 8p. DOI: 10.1155/2015/979167.
12. Bektas Uysal H., Ayhan M. Autoimmunity affects health-related quality of life in patients with Hashimoto's thyroiditis. Kaohsiung J. Med. Sci. 2016. Vol. 32. Issue 8. P. 427–433. DOI: 10.1016/j.kjms.2016.06.006.
13. Punzi L., Betterle C. Chronic autoimmune thyroiditis and rheumatic manifestations. Joint Bone Spine. 2004. Vol. 71. Issue 4. P. 275–283. PMID: 15288851.
14. Punzi L., Schiavon F., Ramonda R. [et al.]. Anti-thyroid microsomal antibody in synovial fluid as a revealing feature of seronegative autoimmune thyroiditis. Clin. Rheumatol. 1991. Vol. 10. PMID: 1914419.
15. Weetman A.P., McGregor A.M., Lazarus J.H., Hall R. Thyroid antibodies are produced by thyroid-derived lymphocytes. Clin. Exp. Immunol. 1982. Vol. 48. Issue 1. P. 196–200. PMID: 7044629.
16. Poppe K., Velkeniers B., Glinooer D. The role of thyroid autoimmunity in fertility and pregnancy. Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 4(7). P. 394–405. doi: 10.1038/ncpendmet0846.
17. Peyneau M., Kaviani N., Chouzenoux S. [et al.]. Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2019. № 116 (24). P. 11894–11899. DOI: 10.1073/pnas.1820469116.
18. Cela V. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. Gynecol. Endocrinol. 2013. Vol. 29. Issue 1. P. 36–41. PMID: 22835333. DOI: 10.3109/09513590.2012.705391.
19. Karanikas G., Schuetz M., Wahl K. [et al.]. Relation of anti-TPO autoantibody titre and T-lymphocyte cytokine production patterns in Hashimoto's thyroiditis. Clin. Endocrinol. (Oxf). 2005. Vol. 63. Issue 2. P. 191–196. PMID: 16060913.
20. Norheim K.B., Jonsson G., Omdal R. Biological mechanisms of chronic fatigue. Rheumatology (Oxford). 2011. Vol. 50. Issue 6. P. 1009–1018. PMID: 21285230. DOI: 10.1093/rheumatology/keq454.
21. Omdal R., Larssen C., Brede C. [et al.]. A proteomic signature of fatigue in primary Sjogren's syndrome. Ann. Rheumatic Diseases. 2017. № 76 (Suppl. 2). P. 184–185.
22. Bårdsen K., Nilsen M.M., Kvaloy J.T. [et al.]. Heat shock proteins and chronic fatigue in primary Sjogren's syndrome. Innate Immun. 2016. Vol. 22. Issue 3. P. 162–167. PMID: 26921255. DOI: 10.1177/1753425916633236.
23. Montoya J.G., Holmes T.H., Anderson J.N. [et al.]. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2017. Vol. 114. № 134. P. E7150–E7158. PMID: 28760971. DOI: 10.1073/pnas.1710519114.
24. 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. Vol. 96. Issue 7. P. 2206–2215. PMID: 21508145. DOI: 10.1210/jc.2010-2986.
25. Guldvog I., Reitsma L.C., Johnsen L. [et al.]. Thyroidectomy Versus Medical Management for Euthyroid Patients with Hashimoto Disease and Persisting Symptoms: A Randomized Trial. Ann. Intern. Med. 2019. Vol. 170. P. 453–464. PMID: 30856652. DOI: 10.7326/M18-0284.
26. Figueroa-Vega N., Alfonso-Perez M., Benedicto I. et al. Increased circulating pro-inflammatory cytokines and Th17 lymphocytes in Hashimoto's thyroiditis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 953–962.
27. Bai X., Sun J., Wang W. et al. Increased differentiation of Th22 cells in Hashimoto's thyroiditis. Endocr. J. 2014. Vol. 61. P. 1181–1190.
28. Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. Hormones (Athens). 2013. Vol. 12. P. 12–18.

29. Vibhavasu Sharma. Thyroid surgery for patients with Hashimoto's disease. *Clin. Thyroidol. Public.* 2019. Vol. 12. Issue 7. P. 8-9.
30. Carli A.F., Lottini M., Testa M., Neri A. Surgical treatment of Hashimoto's thyroiditis. Personal experience. *Minerva Chir.* 2002. Vol. 57 (2). P. 117-122. PMID: 11941286.
31. Yoo W.S., Chung H.K. Recent Advances in Autoimmune Thyroid Diseases. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2016. Vol. 31(3). P. 379-385.
32. Williams D.E., Le S.N., Godlewska M. et al. Thyroid Peroxidase as an Autoantigen in Hashimoto's Disease: Structure, Function, and Antigenicity. *Horm. Metab. Res.* 2018. Vol. 50(12). P. 908-921.
33. Pradeep P.V., Ragavan M., Ramakrishna B. [et al.]. Surgery in Hashimoto's thyroiditis: Indications, complications, and associated cancers. *JPGM.* 2011. Vol. 57. Issue 2. P. 120-122.
34. Kazuo Shimizu, Yuki Nakajima, Wataru Kitagawa, Haruki Akasu. Surgical Therapy in Hashimoto's Thyroiditis. *J. Nippon Medical School.* 2003. Vol. 70 (1). P. 34-39. DOI: 10.1272/jnms.70.34.
35. McManus C., Luo J., Sippel R., Chen H. Should patients with symptomatic Hashimoto's thyroiditis pursue surgery? *J. Surg. Res.* 2011. Vol. 170. Issue 1. P. 52-55. PMID: 21435660. PMCID: PMC3136540. DOI: 10.1016/j.jss.2011.01.037.
36. Nenkov R., Radev R., Khristozov K. [et al.]. Hashimoto's thyroiditis: indications for surgical treatment. *Khirurgiia (Sofia).* 2005. № 3. P. 28-32. PMID: 18693529.
37. Шидловський В.О., Шеремет М.І. Сучасні підходи до хірургічного лікування аутоімунного тиреоїдиту. *Ендокринологія.* 2014. Т. 19. № 4. С. 365.
38. Yin C. Kon, Leslie J. De Groot. Painful Hashimoto's Thyroiditis as an Indication for Thyroidectomy: Clinical Characteristics and Outcome in Seven Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 88. Issue 6. P. 2667-2672. DOI: 10.1210/jc.2002-021498.
39. Ruggeri R.M., Trimarchi F., Giuffrida G. et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(2). 133-141.
40. Caturegli P., De Remigis A., Rose N.R. Hashimoto thyroiditis: Clinical and diagnostic criteria. *Autoimmun. Rev.* 2014. Vol. 13. Issue 4-5. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.01.007.
41. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание [Электронный ресурс]. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 832 с. Режим доступа: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970444962.html>
42. Kramer C.K., von Mühlen D., Kritz-Silverstein D., Barrett-Connor E. Treated hypothyroidism, cognitive function, and depressed mood in old age: the Rancho Bernardo Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. Vol. 161. Issue 6. P. 917-921. DOI: 10.1530/EJE-09-0606.
43. Dayan C.M., Panicker V. Hypothyroidism and depression. *Eur. Thyroid J.* 2013. Vol. 2. № 3. P. 168-179. DOI: 10.1159/000353777.
44. Leyhe T., Müssig K. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Brain Behav. Immun.* 2014. Vol. 41. P. 261-262. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.03.008.
45. Ware J.E. Jr, Sherbourne C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care.* 1992. Vol. 30 (6). P. 473-483.
46. Loge J.H., Ekeberg O., Kaasa S. Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J. Psychosom. Res.* 1998. Vol. 45. P. 53-65. PMID: 9720855.
47. Loge J.H., Kaasa S. Short form 36 (SF-36) health survey: normative data from the general Norwegian population. *Scand. J. Soc. Med.* 1998. Vol. 26. P. 250-258. PMID: 9868748.
48. Fridkis-Hareli M. Immunogenetic mechanisms for the coexistence of organ-specific and systemic autoimmune diseases. *J. Autoimmune Dis.* 2008. № 5. P. 1. PMCID: PMC2265707. PMID: 18275618. DOI: 10.1186/1740-2557-5-1.
49. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. The spectrum of thyroid disease and risk of new onset atrial fibrillation: a large population cohort study. *BMJ.* 2012. Vol. 345. P. e7895.

Отримано/Received 03.02.2020

Рецензовано/Revised 21.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 11.03.2020 ■

Information about authors

Viktor Shidlovsky, MD, PhD, Professor at the Department of Surgery 1 with urology, minimally invasive surgery and neurosurgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after L.Ya. Kovalchuk, Ternopil, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8869-5780>

Oleksandr Shidlovskiy, MD, PhD, Professor at the Department of General Surgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5049-7404>

Mykhailo Sheremet, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery Department 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3320-2421>

V.V. Tverдохлеб, PhD, Associate Professor at the Department of Surgery 1 with urology, minimally invasive surgery and neurosurgery, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after L.Ya. Kovalchuk, Ternopil, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5393-9332>

Шидловський В.А.¹, Шидловський А.В.¹, Шеремет М.І.², Твердохлеб В.В.¹

¹ Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, г. Тернопіль, Україна

² Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

Тиреоїдит Хашимото — терапевтична або хірургічна проблема? (Обзор литературы)

Резюме. Более чем столетняя история изучения тиреоидита Хашимото свидетельствует об актуальности заболевания и нерешенных теоретических и практических проблемах. С практической точки зрения важным является вопрос выбора лечебной тактики и метода лечения. Сложность патогенеза этого аутоиммунного процесса, который из местного, органоспецифического, впоследствии

приобретает признаки системного, создает определенные трудности для диагностики и лечения. Соответственно изменяется и клиническая картина заболевания от местных симптомов и гипотиреоза к многогранной экстра-тиреоидной симптоматике. Она включает артралгии и мышечные боли, расстройство психики и памяти, проблемы фертильности женщин, поведенческих реакций и качества

жизни. Следовательно, лечебная тактика и методы лечения должны соответствовать изменениям характера патологического процесса, его активности и клинического течения заболевания. Сегодня она выглядит упрощенной, ориентированной лишь на медикаментозное лечение. Патогенетического лечения не существует, а заместительная терапия препаратами гормонов щитовидной железы лишь снимает проявления гипотиреоза и не влияет на течение аутоиммунного процесса. Остроту проблеме тиреоидита Хашимото придают неуклонно растущие заболеваемость и увеличение количества больных с экстраклеточными поражениями и тяжелым клиническим течением. За послед-

ние годы в литературе появились публикации, в которых сдержанно ставится вопрос о целесообразности хирургического лечения, а методом выбора предлагается тиреоидэктомия. В этом обзоре мы сделали попытку анализа публикаций, основу которого составляют данные литературы по поставленным вопросам за последние два десятилетия. Почти во всех работах отмечается необходимость ликвидации активного очага аутоиммунной агрессии. В этом плане остается нерешенным выбор лечебной тактики и показаний к хирургическому лечению.

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото; лечебная тактика; выбор метода лечения; обзор

V.A. Shidlovskiy¹, A.V. Shidlovskiy¹, M.I. Sheremet², V.V. Tverdohlib¹

¹ I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hashimoto's thyroiditis — a therapeutic or surgical problem? (Literature review)

Abstract. More than a hundred-year history of the study of Hashimoto's thyroiditis testifies to the urgency of the disease and the theoretical and practical problems not solved yet. From a practical point of view, it is important to choose the therapeutic approach and treatment method. The complexity of the pathogenesis of this autoimmune process, which from a local, organ-specific subsequently acquires systemic features, creates certain difficulties for diagnosis and treatment. Accordingly, the clinical picture of the disease changes from local symptoms and hypothyroidism to multifaceted extrathyroid symptoms. They include arthralgia and muscle pain, mental and memory disorders, problems with women fertility, behavioral responses and quality of life. Therefore, therapeutic approach and methods of treatment should correspond to changes in the nature of the pathological process, its activity and clinical course of the disease. Today, it looks simplistic, focused only on drug treatment. There is no

pathogenic treatment, and thyroid hormone replacement therapy only relieves the symptoms of hypothyroidism and does not affect the course of the autoimmune process. Hashimoto's thyroiditis problem is associated with a steadily growing incidence and an increase in the number of patients with extrathyroid lesions and a severe clinical course. In recent years, publications are appearing in the literature that have raised questions about the feasibility of surgical treatment, and thyroidectomy is suggested a method of choice. In this review, we have attempted to analyze publications, which are based on the literature data about the issues raised over the past two decades. Almost all papers emphasize the need to eliminate the active focus of autoimmune aggression. In this regard, the choice of therapeutic approach and indications for surgical treatment remain unresolved.

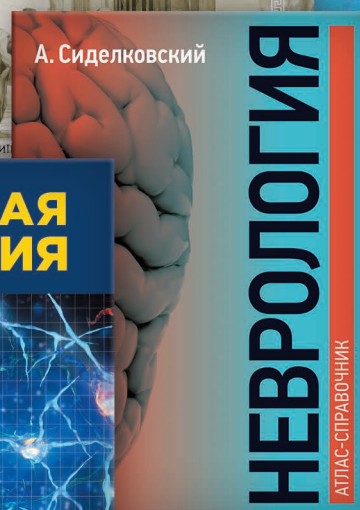
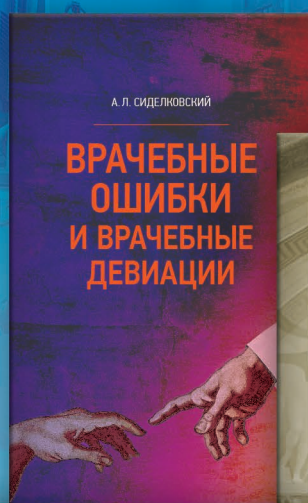
Keywords: Hashimoto's thyroiditis; therapeutic approach; choice of treatment method; review



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599054, від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛИНИКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

Айгліп®

Vildagliptin

МИСТЕЦТВО
ЦІНУВАТИ ЧАС



Глюкозозалежна **регуляція**
вуглеводного обміну¹



Мінімальний ризик
гіпоглікемій²



Протективний вплив
на функцію β -клітин³



Витяг з інструкції для медичного застосування препарату Айгліп®

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазолідиндоном, у складі потрійної пероральної терапії у комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози:** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННТС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки. Айгліп® не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ

або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01 від 12 серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від 12 серпня 2019 р. № 1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату Айгліп®. Рекламу лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

1. El-Ouaghlidi A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/jc.2006-1932. 2. Fonseca V, Schweizer A., Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148-1155. Garber A.J., Foley J.E., Bahner J.M. et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. Diabetes Obes Metab 2008;10:1047-1056. 3. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
Тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

Фармак

УДК 616.379-008.64+616.61+616-085

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275

Дідушко О.М.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Цукровий діабет 2-го типу і хронічна хвороба нирок: сучасні можливості цукрознижуючої терапії

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН). Важливо, що зі збільшенням захворюваності на ЦД 2-го типу частота діабетичних нефропатій також зростає. За світовими даними, понад 80 % випадків захворювання на термінальну стадію ХХН спричинені ЦД, артеріальною гіпертензією або їх поєднанням. Найефективнішою стратегією зменшення впливу діабетичної нефропатії є профілактика ЦД 2-го типу та діагностика й лікування ХХН на ранніх стадіях серед тих, хто вже страждає від діабету. Основну роль у зниженні ризику або уповільненні прогресування діабетичної хвороби нирок відіграють компенсація вуглеводного обміну та контроль артеріального тиску. Однак на виражених стадіях ХХН компенсація вуглеводного обміну ускладнена через високий ризик гіпоглікемій. У статті проведений огляд літератури та рекомендацій щодо безпеки та можливостей застосування цукрознижуючих середників у хворих на ЦД 2-го типу та ХХН. Препарати із доведеними кардіопротекторними та нефропротекторними властивостями — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу не застосовуються при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 — при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м². Препарати інкретинового ряду добре зарекомендували себе як засоби метаболічного контролю в комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі із ХХН. Опубліковані дані свідчать про ефективність і безпеку застосування сьогодні інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП) в осіб із зниженою ШКФ (включаючи осіб, які перебувають на діалізі). Особлива увага приділена відагліптину — селективному пероральному інгібітору ДПП-4, що завдяки сприятливому профілю безпеки успішно застосовується в пацієнтів із ЦД 2-го типу літнього віку та хронічною нирковою недостатністю, тяжкою кардіоваскулярною патологією в анамнезі, на всіх стадіях ХХН (включно із уремічною), у пацієнтів із високим ризиком розвитку гіпоглікемій. Цільові рівні глікемії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН повинні бути індивідуалізованими із врахуванням очікуваної тривалості життя, функції нирок, ризику розвитку гіпоглікемії та супутньої патології.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; хронічна хвороба нирок; швидкість клубочкової фільтрації; цукрознижуюча терапія; огляд

Цукровий діабет (ЦД) — всесвітня проблема охорони здоров'я. За даними ВООЗ, у світі близько 463 мільйонів хворих на ЦД, і спостерігається тенденція до зростання кількості людей, які живуть із ЦД [1, 2]. Серед усіх пацієнтів із діабетом понад 90 % припадає на ЦД 2-го типу [2, 3]. ЦД є однією з провідних причин хронічної хвороби нирок (ХХН). Важливо, що зі збіль-

шенням захворюваності на ЦД 2-го типу частота діабетичних нефропатій також зростає. За даними Великобританії та США, у близько 40 % людей, хворих на ЦД, розвиватимуться хронічні захворювання нирок. Зведені дані з 54 країн показують, що понад 80 % випадків захворювання на термінальну стадію ХХН спричинені ЦД, артеріальною гіпертензією (АГ) або їх поєднанням

© «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: Дідушко Оксана Миколаївна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76008, Україна; e-mail: did-oksana@ukr.net; контактний тел.: +38 (097) 2127999.

For correspondence: Oksana Didushko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Halyska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: did-oksana@ukr.net; contact phone: +38 (097) 2127999.

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

[2, 4–9]. Найефективнішою стратегією зменшення впливу діабетичної нефропатії є профілактика ЦД 2-го типу та діагностика й лікування ХХН на ранніх стадіях серед тих, хто вже страждає від діабету. Скринінг на альбумінурію й розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) рекомендується проводити відразу після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу та щорічно в усіх хворих на ЦД 2-го типу; щорічно в пацієнтів із ЦД 1-го типу тривалістю ≥ 5 років; щорічно в усіх пацієнтів із супутньою АГ [2, 3, 9–11]. Основним показником стадії ХХН є рівень ШКФ. Розрахунок ШКФ в осіб віком понад 18 років проводиться за формулою CKD-EPI: www.kidney.org/professionals/KDOQI/gfr.cfm [12, 13]. Прогресування ХХН визначається на підставі показника ШКФ (категорія G; табл. 1) та рівня альбумінурії (категорія A; табл. 2). ШКФ визначається (розрахункова ШКФ) на підставі концентрації креатиніну або цистатину С в сироватці. Рівень альбумінурії визначається на підставі співвідношення альбумін/креатинін у довільному зразку сечі або добової втрати альбуміну з сечею [9, 13–17].

Хронічна ниркова недостатність (ХНН) належить до категорій G3–G5 ХХН.

Основну роль у зниженні ризику або уповільненні прогресування діабетичної хвороби нирок відіграють компенсація вуглеводного обміну та контроль артеріального тиску [10, 11]. Однак на виражених стадіях ХХН компенсація вуглеводного обміну вкрай ускладнена через високий ризик гіпоглікемії внаслідок зниження ренального глюконеогенезу, кумуляції інсуліну, цукрознижуючих середників і їх метаболітів, невірогідності значень глікованого гемоглобіну (HbA1c) при анемії, що прогресує. Національне когортне до-

слідження, проведене Y.L. Lee і співавт. (2019), показало, що тяжка гіпоглікемія негативно впливає на хворих із ЦД 2-го типу не лише внаслідок збільшення ризиків інфаркту міокарда, інсульту та смертності, як це вже було встановлено раніше, але й збільшення ризиків розвитку мікросудинних захворювань, а також вона провокує швидке прогресування ниркової недостатності. Власне кажучи, тяжка гіпоглікемія є незалежним чинником ризику зростання рівня креатиніну крові і зниження ШКФ у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а початково високий рівень креатиніну, тривалий анамнез ЦД і більш низький рівень HbA1c є факторами ризику прогресування ниркової недостатності в групі пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією [18, 19]. При виключенні явних причин гіпоглікемії: введення інсуліну, прийому пероральних цукрознижуючих препаратів, застосування медикаментів, які індукують гіпоглікемію, недоїдання, вживання алкоголю, сепсису, хвороби печінки, застійної серцевої недостатності — гіпоглікемія вважається спонтанною. Спонтанна гіпоглікемія при уремії пояснюється дефіцитом попередника глюконеогенезу — аланіну, недостатнім глюконеогенезом, порушенням глікогенолізу, зменшенням ниркового глюконеогенезу, у деяких випадках — дефіцитом контрінсулярних гормонів — катехоламіну і глюкагону. Механізми розвитку гіпоглікемії відрізняються в різних пацієнтів. Діаліз також є фактором, що спричинює гіпоглікемію. Гіперінсулінемія, індукована введенням глюкози, асоціюється з гіпоглікемією після діалізу, що обумовлено високим умістом глюкози в діалізаті. При гіпоглікемії в пацієнтів з уремією переважають нейроглікопенічні прояви через часту дисфункцію вегетативної нервової системи й відсутність викиду катехоламінів у відповідь на гіпоглікемію [20]. Важливим, на наш погляд, є те, що пацієнти із ХХН часто не відчувають гіпоглікемію у зв'язку із автономною нейропатією.

Згідно з консенсусом ADA-EASD 2019, вибір другої лінії терапії на даний час заснований на наявності встановлених атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та ХХН з подальшою глікемічною ефективністю, безпекою, необхідністю контролю маси тіла і вартістю. Якщо в пацієнта домінує серцева недостатність або ХХН, рекомендуються препарати із доведеними кардіо- та нефропротекторними властивостями — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3K7G2), якщо ШКФ в межах допустимих значень, або агоністи глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1). Рекомендовані до застосування, відповідно до консенсусу, у хворих із ХХН також інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4), похідні сульфонілсечовини та інсулін [10, 21]. Цільові рівні глікемії пацієнтів із ЦД 2-го типу та ХХН повинні бути індивідуалізованими із врахуванням очікуваної тривалості життя, функції нирок, ризику розвитку гіпоглікемії та супутньої патології. Терапія інсуліном, особливо новими його аналогами, дозволяє адекватно управляти гіперглікемією в таких пацієнтів, але різні режими його введення повинні бути індивідуалізовані, щоб уникнути гіпоглікемії [20, 22].

Таблиця 1. Категорії ШКФ (мл/хв/1,73 м²) при ХХН (за KDIGO, 2012)

Категорія ШКФ	Показник ШКФ	Характеристика
G1	≥ 90	Нормальна або підвищена ШКФ
G2	60–89	Незначне зниження ШКФ
G3a	45–59	Зниження ШКФ поміж незначним і помірним
G3b	30–44	Зниження ШКФ поміж помірним і тяжким
G4	15–29	Тяжке зниження ШКФ
G5	< 15	Термінальна ниркова недостатність

Таблиця 2. Категорії альбумінурії при хронічній ХХН (за KDIGO, 2012)

Категорія	Добова втрата з сечею (мг/24 год)	Індекс альбумін/креатинін (мг/добу)
A1	< 30	< 30
A2	30–300	30–300
A3	> 300	> 300

Метформін можна використовувати як монотерапію або в поєднанні з іншими пероральними антидіабетичними лікарськими препаратами, але його прийом повинен бути зупинений при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² [10].

Інгібітори НЗКТГ2 дапагліфлозин та емплагліфлозин необхідно відмінити при ШКФ 45 мл/хв/1,73 м² і нижче, при рівнях ШКФ 60–45 мл/хв/1,73 м² не розпочинати прийом дапагліфлозину, не розпочинати прийом та знизити дозу до 10 мг/добу, якщо хворі отримували емплагліфлозин [10]. Дискусії й дослідження щодо можливості, переваг та недоліків застосування цих препаратів у хворих із ПІА ст. ХХН тривають, результати є неоднозначними, тому потребують подальшого вивчення [23–26].

Агоністи ГПП-1 мають нефропротекторний ефект, проте їх необхідно відмінити при ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м² [10, 26–29]. Крім того, іНЗКТГ2 та агоністи ГПП-1 не рекомендуються пацієнтам похилого віку із ХНН [20].

Більша частина препаратів сульфонілсечовини може застосовуватися при ХХН (гліклазид, глімепірид, гліквідон). Винятком є глібенкламід, протипоказаний при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², особливо в пацієнтів старшого віку. Гліклазид і гліквідон та репаглінід не потребують корекції дози при ХНН, дозу глімепіриду при ШКФ 45–30 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити на 1/2. Однак пацієнтам із ХНН ІІІ–ІV стадій похідні сульфонілсечовини повинні призначатися з обережністю через високий ризик гіпоглікемії внаслідок зниженого ниркового виведення й уповільнення метаболізму. У термінальній стадії ниркової недостатності (категорія G5) препарати сульфонілсечовини необхідно відмінити [10, 20].

Препарати інкретинового ряду добре зарекомендували себе як засоби метаболічного контролю в комплексній терапії пацієнтів із ЦД 2-го типу, у тому числі із ХНН, завдяки поліпшенню функції β-клітин, посиленню глюкозозалежної секреції інсуліну, нормалізації глюкозозалежної секреції глюкагону, сприятливим серцево-судинним ефектам, здатності контролювати масу тіла. Рецептори ДПП-4 і ДПП-1 експресуються практично у всіх ключових органах і системах організму, що і визначає ефективність і спектр застосування препаратів, які тепер широко використовуються. Опубліковані дані свідчать

про ефективність і безпеку застосовуваних сьогодні інгібіторів ДПП-4 як у вигляді монотерапії, так і при приєднанні до інших цукрознижуючих препаратів в осіб із зниженою ШКФ (включаючи осіб, які перебувають на діалізі) [26, 27].

Ситагліптин — перший схвалений до застосування інгібітор ДПП-4. Близько 87 % препарату виводиться в незміненому вигляді з сечею. У даний час ситагліптин дозволений до застосування при будь-якому ступені ХХН за умови корекції дози (табл. 3).

Саксагліптин — високоефективний селективний інгібітор ДПП-4. Близько 60 % препарату екскретується через нирки (в незміненому вигляді 24 % й у вигляді активних метаболітів 36 %). Метаболізм саксагліптину відбувається в основному за участю цитохрому Р450 3А4/5 (СУР 3А4/5) з утворенням сполуки, що інгібує ДПП-4, дія якого вдвічі поступається дії вихідної речовини. Це вимагає обережності при призначенні саксагліптину хворим із термінальною нирковою недостатністю, які отримують інгібітори (кетоконазол, циметидин) або активатори (рифампін) СУР 3А. Застосування саксагліптину в осіб із ШКФ 50–80 мл/хв/1,73 м² не потребує корекції дози препарату. При ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м² дозу саксагліптину необхідно знижувати до 2,5 мг/добу [27, 30].

Лінагліптин — високоселективний інгібітор ДПП-4. Фармакокінетика лінагліптину не залежить від функції нирок. Препарат екскретується переважно з жовчю через кишечник. Попередні дослідження показали високу ефективність лінагліптину у хворих на ЦД 2-го типу з нирковою недостатністю, відсутність нефротоксичності при його призначенні в повній терапевтичній дозі пацієнтам з І–ІV стадією ХНН. Інгібітори ДПП-4 при ХНН ефективні й добре переносяться, при цьому лінагліптин не потребує корекції дози [31].

Вілдагліптин — потужний селективний пероральний інгібітор ДПП-4. Ниркова екскреція вілдагліптину становить 85 %, при цьому в незміненому вигляді виводиться 25 % препарату, решта — у вигляді неактивних метаболітів [27]. Експозиція препарату в плазмі у хворих із тяжкою нирковою недостатністю підвищується лише вдвічі порівняно зі здоровими добровольцями, а Стах практично не змінюється. Перед виведенням вілдагліптин практично повністю метаболізується чотирма основними шляхами,

Таблиця 3. Рекомендації з титрування доз інгібіторів ДПП-4

Препарат	ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 60–45 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 45–30 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ 30–15 мл/хв/1,73 м ²	ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м ²
Ситагліптин	100 мг/день	Без змін	Корекція дози, 50 мг/день	Корекція дози, 25 мг/день	Корекція дози, 25 мг/день
Вілдагліптин	50 мг 2 рази/день	Без змін	Без змін	Корекція дози, 50 мг/день	Корекція дози, 50 мг/день
Лінагліптин	5 мг/день	Без змін	Без змін	Без змін	Без змін
Саксагліптин	5 мг/день	Корекція дози, 2,5 мг/день	2,5 мг/день	2,5 мг/день	2,5 мг/день
Алогліптин	25 мг/день	Без змін	Без змін	Протипоказаний	Відмінити

без залучення системи цитохромів (CYP), що включає взаємодію з препаратами інгібіторами або індукторами системи цитохрому P450 [28]. Оскільки вілдагліптин виводиться через нирки на 23 % в незмінному вигляді і на 77 % — у вигляді неактивних метаболітів, кратність прийому вілдагліптину при ШКФ < 50 мл/хв/1,73 м² необхідно зменшити до 50 мг на добу, що обумовлено збільшенням періоду напіввиведення препарату. Зниження ефективності препарату при цьому не спостерігається.

R. Trevisan в своєму дослідженні показав, що вілдагліптин при відповідній корекції дози забезпечує клінічно важливе зниження HbA1c без збільшення маси тіла та ризику гіпоглікемії навіть у пацієнтів із тяжким хронічним захворюванням нирок [32]. Ще одне нещодавнє багатоцентрове подвійне сліпе рандомізоване дослідження тривалістю 24 тижні порівняло безпеку та ефективність вілдагліптину та ситагліптину в 142 пацієнтів із ЦД 2-го типу та тяжким порушенням функції нирок (середня ШКФ становила 19,7 мл/хв/1,73 м² у групі вілдагліптину та 20,4 мл/хв/1,73 м² — у групі ситагліптину). Було продемонстровано, що вілдагліптин 50 мг один раз на день та ситагліптин 25 мг один раз на добу мають подібні профілі ефективності та безпеки в пацієнтів із тяжким порушенням функції нирок. Зокрема, не спостерігалось погіршення функції нирок ні з ситагліптином, ні з вілдагліптином [33].

Дослідження показали, що інгібітори ДПП-4 можуть успішно застосовуватися у літніх пацієнтів, пацієнтів на гемодіалізі та перитонеальному діалізі, не спричиняючи гіпоглікемії, завдяки сприятливому профілю безпеки [34–38].

Таким чином, при виборі й інтенсифікації цукрознижувальної терапії в пацієнтів із ЦД потрібні обережність та індивідуальний підхід.

На сьогодні на ринку України вілдагліптин представлений виробником — АТ «Фармак». У переліку лікарських засобів цієї компанії є препарат Айгліп®, що не поступається за безпекою та ефективністю оригінальному препарату з діючою речовиною вілдагліптин та має доведену біоеквівалентність. А прийнятість ціни сприяє дотриманню адекватного лікування багатьма пацієнтами.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. WHO. *Diabetes*. WHO, Geneva, 2018.
2. IDF *DIABETES ATLAS*. Ninth edition, 2019.
3. Saeedi P., Petersohn I., Salpea P. et al. *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas*. 9th edition. *Diabetes Res. Clin. Pract.* DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
4. Zhang X.X., Kong J., Yun K. *Prevalence of Diabetic Nephropathy among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: A Meta-Analysis of Observational Studies*. *Journal of Diabetes Research*. Vol. 2020. Article ID: 2315607. 11 p. <https://doi.org/10.1155/2020/2315607>
5. Zhang N., Gao Z.N. *Prevalence and risk factor analysis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus*. *Journal of aerospace medicine*. 2016. 27. 1473–1476.
6. Weng J., Ji L., Jia W. et al. *Standards of care for type 2 diabetes in China*. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2016. 32(5). 442–458. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2827>
7. Craig M.E., Jefferies C., Dabelea D. et al. *Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents*. *Pediatric Diabetes*. 2009. 10(12). 3–12. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2009.00568.x.
8. Komenda P., Ferguson T.W., Macdonald K., Rigatto C., Koolage C., Sood M.M. et al. *Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review*. *Am. J. Kidney Dis.* 2014. 63(5). 789–97. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.12.012.
9. Іванов Д.Д. *Хронічна хвороба нирок: диференційна тактика ренопротекції*. Укр. мед. часопис. 2018. 2(124). 1–5.
10. Didushko O.M., Herych P.R., Cherniavska I.V., Yatsyshyn R.I., Pankiv V.I. *Influence of the complex treatment of hypothyroidism on the leptin level in patients with primary hypothyroidism*. *World of Medicine and Biology*. 2018. 59–63. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-59-63.
11. *Standards of Medical Care in Diabetes — 2020*. *Diabetes Care*. 2020. 43(1). S4–S6. <https://doi.org/10.2337/dc20-Srev/>
12. *National Kidney Foundation*. 2009. *GFR Calculator*. https://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator
13. Matsushita K., Tonelli M., Lloyd A. et al. *Clinical risk implications of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equation for estimated GFR*. *Am. J. Kidney Dis.* 2012. 60(2). 241–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.016.
14. KDIGO 2012. *Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/CKD/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf
15. KDOQI 2012. *KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update*. <https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/diabetes-ckd-update-2012.pdf>
16. *National Kidney Foundation*. 2015. *Global Facts: About Kidney Disease*. <https://www.kidney.org/kidneydisease/global-facts-about-kidney-disease>
17. NICE 2015. *Chronic kidney disease in adults: assessment and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg182/chapter/1-Recommendations#classification-of-chronic-kidney-disease>
18. Lee Y.L., Chen B.K., Lin K.D., Su R.W. et al. *The impact of severe hypoglycemia on renal impairment in type 2 diabetes*. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. 108(3). 448–455. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.02.028.
19. Lee Y.L., Yen S.-J., Shin S.J. et al. *Severe Hypoglycemia as a Predictor of End-Stage Renal Disease in Type 2 Diabetes: A National Cohort Study*. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019. 16(5). 681. DOI: 10.3390/ijerph16050681.
20. Моргунов Л.Ю. *Гипогликемия и возможности пероральной терапии сахарного диабета типа 2 при хронической болезни почек*. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2018. 7(4). 23–31. DOI: 10.24411/2304-9529-2018-14003.
21. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A. 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>

22. Iglesias P., Heras M., Diez J.J. Diabetes mellitus and kidney disease in the elderly. *Nefrologia*. 2014. 34(3). 285-292. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2014.Feb.12319.

23. Иванов Д.Д., Rostaing Lionel. Диуретики и новые возможности в нефропротекции. *Нирки*. 2019. 8(1). 1-6.

24. Моргунов Л.Ю., Бондаренко Т.В., Магер А.А. Данаглифлозин при хронической болезни почек: реальная клиническая практика. *Лечение и профилактика*. 2019. 9(2). 50-55.

25. Carretero Gomez J., Arevalo Lorigo J. Clinical assessment and treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Rev. Clin. Esp*. 2018. DOI: 10.1016/j.rce.2018.03.016.

26. Pugliese G., Penno G., Natali A. et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *J. Nephrol*. 2020. 33(1). 9-35. DOI: 10.1007/s40620-019-00650-x.

27. Трубицына Н.П., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Современные возможности сахароснижающей терапии при сахарном диабете 2-го типа и хронической болезни почек. *Проблемы эндокринологии*. 2015. 61(6). 31-35. <https://doi.org/10.14341/probl201561636-43>

28. Muskiet M.H., Smits M.M., Morsink L.M., Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? *Nat. Rev. Nephrol*. 2014. 10(2). 88-103. DOI: 10.1038/nrneph.2013.272.

29. Muskiet M.H., Lennart Tonneijck L., Mark M., Smits M.M. GLP-1 and the Kidney: From Physiology to Pharmacology and Outcomes in Diabetes. *Nat. Rev. Nephrol*. 2017. 13(10). 605-628. DOI: 10.1038/nrneph.2017.123.

30. Perl S., Cook W., Wei C. et al. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment. *Diabetes. Ther*. 2016. 7. 527-535. <https://doi.org/10.1007/s13300-016-0184-9>

31. Rosenstock J. et al. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: The CARMELINA randomized clinical trial. *Journal of American Medical Association*. 2019. 321(1). 69-79. DOI: 10.1001/jama.2018.18269.

32. Trevisan R. The role of vildagliptin in the therapy of type 2 diabetic patients with renal dysfunction. *Diabetes Ther*. 2017. 8(6). 1215-1226. DOI: 10.1007/s13300-017-0302-3.

33. Kothny W., Lukashevich V., Foley J.E., Rendell M.S., Schweizer A. Comparison of vildagliptin and sitagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015. 58(9). 2020-2026. DOI: 10.1007/s00125-015-3655-z.

34. Terawaki Y., Nomiya T., Akehi Y. et al. The efficacy of incretin therapy in patients with type 2 diabetes undergoing hemodialysis. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2013. 5(1). 10. DOI: 10.1186/1758-5996-5-10.

35. Ito M., Abe M., Okada K. et al. The dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J*. 2011. 58(11). 979-987. DOI: 10.1507/endocrj.EJ11-0025.

36. Ito H., Mifune M., Matsuyama E. et al. Vildagliptin is effective for glycemic control in diabetic patients undergoing either hemodialysis or peritoneal dialysis. *Diabetes Ther*. 2013. 4(2). 321-329. DOI: 10.1007/s13300-013-0029-8.

37. Kume S., Uzu T., Takagi C. et al. Efficacy and tolerability of vildagliptin in type 2 diabetic patients on hemodialysis. *J. Diabetes Investig*. 2012. 3(3). 298-301. DOI: 10.1111/j.2040-1124.2011.00169.x.

38. Betonico C.C., Titan S.M., Correa-Giannella M.L., Nery M. et al. Management of diabetes mellitus in individuals with chronic kidney disease: therapeutic perspectives and glycemic control. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016. 71(1). 47-53. DOI: 10.6061/clinics/2016(01)08.

Отримано/Received 05.05.2020

Рецензовано/Revised 14.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.05.2020 ■

Information about authors

Oksana Didushko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, State Higher Education Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Halyska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: did-oksana@ukr.net; contact phone: +38 (097) 2127999; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

Дидушко О.Н.

Івано-Франківський національний медичинський університет, г. Івано-Франківськ, Україна

Сахарный диабет 2-го типа и хроническая болезнь почек: современные возможности сахароснижающей терапии

Резюме. Сахарный диабет (СД) является одной из ведущих причин хронической болезни почек (ХБП). Важно, что с увеличением заболеваемости СД 2-го типа частота диабетических нефропатий также возросла. По мировым данным, более 80 % случаев заболевания терминальной стадией ХБП вызываются СД, артериальной гипертензией или их сочетанием. Эффективной стратегией уменьшения влияния диабетической нефропатии является профилактика СД 2-го типа и диагностика, а также лечение ХБП на ранних стадиях среди тех, кто уже страдает диабетом. Основную роль в снижении риска или замедлении прогрессирования диабетической болезни почек играют компенсация углеводного обмена и контроль артериального давления. Однако на выраженных

стадиях ХБП компенсация углеводного обмена затруднена из-за высокого риска гипогликемии. В статье проведен обзор литературы и рекомендаций по безопасности и возможностям применения сахароснижающих средств у больных СД 2-го типа и ХБП. Препараты с доказанными кардиопротекторными и нефропротекторными свойствами — ингибиторы натрийзависимого котранспортера глюкозы 2-го типа не применяются при СКФ < 45 мл/мин/1,73 м², агонисты глюкагоноподобного пептида 1 — при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м². Препараты инкретинового ряда хорошо зарекомендовали себя в качестве средств метаболического контроля в комплексной терапии пациентов с СД 2-го типа, в том числе с ХБП. Опубликованные данные сви-

детельствуют об эффективности и безопасности применяемых сегодня ингибиторов дипептидилпептидазы (ДПП-4) у лиц с пониженной СКФ (включая лиц, находящихся на диализе). Особое внимание уделено вилдаглиптину — селективному пероральному ингибитору ДПП-4, который благодаря благоприятному профилю безопасности успешно применяется у пациентов с СД 2-го типа пожилого возраста и хронической почечной недостаточностью (ХПН), тяжелой кардиоваскулярной патологией в анамнезе, на всех ста-

диях ХБП (включая уремическую), у пациентов с высоким риском развития гипогликемии. Целевые уровни гликемии пациентов с СД 2-го типа и ХБП должны быть индивидуализированными с учетом ожидаемой продолжительности жизни, функции почек, риска развития гипогликемии и сопутствующей патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; хроническая болезнь почек; скорость клубочковой фильтрации; сахароснижающая терапия; обзор

O.M. Didushko

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern opportunities for antihyperglycemic therapy

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is one of the leading causes of chronic kidney disease (CKD). It is important that besides the increased morbidity of type 2 DM, the frequency of diabetic nephropathies increased too. According to the world data, more than 80 % of CKD terminal cases are caused by DM, hypertension, or comorbidity. The most effective strategy to decrease the influence of diabetic nephropathy is the prevention of type 2 DM, as well as diagnosis and treatment of CKD in early stages among those who are already suffering from diabetes. Compensation of carbohydrate metabolism and the control of blood pressure play the leading role in decreasing the risk of diabetic kidney disease or slowing its progression. But on advanced stages of CKD, the compensation of carbohydrate metabolism is complicated due to the high risk of hypoglycemia. The article reviews the publications and guidelines on the safety and opportunities for use of hypoglycemic agents in patients with type 2 DM and CKD. Drugs with proved cardioprotective and nephroprotective properties, namely sodium-glucose transporter protein 2 inhibitors, are not

used at glomerular filtration rate (GFR) < 45 ml/min/1.73 m², and glucagon-like peptide-1 receptor agonists — at GFR < 30 ml/min/1.73 m². Incretin mimetics had proven themselves as drugs for metabolism control in the comprehensive therapy of patients with type 2 DM, including those with CKD. Published data show the efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors used nowadays in patients with decreased GFR (including people on dialysis). Special attention is paid to vildagliptin, a selective oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, which due to its favorable safety profile is used successfully in elderly patients with type 2 DM and CKD, as well as with a history of severe cardiovascular pathology, at all stages of CKD (including uremia), in patients with high hypoglycemia risk. Target glycemic levels in patients with type DM and CKD have to be individualized considering life expectancy, renal function, risk of hypoglycemia, and comorbid pathology.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; glomerular filtration rate; antihyperglycemic therapy; review

V.A. Serhiyenko¹, V.B. Segin², L.M. Serhiyenko¹, A.A. Serhiyenko¹
¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center, Lviv, Ukraine

The potential role of benfotiamine in the treatment of diabetic cardiac autonomic neuropathy

Abstract. Background. Cardiac autonomic neuropathy is a serious complication of diabetes mellitus that is strongly associated with approximately five-fold increased risk of cardiovascular mortality. Cardiac autonomic neuropathy manifests itself in a spectrum of things, ranging from resting tachycardia and fixed heart rate to the development of silent myocardial infarction. The significance of diabetic cardiac autonomic neuropathy has not been fully appreciated and there is no unified treatment algorithm. The purpose was to investigate the effects of benfotiamine on the heart rate variability, the corrected QT interval, QT dispersion and spatial QRS-T angle in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy. **Materials and methods.** Thirty-two patients with type 2 diabetes mellitus and definite stage of cardiac autonomic neuropathy were allocated into two treatment groups: control ($n = 15$) received traditional antihyperglycaemic therapy; group 2 ($n = 17$) — benfotiamine 300 mg/day for three months in addition to standard treatment. **Results.** It was found that benfotiamine contributed to an increase in the sum of the squares of differences between adjacent normal-to-normal intervals, $pNN50$ ($\Delta\% = +45.90 \pm 7.91\%$, $p < 0.05$), high-frequency component of heart rate variability during the active ($\Delta\% = +25.80 \pm 5.58\%$, $p < 0.05$) and passive periods of the day ($\Delta\% = +21.10 \pm 4.17\%$, $p < 0.05$), led to a decrease in the corrected QT interval ($\Delta\% = -7.30 \pm 1.36\%$, $p < 0.01$), QT dispersion ($\Delta\% = -27.7 \pm 9.0\%$, $p < 0.01$) and spatial QRS-T angle ($\Delta\% = -24.4 \pm 10.2\%$, $p < 0.01$). **Conclusions.** The positive influence of benfotiamine suggests the feasibility of its administration to patients with type 2 diabetes mellitus and definite stage of cardiac autonomic neuropathy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; benfotiamine; heart rate variability; corrected QT interval; spatial QRS-T angle

Introduction

Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is a serious complication of diabetes mellitus (DM) that is strongly associated with approximately five-fold increased risk of cardiovascular mortality. CAN manifests itself in a spectrum of things, ranging from resting tachycardia and fixed heart rate (HR) to the development of silent myocardial infarction [1–3]. The development of CAN is associated with the lesion of the autonomic nervous system (ANS) and may be accompanied by coronary ischemia, arrhythmias, silent myocardial infarction, severe orthostatic hypotension and sudden death syndrome [1–4]. Based on the CAN Subcommittee of the

Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy [1] CAN is defined as the impairment of cardiovascular autonomic control among patients with established DM following the exclusion of other causes. Cardiac autonomic neuropathy among type 2 DM (T2DM) patients that is characterized by lesion of nerve fibers in the sympathetic and parasympathetic divisions of the ANS is diagnosed unsatisfactorily [5–9]. The reduced heart rate variability (HRV) observed in patients with diabetic CAN might indicate lower parasympathetic activity since time-domain measures of HRV and most frequency-domain indices of HRV are an expression of vagal activity [3, 10].

© «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: Сергієнко Вікторія Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; факс: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; контактний тел.: +38 (067) 676761184.

For correspondence: Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska Str., 69, Lviv, 79010, Ukraine; fax: +38 (0322) 769496; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com, phone +38 (067) 676761184.

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

Hyperinsulinaemia can induce reversible prolongation of QTc (corrected QT for HR) in healthy subjects, hyperglycaemia and acute hypoglycaemia can induce the prolongation of QTc in both healthy and diabetic patients [11]. In patients with DM, prolongation of QTc was found during nocturnal hypoglycaemia that supports an arrhythmic basis for the dead in bed syndrome [12].

The spatial QRS-T angle, defined as the angle between the mean QRS and T vectors, indicates the main orientation of electrical heart activity during ventricular depolarization and repolarization, and has recently become an area of research interest. A wider QRS-T angle reflects an abnormal arrangement of ventricular repolarization and has been considered as a strong and independent risk factor for cardiac morbidity and mortality compared to other traditional cardiovascular risk factors and electrocardiographic (ECG) risk indicators such as the length of the QT interval [13–15]. The spatial QRS-T angle has recently been shown to be a strong and independent predictor of cardiac mortality in various groups of patients such as those with coronary artery disease (CAD), heart failure, T2DM, and elderly subjects [9, 15–17].

Therefore, the problem of effective treatment of CAN is particularly relevant. Pathogenetic treatment of CAN includes: balanced diet and physical activity; reducing insulin resistance; optimization of glycaemic control; treatment of dyslipoproteinaemia; correction of metabolic abnormalities in myocardium; prevention and treatment of thrombosis; use of aldose reductase inhibitors, gamma-linolenic acid, acetyl-L-carnitine, antioxidants, omega-3 polyunsaturated fatty acids, vasodilators, fat-soluble vitamin B₁ (benfotiamine (BFT)), aminoguanidine; symptomatic treatment of concomitant diseases and syndromes (hypertension, coronary heart disease, heart failure, arrhythmias) and others [3, 18–21].

The purpose was to evaluate the effects of benfotiamine, a lipid-soluble thiamine derivative with higher bioavailabi-

lity than that of thiamine, on the heart rate variability and the corrected QT interval, QT dispersion and spatial QRS-T angle in patients with type 2 diabetes mellitus and definite stage of cardiac autonomic neuropathy.

Materials and methods

To explore the effectiveness of some above-mentioned compounds, we examined 32 patients with T2DM and definite stage of CAN aged 50–59 years with disease duration of 1–6 years and median glycated haemoglobin A1c (HbA1c) 7.10 ± 0.40 %. Clinical characteristics of patients with T2DM and definite stage of CAN are given in Table 1.

CAN was diagnosed according to previously proposed criteria [1, 3].

The work was done according to the principles of the Declaration of Helsinki II and was approved by the medical ethics committee of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (Minutes No. 1 dated August 29, 2016). All participants signed an informed consent prior to their inclusion in the study.

Patients with T2DM and definite stage of CAN were allocated into two treatment groups: group 1 (n = 15, controls) received traditional antihyperglycaemic therapy; group 2 (n = 17) — BFT 300 mg/day in addition to standard treatment. The duration of the therapy was 3 months.

The concentration of glucose in the blood was determined by the glucose oxidase method while HbA1c level was assessed using a highly sensitive method of ion exchange liquid chromatography with D-10 analyzer and Bio-Rad reagents (United States).

Resting 12-lead surface ECG with a paper speed of 25 mm/s and a signal size of 10 mm/mV was recorded in the morning. We performed resting ECG analysis, which included measurement of the following parameters: heart rhythm, HR, conduction intervals, and Holter-ECG (EC-3H recorder, Labtech, Hungary) analysis included measurement of 24-h ECG, circadian indexes and following

Table 1. Baseline characteristics of patients

Parameter	Patients with T2DM and definite stage of CAN (n = 32)	
	Controls (n = 15)	Benfotiamine (n = 17)
Age, years	55.33 ± 0.95	54.12 ± 0.65
Gender, n/%		
Male	8/53.3	10/58.8
Female	7/46.7	7/41.2
Diabetes duration, years	3.60 ± 0.42	4.06 ± 0.36
BMI, kg/m ²	28.89 ± 0.16	26.66 ± 0.32
Medications, n/%		
ACE inhibitors	12/80	14/82.4
β-blockers	3/20	4/23.5
Metformin	11/73.3	11/64.7
Sulfonylurea	1/6.7	1/5.9
Combined hypoglycaemic therapy	3/20	5/29.4
Hypertension, n/%	12/80	16/94.12

Notes: BMI — body mass index; ACE — angiotensin-converting enzyme.

HRV parameters [22, 23]: standard deviation of all normal-to-normal (NN) intervals (SDNN), standard deviation of the means of all NN intervals for all 5-min segments of the entire recording (SDANNi), the square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (RMSSD), percentage of adjacent NN intervals that differ from each other by more than 50 ms (pNN50, %), the high-frequency component of HRV (HF), the low-frequency component of HRV (LF), the very low-frequency component of HRV (VLF), ratio of low to high frequency power components (sympathetic/parasympathetic ratio (LF/HF)). QTc was calculated by dividing the QT interval by the square root of the preceding NN interval time series (Bazett’s formula: $QTc = QT/\sqrt{NN}$) [24]. QT dispersion (QTd) was calculated as the difference between the maximum and minimum QTc. QRS-T angle is an ECG-derived measure of the difference in mean vectors of depolarization and repolarization. The absolute difference between the frontal QRS wave axis and T-wave axis was defined as frontal planar QRS-T angle. If such a difference exceeded 180°, the difference was calculated by subtracting from 180° [25].

Statistical analysis was based on the variation method using statistical parametric t-test, nonparametric Wilcoxon test, and Fisher’s, Pearson’s correlation coefficients. Data are presented as mean ± standard error of the mean

(SEM). All tests were performed using the ANOVA (Micro-Cal Origin v. 8.0) software. Statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results

We found that in patients with T2DM and definite stage of CAN, treatment hadn’t statistically significant influence on HbA1c level ($p > 0.05$).

The features of the time-domain HRV parameters in patients with T2DM and definite stage of CAN after BFT administration are given in Table 2.

Obtained results could prove that treatment with BFT in patients with T2DM and definite stage of CAN led to a significant decrease in the pNN50 and did not affect the SDNN, SDANNi and RMSSD (Table 2).

Changes in the spectral heart rate variability parameters during the active period in patients with T2DM and CAN after 3 months of BFT therapy are given in Table 3.

Obtained results of this study could prove that treatment with BFT is accompanied by a significant increase in HF parameters during the active period compared to patients in control group (Table 3).

Changes in the spectral HRV parameters during the passive period in patients with T2DM and definite stage of CAN after 3 months of BFT therapy are given in Table 4.

Table 2. Changes in the time-domain heart rate variability parameters in patients with T2DM and CAN after 3 months of benfotiamine therapy

Parameter	Groups	Baseline	After treatment	Percentage change from baseline
SDNN, ms	Control group (n = 15)	94.70 ± 4.84	91.30 ± 3.33	−0.82 ± 2.73
	Benfotiamine (n = 17)	98.80 ± 2.73	103.8 ± 2.7	+5.30 ± 1.64
SDANNi, ms	Control group (n = 15)	72.30 ± 4.08	74.70 ± 3.33	+4.72 ± 2.67
	Benfotiamine (n = 17)	81.80 ± 3.18	87.40 ± 2.78	+7.70 ± 2.33
RMSSD, ms	Control group (n = 15)	19.10 ± 1.36	18.70 ± 0.77	+0.96 ± 3.67
	Benfotiamine (n = 17)	21.30 ± 1.42	23.10 ± 1.35	+9.48 ± 2.37
pNN50, %	Control group (n = 15)	3.90 ± 0.42	3.70 ± 0.23	+7.10 ± 9.59
	Benfotiamine (n = 17)	4.94 ± 0.55	7.41 ± 1.06 ^a	+45.90 ± 7.91

Notes: here and in Tables 3–5: the results are presented as absolute values and as percentage change from baseline (Δ%, mean ± SEM); ^a — $p < 0.05$ compared to baseline.

Table 3. Changes in the spectral heart rate variability parameters during the active period in patients with T2DM and CAN after 3 months of benfotiamine therapy

Parameter	Groups	Baseline	After treatment	Percentage change from baseline
VLF, ms ²	Control group (n = 15)	1,113.6 ± 98.1	1,103.9 ± 72.8	+1.81 ± 2.63
	Benfotiamine (n = 17)	1,128.40 ± 80.34	1,241.2 ± 75.1	+11.50 ± 1.99
LF, ms ²	Control group (n = 15)	390.80 ± 21.98	388.50 ± 14.74	+1.60 ± 3.72
	Benfotiamine (n = 17)	414.8 ± 21.0	474.9 ± 21.9	+16.80 ± 4.98
HF, ms ²	Control group (n = 15)	242.1 ± 18.5	244.5 ± 13.6	+4.10 ± 4.15
	Benfotiamine (n = 17)	267.70 ± 17.61	326.40 ± 16.96 ^a	+25.80 ± 5.58
LF/HF	Control group (n = 15)	1.66 ± 0.06	1.63 ± 0.06	−1.60 ± 3.07
	Benfotiamine (n = 17)	1.58 ± 0.04	1.47 ± 0.05	−6.3 ± 2.9

Notes: here and in Table 4: total spectral power of all NN intervals between: VLF — 0.003 and 0.04 Hz; LF — 0.04 and 0.15 Hz; HF — 0.15 and 0.4 Hz.

It was found out that treatment with BFT is accompanied by a significant increase in HF parameters during the passive period compared to patients in control group (Table 4).

The features of the QTc, QTd and spatial QRS-T angle in patients with T2DM and advanced stage of CAN after treatment with BFT are given in Table 5.

Obtained results of this study could prove that prescription of BFT is accompanied by a more significant decrease in QTc, QTd and QRS-T angle compared to patients in control group (Table 5).

As a result of our studies, it was found that treatment with BFT contributed to a decrease in resting tachycardia (110 to 96 beats/min; $p < 0.05$), improvement of subjective feeling and an increase in tolerance to exercise loading. In addition, the majority of the patients with diabetic polyneuropathy (DPN) had a decrease and/or disappearance of pain, paresthesia, reduced frequency of muscle cramps, improvement and/or restoration of tactile, vibration and temperature sensitivity.

Discussion

Dysautonomia is a broad term that describes any disease or malfunction of the ANS. Evidence has been produced to indicate that various forms of mild to moderate vitamin deficiencies result in functional changes in the ANS. It is hypothesized that the predictable loss of efficiency in oxidative metabolism is the key to understanding the association of dysautonomia with many different diseases. Mild to moderate hypoxia and/or thiamine deficiency (TD) both

give rise to exaggeration of centrally controlled mechanisms involved in all survival reflexes, mediated normally through a balanced reaction of the ANS and endocrine system. Together with dietary excesses, sugar consumption, particularly, appears to be responsible for triggering long-term disease related to the synthesis and use of cellular energy. Failure of the ANS cholinergic neurotransmission might follow from TD and/or other cofactors involved in glucose metabolism, exposing the organism to adrenal medullary release of epinephrine. Chronic exposure to moderate and severe hypoxia increases the activity of the ANS and adrenal medulla and TD induces an early functionally significant central muscarinic cholinergic lesion in rat studies [26].

Diabetes mellitus might be considered a thiamine-deficient state, if not in absolute terms then at least relative to the increased requirements deriving from accelerated and amplified glucose metabolism in non-insulin dependent tissues that, like the vessel wall, are prone to complications [27, 28]. The conventional indicator of thiamine sufficiency, erythrocyte transketolase (TKT) activity, is masked in clinical diabetes by increased levels of thiamine transporter-1 and thiamine transporter-2 proteins. The deficiency of thiamine in clinical DM may increase vascular fragility to the adverse effects of hyperglycaemia and, thereby, the risk of developing microvascular complications. Inhibition of TKT activity, and subsequent downregulation of the hexose monophosphate shunt, resulting in the accumulation of glyceraldehyde 3-phosphate, fructose 6-phosphate, and dihydroxyacetone phosphate, may be at least one mechanism in

Table 4. Changes in the spectral heart rate variability parameters during the passive period in patients with T2DM and CAN after 3 months of benfotiamine therapy

Parameter	Groups	Baseline	After treatment	Percentage change from baseline
VLF, ms ²	Control group (n = 15)	1,441.1 ± 106.7	1,439.3 ± 84.7	+1.83 ± 2.47
	Benfotiamine (n = 17)	1,440.7 ± 90.9	1572.4 ± 85.1	+10.30 ± 1.98
LF, ms ²	Control group (n = 15)	509.10 ± 17.82	502.1 ± 13.0	-0.60 ± 2.55
	Benfotiamine (n = 17)	524.1 ± 21.4	588.5 ± 25.8	+12.70 ± 3.31
HF, ms ²	Control group (n = 15)	340.5 ± 25.3	326.70 ± 19.01	-1.90 ± 3.38
	Benfotiamine (n = 17)	332.50 ± 18.39	396.6 ± 19.0 ^a	+21.10 ± 4.17
LF/HF	Control group (n = 15)	1.57 ± 0.08	1.59 ± 0.07	+1.60 ± 1.92
	Benfotiamine (n = 17)	1.61 ± 0.05	1.50 ± 0.04	-6.10 ± 2.75

Table 5. Changes in the QTc, QTd and QRS-T angle in patients with T2DM and CAN after 3 months of benfotiamine therapy

Parameter	Groups	Baseline	After treatment	Percentage change from baseline
QTc, ms	Control group (n = 15)	433.40 ± 6.45	427.80 ± 4.72	-1.10 ± 1.44
	Benfotiamine (n = 17)	423.10 ± 5.76	392.40 ± 7.74 ^a	-7.30 ± 1.36
QTd, ms	Control group (n = 15)	50.30 ± 4.53	46.00 ± 4.98	-5.60 ± 6.97
	Benfotiamine (n = 17)	58.10 ± 3.94	39.40 ± 4.42 ^a	-27.7 ± 9.0
QRS-T angle, °	Control group (n = 15)	78.00 ± 6.44	69.70 ± 4.27	-6.10 ± 5.52
	Benfotiamine (n = 17)	88.6 ± 6.4	59.30 ± 5.15 ^a	-24.4 ± 10.2

Note: ^a — $p < 0.01$ compared to baseline.

the development of diabetes-induced vascular damage and other comorbidities [29–31].

Thiamine and its derivatives have been demonstrated to prevent the activation of the biochemical pathways (increased flux through the polyol pathway, formation of advanced glycation end products (AGEs) pathways, activation of protein kinase C (PKC), and increased flux through the hexosamine biosynthesis pathway induced by hyperglycaemia in DM). Thiamine definitively plays an important role in the diabetic endothelial vascular diseases (micro- and macroangiopathy), lipid disorders, retinopathy, nephropathy, cardiomyopathy, and neuropathy [32, 33]. Thiamine acts as a coenzyme for TKT and for the pyruvate dehydrogenase and alpha-ketoglutarate dehydrogenase complexes, enzymes which play a fundamental role in intracellular glucose metabolism. TKT and glucose-6-phosphate dehydrogenase, the rate-limiting enzymes of the pentose phosphate pathway, are inhibited in the diabetic heart under basal conditions [34].

Experiences from cardiology indicate that long-term increases in HRV and reduction in sudden cardiac death have only been shown with lipophilic agents that readily penetrate the blood nerve/blood brain barrier. In accordance with these observations, experimental data indicate a preventive effect of BFT on the development of CAN [35, 36]. High-dose therapy of thiamine and BFT inhibited AGEs accumulation in the peripheral and reversed diabetic neuropathy potentially by reducing the levels of triose phosphates via activation of TKT [28, 37].

The evidence about positive thiamine effects was confined to hydrophobic thiamine metabolites that fulfill an important function under oxidative stress (OS) and nitrosyl stress. Thiamine protects nervous tissue probably by inhibiting nitric oxide (NO)-dependent tyrosine nitration and subsequent formation of dityrosine and interprotein tyrosine-tyrosine crosslink [31, 38]. Cardiac OS is involved in heart failure that is induced by thiamine deprivation in rats. These findings suggest that thiamine modulates OS [33]. Nitric oxide synthase is an enzyme that is involved in the synthesis of NO, which regulates a variety of important physiological responses, including cell migration, the immune response, and apoptosis. Endothelial nitric oxide synthase and NO may play an important role in attenuating cardiac remodeling and apoptosis. Benfotiamine reduces OS and activates endothelial nitric oxide synthase to enhance the generation and bioavailability of NO, and it subsequently improves the integrity of vascular endothelium to prevent sodium arsenite-induced experimental vascular endothelial dysfunction [33, 38].

Thiamine supplementation can prevent hyperglycaemia-induced reduction in cell replication and proliferation as well as decreasing AGEs formation. BFT has been shown to prevent an increase in markers of hexosamine biosynthesis pathway activity, intracellular AGEs formation, intracellular PKC activity and the nuclear factor kappa B activation seen with *in vitro* hyperglycaemic damage [36]. Oral BFT in combination with the antioxidant alpha-lipoic acid treatment normalizes production of angiotensin-2, a marker of increased intracellular methylglyoxal in endothelial cells, which contribute to AGEs formation, and N-acetylglucose-

modified protein, a marker of hexosamine biosynthesis pathway activity [36]. Treatment with BFT has been shown to reduce activation of the polyol pathway of glucose metabolism and to increase TKT expression in the presence of hyperglycaemia [36]. Activation of AGE receptors in DM, found on cardiomyocytes, pericytes, and podocytes, stimulates post-receptor signaling, intracellular reactive oxygen species formation, and altered gene expression, leading to vascular damage [39].

Benfotiamine supplementation (100 mg/kg/day) for 14 weeks in streptozotocin-induced diabetic mice completely corrected hyperglycaemia-induced disruptions in Ca^{2+} homeostasis and mechanical functioning of cardiomyocytes [39].

In our previous investigations we have found that in patients with T2DM and definite stage of CAN, QRS-T ($78.30 \pm 1.95^\circ$; $p < 0.001$), QTc (431.40 ± 2.94 ms; $p < 0.001$) and QTd (53.70 ± 1.49 ms; $p < 0.01$) were prolonged compared to patients without CAN [9]. An association between CAN and QT interval prolongation was demonstrated in many studies and it may predispose to sudden death in DM. Increased QTd was also suggested as a marker of diabetic autonomic neuropathy. Most of the data regarding QT interval and diabetic CAN are obtained in type 1 DM, with only few studies in T2DM [40].

The pathogenesis of QTc prolongation is multifactorial and includes imbalance in cardiac sympathetic innervation, intrinsic metabolic and electrolytic myocardial changes, left ventricular hypertrophy, CAD, and genetic factors could lead to QTc prolongation [41]. The day-night modulation of the QT/relative risk relation — on 24-h ECG recordings — was altered in CAN patients free of CAD, left ventricular dysfunction, or hypertrophy, with a reversed day-night pattern and an increased nocturnal QT rate dependence [34]. Reversible QTc prolongation may be induced by hyperinsulinaemia in healthy subjects, by hyperglycaemia and acute hypoglycaemia in both healthy and diabetic subjects [11, 41, 42]. In type 1 DM patients, prolonged QTc was shown to occur frequently during nocturnal hypoglycaemia and was associated with cardiac rate/rhythm disturbances. These findings support an arrhythmic basis for the dead in bed syndrome and possibly a provocative role of hypoglycaemia-induced sympathetic activation in cardiovascular events [1, 4, 12].

P. Valensi et al. demonstrated that changes in QTc can be considered as markers of cardiovascular autonomic dysfunction and as an important component in the potential prognostic value of the risk of arrhythmias [42]. Preserving the function of the parasympathetic nervous system in T2DM patients with CAN has a protective function, and the predominance of the sympathetic nervous system or the imbalance of LF/HF is harmful to the electrophysiological activity of the myocardium and may lead to changes in QRS-T [13, 14].

The spatial QRS-T angle was independently associated with glycaemic control, dyslipidaemia, and left ventricular myocardial performance in the diabetic subjects [13]. In the Rotterdam study, spatial QRS-T angle values $\geq 105^\circ$ found in 20 % of patients with T2DM were associated with increased risk of cardiovascular mortality and sudden cardiac death. A spatial QRS-T angle $< 75^\circ$ was also significantly associated with increased risk for all clinical outcomes [43].

One recent study demonstrated that the spatial QRS-T angle is significantly wider in subjects with T2DM and CAN [14]. Moreover, presence and severity of CAN were the strongest predictors of the spatial QRS-T angle values. HRV parameters were significantly and independently associated with the spatial QRS-T angle, and explained almost 50 % of its variability, suggesting the presence of a common pathophysiological ground linking the structural, functional and electrical myocardial disturbances in DM.

The results of our study showed that the prescription of BFT in the treatment of patients with T2DM and definite stage of CAN for 3 months contributed to a decrease in the QTc, QTd and QRS-T angle. Therefore, BFT may have therapeutic potential for neurological diseases by inhibiting inflammatory mediators and enhancing anti-inflammatory factor production [21, 33, 44].

The identification of the association of polymorphisms related to the genes of thiamine and TKT with DPN might be a first step in determining a DPN genetic risk profile with potential therapeutic repercussions. There is a moderate evidence from preclinical experimental models that high-dose thiamine and BFT: 1) inhibit hexose monophosphate, AGEs formation, and diacylglycerol-PKC through the TKT activation; 2) target various surrogate markers of hyperglycaemia-induced pathological processes; 3) can delay the progression of microangiopathic complications [45, 46].

Conclusions

1. The administration of benfotiamine for 3 months promotes an increase in parasympathetic link activity, particularly in pNN50, HF parameters during the active and passive periods of the day, and a decrease in the QTc, QTd, QRS-T angle. Obtained results suggest the feasibility of its use in the comprehensive treatment of patients with T2DM and definite stage of CAN.

2. The mechanism of BFT influence on diabetic CAN pathogenesis is not well-known. Thus, further investigations aimed at understanding the mechanism of action and confirming the beneficial effect of BFT on biochemical parameters, dynamics of independent cardiovascular tests, daily monitoring of electrocardiography, arterial wall stiffness parameters among patients with T2DM and definite stage of CAN are needed to validate this clinical findings.

Conflict of interests. There are no ethical/legal conflicts involved in the article. There are no conflicts of interest, including specific financial interests and relationships and affiliations relevant to the subject of this manuscript.

Participation of authors: V.A. Serhiyenko — collection of material, statistical data analysis, writing the manuscript text; V.B. Segin — management of the research, development of the study design, editing of the manuscript text; L.M. Serhiyenko — management of the research, development of the study design; A.A. Serhiyenko — management of the research, editing of the manuscript text. All authors contributed equally to the review. All authors have read and approved the final version of the manuscript.

Funding. No grant or funds have been received for this study.

References

1. Spallone V., Ziegler D., Freeman R., Bernardi L., Frontoni S., Pop-Busui R., Stevens M. et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. 27(7). 639-53. doi: 10.1002/dmrr.1239.
2. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Cardiac autonomic neuropathy: risk factors, diagnosis and treatment. *World J. Diabetes.* 2018. 9(1). 1-24. doi: 10.4239/wjd.v9.i1.1.
3. Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab. J.* 2019. 43(1). 3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
4. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña J.R., ed. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2019, Section 53. 825-850. Online ISBN 978-3-030-11815-0. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0.
5. Vinik A.I., Erbas T., Casellini C.N. Diabetic cardiac autonomic neuropathy, inflammation and cardiovascular disease. *J. Diabetes Investig.* 2013. 4(1). 4-18. doi: 10.1111/jdi.12042.
6. Vinik A.I., Nevoret M.L., Casellini C., Parson H. Diabetic neuropathy. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2013. 42(4). 747-87. doi: 10.1016/j.ecl.2013.06.001.
7. Dimitropoulos A., Tahrani A.A., Stevens M.J. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2014. 1(5). 17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
8. Pop-Busui R., Boulton A.J.M., Feldman E.L., Bril V., Freeman R., Malik R.A., Sosenko J.M. et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017. 40(1). 136-54. doi: 10.2337/dc16-2042.
9. Serhiyenko V., Serhiyenko A. *Diabetic cardiovascular neuropathy.* Stavropol: Logos Publishers, 2018. doi: 10.18411/dia012018.49.
10. Bernardi L., Spallone V., Stevens M., Hilsted J., Frontoni S., Pop-Busui R., Ziegler D. et al. Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. *Methods of investigation for cardiac autonomic dysfunction in human research studies.* *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. 27(7). 654-64. doi: 10.1002/dmrr.1224.
11. Prince C.T., Secrest A.M., Mackey R.H., Arena V.C., King-lesley L.A., Orchard T.J. Cardiovascular autonomic neuropathy, HDL cholesterol, and smoking correlate with arterial stiffness markers determined 18 years later in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2010. 33(3). 652-57.
12. Desouza C.V., Bolli G.B., Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care.* 2010. 33(6). 1389-94. doi: 10.2337/dc09-2082.
13. Voulgari C., Moyssakis I., Perrea D., Kyriaki D., Katsilambros N., Tentolouris N. The association between the spatial QRS-T angle with cardiac autonomic neuropathy in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 2010. 27(12). 1420-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03120.x.
14. Voulgari C., Pagoni S., Tesfaye S., Tentolouris N. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. *Curr. Cardiol. Rev.* 2013. 9(3). 197-210. doi: 10.2174/1573403X113099990031.
15. Gungor M., Celik M., Yalcinkaya E., Polat A.T., Yuksel U.C., Yildirim E. et al. The value of frontal planar QRS-T angle in patients without angiographically apparent atherosclerosis. *Med. Princ. Pract.* 2017. 26(2). 125-31. doi: 10.1159/000453267.

16. Walsh J.A. 3rd, Soliman E.Z., Ilkhanoff L., Ning H., Liu K., Nazarian S., Lloyd-Jones D.M. Prognostic value of frontal QRS-T angle in patients without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am. J. Cardiol.* 2013. 112(12). 1880-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.017.
17. Raposeiras-Roubin S., Virgos-Lamela A., Bouzas-Cruz N., López-López A., Castiñeira-Busto M., Fernández-Garda R. et al. Usefulness of the QRS-T angle to improve long-term risk stratification of patients with acute myocardial infarction and depressed left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2014. 113(8). 1312-19. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.01.406.
18. Deli G., Bosnyak E., Pusch G., Komoly S., Feher G. Diabetic neuropathies: diagnosis and management. *Neuroendocrinology.* 2013. 98(45). 267-80. doi: 10.1159/000358728.
19. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J. Diabetes.* 2015. 6(2). 245-58. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.245.
20. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: a review. In: Moore S.J., ed. *Omega-3: dietary sources, biochemistry and impact on human health.* New York: Nova Science Publishers, 2017. 79-154. ISBN: 978-1-53611-824-7 print. Online ISBN: 978-1-53611-839-1.
21. Serhiyenko V., Hotsko M., Snitynska O., Serhiyenko A. Benfotiamine and type 2 diabetes mellitus. *MOJ Public Health.* 2018. 7(1). 00200. doi: 10.15406/mojph.2018.07.00200.
22. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996. 93(5). 1043-65. PMID: 8598068.
23. Adamec J., Adamec R. ECG Holter: guide to electrocardiographic interpretation. New York: Springer-Verlag US, 2008. doi: 10.1007/978-0-387-78187-71.
24. Bazett H.C. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 1997. 2(2). 177-94. doi: 10.1111/j.1542-474X.1997.tb00325.x.
25. Borleffs C.J., Scherptong R.W., Man S.C., van Welsenes G.H., Bax J.J., van Erven L., Swenne C.A. et al. Predicting ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease: clinical application of the ECG-derived QRS-T angle. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2009. 2(5). 548-54. doi: 10.1161/CIRCEP.109.859108.
26. Lonsdale D. Dysautonomia, a heuristic approach to a revised model for etiology of disease. *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2009. 6(1). 3-10. doi: 10.1093/ecam/nem064.
27. Berrone E., Beltramo E., Solimine C., Ape A.U., Porta M. Regulation of intracellular glucose and polyol pathway by thiamine and benfotiamine in vascular cells cultured in high glucose. *J. Biol. Chem.* 2006. 281(14). 9307-13. doi: 10.1074/jbc.M600418200.
28. Rašić-Milutinović Z., Gluvić Z., Peruničić-Peković Z., Miličević D., Lačković M., Penčić B. Improvement of heart rate variability with benfotiamine and alpha-lipoic acid in type 2 diabetic patients — pilot study. *J. Cardiol. Ther.* 2014. 2(1). 1-7. doi: 10.12970/2311-052X.2014.02.01.9.
29. Oh S.H., Witek R.P., Bae S.H., Darwiche H., Jung Y., Pi L., Brown A., Petersen B.E. Detection of transketolase in bone marrow-derived insulin-producing cells: benfotiamine enhances insulin synthesis and glucose metabolism. *Stem Cells Dev.* 2009. 18(1). 37-45. doi: 10.1089/scd.2007.0255.
30. Stirban A., Pop A., Tschoepe D. A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled trial of 6 weeks benfotiamine treatment on postprandial vascular function and variables of autonomic nerve function in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 2013. 30(10). 1204-08. doi: 10.1111/dme.12240.
31. Pácal L., Kuricová K., Kaňková K. Evidence for altered thiamine metabolism in diabetes: is there a potential to oppose gluco- and lipotoxicity by rational supplementation? *World J. Diabetes.* 2014. 5(3). 288-95. doi: 10.4239/wjd.v5.i3.288.
32. González-Ortiz M., Martínez-Abundis E., Robles-Cervantes J.A., Ramírez-Ramírez V., Ramos-Zavala M.G. Effect of thiamine administration on metabolic profile, cytokines and inflammatory markers in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Nutr.* 2011. 50(2). 145-9. doi: 10.1007/s00394-010-0123-x.
33. Luong K.V., Nguyen L.T. The impact of thiamine treatment in the diabetes mellitus. *J. Clin. Med. Res.* 2012. 4(3). 153-60. doi: 10.4021/jocmr890w.
34. Katare R.G., Caporali A., Emanuela C., Madeddu P. Benfotiamine improves functional recovery of the infarcted heart via activation of pro-survival G6PD/Akt signaling pathway and modulation of neurohormonal response. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010. 49(4). 625-38. doi: 10.1016/j.yjmcc.2010.05.014.
35. Kempler P. Review: autonomic neuropathy: a marker of cardiovascular risk. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. 3(2). 84-90. doi: 10.1177/14746514030030020201.
36. Boghdadi M.A., Afify H.E., Sabri N., Makboud K., Elmazar M. Comparative study of vitamin B complex combined with alpha lipoic acid versus vitamin B complex in the treatment of diabetic polyneuropathy in type 2 diabetic patients. *Clin. Exp. Pharmacol.* 2017. 7(4). 241.
37. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretzel R.G. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2008. 116(10). 600-5. doi: 10.1055/s-2008-1065351.
38. Pacal L., Tomandl J., Svojanovsky J., Krusova D., Stepankova S., Rehorova J. et al. Role of thiamine status and genetic variability in transketolase and other pentose phosphate cycle enzymes in the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. 26(4). 1229-36. doi: 10.1093/ndt/gfq550.
39. Moss C.J., Mathews S.T. Thiamin status and supplementation in the management of diabetes mellitus and its vascular comorbidities. *Vitam. Min.* 2013. 2. 111. doi: 10.4172/vms.1000111.
40. Pillai J.N., Madhavan S. Cardiac autonomic neuropathy and QTc Interval in type 2 diabetes. *Heart India.* 2015. 3(1). 8-11. doi: 10.4103/2321-449X.153279.
41. Veglio M., Borra M., Stevens L.K., Fuller J.H., Perin P.C. The relation between QTc interval prolongation and diabetic complications: The EURODIAB IDDM Complications Study Group. *Diabetologia.* 1999. 42(1). 68-75. doi: 10.1007/s001250051115.
42. Valensi P., Johnson N.B., Maison-Blanche P., Extramania F., Motte G., Coumel P. Influence of cardiac autonomic neuropathy on heart rate dependence of ventricular repolarization in diabetic patients. *Diabetes Care.* 2002. 25(5). 918-23. doi: 10.2337/diacare.25.5.918.
43. Kardys I., Kors J.A., Van der Meer I., Hofman A., Van der Kuip D.A., Witteman J.C. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. *Eur. Heart J.* 2003. 24(14). 1357-64. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00203-3.
44. Shoeb M., Ramana K.V. Anti-inflammatory effects of benfotiamine are mediated through the regulation of the arachidonic acid pathway in macrophages. *Free Radic. Biol. Med.* 2012. 52(1). 182-90. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.444.

45. Koufopoulos G., Pafili K., Papanas N. Correlation between type 2 diabetes mellitus and ankle-brachial index in a geographically specific Greek population without peripheral arterial disease. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2019. 15(7). 9-14. doi: 10.22141/2224-0721.15.7.2019.186053.

46. Ziegler D., Schleicher E., Strom A., Knebel B., Fleming T., Nawroth P., Haring H.U. et al. Association of transketolase polymor-

phisms with measures of polyneuropathy in patients with recently diagnosed diabetes. *Diabetes Met. Res. Rev.* 2016. 33(4). e2811. doi: 10.1002/dmrr.2811.

Received 14.01.2020

Revised 10.02.2020

Accepted 20.02.2020 ■

Information about authors

V.A. Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>.

V.B. Segin, MD, Cardiologist, Lviv Regional State Clinical Treatment and Diagnostic Endocrinology Center, Lviv, Ukraine; e-mail: volodymyr.segin@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-8046-8011>.

L.M. Serhiyenko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Medical Biology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; serhiyenkoa@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-9873-9847>.

A.A. Serhiyenko, MD, PhD in Medicine Sciences, Professor in Endocrinology, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0002-3905-0326>.

Сергієнко В.О.¹, Сегін В.Б.², Сергієнко Л.М.¹, Сергієнко О.О.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний ендокринологічний центр, м. Львів, Україна

Потенційна роль бенфотіаміну в лікуванні діабетичної автономної нейропатії серця

Резюме. Актуальність. Діабетична автономна нейропатія серця — серйозне ускладнення цукрового діабету, пов'язане з приблизно п'ятиразовим підвищенням ризику серцево-судинної смертності. Автономна нейропатія серця проявляється широким спектром, розпочинаючи від тахікардії спокою і фіксованого серцебиття до розвитку безсимптомного інфаркту міокарда. Значення діабетичної автономної нейропатії серця до кінця не з'ясоване, також не існує єдиного алгоритму лікування. **Мета:** дослідити вплив бенфотіаміну на стан варіабельності ритму серця, коригований QT, дисперсію QT та просторовий кут QRS-T у хворих на цукровий діабет 2-го типу з автономною нейропатією. **Матеріали та методи.** Тридцять два пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу та функціональною стадією автономної нейропатії серця були розподілені у дві групи лікування: контрольну (n = 15), яка отримувала стандартну цукрознижувальну терапію, та групу 2 (n = 17) — бенфотіамін 300 мг/добу

додатково до традиційної терапії протягом трьох місяців. **Результати.** Встановлено, що призначення бенфотіаміну викликало збільшення відсотка послідовних інтервалів NN, різниця між якими перевищує 50 мс, — pNN50 ($\Delta\% = +45,90 \pm 7,91\%$, $p < 0,05$), високочастотної компоненти варіабельності ритму серця під час активного ($\Delta\% = +25,80 \pm 5,58\%$, $p < 0,05$) та пасивного періодів доби ($\Delta\% = +21,10 \pm 4,17\%$, $p < 0,05$), сприяло зменшенню коригованого інтервалу QT ($\Delta\% = -7,30 \pm 1,36\%$, $p < 0,01$), дисперсії QT ($\Delta\% = -27,7 \pm 9,0\%$, $p < 0,01$) та просторового кута QRS-T ($\Delta\% = -24,4 \pm 10,2\%$, $p < 0,01$). **Висновки.** Позитивний вплив бенфотіаміну свідчить про доцільність його призначення пацієнтам із цукровим діабетом 2-го типу та функціональною стадією автономної нейропатії серця.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; автономна нейропатія серця; бенфотіамін; варіабельність ритму серця; коригований інтервал QT; просторовий кут QRS-T

Сергієнко В.А.¹, Сегін В.Б.², Сергієнко Л.М.¹, Сергієнко А.А.¹

¹ Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, г. Львов, Украина

² Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический эндокринологический центр, г. Львов, Украина

Потенциальная роль бенфотиамина в лечении диабетической автономной нейропатии сердца

Резюме. Актуальность. Диабетическая нейропатия сердца — серьезное осложнение сахарного диабета, связанное с примерно пятикратным повышением риска сердечно-сосудистой смертности. Автономная нейропатия сердца проявляется широким спектром, начиная от тахикардии покоя и фиксированного сердцебиения до развития бессимптомного инфаркта миокарда. Значение диабетической автономной нейропатии сердца до конца не выяснено, также не существует единого алгоритма лечения. **Цель:** исследовать влияние бенфотиамина на состояние вариабельности ритма сердца, корригированный интервал QT, дисперсию QT и пространственный угол QRS-T у больных сахарным диабетом 2-го типа и автономной нейропатией. **Материалы и методы.** Тридцать два пациента с сахарным диабетом 2-го типа и функциональной стадией автономной нейропатии сердца были распределены в две группы лечения: контрольную (n = 15), получавшую стандартную сахароснижающую терапию, и группу 2 (n = 17) — бенфотиамин 300 мг/сут в дополнение к тради-

онной терапии в течение трех месяцев. **Результаты.** Установлено, что назначение бенфотиамина вызывало увеличение процента последовательных интервалов NN, разница между которыми превышает 50 мс, — pNN50 ($\Delta\% = +45,90 \pm 7,91\%$, $p < 0,05$), высокочастотной компоненты вариабельности ритма сердца во время активного ($\Delta\% = +25,80 \pm 5,58\%$, $p < 0,05$) и пассивного периодов суток ($\Delta\% = +21,10 \pm 4,17\%$, $p < 0,05$), способствовало уменьшению корригированного интервала QT ($\Delta\% = -7,30 \pm 1,36\%$, $p < 0,01$), дисперсии QT ($\Delta\% = -27,7 \pm 9,0\%$, $p < 0,01$) и пространственного угла QRS-T ($\Delta\% = -24,4 \pm 10,2\%$, $p < 0,01$). **Выводы.** Положительное влияние бенфотиамина свидетельствует о целесообразности его назначения пациентам с сахарным диабетом 2-го типа и функциональной стадией автономной нейропатии сердца.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; автономная нейропатия сердца; бенфотиамин; вариабельность ритма сердца; корригированный интервал QT; пространственный угол QRS-T

УДК 616.61-036-06:616.379-008.64-053.8

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205277

Царик І.О., Пашковська Н.В.

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

Фенотипи діабетичної хвороби нирок (огляд літератури та власні дані)

Резюме. У статті надані сучасні відомості про діабетичну хворобу нирок (ДХН) з огляду на її фенотипи. Наведені дані літератури щодо епідеміології, чинників і механізмів розвитку фенотипів цього ускладнення при цукровому діабеті (ЦД), а також можливостей його діагностики та лікування. Описано варіанти перебігу ДХН залежно від типу ЦД, що ґрунтуються на власних дослідженнях. Наведені дані аналізу 1576 пацієнтів з ЦД 1-го, 2-го типів і латентним автоімунним діабетом дорослих (LADA), описано розподіл хворих за стадіями хронічної хвороби нирок і фенотипами ДХН. За даними лабораторних та інструментальних досліджень встановлено, що неальбумінуричне порушення функції нирок є домінуючим фенотипом серед пацієнтів з ЦД (60 % — з ЦД 1-го типу, 43 % — з ЦД 2-го типу, 53 % — з LADA). Виявлені відмінності залежно від типу ЦД, ймовірно пов'язані з різницею у механізмах ураження нирок при різних типах ЦД. Оскільки ЦД 2-го типу зазвичай діагностується через тривалий час після маніфестації, всі патогенетичні ланки виникнення ДХН, включаючи феномен глюкозотоксичності, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу тощо, призводять до більш масштабних змін, ніж у пацієнтів з ЦД 1-го типу, що діагностується одразу після початку захворювання. Також частота альбумінуричної форми ДХН при ЦД 2-го типу вочевидь пов'язана з обтяжувальним впливом артеріальної гіпертензії, дисліпідемії й інсулінорезистентності, що сприяють прогресуванню ДХН. Зниження поширеності альбумінуричного фенотипу пов'язане як із удосконаленням нефропротекторної дії цукрознижувальних препаратів, що не тільки дає змогу зупинити розвиток протеїнурії, але й сприяє регресії вже наявного ураження нирок, так і зі зростанням кількості пацієнтів зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації без протеїнурії, що, на думку авторів, може бути наслідком більш ранньої діагностики основного захворювання та його ускладнень.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична хвороба нирок; хронічна хвороба нирок; фенотипи

Дослідження схвалене до виконання комісією з питань біомедицинської етики ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет» (протокол № 2 від 17.10.2019 р.).

Дане дослідження є фрагментом комплексної НДР «Генетичні, метаболічні аспекти, запалення, дисфункція ендотелію та лікування при поєднаній патології внутрішніх органів», № 0112 U003546, Ін. 25.01.001.07.

Діабетична нефропатія є поширеним і небезпечним хронічним ускладненням, що розвивається у близько 30 % пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1)

та 40 % пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) [1]. На сьогодні вона є основною причиною хронічної хвороби нирок (ХХН) і становить майже половину випадків її уремичної стадії [2].

Нові епідеміологічні дослідження визначили унікальну неоднорідність цього ускладнення, тим самим спонукаючи до використання терміну «діабетична хвороба нирок» (ДХН) для охоплення всіх типів ураження нирок, що виникають у осіб, хворих на ЦД [3]. Зокрема, на додаток до класичного альбумінуричного фенотипу (АФ) виникли два нові фенотипи — неальбумінуричне порушення функції нирок (НАПН) і прогрес-

© «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: Царик Ірина Олександрівна, аспірант кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна пл., 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; контактний тел.: +38 (099) 442 76 94.

For correspondence: Iryna Tsaryk, PhD student at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; contact phone +38 (099) 442 76 94.

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

уюче зниження функції нирок (ПЗН). Вони дозволяють припустити, що прогресування ДХН до уремічної стадії ХХН як при ЦД1, так і при ЦД2 може відбуватися двома шляхами — за механізмами прогресуючого зростання альбумінурії та зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) відповідно [4]. Крім того, за останні 20 років антигіперглікемічна терапія пацієнтів з ЦД2 з порушенням функції нирок суттєво змінилася у зв'язку з появою нових класів препаратів [5].

Традиційно діабетична нефропатія розглядається як п'ятиступеневе ускладнення, при якому стадії гіперфільтрації та початкових структурних змін нирок мають безсимптомний перебіг та часто залишаються недіагностованими. Далі розвивається мікроальбумінурія, яка пізніше прогресує до макроальбумінурії, що, зі свого боку, передує спаду ШКФ, зазвичай паралельно розвитку та прогресуванню ретинопатії [6]. З цієї причини обстеження та діагностика діабетичної нефропатії традиційно ґрунтуються на оцінці альбумінурії. Крім того, альбумінурія вже давно вважається головним прогностичним критерієм як для прогресування ХХН, так і для показників захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ).

За даними багатьох досліджень, ренопротекторні властивості блокаторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) не тільки дозволяють зупинити прогресування альбумінурії, але й ініціюють її регресію з однієї стадії в іншу [7]. Даним препаратом надається дуже важливе значення, оскільки впродовж тривалого періоду вважалося, що орієнтація на альбумінурію у хворих із ЦД є єдиною передумовою до збереження функції нирок і профілактики ССЗ.

Однак, як показали результати дослідження NHANES (США), незважаючи на те, що поширеність альбумінурії з 1988 по 2014 р. знизилася на 24 %, кількість випадків зниження ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² і особливо < 30 мл/хв/1,73 м², навпаки, різко збільшилася [8]. Ці дані підтверджують той факт, що ремісія або регресія альбумінурії стає дуже поширеним явищем при всіх типах ЦД і за частотою перевершує випадки її прогресування до протеїнурії, тоді як початкове зниження ШКФ продовжує неминуче прогресувати до ХХН, хоча й з дуже різними темпами.

Зростаюча розбіжність між поширеністю альбумінурії та ізолюваним зниженням ШКФ кидає виклик традиційним уявленням про те, що альбумінурія обов'язково передує та сприяє зниженню ШКФ. Вочевидь, розвиток і прогресування зниження функції нирок можуть також відбуватися незалежно від розвитку та прогресування альбумінурії. Саме цю концепцію підтримує поява двох нових фенотипів: неальбумінурійного порушення функції нирок та прогресуючого зниження функції нирок.

Неальбумінурійне порушення функції нирок

Наприкінці минулого століття у двох дослідженнях було доведено, що зниження кліренсу креатиніну може відбуватися у пацієнтів як з ЦД1, так і з ЦД2 за умови нормоальбумінурії [9, 10]. Ці спостереження знайшли

широке підтвердження в останні десятиліття, протягом яких поширеність неальбумінурійного фенотипу зросла серед осіб з ЦД.

Аналіз дорослих хворих на ЦД у США (NHANES 1988–1994 рр.) показав, що 35 % осіб із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², яку було обчислено за формулою MDRD, були нормоальбумінурійними, а альбумінурія та ретинопатія були відсутні у близько 30 % пацієнтів із зниженою ШКФ [11]. Подальший аналіз даних NHANES показав ще вищі скориговані показники поширеності (~ 50 %) неальбумінурійного фенотипу серед осіб зі зниженою ШКФ, що було обчислено за допомогою формули CKD-EPI, а саме у близько 46 % у 1988–1994 рр., 48 % — у 1999–2012 рр., 52 % — у 2001–2008 рр. і 48 % — у 2005–2008 рр. відповідно. Ці дані асоціюються зі зменшенням частоти альбумінурії та зростаючою поширеністю зниженої ШКФ серед пацієнтів із ЦД, зокрема у США [8] та Японії [12].

Аналогічні дані встановлені в результаті досліджень у когорті хворих на ЦД2 в інших країнах. Так, R.J. MacIsaac et al. повідомили, що серед пацієнтів з ЦД2 (301), які відвідували амбулаторію в Австралії у 1990–2001 рр., близько 40 % пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², виміряною ізотопним методом, були нормоальбумінурійними [13]. Дослідження наступних років встановили тенденцію до зростання поширеності (приблизно з 40 до 70 %) неальбумінурійного фенотипу серед пацієнтів з ЦД2 зі зниженою ШКФ з певними відмінностями залежно від їх географії та формули, що використовувалась для обчислення ШКФ. Так, поширеність становила понад 40 % у дослідженні DEMAND (багатонаціональне, MDRD, 2003) [14], близько 52 % у дослідженні JDDM (Японія, MDRD, 2004–2005) [15], 54 % у дослідженні NEFRON (Австралія, MDRD, 2005) [16], 57 % в італійському багаточисельному дослідженні ниркової недостатності та серцево-судинних подій (RIACE) (Італія, MDRD, 2006–2008) [17], 62 % в аналізі Шведського національного реєстру діабету (Швеція, MDRD, 2007) [18], 64 % у Національному аудиті діабету у Великобританії (Великобританія, CKD-EPI, 2007–2008) [19], майже 70 % у китайській когорті (Китай, CKD-EPI, 2008–2009) [20] та 68 % у DPV та DIVE (Німеччина, MDRD, 2010–2017) [21]. Про нижчі показники поширеності повідомлялося в двох епідеміологічних обстеженнях з Кореї — 24 % [22] та США (CRIC) — 28 % [23], але при їх проведенні не враховувались пацієнти, статус альбумінурії яких міг бути пов'язаний з терапією блокаторами РААС.

Взагалі зазначені результати підтверджують думку, що поширеність НАПН при ЦД2 зросла протягом останніх десятиліть і на сьогодні є домінуючим фенотипом серед пацієнтів зі зниженою ШКФ. Сьогодні можна обчислити, що серед пацієнтів з ЦД2 близько 50–65 % не мають ДХН, 20–30 % мають лише альбумінурію (тобто альбумінурійну форму ДХН зі збереженою ШКФ), а 15–25 % — зниження ШКФ, більшість з них (8–16 %) — з нормоальбумінурією, а решта — з мікро- або макроальбумінурією (тобто альбумінурійна ДХН зі зниженою ШКФ).

Значна поширеність неальбумінурийного фенотипу спостерігалася також в осіб з ЦД1. Аналіз результатів, отриманих групою фінських вчених щодо вивчення діабетичної нефропатії (FinnDiane), виявив, що близько 16 % з 502 пацієнтів з ЦД1 із зниженою ШКФ були нормоальбумінурийними (Фінляндія, СКД-EPI, 1998–2005) [24]. Однак нещодавні дослідження з Італії та Великобританії повідомили про набагато більшу поширеність (приблизно 50–60 %) неальбумінурийного фенотипу серед пацієнтів із ЦД1 зі зниженою ШКФ, зокрема близько 60 % — у тосканському когортному дослідженні (Італія, MDRD, 2001–2009) [25], близько 50 та 52 % — за ініціативою AMD-Annals (Італія, СКД-EPI, 2004–2011) [26] та 54 % — у Національному аудиті діабету у Великобританії (Великобританія, СКД-EPI, 2007–2008) [19]. Ці дані, схоже, вказують на те, що поширеність неальбумінурийного порушення функції нирок зростає й при ЦД1, і на сьогодні цей фенотип спостерігається з такою ж частотою, як і альбумінурийний.

Дані пацієнтів з ЦД2 з дослідження UKPDS та пацієнтів з ЦД1 з дослідження DCCT/EDIC дозволили отримати інформацію про перебіг альбумінурії та зменшення ШКФ у цих осіб. За даними UKPDS, із 1132 осіб (28 % від загальної когорти), у яких протягом 15 років спостерігалася зменшення ШКФ, 51 % мали нормоальбумінурію, у 33 % розвиток мікроальбумінурії передував зменшенню ШКФ, тоді як тільки у 16 % випадків мікроальбумінурія розвинулась лише після зниження ШКФ (Великобританія, Crockcroft-Gault) [27]. Аналогічно, у дослідженні DCCT/EDIC з 89 осіб (6,2 % від загальної когорти), у яких знижувалась ШКФ під час спостереження протягом 19 років, 23,6 % були нормоальбумінурийними (Північна Америка, MDRD) [28]. Ці дані свідчать не тільки про те, що ШКФ може знижуватись ще до прогресування альбумінурії, але й про те, що знижена ШКФ може залишатися єдиною патологією нирок у значної частки пацієнтів з ДХН або асоціюватись з альбумінурією лише на більш пізніх стадіях.

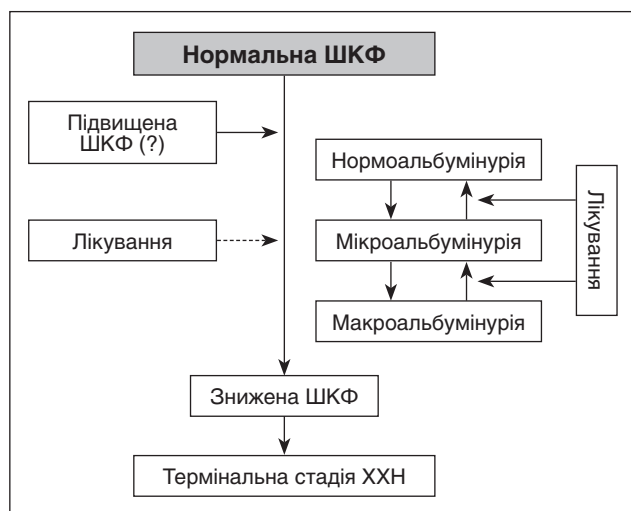


Рисунок 1. Механізми розвитку і прогресування діабетичної хвороби нирок (адаптовано з G. Pugliese et al., 2019 [32])

Прогресуюче зниження функції нирок

У 2015 році A.S. Krolewski описав фенотип прогресуючого зниження функції нирок шляхом аналізу відхилення ШКФ [29]. Цей фенотип спостерігався у 19 % пацієнтів з ЦД1 та 28 % з ЦД2 [30]. За даними J. Skupien et al., він реєструється у більшості випадків термінальної стадії ХНН при ЦД1 [31].

ПЗН характеризується втратою ШКФ, що настає на будь-якій стадії діабетичної нефропатії. Його можна діагностувати за допомогою серійного вимірювання креатиніну в сироватці крові та/або цистатину С, що дозволяє оцінити відхилення ШКФ, коли вона ще перебуває в межах норми [29, 30].

Швидка прогресія визначається як втрата ШКФ ≥ 5 мл/хв на рік (KDIGO) [32]. Слід зазначити, що і початок, і прогресування зниження ШКФ можуть бути незалежними від альбумінурії. ПЗН спостерігалася серед пацієнтів із будь-яким рівнем альбумінурії, хоча воно було рідше зафіксоване в осіб з нормоальбумінурією (9 % при ЦД1 та 20 % при ЦД2), ніж з мікроальбумінурією (22 % при ЦД1 та 33 % при ЦД2) та макроальбумінурією (51 % при ЦД1 та 68 % при ЦД2) [29, 30].

Варто зазначити, що більшість пацієнтів з нормоальбумінурією зберігали стабільну функцію нирок протягом більш тривалого часу, але у значної частки розвивалась протеїнурія, хоча і без погіршення функції нирок [30]. Крім того, у пацієнтів як зі зниженням функції нирок, так і без нього альбумінурія може як прогресувати, так і залишатися стабільною або регресувати, хоча прогресування частіше спостерігається в осіб зі зниженою функцією нирок, а регресія — серед пацієнтів з відсутністю порушень. Зокрема, у когорті пацієнтів з мікроальбумінурією з ЦД1 мікроальбумінурія прогресувала до макроальбумінурії у 50 % серед осіб з порушенням функції нирок та у 22 % без нього, тоді як у близько 13 % осіб з порушенням функції нирок та 53 % пацієнтів без порушення цієї функції вона регресувала [29].

Аналіз зазначених результатів дозволяє дійти висновку, що альбумінурія та ізольоване зниження ШКФ можуть виникати і перебігати разом або окремо як взаємодоповнюючі або «близнюкові» прояви ДХН, і існують два основні шляхи виникнення та прогресування ДХН — альбумінурийний і неальбумінурийний (рис. 1).

За останніми рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), для скринінгу ДХН повинна оцінюватись як альбумінурія, так і ШКФ [5]. Альбумінурію слід вимірювати переважно як відношення альбуміну до креатиніну у точковому зразку сечі за відсутності симптомів та ознак інфекції сечовивідних шляхів або інших захворювань [33]. Оцінка швидкості екскреції альбуміну із сечею у точкових або 24-годинних зразках є більш клопіткою, але не більш точною. Для встановлення альбумінурийного фенотипу ДХН необхідно підтвердити альбумінурію у двох із трьох аналізів, проведених протягом 3–6 місяців. ШКФ слід розраховувати за вмістом креатиніну в сироватці крові за допомогою затвердженої формули СКД-EPI [33].

Зі свого боку, ПЗН, як новий фенотип ДХН, потребує тривалого моніторингу ШКФ у пацієнтів, коли їх ниркова функція все ще залишається в межах норми. З цією метою більш коректним є визначення ШКФ за рівнем цистатину С [34] або цистатину С та креатиніну [35]. Серійних вимірювань креатиніну в сироватці крові може бути досить за умови, що вони є частими (принаймні один раз на рік) і триватимуть протягом 3–5 років [30].

Результати власних досліджень та обговорення

З огляду на те, що чинники, механізми розвитку, особливості перебігу, рекомендації щодо менеджменту ДХН мають свої особливості при ЦД1 і ЦД2, важливим є з'ясування фенотипових особливостей діабетичної нефропатії залежно від типу ЦД.

З цією метою нами було проведено аналіз медичних карт 1576 пацієнтів з ЦД, які знаходились на лікуванні у КНП «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» впродовж 2019 року. Середній вік пацієнтів становив 49,6 року; жінок було 45 %, чоловіків — 55 %.

У 447 пацієнтів був діагностований ЦД1 та у 1041 — ЦД2. В окрему групу було виділено 88 пацієнтів з латентним автоімунним діабетом дорослих (LADA). Частота ХХН при ЦД1 становила 38 % (203 хворі), тоді як при ЦД2 — 23 % (242 хворі), а при LADA — 30 % (34 хворі).

Вивчалися частота і особливості перебігу ХХН, а також поширеність фенотипових форм ДХН: АФ, НАПН і ПЗН. Оцінювали скарги, дані анамнезу, об'єктивного обстеження та показники вуглеводного обміну, ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, альбумінурію, альбумін-креатинінове співвідношення, дані ультразвукового дослідження нирок.

За результатами аналізу при ЦД1 стадії ХХН встановлені з наступною частотою: G1 — у 24 % пацієнтів, G2 — у 58 %, G3a — у 16 %, G3b — у 1 % відповідно. Категорію альбумінурії A1 зареєстровано у 21 % хворих, A2 — у 70 %, A3 — у 9 % відповідно.

При ЦД2 порушення функції нирок у стадії G1 встановлено у 8 % пацієнтів, G2 — у 48 %, G3a — у 26 %, G3b — у 14 %, G4 — у 4 % відповідно. Альбумінурію в стадії A1 зареєстровано у 29 % пацієнтів, A2 — у 59 %, A3 — у 12 % відповідно.

Також при LADA G1 стадія ХХН зареєстрована у 17 % хворих, G2 — у 63 %, G3a — у 16 %, G3b — у 3 %, G4 — у 1 %. Альбумінурія в стадії A1 встановлена у 37 % пацієнтів, A2 — у 58 %, A3 — у 5 %.

При аналізі отриманих результатів різновид ДХН, що перебігає за АФ, діагностований у 21 % пацієнтів з ЦД1, 29 % пацієнтів з ЦД2 та 25 % пацієнтів з LADA відповідно. Частка пацієнтів з фенотипом НАПН становила 60 % при ЦД1, 43 % — при ЦД2 та 53 % — при LADA. ПЗН було виявлено у 19 % випадків ЦД1, 28 % випадків ЦД2 та 22 % випадків LADA.

Різниця в розвитку того чи іншого фенотипу ДХН зумовлена насамперед специфічністю морфофункціональних змін. АФ є класичним наслідком мікросудинних порушень. Альбумінурія при ЦД пов'язана

з потовщенням гломерулярної базальної мембрани, ураженням мезангіального матриксу та подоцитопатією, тоді як зниження функції нирок детерміноване фіброзом клубочків та інтерстицію. При ЦД2 зниженню ШКФ сприяють також тубулоінтерстиціальні зміни та артеріосклероз [36]. Тобто НАПН не варто називати нещодавно відкритим фенотипом ДХН, а, швидше, фенотипом, що нещодавно виник, оскільки його поява напряду пов'язана з удосконаленням медикаментозних підходів та появою нових груп антидіабетичних засобів. Давно відомі блокатори РААС у поєднанні з гіполіпідемічною та гіпоглікемізуючою терапією дозволяють досягти зменшення альбумінурії та покращують прогноз щодо серцево-судинних подій. Блокатори натрійзалежного котранспортера глюкози-2 [38] та інкретиномодулятори [37] є найперспективнішими препаратами, що мають безпечний гіпоглікемізуючий ефект та антиальбумінуричну дію.

У патогенезі ПЗН важливу роль відіграють як генетично детерміноване пошкодження нирок, так і безпосередньо механізми ураження, зумовлені ЦД. Зокрема, однією з ланок патогенезу може бути прогресуючий амілоїдоз, викликаний підвищенням секреції панкреатичного гормону амліну, що разом з інсуліном синтезується бета-клітинами. Депозити амілоїду можуть відкладатися в стінках ниркових судин, петлях і мезангії клубочків, в базальних мембранах каналців та строми [39].

Виявлені відмінності залежно від типу ЦД, ймовірно, пов'язані із різницею у механізмах ураження нирок при різних типах ЦД. Оскільки ЦД2 зазвичай діагностується через тривалий час після маніфестації, то всі патогенетичні ланки виникнення ДХН, включаючи феномен глюкозотоксичності, ендотеліальної дисфункції, оксидативного стресу тощо, призводять до більш масштабних змін, ніж у пацієнтів з ЦД1, що діагностується одразу після початку захворювання. Також, на нашу думку, частота альбумінуриїної форми ДХН при ЦД2 вочевидь пов'язана з обтяжувальним впливом артеріальної гіпертензії, дисліпідемії й інсулінорезистентності, що сприяють прогресуванню ДХН. Зменшення поширеності АФ пов'язане як із удосконаленням нефропротекторної дії цукрознижувальних препаратів, що не тільки дає змогу зупинити розвиток протеїнурії, але й сприяє регресії вже наявного ураження нирок [7], так і зі зростанням кількості пацієнтів зі зниженням ШКФ без протеїнурії, що, на нашу думку, може бути наслідком більш ранньої діагностики основного захворювання та його ускладнень.

Зі свого боку, ДХН при LADA («діабет 1,5»), якому притаманні ознаки як ЦД1, так і ЦД2 [40], за отриманими результатами, посідає проміжну позицію, що потребує особливого підходу до її менеджменту в цій категорії пацієнтів.

Висновки

1. Альбумінурія та ізольоване зниження швидкості клубочкової фільтрації при діабетичній хворобі нирок можуть виникати і перебігати як разом, так і окремо, детермінуючи два основні шляхи виникнення та прогресування: альбумінуриїний і неальбумінуриїний.

2. Поширеність фенотипів діабетичної хвороби нирок залежить від типу цукрового діабету. Класичний альбумінурийний фенотип реєструється у 21 % хворих на цукровий діабет 1-го типу, 29 % — 2-го типу; неальбумінурийне порушення функції нирок — у 60 % пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та 43 % — 2-го типу, що потребує диференційного підходу до менеджменту цього діабетичного ускладнення.

3. Латентний автоімунний діабет дорослих посідає проміжні позиції, поєднуючи в собі ознаки обох основних типів діабету, що потребує розробки особливих підходів до скринінгу, діагностики та лікування діабетичної хвороби нирок у цієї категорії пацієнтів.

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

Список літератури

1. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. 12. 2032–2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
2. Collins A.J., Foley R.N., Herzog C. et al. US renal data system 2010 annual data report. *Am. J. Kidney Dis.* 2011. 57(1 suppl. 1). A8. e1–526. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.10.007.
3. Doshi S.M., Friedman A.N. Diagnosis and management of type 2 diabetic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. 12. 1366–1373. doi: 10.2215/CJN.11111016.
4. Pugliese G. Updating the natural history of diabetic nephropathy. *Acta Diabetol.* 2014. 51. 905–915. doi: 10.1007/s00592-014-0650-7.
5. American Diabetes Association Standards of medical care in diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020. 43(suppl. 1). doi: 10.2337/dc20-S015.
6. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease: with emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983. 32(suppl. 2). 64–78. doi: 10.2337/diab.32.2.s64.
7. Ruggenti P., Cravedi P., Remuzzi G. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 2010. 6. 319–330. doi: 10.1038/nrneph.2010.58.
8. Afkarian M., Zelnick L.R., Hall Y.N., Heagerty P.J., Tuttle K., Weiss N.S. et al. Clinical manifestations of kidney disease among US Adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA.* 2016. 316. 602–610. doi: 10.1001/jama.2016.10924.
9. Lane P.H., Steffes M.W., Mauer S.M. Glomerular structure in IDDM women with low glomerular filtration rate and normal urinary albumin excretion. *Diabetes.* 1992. 41. 581–586. doi: 10.2337/diab.41.5.581.
10. Tsalamandris C., Allen T.J., Gilbert R.E., Sinha A., Panagiotopoulos S., Cooper M.E. et al. Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria. *Diabetes.* 1994. 43. 649–655. doi: 10.2337/diab.43.5.649.
11. Kramer H.J., Nguyen Q.D., Curhan G., Hsu C.Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003. 289. 3273–3277. doi: 10.1001/jama.289.24.3273.
12. Kume S., Araki S.I., Ugi S., Morino K., Koya D., Nishio Y. et al. Secular changes in clinical manifestations of kidney disease among Japanese adults with type 2 diabetes from 1996 to 2014. *J. Diabetes Investig.* 2019. 10(4). 1032–1040. doi: 10.1111/jdi.12977.
13. MacIsaac R.J., Tsalamandris C., Panagiotopoulos S., Smith T.J., McNeil K.J., Jerums G. Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2004. 27. 195–20. doi: 10.2337/diacare.27.1.195.
14. Dwyer J.P., Parving H.H., Hunsicker L.G., Ravid M., Remuzzi G., Lewis J.B. Renal dysfunction in the presence of normoalbuminuria in type 2 diabetes: results from the DEMAND Study. *Cardiorenal. Med.* 2012. 2. 1–10. doi: 10.1159/000333249.
15. Yokoyama H., Sone H., Oishi M., Kawai K., Fukumoto Y., Kobayashi M. et al. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24. 1212–1219. doi: 10.1093/ndt/gfn603.
16. Thomas M.C., MacIsaac R.J., Jerums G., Weekes A., Moran J., Shaw J.E. et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (National Evaluation of the Frequency of Renal Impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care.* 2009. 32. 1497–1502. doi: 10.2337/dc08-2186.
17. Penno G., Solini A., Bonora E., Fondelli C., Orsi E., Zerbini G. et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J. Hypertens.* 2011. 29. 1802–1809. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283495cd6.
18. Afghahi H., Miftaraj M., Svensson A.M., Hadimeri H., Gudbjörnsdottir S., Eliasson B. et al. Ongoing treatment with renin-angiotensin-aldosterone-blocking agents does not predict normoalbuminuric renal impairment in a general type 2 diabetes population. *J. Diabetes Complications.* 2013. 27. 229–234. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2012.10.010.
19. Hill C.J., Cardwell C.R., Patterson C.C., Maxwell A.P., Magee G.M., Young R.J. et al. Chronic kidney disease and diabetes in the National Health Service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. *Diabet. Med.* 2014. 31. 448–454. doi: 10.1111/dme.12312.
20. Gao B., Wu S., Wang J., Yang C., Chen S., Hou J. et al. Clinical features and long-term outcomes of diabetic kidney disease — a prospective cohort study from China. *J. Diabetes Complications.* 2019. 33. 39. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.09.019.
21. Bramlage P., Lanzinger S., van Mark G., Hess E., Fahrner S., Heyer C.H.J. et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019. 18. 33. doi: 10.1186/s12933-019-0837-x.
22. Lee H.W., Jo A.R., Yi D.W., Kang Y.H., Son S.M. Prevalent rate of nonalbuminuric renal insufficiency and its association with cardiovascular disease event in Korean type 2 diabetes. *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2016. 31. 577–585. doi: 10.3803/EnM.2016.31.4.577.
23. Koye D.N., Magliano D.J., Reid C.M., Jepson C., Feldman H.I., Herman W.H. et al. Risk of progression of nonalbuminuric CKD to end-stage kidney disease in people with diabetes: the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2018. 72. 653–661. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364.
24. Thorn L.M., Gordin D., Harjutsalo V., Hägg S., Masar R., Saraheimo M. et al. The presence and consequence of nonalbuminuric chronic kidney disease in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015. 38. 2128–2133. doi: 10.2337/dc15-0641.

25. Penno G., Russo E., Garofolo M., Daniele G., Lucchesi D., Giusti L. et al. Evidence for two distinct phenotypes of chronic kidney disease in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2017. 60. 1102-1113. doi: 10.1007/s00125-017-4251-1.
26. Pacilli A., Viazzi F., Fioretto P., Giorda C., Ceriello A., Genovese S. et al. Epidemiology of diabetic kidney disease in adult patients with type 1 diabetes in Italy: the AMD-Annals initiative. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. 33(4). e2873. doi: 10.1002/dmrr.2873.
27. Retnakaran R., Cull C.A., Thorne K.I., Adler A.I., Holman R.R.; UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006. 55. 1832-1839. doi: 10.2337/db05-1620.
28. Molitch M.E., Steffes M., Sun W., Rutledge B., Cleary P., de Boer I.H. et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care*. 2010. 33. 1536-1543. doi: 10.2337/dc09-1098.
29. Krolewski A.S. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2015. 38. 954-962. doi: 10.2337/dc15-0184.
30. Krolewski A.S., Skupien J., Rossing P., Warram J.H. Fast renal decline to end-stage renal disease: an unrecognized feature of nephropathy in diabetes. *Kidney Int.* 2017. 91. 1300-1311. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.046.
31. Skupien J., Warram J., Smiles A., Stanton R.C., Krolewski A.S. Patterns of estimated glomerular filtration rate decline leading to end-stage renal disease in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2016. 39. 2262-2269. doi: 10.2337/dc16-0950.
32. Pugliese G., Penno G., Andrea N., Barutta F., Salvatore D.P., Reboldi G., Gesualdo L., Luca D.N. on behalf of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases*. 2019. 29. 1127-1150. doi: 10.1016/j.numecd.2019.07.017.
33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013. 3. 1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73.
34. Krolewski A.S., Warram J.H., Forsblom C., Smiles A.M., Thorn L., Skupien J. et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes. *Diabetes Care*. 2012. 35. 2311-2316. doi: 10.2337/dc11-2220.
35. Pan Y., Jiang S., Qiu D., Shi J., Zhou M., An Y. et al. Comparing the GFR estimation equations using both creatinine and cystatin C to predict the long-term renal outcome in type 2 diabetic nephropathy patients. *J. Diabetes Complications*. 2016. 30. 1478-1487. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.07.013.
36. Fioretto P., Caramori M.L., Mauer M. The kidney in diabetes: dynamic pathways of injury and repair. *The Camillo Golgi Lecture 2007. Diabetologia*. 2008. 51(8). 1347-1355. doi: 10.1007/s00125-008-1051-7.
37. Корбут А.И., Климонтов В.В. Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты. *Сахарный диабет*. 2016. 19(1). 53-63. doi: 10.14341/DM7727.
38. Корбут А.И., Климонтов В.В. Эмпаглифлозин: новая стратегия нефропротекции при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017. 20(1). 75-84. doi: 10.14341/DM8005.
39. Wookey P.J., Cooper M.E. Amylin: physiological roles in the kidney and a hypothesis for its role in hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998. 25(9). 653-660. doi: 10.1111/j.1440-1681.1998.tb02272.x.
40. Пашковська Н.В. Латентний автоімунний діабет у дорослих (LADA): сучасний погляд на проблему. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. 15(3). 272-280. doi: 10.22141/2224-0721.15.3.2019.172116.

Отримано/Received 30.03.2020

Рецензовано/Revised 21.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.05.2020 ■

Information about authors

Iryna Tsaryk, PhD student at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; contact phone +38 (099) 442 76 94.

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

Царик І.А., Пашковська Н.В.

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

Фенотипы диабетической болезни почек (обзор литературы и собственные данные)

Резюме. В статье приведены современные сведения о диабетической болезни почек (ДБП) с учетом ее фенотипов. Представлены данные литературы об эпидемиологии, факторах и механизмах развития фенотипов этого осложнения при сахарном диабете (СД), а также возможностях его диагностики и лечения. Описаны варианты течения ДБП в зависимости от типа СД, основанные на собственных исследованиях. Представлены данные анализа 1576 пациентов с СД 1-го, 2-го типов и латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA),

описано распределение больных по стадиям ХБП и фенотипам ДБП. По данным лабораторных и инструментальных исследований установлено, что неальбинурическое нарушение функции почек является доминирующим фенотипом среди пациентов с СД (60 % — с СД 1-го типа, 43 % — с СД 2-го типа, 53 % — с LADA). Выявленные различия в зависимости от типа СД, вероятно связаны с особенностями механизмов поражения почек при разных типах СД. Поскольку СД 2-го типа обычно диагностируется спустя длительное время после

манифестации, все патогенетические звенья возникновения ДБП, включая феномен глюкозотоксичности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и т.д., приводят к более масштабным изменениям, чем у пациентов с СД 1-го типа, который диагностируется сразу же после начала заболевания. Также частота альбуминурической формы ДБН при СД 2-го типа может быть связана сотягчающим влиянием артериальной гипертензии, дислипидемии и инсулинорезистентности, которые способствуют прогрессированию ДБП. Снижение распространенности альбуминурического фено-

типа связано как с совершенствованием нефропротекторного действия сахароснижающих препаратов, что не только позволяет остановить развитие протеинурии, но и способствует регрессированию уже имеющихся поражений почек, так и с ростом количества пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации без протеинурии, что, по мнению авторов, может быть следствием более ранней диагностики основного заболевания и его осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; хроническая болезнь почек; фенотипы

I.O. Tsaryk, N.V. Pashkovska

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Phenotypes of diabetic kidney disease (literature review and own data)

Abstract. This article provides up-to-date information about diabetic kidney disease (DKD), given its phenotypes. The literature data on the epidemiology, factors and mechanisms for the development of phenotypes of this complication in diabetes mellitus (DM), as well as the possibility of its diagnosis and treatment are presented. Variants of DKD course depending on the type of diabetes are described, based on our own researches. The analysis data are presented for 1,576 patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus and latent autoimmune diabetes in adults, the distribution of patients according to the stages of CKD and phenotypes of DKD is described. According to laboratory and instrumental studies, non-albuminuric renal dysfunction is the dominant phenotype among patients with diabetes (60 % — with type 1 diabetes mellitus, 43 % — with type 2 diabetes mellitus, 53 % — with latent autoimmune diabetes in adults). The differences found depending on the type of DM are probably related to the difference in the mechanisms of kidney damage in various types of DM. Since type 2 DM is

usually diagnosed long after manifestation, all pathogenetic links in the occurrence of DKD, including the phenomenon of glucose toxicity, endothelial dysfunction, oxidative stress, etc., lead to greater changes than in patients with type 1 DM, which is diagnosed immediately after the onset of the disease. Also, the frequency of the albuminuric form of DKD in type 2 DM is apparently related to the aggravating effects of hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance, which cause the progression of DKD. A decrease in the prevalence of albuminuria phenotype is associated with both the improvement of the nephroprotective effect of hypoglycemic drugs, which allows us to stop the development of proteinuria and contributes to the regression of existing kidney damage, and with an increase in the number of patients having a decline in glomerular filtration rate without proteinuria. These data may be the result of earlier diagnosis of the underlying disease and its complications.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic kidney disease; chronic kidney disease; phenotypes

УДК 613.2:613.25:616.441:574:477

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205278

Нечай О.П., Квітка Д.М., Ліщинський П.О., Січінава Р.М.

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

Вплив ожиріння на розвиток раку щитоподібної залози: огляд літератури

Резюме. Надмірна маса тіла призводить до низки хронічних захворювань і впливає на тривалість життя. З 1975 по 2016 рік поширеність надлишкової маси тіла у дорослих (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м²) збільшилася з майже 21 % у чоловіків і 24 % у жінок приблизно до 40 % у осіб обох статей, а поширеність ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²) збільшилася в чотири рази у чоловіків (з 3 до 12 %) і більше ніж удвічі в жінок (з 7 до 16 %). У 2012 році надлишкова маса тіла відзначалася приблизно у 3,9 % від усіх пацієнтів з раковими захворюваннями (544 300 випадків) та становила від 1 % в країнах з низьким рівнем життя до 8 % в деяких західних країнах з високим рівнем доходу. Протягом останніх десятиліть спостерігається зростання популяції з надмірною масою тіла і одночасне збільшення випадків виявлення злоякісних новоутворень, в тому числі тиреоїдного раку. Всі дослідники повідомляють про зв'язок ожиріння і раку щитоподібної залози й одночасно закликають до подальших досліджень, що призведуть до розуміння його основних механізмів. На сьогодні можливі механізми розвитку оцінюються як складні і містять численні фактори як на системному, так і на клітинному рівні. Порушення метаболізму інсуліну, адипокіни, процеси запалення та статеві гормони сприяють впливу ожиріння на розвиток раку і його прогресування. За результатами огляду проведених досліджень можна зробити висновок про існування зв'язку між надмірною масою тіла і підвищеним ризиком розвитку пухлинного процесу, в тому числі розвитком раку щитоподібної залози. Водночас наявність різних гіпотез щодо патофізіологічних механізмів і закономірностей зв'язку ожиріння і розвитку пухлин з найбільшою ймовірністю свідчить про багатофакторність даного процесу і спонукає до його подальшого поглибленого вивчення.

Ключові слова: рак щитоподібної залози; ожиріння; огляд

Як відомо, зайву вагу та ожиріння, що разом іменують надлишковою масою тіла, визначають як ненормальне або надмірне накопичення жиру, що спричиняє багато хронічних захворювань та скорочує тривалість життя [1]. Так, у 2015 році 4 мільйони смертей були пов'язані з надлишковою масою тіла [2]. Протягом останніх десятиліть у всьому світі відзначається тенденція до зростання надлишкової маси тіла. Так, у 2016 році приблизно 40 % дорослих та 18 % дітей (віком 5–19 років) мали надлишкову масу тіла, що становило майже 2 мільярди дорослих та 340 мільйонів

дітей [3]. Поширеність надлишкової маси тіла стрімко зросла в більшості країн серед усіх груп населення [3]. Особливо ця тенденція спостерігається в країнах з низьким і середнім рівнем доходу населення, ймовірно, внаслідок впровадження західного способу життя, при якому раціон їжі має високу енергетичну цінність, але містить бідні на поживні речовини продукти, що також супроводжується зниженням фізичної активності [4]. R. Dobbs et al. у 2014 році оцінили економічний тягар, пов'язаний з надлишковою масою тіла, у 2,0 трлн дол. США [5].

© «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: Нечай Олександр Павлович, кандидат медичних наук, завідувач відділу ендокринної хірургії, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; e-mail: Allanechay@ukr.net

For correspondence: Nechay Oleksandr, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery, 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: Allanechay@ukr.net

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

Поряд з іншими факторами надмірну масу тіла пов'язують з ризиком розвитку різних онкологічних захворювань [6, 7]. Цей зв'язок спостерігається в країнах з високим рівнем доходу населення. На 2012 рік у всьому світі про надмірну вагу повідомляли в 544 300 випадках (3,9 % усіх онкологічних захворювань). Враховуючи сучасні тенденції, очікується, що це число в найближчі десятиліття буде й надалі зростати [8].

У даному огляді ми надаємо короткий виклад епідеміологічних доказів, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок надлишкової маси тіла з ризиком раку, включаючи тиреоїдний рак, а також можливі механізми реалізації цього зв'язку.

З метою класифікації та реєстрації надлишкової ваги та ожиріння найчастіше використовується антропометричний параметр — індекс маси тіла (ІМТ), визначений як маса тіла в кілограмах, поділена на квадрат зросту в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$) [9].

У період з 1975 по 2016 р. у світі середній показник ІМТ для дорослих віком 20 років і старше зріс з 21,7 до 24,5 $\text{кг}/\text{м}^2$ у чоловіків і з 22,1 до 24,8 $\text{кг}/\text{м}^2$ у жінок [3]. За той же період стандартизована поширеність надлишкової маси тіла серед дорослих ($\text{ІМТ} \geq 25 \text{ кг}/\text{м}^2$) збільшилась майже удвічі — з 21 % у чоловіків і 24 % у жінок у 1975 р. до приблизно 40 % у 2016 році для осіб обох статей [3]. Поширеність ожиріння ($\text{ІМТ} > 30 \text{ кг}/\text{м}^2$) збільшилась в чотири рази для чоловіків (приблизно з 3 до 12 %) і більше ніж удвічі для жінок (з 7 до 16 %). Ці зміни разом із зростанням чисельності населення призвели до більш ніж шестиразового збільшення кількості дорослих людей із ожирінням — зі 100 млн у 1975 р. до 671 млн у 2016 р.

Сучасні засоби візуалізації в медицині (комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія) дозволяють отримати найбільш точні дані щодо жирової маси всього тіла, а також ожиріння органів і тканин [10]. В літературі з'явилися повідомлення, в яких внутрішньоорганне накопичення жиру оцінюється як стимулююче до розвитку пухлин мікросередовище, що має значення для канцерогенезу молочної залози [11, 12] та, можливо, інших видів раку, а саме раку печінки [13] та підшлункової залози [13–16]. На сучасному етапі проводяться комплексні візуалізаційні проекти, такі як у дослідженні Framingham [17] та BioBank у Великобританії [18]. Ці зусилля мають потенціал для розширення нашого розуміння складної біології ожиріння та його зв'язку з ризиком розвитку раку та інших хронічних захворювань.

Відомо, що останнім часом у світі різко зросла захворюваність на рак щитоподібної залози (ЩЗ), що відбувається паралельно зі зростанням пропорції населення з ожирінням. При проведенні метааналізу 32 досліджень (загальна кількість учасників — 12 620 676) було встановлено зв'язок ожиріння зі значно підвищеним ризиком раку ЩЗ (скоригований RR — 1,33; 95% ДІ 1,24–1,42). Незалежно від віку констатовано підвищений ризик раку ЩЗ. Аналіз підгруп щодо статусу куріння показав, що підвищений ризик раку ЩЗ не був пов'язаний з цією шкідливою звичкою. У аналізах підгруп щодо гістології

спостерігали підвищений ризик папілярного, фолікулярного та анапластичного раку ЩЗ. Однак ожиріння було пов'язане зі зниженням ризику розвитку медулярного раку ЩЗ [19].

За результатами загальнонаціонального популяційного дослідження за участю 11 323 006 дорослих людей Н. Квоп та співавт. зробили висновок про значний зв'язок між високим ІМТ та підвищеним ризиком раку ЩЗ як у чоловіків, так і у жінок після адаптації до стану куріння, вживання алкоголю, фізичних навантажень, наявності цукрового діабету (ЦД), артеріальної гіпертензії та дисліпідемії. Також збільшення ваги у худих суб'єктів було пов'язане із підвищеним ризиком раку ЩЗ, а зниження ваги у людей, які страждають на ожиріння, було пов'язане зі зменшенням ризику раку ЩЗ [20].

Q. Не та співавт. оцінювали взаємозв'язок між антропометричними показниками та ризиком диференційованого раку ЩЗ. У дослідженні було враховано дані 10 668 хворих з диференційованим раком ЩЗ та 11 858 учасників контрольної групи. Аналіз показав значне збільшення ризику диференційованого раку ЩЗ при збільшенні росту, ваги, ІМТ, відсотка жирової маси тіла. Багатоваріантний аналіз також показав позитивний зв'язок, на який потенційно впливали вік і стать [21].

За даними J. Pearson-Stuttard та співавт., у 2012 році зайва маса тіла спостерігалась у 7 % (14 800) та 6 % (3900) випадків раку ЩЗ серед чоловіків і жінок відповідно [8]. Кожне збільшення ІМТ на 5 одиниць пов'язане з 6% підвищенням ризику раку ЩЗ [22]. Надлишкова маса тіла у молодому віці (18–30 років) пов'язана з підвищеним ризиком раку ЩЗ в подальшому житті (13 % на 5 одиниць приросту ІМТ) [22].

K.N. Kim та співавт. доповіли про результати контрольованого дослідження в Республіці Корея, до якого увійшли дані 1549 пацієнтів з папілярним раком ЩЗ та 15 499 осіб контрольної групи, індивідуально підібраних за віком і статтю. Серед пацієнтів з папілярним раком ЩЗ з $\text{ІМТ} \geq 25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ у віці 18 років процес асоціювався з екстратиреоїдним розширенням та Т-стадією ≥ 2 , але не з N-стадією ≥ 1 або мутацією BRAFV600E. Надмірна вага та ожиріння в підлітковому віці асоціювалися з підвищеним ризиком папілярного раку ЩЗ у дорослому віці [23].

Всі дослідники, які доповідали про зв'язок ожиріння та раку ЩЗ, одностайно закликають до подальших досліджень, що сприятимуть розумінню основних механізмів зв'язку між ожирінням та раком ЩЗ.

На сьогодні такі можливі механізми оцінюються як складні і містять численні фактори як на системному, так і на клітинному рівні. Збої в метаболізмі інсуліну, адипокінів, процес запалення та статеві гормони сприяють впливу ожиріння на розвиток раку та його прогресування [24].

Дослідниками запропоновано різні механізми, що пояснюють, як зайва маса тіла впливає на ризик раку. Зміни в гормональній системі (як пептидні гормони метаболізму, так і статеві стероїдні гормони) і хронічне запалення — це найбільш вивчені гіпотези, що

вважаються найбільш специфічними до гормоночутливих ракових захворювань. Місцеве запалення також пов'язане з деякими специфічними видами раку.

Відомо, що ожиріння викликає інсулінорезистентність і, згодом, гіперінсулінемію [25]. Індукована гіперінсулінемія пригнічує печінкову продукцію інсуліноподібних білків, що зв'язують інсулін (IGF), що, в свою чергу, збільшує концентрацію циркулюючого інсуліну та біодоступний IGF-1. Активація рецептора інсуліну та рецептора IGF-1 запускає внутрішньоклітинні сигнальні каскади, що сприяють розвитку та поширенню пухлини [26]. Прийнято вважати, що гіперінсулінемія може діяти головним чином за рахунок підвищення біодоступності IGF-1, а не шляхом прямої активності ліганду [27]. Численні епідеміологічні дослідження, що вивчають С-пептид (маркер секреції інсуліну) та циркулюючий рівень IGF-1, підтверджують висновки про те, що шляхи інсуліну та/або IGF-1 особливо важливі для розвитку колоректального раку, раку передміхурової залози, молочної залози та ендометрію [28, 29].

Генетично прогнозовані більш високі рівні інсуліну натще були пов'язані з підвищеними ризиками для деяких видів раку, таких як рак підшлункової залози [30] та рак ендометрію [31], що підтримує причинно-наслідкову роль більш високих рівнів інсуліну в етіології цих ракових захворювань. Ожиріння є суттєвим фактором ризику як для інсулінорезистентності, так і для розвитку ЦД 2-го типу, а деякі ракові захворювання розвиваються частіше у хворих на ЦД або без нього. Відносний ризик, пов'язаний з цукровим діабетом, є найвищим (приблизно вдвічі або більше) для раку печінки, підшлункової залози та ендометрію та найнижчим (приблизно в 1,2–1,5 раза) для колоректального раку, раку молочної залози та раку сечового міхура [32]. Імовірно, спільні фактори можуть спричиняти взаємозв'язок ожиріння і ЦД з раком. Однак незрозуміло, чи пов'язаний ЦД із ризиком раку опосередковано через загальні фактори ризику, такі як ожиріння та пов'язані з ним метаболічні зміни (інсулінорезистентність і гіперінсулінемія), чи цей зв'язок є прямим (наприклад, через гіперглікемію) [32].

Жирова тканина, як ендокринний орган, впливає на синтез та біодоступність статевих гормонів. Жирова тканина експресує ферменти ароматази, що перетворюють андрогени в естрогени і перетворюють менш активні форми цих гормонів (андростендіон, естрон) у більш активні форми (тестостерон, естрадіол) за рахунок концентрації глобуліну, що зв'язує статеві гормони. Вважається, що статеві стероїдні гормони є посередниками зв'язку з ризиком раку молочної залози та ендометрію та, можливо, з ризиком раку простати та колоректального раку [27]. У жінок в постменопаузі швидкість конверсії андрогенів в естрогени підвищена серед осіб з ожирінням [33].

У великому об'єднаному аналізі, що поєднує 8 проспективних досліджень, асоціація ІМТ з ризиком раку молочної залози в постменопаузі була майже повністю пояснена підвищенням рівня естрадіолу зі збільшенням ІМТ [34]. У чоловіків етіологічна роль, що

пов'язує статеві гормони з розвиненим раком передміхурової залози, є не повністю зрозумілою [35]. У людей з ожирінням спостерігається підвищення рівня естрадіолу в сироватці крові та зниження рівня андрогенів [36]. Оскільки андрогени відіграють важливу роль у нормальному зростанні та диференціюванні епітеліальних клітин простати, одна з гіпотез говорить про те, що зниження біодоступного тестостерону, зокрема, може сприяти більш розвиненому раку передміхурової залози [37]. Дійсно, щонайменше 2 проспективні дослідження показали, що низький рівень циркулюючих андрогенів асоціювався з ризиком виникнення більш низькодиференційованого раку передміхурової залози [38, 39].

Адипонектин є найбільш вивченим адипокіном з точки зору ризику раку [16, 40]. Рівень адипонектину в сироватці крові негативно корелює з ІМТ через декілька медіаторів (наприклад, інсулін, фактор некрозу пухлини α , естроген), що пригнічують його транскрипцію. Адипонектин також може чинити протипухлинну дію безпосередньо, регулюючи метаболічні, запальні та сигнальні шляхи клітинного циклу [41]. Дані експериментальних досліджень переконливо підтверджують роль адипонектину у багатьох видах раку, включаючи рак молочної залози, колоректальний рак, рак нирок, печінки, підшлункової залози, ЦЗ, мієломи, раку шлунка, стравоходу та передміхурової залози [41]. Однак спостережні дослідження щодо взаємозв'язку між діагностичним рівнем циркулюючого адипонектину та ризиком виникнення декількох онкологічних захворювань повідомили про неоднозначні результати [42–45].

Жирова тканина виробляє та виділяє широкий спектр прозапальних молекул, включаючи фактор некрозу пухлини α та інтерлейкін-6, що може спричинити локальне запалення жирової тканини та системний вплив на інші органи [16, 27]. Повноцінне хронічне запалення, що часто виявляють у людей з ожирінням, схиляє до певного типу раку, створюючи тканинне середовище, в якому відбуваються окиснювальні стреси, стимулюється пошкодження ДНК, збільшується клітинна проліферація та пригнічується апоптоз. Декілька прикладів місцевого запалення, пов'язаного з ризиком раку, містять асоціацію неалкогольної жирової хвороби печінки з раком печінки [16, 46], хронічного кислотного рефлюксу та розвитку стравоходу Барретта й аденокарциноми стравоходу [47, 48], асоціацію хронічної жовчнокам'яної хвороби та холециститу з раком жовчного міхура [49, 50].

Таким чином, даний огляд доводить існування зв'язку між зайвою вагою та ризиком виникнення раку, включаючи рак ЦЗ, що потребує подальших досліджень для розуміння основних механізмів цього зв'язку. Результати сучасних досліджень підкреслюють важливість управління вагою в підлітковому віці для зниження ризику виникнення раку ЦЗ. Населення має бути обізнаним щодо ожиріння та ускладнень, якими воно загрожує, методів управління власною вагою; ці заходи повинні бути зосереджені на освіті та можливостях для зміни способу життя.

Висновки

Результати епідеміологічних досліджень, проведених в різних країнах серед населення різних соціально-економічних груп, не лишають сумніву щодо наявності зв'язку між надмірною вагою тіла та підвищеним ризиком розвитку пухлинного процесу, зокрема розвитку раку щитоподібної залози.

Водночас наявність різних гіпотез щодо патофізіології механізмів і закономірностей зв'язку ожиріння та розвитку пухлин з найбільшою вірогідністю свідчить про багатофакторність даного процесу та спонукає до його подальшого поглибленого вивчення. У будь-якому випадку на даному етапі стану знань медична спільнота разом з соціальними службами має широко інформувати населення, особливо молоде покоління, про вплив надмірної ваги на здоров'я, ризик розвитку пухлин і погіршення якості життя в перспективі.

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

Список літератури

1. World Health Organization. *Obesity and Overweight Fact Sheet*. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2018. [who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/).
2. Afshin A., Forouzanfar M.H. et al.; GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N. Engl. J. Med.* 2017. 377. 13-27.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017. 390. 2627-2642.
4. Hruby A., Hu F.B. The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics.* 2015. 33. 673-689.
5. Dobbs R., Sawers C., Thompson F. et al. *Overcoming Obesity: An Initial Economic Analysis*. New York: McKinsey Global Institute, 2014. mckinsey.com/industries/healthcare-systems-and-services/our-insights/how-the-world-could-better-fight-obesity.
6. Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D. et al. Body fatness and cancer – viewpoint of the IARC Working Group. *N. Engl. J. Med.* 2016. 375. 794-798.
7. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Continuous Update Project Report 2018. Body Fatness and Weight Gain and the Risk of Cancer*. London, UK: World Cancer Research Fund International, 2018. wcrf.org/sites/default/files/Body-fatness-and-weight-gain.pdf.
8. Pearson-Stuttard J., Zhou B., Kontis V., Bentham J., Gunter M.J., Ezzati M. Worldwide burden of cancer attributable to diabetes and high body-mass index: a comparative risk assessment. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. 6. e6-e15.
9. Bandera E.V., Fay S.H., Giovannucci E. et al. The use and interpretation of anthropometric measures in cancer epidemiology: a perspective from the World Cancer Research Fund International Continuous Update Project. *Int. J. Cancer.* 2016. 139. 2391-2397.
10. Hu F. Chapter 5. Measurements of adiposity and body composition. In: F. Hu, ed. *Obesity Epidemiology*. New York: Oxford Uni-

versity Press, 2008. 53-83. hsph.harvard.edu/nutritionsource/2008/03/21/obesity-epidemiology/.

11. Iyengar N.M., Zhou X.K., Gucalp A. et al. Systemic correlates of white adipose tissue inflammation in early-stage breast cancer. *Clin. Cancer. Res.* 2016. 22. 2283-2289.
12. Mullooly M., Yang H.P., Falk R.T. et al. Relationship between crown-like structures and sex-steroid hormones in breast adipose tissue and serum among postmenopausal breast cancer patients [serial online]. *Breast. Cancer. Res.* 2017. 19. 8.
13. Michelotti G.A., Machado M.V., Diehl A.M. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. 10. 656-665.
14. Sijens P.E., Edens M.A., Bakker S.J., Stolk R.P. MRI-determined fat content of human liver, pancreas and kidney. *World J. Gastroenterol.* 2010. 16. 1993-1998.
15. Hori M., Takahashi M., Hiraoka N. et al. Association of pancreatic fatty infiltration with pancreatic ductal adenocarcinoma [serial online]. *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2014. 5. e53.
16. Renehan A.G., Zwahlen M., Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat. Rev. Cancer.* 2015. 15. 484-498.
17. Thanassoulis G., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Prevalence, distribution, and risk factor correlates of high pericardial and intrathoracic fat depots in the Framingham heart study. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2010. 3. 559-566.
18. UK BioBank. *Imaging Data*. Stockport, UK: UK BioBank, 2018. ukbiobank.ac.uk/imaging-data/.
19. Ma J., Huang M., Wang L., Ye W., Tong Y., Wang H. Obesity and risk of thyroid cancer: evidence from a meta-analysis of 21 observational studies. *Med. Sci Monit.* 2015. 21. 283-291. doi: 10.12659/MSM.892035.
20. Kwon H., Han K.D., Park C.Y. Weight change is significantly associated with risk of thyroid cancer: A nationwide population-based cohort study. *Sci Rep.* 2019. 9(1). 1546. doi: 10.1038/s41598-018-38203-0.
21. He Q., Sun H., Li F., Liang N. Obesity and risk of differentiated thyroid cancer: A large-scale case-control study. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2019. 91. 869-878. <https://doi.org/10.1111/cen.14091>.
22. Kitahara C.M., McCullough M.L., Franceschi S. et al. Anthropometric factors and thyroid cancer risk by histological subtype: pooled analysis of 22 prospective studies. *Thyroid.* 2016. 26. 306-318.
23. Kim K.N., Hwang Y., Kim K.H. et al. Adolescent overweight and obesity and the risk of papillary thyroid cancer in adulthood: a large-scale case-control study. *Sci Rep.* 2020. 10(1). 5000. doi: 10.1038/s41598-020-59245-3.
24. Lohmann A.E., Goodwin P.J., Chlebowski R.T. et al. Association of obesity related metabolic disruptions with cancer risk and outcome. *J. Clin. Oncol.* 2016. 34. 4249-55.
25. Hopkins B.D., Goncalves M.D., Cantley L.C. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *J. Clin. Oncol.* 2016. 34. 4277-4283.
26. Gallagher E.J., LeRoith D. Obesity and diabetes: the increased risk of cancer and cancer-related mortality. *Physiol. Rev.* 2015. 95. 727-748.
27. Keum N., Song M., Giovannucci E.D., Eliassen A.H. Chapter 20. Obesity and body composition. In: M. Thun, M.S. Linet, J.R. Cerhan, C.A. Haiman, D. Shottenfeld, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 4th ed. New York: Oxford University Press, 2017. 351-376.

28. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004. 363. 1346-1353.
29. Green J., Cairns B.J., Casabonne D. et al. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011. 12. 785-794.
30. Carreras-Torres R., Johansson M., Gaborieau V. et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in pancreatic cancer: a Mendelian randomization study [serial online]. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2017. 109. dx012.
31. Nead K.T., Sharp S.J., Thompson D.J. et al. Evidence of a causal association between insulinemia and endometrial cancer: a Mendelian randomization analysis. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2015. 107. djv178.
32. Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C. et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care*. 2010. 33. 1674-1685.
33. Bulun S.E., Chen D., Moy I., Brooks D.C., Zhao H. Aromatase, breast cancer and obesity: a complex interaction. *Trends Endocrinol. Metab*. 2012. 23. 83-89.
34. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J. Natl. Cancer. Inst*. 2003. 95. 1218-1226.
35. Allott E.H., Masko E.M., Freedland S.J. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur. Urol*. 2013. 63. 800-809.
36. Williams G. Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2012. 351. 269-278.
37. Freedland S.J., Platz E.A. Obesity and prostate cancer: making sense out of apparently conflicting data. *Epidemiol. Rev*. 2007. 29. 88-97.
38. Platz E.A., Leitzmann M.F., Rifai N. et al. Sex steroid hormones and the androgen receptor gene CAG repeat and subsequent risk of prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2005. 14. 1262-1269.
39. Severi G., Morris H.A., MacInnis R.J. et al. Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006. 15. 86-91.
40. Hursting S.D., Digiovanni J., Dannenberg A.J. et al. Obesity, energy balance, and cancer: new opportunities for prevention. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2012. 5. 1260-1272.
41. Lee C.H., Woo Y.C., Wang Y., Yeung C.Y., Xu A., Lam K.S. Obesity, adipokines and cancer: an update. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2015. 83. 147-156.
42. Dalamaga M., Diakopoulos K.N., Mantzoros C.S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr. Rev*. 2012. 33. 547-594.
43. Liu L.Y., Wang M., Ma Z.B. et al. The role of adiponectin in breast cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013. 8. e73183.
44. Katira A., Tan P.H. Evolving role of adiponectin in cancer-controversies and update. *Cancer Biol. Med*. 2016. 13. 101-119.
45. Liao L.M., Weinstein S.J., Pollak M. et al. Prediagnostic circulating adipokine concentrations and risk of renal cell carcinoma in male smokers. *Carcinogenesis*. 2013. 34. 109-112.
46. Milic S., Lulic D., Stimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations. *World J. Gastroenterol*. 2014. 20. 9330-9337.
47. Jacobson B.C., Somers S.C., Fuchs C.S., Kelly C.P., Camargo C.A Jr. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women. *N. Engl. J. Med*. 2006. 354. 2340-2348.
48. Spechler S.J. Barrett esophagus and risk of esophageal cancer: a clinical review. *JAMA*. 2013. 310. 627-636.
49. Maclure K.M., Hayes K.C., Colditz G.A., Stampfer M.J., Speizer F.E., Willett W.C. Weight, diet, and the risk of symptomatic gallstones in middle-aged women. *N. Engl. J. Med*. 1989. 321. 563-569.
50. Espinoza J.A., Bizama C., Garcia P. et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochim. Biophys. Acta*. 2016. 1865. 245-254.

Отримано/Received 04.05.2020

Рецензовано/Revised 21.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 01.06.2020 ■

Information about authors

Oleksandr Nechay, PhD, Head of the Department of Endocrine Surgery, 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: Allanechay@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5978-4458>.

Dmytro Kvitka, surgeon, 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: dmkvitka@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7606-8365>.

Pavlo Lishchynskyi, junior researcher of the Department of Pathology, surgeon at the Department of surgery, 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: endosurg88@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-3586-0468>.

Revaz Sichinava, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Endocrine Surgery, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-2163-8460>.

Нечай А.П., Квитка Д.Н., Лишинский П.А., Сичинава Р.М.

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

Влияние ожирения на развитие тиреоидного рака: обзор литературы

Резюме. Избыточная масса тела приводит к ряду хронических заболеваний и влияет на продолжительность жизни. С 1975 по 2016 год распространенность избыточной массы тела у взрослых (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг/м²) увеличилась с почти 21 % у мужчин и 24 % у женщин примерно до 40 % у лиц обоих полов, а распространенность ожирения

(ИМТ ≥ 30 кг/м²) увеличилась в четыре раза у мужчин (с 3 до 12 %) и более чем вдвое у женщин (с 7 до 16 %). В 2012 году избыточная масса тела отмечалась приблизительно у 3,9 % от всех пациентов с раковыми заболеваниями (544 300 случаев) и варьировала от менее 1 % в странах с низким уровнем дохода до 8 % в некоторых западных странах с высоким уровнем

дохода. На протяжении последних десятилетий наблюдается рост популяции с избыточной массой тела и одновременное увеличение случаев выявления злокачественных новообразований, в том числе тиреоидного рака. Все исследователи сообщают о связи ожирения и рака щитовидной железы и единодушно призывают к дальнейшим исследованиям, которые приведут к пониманию ее основных механизмов. На сегодняшний день возможные механизмы развития оцениваются как сложные и включают многочисленные факторы как на системном, так и на клеточном уровне. Нарушение метаболизма инсулина, адипокины, процессы воспаления и половые гормоны способствуют влиянию ожирения на раз-

витие рака и его прогрессирование. По результатам обзора проведенных исследований можно сделать вывод о существовании связи между избыточной массой тела и повышенным риском развития опухолевого процесса, в том числе развитием рака щитовидной железы. В то же время наличие различных гипотез относительно патофизиологических механизмов и закономерностей связи ожирения и опухолевого процесса с наибольшей вероятностью свидетельствует о мультифакториальности данного процесса и побуждает к его дальнейшему углубленному изучению.

Ключевые слова: рак щитовидной железы; ожирение; обзор

O.P. Nechai, D.M. Kvitka, P.O. Lischynskiy, R.M. Sichinava

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

The influence of obesity on the development of thyroid cancer: a literature review

Abstract. It is known that overweight leads to a number of chronic diseases and affects life expectancy. From 1975 to 2016, the prevalence of overweight in adults (body mass index ≥ 25 kg/m²) increased from almost 21 % in men and 24 % in women to about 40 % in people of both sexes, and the prevalence of obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²) quadrupled in men, from 3 to 12 %, and more than doubled in women, from 7 to 16 %. In 2012, overweight was found in approximately 3.9 % of all cancer patients (544,300 cases), ranging from 1 % in low-income countries to 8 % in some high-income Western countries. Recent decades have shown an increase in the population with overweight and a simultaneous increase in the incidence of malignancies, including thyroid cancer. All researchers reporting association between obesity and thyroid cancer are unanimous in calling for further researches that will lead

to an understanding of the underlying mechanisms of this link. To date, possible mechanisms of development are assessed as complex and include numerous factors at both the systemic and cellular levels. Disorders of insulin metabolism, adipokines, inflammatory processes and sex hormones contribute to the influence of obesity on the development of cancer and its progression. The results of the review of the researches allow drawing a conclusion about existence of connection between overweight and the increased risk of tumor process, including development of thyroid cancer. At the same time, the presence of various hypotheses about the pathophysiological mechanisms and patterns of the relationship between obesity and the tumor development, most likely, indicates the multifactorial nature of this process and encourages its further in-depth study.

Keywords: thyroid cancer; obesity; review

УДК 616.441-008.61-036.81-07-08

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205279

Макар Р.Д., Павловський І.М., Макар О.Р.

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

Тиреотоксичний криз: сучасні уявлення, підходи до діагностики та лікування

Резюме. Огляд присвячений одному з найтяжчих критичних станів у практиці ендокринолога — тиреотоксичному кризу (ТК). Наведені сучасні уявлення про етіологію та патогенез цього ускладнення, проаналізовані особливості клінічного перебігу. ТК — це загрозливий для життя стан, що може розвинутися у хворого з некомпенсованим тиреотоксикозом, характеризується різким загостренням його клінічних проявів і прогресуючими розладами гомеостазу; за відсутності адекватного лікування, як правило, завершується летально. Слід узяти за правило: у разі раптового погіршення стану пацієнта з тиреотоксикозом завжди необхідно пам'ятати про можливість розвитку ТК; при цьому на перший план можуть виступати симптоми хвороби, що його спровокувала. Більшість фахівців вважає, що в сумнівних випадках краще помилитися щодо припущення про наявність ТК у даний момент або загрозу його розвитку і все-таки розпочати інтенсивну терапію, аніж прогавити діагноз. Завдяки створенню і впровадженню в широку клінічну практику антитиреоїдних лікарських засобів, β-адреноблокаторів, нейролептиків та інших лікувальних заходів летальність при ТК кардинально знизилась і становить близько 10 %. Вірогідними предикторами песимістичного прогнозу служать прогресуючі гіпертермія, тахіаритмія та порушення діяльності ЦНС, а також приєднання жовтяниці. Смерть може настати внаслідок серцевої та/або дихальної недостатності, шоку, поліорганної недостатності, гіпертермії, дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, сепсису або інших ускладнень. Зрештою, якщо пацієнти виживають, у частини з них спостерігаються необоротні розлади, як-от: постгіпоксична енцефалопатія, цереброваскулярна патологія, атрофія м'язів, психози або ниркова недостатність. З урахуванням офіційних міжнародних рекомендацій розглянуті принципи діагностики, лікування та профілактики даного критичного стану. Світовий досвід засвідчує, що невідкладна мультимодальна терапія тиреотоксичного кризу здатна знизити летальність до 10–20 %.

Ключові слова: щитоподібна залоза; тиреотоксичний криз; діагностика; лікування; огляд

Вступ

Своєчасне розпізнавання й невідкладна терапія гострої ендокринної патології становить чималі труднощі для практикуючих лікарів різних спеціальностей. При цьому трапляються діагностичні помилки, зумовлені неправильною оцінкою анамнезу, об'єктивних клінічних даних та особливостей перебігу захворювання, що суттєво ускладнює його прогноз, спричинює інвалідність пацієнтів, а нерідко й летальні наслідки. Одним із таких станів є тиреотоксичний криз (ТК).

Визначення

ТК — це загрозливий для життя стан, що може розвинутися у хворого з некомпенсованим тиреотоксикозом, характеризується різким загостренням його клінічних проявів і прогресуючими розладами гомеостазу; за відсутності адекватного лікування, як правило, завершується летально.

Історія, термінологія

Уперше невідкладний стан, пов'язаний з гіпертиреозом, описаний в 1926 році [1], а 1930 року Н. Zondek

© «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: Макар Роман Дмитрович, кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: rodmak56@gmail.com

For correspondence: Roman Makar, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: rodmak56@gmail.com

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

запропонував термін «тиреотоксичний криз» [2]. В аналогічному значенні використовувались поняття «тиреогенний криз», «гіпертиреоїдний криз», «тиреоїдний шторм», «прискорений (гострий) гіпертиреїдизм», дещо згодом — «тиреотоксична енцефалопатія». Пізніше фінальна стадія цього критичного стану німецькими авторами була означена як «кома Базедова» (Coma basedowicum) [2]. Сьогодні найпоширенішим терміном в англомовній літературі є «thyroid storm». Окрім цього, ендокринні хірурги використовують поняття «гостра тиреотоксична реакція» у випадку транзитного загострення симптоматики в ранньому післяопераційному періоді.

До середини XX сторіччя ТК траплявся принаймні в половині оперованих хворих із тиреотоксикозом, а летальність сягала 100 % [2, 3]; така ситуація спонукала до активізації наукових досліджень даної проблеми та вдосконалення практичних підходів стосовно її подолання. Зі зрозумілих причин цим найбільше переймалися хірурги, які практикували операції на щитоподібній залозі (ЩЗ).

В Україні до вирішення проблеми ТК у різні періоди доклали зусиль професори О.К. Горчаков, М.П. Черненко, І.В. Комісаренко, Г.Г. Караванов, О.Н. Люлька, П.О. Огій, Д.А. Макар, М.П. Павловський та низка інших дослідників. У світовому вимірі вагома частка наукових праць належить фахівцям зі США, Німеччини та Італії. Проте найбільш ґрунтовно до вивчення даного питання підійшли в Японії, де було здійснене унікальне дослідження в національному масштабі та в 2016 році опубліковані спільні настанови Японської тиреологічної асоціації (ЯТА) та Японського товариства ендокринологів, спеціально присвячені менеджменту пацієнтів із ТК [4].

Епідеміологія

За даними літератури, захворюваність на ТК у даний час становить принаймні 0,2 випадку на 100 тис. населення або не більше ніж 1–2 % пацієнтів із явним гіпертиреозом, які потребували госпіталізації [5, 6]. У Японії частота ТК серед усіх госпіталізованих пацієнтів становить 10–20 на 100 000 за рік [7]. Упродовж 2001–2010 рр. у стаціонарах Німеччини щорічно перебували на лікуванні від 600 до 1100 хворих на ТК, при цьому помирали від 6 до 25 осіб [3]. Зауважимо, що істинну частоту цього ускладнення проблемно встановити через відсутність загальноприйнятих клінічних і специфічних лабораторних критеріїв.

Етіологія

Облігатною передумовою виникнення ТК є наявність синдрому тиреотоксикозу, причиною якого найчастіше виступає хвороба Грейвса — Базедова, рідше — функціональна автономія ЩЗ (вузлові форми токсичного зоба). Остання набуває вагомого значення в осіб старшого віку, котрі проживають у йододефіцитних регіонах і тривалий час страждають на зоб, особливо багатовузловий. Розвиток ТК на ґрунті тиреотоксикозу іншого генезу принципово можливий, проте трапляється винятково рідко.

Зазвичай ТК виникає під впливом ініціюючих (пускових) чинників, хоча в частини хворих їх не вдається верифікувати. Серед давно відомих тригерів найчастіше фігурують операційні втручання на ЩЗ або інших органах у хворих із некомпенсованим тиреотоксикозом; така ситуація можлива як у випадку раніше не діагностованого гіпертиреозу, так і порушення режиму лікування аж до раптового припинення антитиреоїдної терапії або ж її неефективності.

Загалом у ролі тригерів здатні виступати будь-які стресові чинники, які виснажують адаптаційні можливості організму, як-от: тяжкий емоційний стрес, фізична травма (описаний ТК навіть після грубої пальпації ЩЗ при великому зобі), гостре інфекційне чи неінфекційне захворювання, надмірна інсоляція, пологи, діабетичний кетоацидоз.

Траплялися випадки ТК на початковому етапі терапії тиреотоксикозу високими дозами радіоактивного йоду та пов'язані із застосуванням деяких лікарських засобів, особливо рентгеноконтрастних і аміодарону при парентеральному введенні, а також саліцилатів, адrenomіметиків, клофібрату, серцевих глікозидів, сорафенібу (мультикіназний інгібітор для протипухлинної хіміотерапії) і навіть препаратів тиреоїдних гормонів (ТГ) у високих дозах.

Варто зазначити, що протягом останніх десятиліть частка названих чинників кардинально змінилася. Раніше в етіологічній структурі ТК абсолютно домінував операційно-наркозний стрес, однак сьогодні така ситуація стала рідкістю [5]. Натомість в наш час істотно зросла роль гострих інтеркурентних захворювань — інфекційних (особливо дихальних шляхів), кардіоваскулярних (гострий інфаркт міокарда, застійна серцева недостатність, тромбоемболія легеневої артерії, гостре порушення мозкового кровообігу) та ускладнень цукрового діабету (кетоацидоз, гіпоглікемія внаслідок передозування інсуліну).

Патогенез

Патогенез ТК, попри тривалу історію, вивчений недостатньо. Одна з перших теорій відводила головну роль раптовому підвищенню в крові концентрацій ТГ, причому за рахунок зменшення їх зв'язування з транспортними протеїнами сироватки відбувається зростання саме вільних фракцій (вТ₄, вТ₃). Не виключені також порушення внутрішньомембранних чи внутрішньоклітинних етапів транспорту ТГ, можливо, на тлі зміненої афінності ядерних рецепторів. Пізніше в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що рівні ТГ при ТК та декомпенсованому (але неускладненому) тиреотоксикозі вірогідно не відрізняються, за винятком вільного Т₄ [1, 3, 5]. Стало очевидним, що збільшення концентрацій ТГ має вагоме значення, проте саме по собі не пояснює настання кризового стану, для цього необхідні додаткові передумови.

Інша гіпотеза оперує даними про взаємодію між ефектами циркулюючих гормонів ЩЗ та гіперактивності катехоламінів. Різке посилення їх впливів відбувається завдяки збільшенню кількості та чутли-

вості адренорецепторів і модуляції пострецепторної передачі сигналу, оскільки вміст катехоламінів у крові та сечі нормальний [4, 8]. До того ж пригнічення на тлі гіпертиреозу активності моноаміноксидази в міокарді підвищує чутливість останнього до катехоламінів, сприяючи гемодинамічно неефективній тахікардії.

Ще однією не менш важливою ланкою патогенезу вважають прогресування недостатності кори надниркових залоз на ґрунті прискореного метаболізму кортизолу та підвищеної потреби організму в кортикостероїдах. Тривала інтоксикація ТГ та супутні їм метаболічні зрушення виснажують резерви кортикостероїдів в організмі, а будь-які додаткові стресові чинники сприяють маніфестації гіпокортицизму на тлі яскравої картини тиреотоксикозу. Крім цього, різні дослідники вказували на активацію калікреїн-кінінової системи, що проявляється зростанням вмісту брадикініну, кініногену та інших її компонентів. Наслідками цього є виражені розлади мікроциркуляції, розвиток прогресуючої гіпотензії та колапсу у фінальній стадії ТК.

Розвитку кризового стану безпосередньо сприяють тяжкі порушення біохімічних процесів на клітинному рівні, передусім окиснювального фосфорилування, що унеможлиблює засвоєння тканинами енергії, спрямовуючи її в непродуктивне русло надмірної теплопродукції. Гіперметаболічний стан призводить до посилення гліколізу, ліполізу та кетогенезу, а знижений кліренс молочної кислоти печінкою сприяє розвитку лактат-ацидозу та кетоацидозу.

Таким чином, ТК виникає внаслідок складної взаємодії екзогенних і ендогенних чинників за відсутності єдиного патогенетичного механізму, його доцільно трактувати як варіант ендотоксичного шоку з розви-

тком поліорганної недостатності. Останню нині розглядають як стан, при якому неконтрольована реакція системного запалення та/або підвищений рівень цитокінів призводять до прогресуючого пошкодження двох і більше органів чи систем органів [4]. Схематично патогенез ТК, відповідно до сучасних уявлень, зображений на рис. 1.

Клінічна картина

У 70 % випадків ТК розвивається стрімко, лавиноподібно, а в 30 % хворих симптоми посилюються поступово впродовж кількох днів. Темп його розвитку визначається станом адаптаційних можливостей організму, інтенсивністю впливу та характером ініціюючого чинника. Скажімо, післяопераційний ТК зазвичай виникає на другу-третю добу після втручання, натомість йод-індукований криз відзначається тривалим латентним періодом, маніфестуючи через 3–10 тижнів і навіть пізніше [6]. У типових випадках клінічний перебіг ТК характеризується певною стадійністю.

1. Продромальні симптоми, які включають збудження, безсоння (нічні галюцинації та інші розлади психічної діяльності), значну втрату маси тіла, посилення м'язового тремору та гіпергідрозу, гарячку, нудоту і блювання; більшість з них спричинена гіперактивністю симпатoadреналової системи.

2. Розгорнутий криз, визначальними рисами якого є блискавичне загострення симптомів тиреотоксикозу, передусім з боку нервової, серцево-судинної і травної систем, ознаки зневоднення, прогресуюча поліорганна недостатність та розвиток коматозного стану.

Класична клінічна картина ТК настільки яскрава й характерна, що її, раз побачивши, легко запам'ятати на все життя. Вона включає лихоманку (до 38–41 °С),

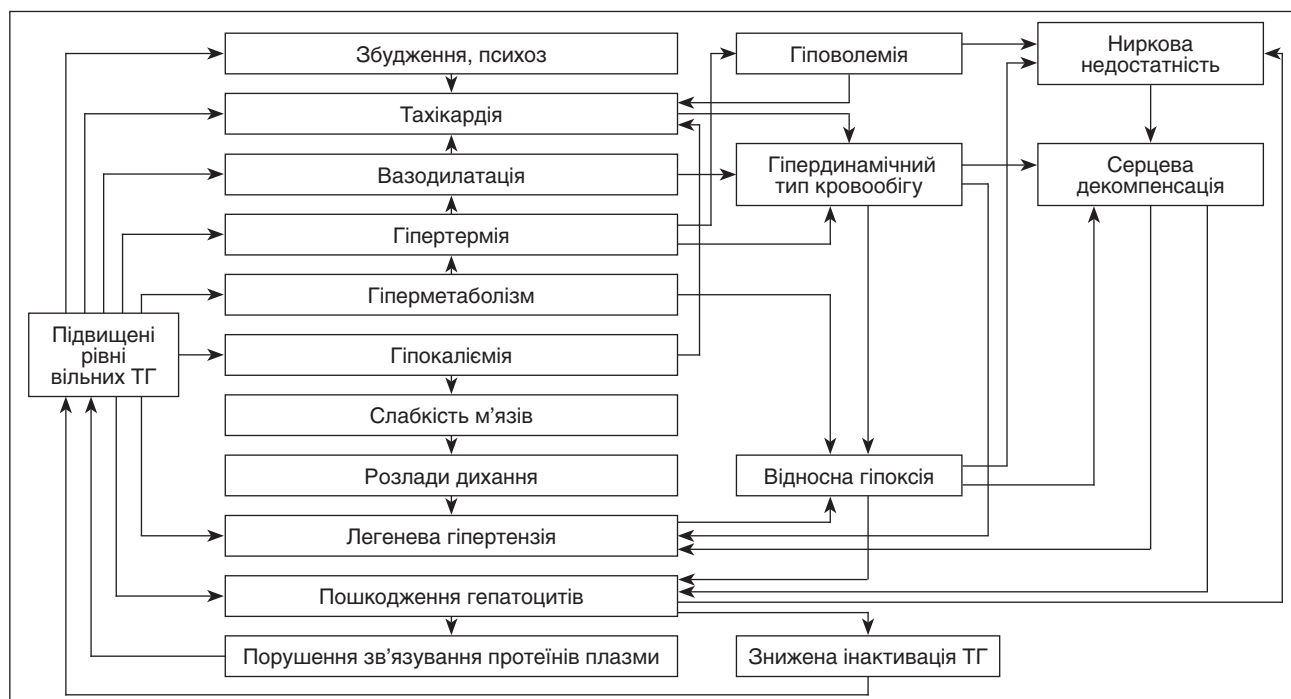


Рисунок 1. Схема патогенезу ТК за J. Dietrich [3], зі змінами

гіпергідроз, виражену тахікардію, серцеву недостатність, тремор, нудоту і блювання, діарею, зневоднення, екстремальне збудження, делірій або кому. У 90 % випадків виникають розлади ЦНС. На першому етапі переважають симптоми рухового і психічного збудження: пацієнти тривожні, емоційно нестійкі (плачуть, проявляють агресію, сміються), гіперактивні й не цілеспрямовані в поведінці, можливий розвиток психозу. Із прогресуванням кризи такий стан змінюється загальмованістю, апатією, емоційним отупінням, ви-

раженою м'язовою слабкістю. Важливо пам'ятати, що психоневрологічні прояви ТК мають і прогностичне значення, оскільки їх швидке прогресування, як правило, є передвісником коматозного стану.

Тиреотоксична міопатія проявляється зниженням тону і швидкою стомлюваністю м'язів шиї, лопатки, рук і ніг, рідше — обличчя й тулуба. Можуть спостерігатися болі, мимовільні посмикування, судоми та напади гіпокаліємічного пароксизмального паралічу. Піт виділяється у величезній кількості, швидко підсилюючи дегідратацію.

Симптоми з боку шлунково-кишкового каналу включають нудоту, блювання, зниження апетиту, спастичний біль у животі, нестримну діарею і, як наслідок, втрату маси тіла. Гепатомегалія та аномальні тести функціонування печінки частіше спричинені серцевою недостатністю, однак іноді спостерігали жовтяницю з некрозом гепатоцитів.

Підвищується частота серцевих скорочень (до 140–200 за 1 хв), зростає пульсовий тиск, виникає задишка. Постійна форма фібриляції передсердь може призвести до застійної серцевої недостатності навіть в осіб, які не мали в анамнезі серцевих захворювань. Передвісником смерті хворого нерідко стає судинний колапс.

Слід узяти за правило: у разі раптового погіршення стану пацієнта з тиреотоксикозом завжди необхідно пам'ятати про можливість розвитку ТК, при цьому на перший план можуть виступати симптоми хвороби, що його спровокувала.

Атипові форми ТК

Інколи, зокрема в похилому віці, спостерігається апатичний (латентний) варіант кризи, що характеризується надзвичайною м'язовою слабкістю, загальмованістю, апатією, значним дефіцитом маси тіла та відсутністю гіпертермії, вираженого тремору і стадії збудження [5]. Незважаючи на завуальовану клінічну картину, у хворого може раптово настати кома і смерть.

Відомі випадки, коли першим і/або домінуючим проявом ТК виступав гострий психоз, до того ж у таких пацієнтів стандартна анти tireoїдна та підтримуюча терапія може виявитись неефективною [9]. Крім цього, ТК може імітувати загострення перебігу таких захворювань, як пептична виразка шлунка, бронхіальна астма, гостре порушення мозкового кровообігу, а також наявність у хворого ознак «гострого живота».

Діагноз

Діагноз ТК є за своєю суттю клінічним, оскільки жоден додатковий метод обстеження не може його надійно підтвердити або заперечити. Для полегшення цього завдання закономірно виникли певні клінічні інструменти. По-перше, різними дослідниками, починаючи з 1993 року, були запропоновані системи бальної оцінки, із яких найчастіше використовують шкалу Burch-Wartofsky (табл. 1) [5, 8, 10, 11]. Інтерпретація результату здійснюється так: < 25 балів — ТК мало ймовірний; 25–44 бали — загроза кризи: слід провести ретельну клінічну оцінку перед прийняттям рішення про початок активної терапії; ≥ 45 балів —

Таблиця 1. Шкала Burch-Wartofsky для оцінки ймовірності ТК

Параметр	Значення	Бали
Температура тіла	38–38,5 °C	5
	38,6–39 °C	10
	39,1–39,5 °C	15
	39,6–40 °C	20
	40,1–40,6 °C	25
	> 40,6 °C	30
Симптоми з боку ЦНС	Відсутні	0
	Помірні (збудження)	10
	Виражені (делірій, психоз або летаргія)	20
	Тяжкі (судоми або кома)	30
Симптоми з боку органів травлення	Відсутні	0
	Помірні (діарея, нудота, блювання або біль у животі)	10
	Тяжкі (жовтяниця неясної етіології)	20
ЧСС	< 90/хв	0
	90–109/хв	5
	110–119/хв	10
	120–129/хв	15
	130–139/хв	20
	≥ 140/хв	25
Серцева недостатність	Відсутня	0
	Легка (набряки гомілок)	5
	Середня (крепітація у нижніх відділах легень)	10
	Тяжка (набряк легень)	15
Фібриляція передсердь	Відсутня	0
	Наявна	10
Ініціюючий чинник (з анамнезу)	Відсутній	0
	Наявний	10

висока ймовірність ТК: необхідно негайно розпочати інтенсивну комплексну терапію. По-друге, в зарубіжній літературі набула поширення класифікація ТК за стадіями (табл. 2), що важлива в прогностичному плані [2, 3].

Як уже згадувалося, лабораторні та інструментальні обстеження відіграють лише допоміжну роль. За їх допомогою передусім можна виявити підвищення в сироватці концентрацій ТГ, особливо вільних, проте вони суттєво не відрізняються від тих, що спостерігаються при неускладненому тиреотоксикозі. Однак з огляду на тяжкість стану пацієнтів, а тим більше за наявності серйозних супутніх захворювань ці показники можуть бути неправдиво заниженими через паралельний розвиток синдрому нетиреоїдних захворювань 1-го або 2-го типу (відповідно, варіант «низького T_3 » або «низьких T_4/T_3 »). Ще однією причиною хибних результатів лабораторного дослідження може бути вплив різноманітних лікарських засобів, надто в умовах поліпрагмазії.

Також часто виявляють помірну гіперглікемію, лейкоцитоз із зсувом формули вліво (навіть за відсутності інфекційно-запального процесу!), зростання показників білірубину, амінотрансфераз, лактатдегідрогенази, лужної фосфатази та підвищення рівня кортизолу (на початкових стадіях), що є типовим для стресових станів. Крім цього, до обов'язкових обстежень зараховують моніторинг ЕКГ, ехокардіографію, рентгенографію органів грудної клітки, посів крові та сечі, визначення показників електролітного та кислотно-лужного балансу. Зокрема, на ЕКГ фіксують синусову тахікардію, фібриляцію передсердь, зміну амплітуди зубця Т і комплексу QRS, інколи — порушення провідності серця.

Заслуговує на увагу недавно опублікована праця японських дослідників, присвячена пошуку клінічних, біохімічних, ендокринологічних та імунологічних відмінностей у двох групах пацієнтів із хворобою Грейвса — з розвитком ТК і без нього [12]. У першій групі серед іншого спостерігали більший відсоток чоловіків, суттєво вищі рівні в сироватці крові лужної фосфатази, ТГ та антитіл до рецептора тиреотропного гормону, також автори вказують на менш суттєві відмінності в параметрах лейкоцитарної формули та ліпідограми.

Диференціальна діагностика

У випадку неповної клінічної картини ТК або атипового перебігу виникає потреба в диференціальній діагностиці даного стану:

- із гострим гіпокортицизмом іншого генезу;
- гострою серцево-судинною недостатністю нетиреоїдного походження;
- інфекціями та інтоксикаціями (сепсис, харчова токсикоінфекція, двобічна пневмонія, уремія, печінкова енцефалопатія);
- гострим психозом, делірієм, злоякісним нейролептичним синдромом;
- синдромом «гострого живота»;
- бронхіальною астмою;
- неврологічною патологією (енцефаліт, інсульт).

Таблиця 2. Стадії ТК

Стадія	Характеристика
I	Симптоми тиреотоксикозу, однак без ознак ураження ЦНС
II	Симптоми тиреотоксикозу + порушення свідомості, дезорієнтація в просторі й часі, психотичні прояви, сомноленція, ступор
III	Приєднання коматозного стану
I–IIIa	Вік до 50 років
I–IIIb	Вік понад 50 років

Розпізнати ТК допомагають анамнестичні та клінічні вказівки на хворобу Грейвса — Базедова (зоб, екзофтальм, значне схуднення, високий пульсовий тиск) або інше захворювання ЩЗ, яке супроводжувалось тривалим некомпенсованим тиреотоксикозом та впливом на організм відомих провокуючих чинників.

Більшість фахівців вважає, що в сумнівних випадках краще помилитися щодо припущення про наявність ТК в даний момент або загрозу його розвитку і все-таки розпочати інтенсивну терапію, аніж прогавити діагноз.

Лікування

ТК належить до ургентних клінічних ситуацій, тому вже сама підозра на це ускладнення змушує вдатись до невідкладних лікувальних заходів, бажано в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії для збільшення шансів на виживання. Окрім терапії самого кризу, важливим є максимально можливий вплив на провокуючі фактори, як-от: інфекції чи серцево-судинні події. Оскільки випадки ТК взагалі доволі рідкісні, стає цілком зрозумілою майже повна відсутність рандомізованих контрольованих досліджень стосовно вибору лікування, тому наведені нижче рекомендації значною мірою базуються на думках експертів, які знайшли відображення в міжнародних настановах (ЕТА-2018 [10], АТА-2016 [11], особливо ЯТА-2016 [4]) та інших джерелах.

Стандартну терапевтичну програму прийнято поділяти на декілька розділів (напрямків), перелік яких у різних фахівців дещо різниться, проте в будь-якому разі такий поділ є доволі умовним; ми вважаємо за доцільне виокремити такі.

I. Специфічні заходи — спрямовані на зниження синтезу та секреції ТГ, ослаблення їх периферичних ефектів, ліквідацію дефіциту кортикостероїдів.

1. Застосування антитиреоїдних засобів (тиреостатиків) є найбільшою мірою патогенетичним, виходячи з теоретичних міркувань. Препаратом вибору прийнято вважати пропілтіоурацил*, оскільки він має додатковий ефект — інгібує дейодиназу 1-го типу, гальмуючи периферичну конверсію ТГ; призначають спочатку 500–1000 мг, далі по 200–300 мг кожних 6 годин всередину. Альтернативним засобом служить тіамазол (ме-

* У тексті зірочкою (*) позначені препарати або лікарські форми, не зареєстровані в Україні (<https://compendium.com.ua/uk/>)

тимазол) по 20–40 мг кожних 6–8 годин всередину. До речі, японські дослідники не знайшли істотних переваг пропілтіоурацилу над тіамазолом [7], що є актуальним з огляду на його меншу доступність та вищу гепатотоксичність; з ними солідарні деякі німецькі автори [3]. На практиці пероральне вживання ліків зазвичай неможливе, тому намагаються використовувати інші шляхи введення — через назогастральний зонд (розчинивши препарат у 100–150 мл 5% розчину глюкози), ректально або внутрішньовенно (парентеральна форма тіамазолу*). Принциповим моментом є те, що тиреостатики гальмують синтез нових порцій ТГ, жодним чином не впливаючи на вже депоновані у тиреоїдній тканині та їх вивільнення в кров; через це даний підхід сам по собі не може бути ефективним при ТК.

2. Неорганічний йод у фармакологічних дозах, як відомо, проявляє специфічний вплив на функцію ЩЗ: блокує фазу органіфікації (ефект Вольфа — Чайкова) і протеоліз тиреоглобуліну, тобто надходження в кров ТГ. Препарати йоду є обов'язковим компонентом терапії ТК, проте їх починають вводити не раніше ніж через 1–2 години після першого застосування тиреостатиків (!), щоб не допустити тимчасового посилення синтезу ТГ. Використовують один із варіантів: 10% розчин натрію йодиду по 5–10 мл кожних 8 годин внутрішньовенно; розчин Люголя по 1 мл кожних 8 годин в/в або 30–50 крапель 3 рази/добу перорально. Орієнтовна добова доза в перерахунок на йод становить від 200 до 800 мг, зазвичай упродовж 7–10 днів. Повідомлялося про застосування як альтернативи окремих рентгеноконтрастних засобів (іподат натрію*, йопаноева кислота*), проте вони в даний час недоступні в багатьох країнах [11]. У хворих, котрі мають гіперчутливість до йоду, на початковій стадії ТК може бути використаний літію карбонат по 300 мг кожних 6 год (цільовий рівень літію в крові 0,9–1,2 ммоль/л).

3. Компенсацію дефіциту кортикостероїдів забезпечують введенням гідрокортизону гемісукцинату одразу 300 мг, надалі по 100 мг кожних 6–8 годин внутрішньовенно (300–500 мг/добу) або преднізолону по 30–60 мг кожних 6–8 годин внутрішньовенно (120–240 мг/добу); альтернативу може становити дексаметазон по 2 мг кожних 6–8 годин внутрішньовенно (6–8 мг/добу) чи інший засіб цієї групи. У рефрактерних випадках дози препаратів необхідно збільшити, і навпаки, в разі позитивної динаміки стану хворого дози глюкокортикоїдів через 2 доби поступово зменшують. Високі дози цих препаратів також пригнічують периферичний метаболізм йодотиронінів, що додає їм цінності в терапії ТК.

4. Зменшення ефектів катехоламінів, насамперед кардіоваскулярних, меншою мірою психоневрологічних, досягають за допомогою β-адреноблокаторів під контролем гемодинамічних параметрів. Зазвичай надають перевагу пропранололу, котрий, на відміну від селективних β-адреноблокаторів, додатково гальмує периферичну конверсію ТГ. Уводять по 0,5–3 мг кожних 3–6 годин внутрішньовенно повільно (на 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду). Досвід США

свідчить про ефективність високих доз пропранололу (по 60–120 мг кожних 6 год перорально), водночас частина фахівців надає перевагу есмололу — β-блокатору ультракороткої дії, що вводять внутрішньовенно у початковій дозі 0,25–0,5 мг/кг кожних 5–10 хв, а далі шляхом інфузії з розрахунку 0,05–0,1 мг/кг/хв; подібні властивості також має ландіолол*. За наявності протипоказань (виражений бронхообструктивний синдром, цукровий діабет) можливе введення метопрололу тартрату по 5–10 мг кожних 6–8 годин внутрішньовенно повільно або блокаторів кальцієвих каналів (верапаміл, дилтіазем).

Щодо застосування β-адреноблокаторів постає певна дилема. З одного боку, терапія цими засобами, як відомо, потребує обережності при значно зниженій скоротливій функції міокарда. З іншого боку, саме при ТК серцеву недостатність не вважають суворим протипоказанням до використання β-адреноблокаторів, оскільки вони ефективно пригнічують ті патологічні механізми, які її спричинили. Дослідження в Японії продемонструвало вищу смертність хворих, пролікованих неселективними β-адреноблокаторами порівняно із селективними [7].

II. Симптоматична та підтримуюча терапія.

Седативна терапія необхідна головним чином у I стадії ТК і потребує застосування сильнودیючих анксиолітиків (діазепам 10 мг внутрішньовенно) або антипсихотичних засобів (левомепромазин 12,5–25 мг внутрішньовенно; галоперидол 5–10 мг внутрішньом'язово), при судомах — діазепаму, фенітоїну або фенобарбіталу. Дозування психотропних препаратів дуже індивідуальне, оскільки їх фармакокінетика може змінюватись через ураження органів, відповідальних за метаболізм ліків [4]. Залежно від динаміки психічного статусу можливе або повторне їх застосування, або зменшення дози чи перехід на пероральний шлях введення.

У боротьбі з гіпертермією слід використовувати головним чином фізичні методи, як-от: ємкості з льодом на ділянки магістральних судин і голови, вологі обтирання, охолодження з допомогою вентилятора. Припустиме застосування парацетамолу, зокрема ректально, проте в жодному разі саліцилатів, оскільки вони конкурують з ТГ за транспортні протеїни, підсилюючи тиреотоксикоз.

Корекцію порушень основних ланок гомеостазу здійснюють відповідно до загальних принципів інтенсивної терапії (сольові розчини, глюкоза, плазмозамінники тощо). Враховуючи специфіку метаболічних процесів при ТК, слід забезпечити організм енергетичними ресурсами з розрахунку 2000–3000 ккал/добу, при потребі використовуючи напрацьовані методики парентерального харчування.

За наявності показань лікування інших ускладнень та супутньої патології здійснюють відповідно до прийнятих алгоритмів. Ідеться, зокрема, про гостру судинну (колапс) та лівошлуночкову (набряк легень) недостатність, фібриляцію передсердь та інші порушення серцевого ритму, тромбоемболічні події, інфекційно-запальні процеси; тим паче, що деякі з них самі можуть

спровокувати ТК. Причому активну антибактеріальну терапію рекомендують навіть при найменшій підозрі на інфекційно-запальний процес.

Лікування у рефрактерних випадках. У разі не-ефективності стандартної схеми лікування впродовж 24–48 годин доцільно розглянути такі додаткові можливості.

Еферентна терапія (зазвичай плазмаферез, рідше — гемосорбція чи діаліз) дає хворому реальний шанс завдяки швидкій елімінації з кров'яного русла надлишку ТГ та інших токсичних метаболітів; через це рекомендується багатьма фахівцями та експертами за умови прогресування поліорганної (особливо печінкової) недостатності [4, 5, 13]. Щоправда, існують застереження, які стосуються ефекту «рикошету» з повторним підйомом концентрацій ТГ, додаткового навантаження на систему кровообігу, впливу високих доз гепарину на зв'язування ТГ з транспортними протеїнами та ризику тромбоцитопенії [3]. У даний час відсутні проспективні дослідження, що б переконливо доводили ефективність такої тактики [4].

Тиреоїдектомія в ургентному порядку, попри підвищений операційний ризик, здатна суттєво поліпшити результати лікування пацієнтів із ТК за умови неефективності стандартної фармакотерапії при збереженій ЩЗ. Доволі революційна ідея ранньої операції при йод-індукованому ТК зародилася у провідних клініках Німеччини у 80-х роках ХХ сторіччя (Dralle H., Herrmann J., Röher H. та інші відомі хірурги), згодом поширилась як усередині країни, так і на інші європейські центри. У США тривалий час стримано сприймали такий підхід, однак сьогодні від нього не відмовляються й тамтешні фахівці [1, 5, 11].

Відомі приклади вдалого поєднання в одного пацієнта різних методів. На сайті клініки Мейо описаний унікальний клінічний випадок ТК, що розвинувся в 33-річної жінки через півроку після пологів на ґрунті недіагностованої хвороби Грейвса [14]. Незважаючи на інтенсивну терапію, стан пацієнтки залишався тяжким через прогресування гемодинамічних розладів аж до кардіогенного шоку; з метою тимчасової підтримки серцевої діяльності додатково застосовано метод екстракорпоральної мембранної оксигенації. Оскільки через п'ять днів пацієнтка все ще перебувала в критичному стані, спричиненому тиреотоксикозом, вирішено розпочати плазмаферез з метою швидкої підготовки до здійснення тиреоїдектомії. У післяопераційному періоді стан пацієнтки суттєво поліпшився, однак скоротлива функція серця залишалась вкрай низькою (фракція викиду 15 %), тому було застосовано кардіостимуляцію та рекомендовано трансплантацію серця.

Особливості лікарської тактики в нестандартних ситуаціях. Ідеться про ті нечасті випадки ТК, в основі яких лежать інші причини, аніж хвороба Грейвса — Базедова; вони потребують суттєвої корекції наведеної вище стандартної схеми. Скажімо, при тиреопатіях, що супроводжуються деструктивним тиреотоксикозом (підгострий тиреоїдит де Кервена, аміодарон-індукований тиреотоксикоз 2-го типу), використання тиреостатиків і препаратів йоду абсолютно не доцільне;

акцент зміщується на активну протизапальну терапію глюкокортикоїдами або нестероїдними протизапальними засобами та симптоматичне лікування. При ТК, спричиненому значним передозуванням екзогенних ТГ, необхідна передусім їх негайна відміна, а також комплекс підтримуючих заходів.

Найбільш проблематичним вважається лікування йод-індукованого ТК у пацієнтів із функціональною автономією ЩЗ (включаючи аміодарон-індукований тиреотоксикоз 1-го типу), що, як відомо, відзначається рефрактерністю навіть до максимальних доз тиреостатиків. У таких випадках інтенсифікують антитиреоїдну та системну підтримуючу терапію, категорично уникаючи препаратів йоду. При цьому дози тіамазолу інколи сягають 80–160 мг/добу, карбімазолу — 120–180 мг/добу (!), через це оптимальним виходом у такій ситуації вважають невідкладну тиреоїдектомію, краще після підготовки за допомогою плазмаферезу [2, 6, 15]. Більше того, деякі автори наполягають на її проведенні впродовж 12–24 годин, адже летальність після операції, здійсненої в I–II стадіях ТК, перебуває в межах 10 %, а в III стадії — 28,6 % [6].

Прогноз

Завдяки створенню і впровадженню у широку клінічну практику антитиреоїдних лікарських засобів, β-адреноблокаторів, нейрорептиків та інших лікувальних заходів летальність при ТК кардинально знизилась і вже у 1990-х становила 20–50 % залежно від стадії [2]. Сьогодні, за даними ЕТА, летальність становить близько 10 % [10], інші автори озвучують 10–20 % [1, 3–5]. Вірогідними предикторами песимістичного прогнозу служать прогресуючі гіпертермія, тахіаритмія та порушення діяльності ЦНС, а також приєднання жовтяниці. Смерть може настати внаслідок серцевої та/або дихальної недостатності, шоку, поліорганної недостатності, гіпертермії, дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції, сепсису або інших ускладнень. Зрештою, якщо пацієнти виживають, у частини з них спостерігаються необоротні розлади, як-от: постгіпоксична енцефалопатія, цереброваскулярна патологія, атрофія м'язів, психози або ниркова недостатність [4, 5].

Перспективи в лікуванні ТК

Японські фахівці у своїх настановах [4] сформулювали низку проблемних питань, розробка яких, на їх думку, може позитивно вплинути на результати лікування ТК. Серед них:

— Який тиреостатик краще підходить для терапії — тіамазол чи пропілтіоурацил?

— Чи впливає терапія глюкокортикоїдами на кінцевий прогноз?

— Наскільки необхідна терапія психотропними засобами при легких розладах свідомості?

— Чи можуть ранні заходи з реабілітації запобігти неврологічним ускладненням ТК?

Окрім цього, японські експерти наголошують на двох аспектах, які доцільно зробити предметом майбутніх клінічних досліджень: лікування порушень ко-

агуляції і терапевтичний плазмаферез. Також, на нашу думку, заслуговує на подальше вивчення ще один аспект: ефективність і безпечність ранньої тиреоїдектомії.

Профілактика

Світова клінічна практика однозначно продемонструвала виняткову важливість профілактики ТК, основні принципи якої цілком зрозумілі:

- належна підготовка хворих на гіпертиреоз до хірургічного втручання чи радіойодтерапії;
- уникнення або мінімізація впливу відомих ініціюючих чинників;
- адекватне лікування та моніторинг основного захворювання, котре спричинило тиреотоксикоз.

Кожен пацієнт, навіть із добре контрольованим тиреотоксикозом, повинен бути поінформований про необхідність якнайшвидшого контакту з лікуючим лікарем у разі незрозумілої зміни стану, приєднання будь-якого серйозного захворювання, необхідності ургентного чи планового хірургічного втручання, настання психотравмуючої ситуації або вагітності. Адже лише адекватна оцінка ситуації та своєчасна корекція лікувальної тактики дають змогу запобігти розвитку такого грізного ускладнення, яким є ТК.

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

Список літератури

1. Chiha M., Samarasinghe S., Kabaker A.S. Thyroid storm: an updated review. *J. Intensive Care Med.* 2015. 30(3). 131-40. doi: 10.1177/0885066613498053.
2. Meng W. *Schildr senerkrankungen: Pathophysiologie — Diagnostik — Therapie.* Jena, Stuttgart: Gustav Fischer, 1992. 348 S.
3. Dietrich J.W. Thyreotoxische Krise. *Med. Klin. Intensivmed Notfmed.* 2012. 107. 448-453. doi: 10.1007/s00063-012-0113-2.
4. Satoh T., Isozaki O., Suzuki A. et al. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). *Endocr J.* 2016. 63(12). 1025-1064. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0336.

5. De Groot L.J., Bartalena L., Feingold K.R. Thyroid Storm. *Endotext.* [Електронний ресурс]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278927/>
6. Karger S., Führer D. Thyreotoxische Krise — ein Update. *Dtsch Med. Wochenschr.* 2008. 133(10). 479-84. doi: 10.1055/s-2008-1046737.
7. Isozaki O., Satoh T., Wakino S. et al. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2016. 84(6). 912-918. doi: 10.1111/cen.12949.
8. Ylli D., Klubo-Gwiedzinska J., Wartofsky L. Thyroid emergencies. *Pol. Arch. Intern. Med.* 2019. 129(7-8). 526-534. doi: 10.20452/pamw.14876.
9. Desai D., Anaraki S.Z., Tabatabaie V. Thyroid Storm Presenting As Psychosis. *J. Investig. Med. High Impact. Case Rep.* 2018. 6. 2324709618777014. doi: 10.1177/2324709618777014.
10. Kahaly G.J., Bartalena L., Hegedüs L., Leenhardt L., Poppe K., Pearce S.H. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2018. 7(4). 167-186. doi: 10.1159/000490384.
11. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S. et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and other causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016. 26(10). 1343-1421. doi.org/10.1089/thy.2016.0229.
12. Yanai H., Hakoshima M., Katsuyama H. Clinical, Biochemical, Hematological, Endocrinological and Immunological Differences Between Graves' Disease Patients With and Without Thyroid Storm. *J. Clin. Med. Res.* 2019. 11(6). 452-457. doi: 10.14740/jocmr3833.
13. Miller A., Silver K.D. Thyroid Storm with Multiorgan Failure Treated with Plasmapheresis. *Case Reports in Endocrinology.* 2019. Article ID 2475843. 5 p. [Електронний ресурс]. doi.org/10.1155/2019/2475843
14. Thyroid storm: A case from the endocrine teaching clinics. 2018. [Електронний ресурс]. <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/endocrinology/news/mac-20431283>
15. Weber C., Scholz G.H., Lamesch P., Paschke R. Thyroidectomy in iodine induced thyrotoxic storm. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 1999. 107(7). 468-72. doi: 10.1055/s-0029-1212140.

Отримано/Received 14.01.2020

Рецензовано/Revised 04.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.02.2020 ■

Information about authors

Roman Makar, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: rodmak56@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5824-9429>

Ihor Pavlovskiy, MD, PhD, Associate professor at the Department of surgery and endoscopy faculty of postgraduate education, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: pim@mail.lviv.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8660-8126>

Oksana Makar, MD, PhD, Associate professor at the Department of family medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine. e-mail: kseni_kseni@ukr.net; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-1863-1412>

Макар Р.Д., Павловский И.М., Макар О.Р.

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

Тиреотоксический криз: современные представления, подходы к диагностике и лечению

Резюме. Обзор посвящен одному из тяжелейших критических состояний в практике эндокринолога — тиреотоксическому кризу (ТК). Приведены современные представления об этиологии и патогенезе этого осложнения, проанализированы особенности клинического течения. ТК — это угрожа-

ющее жизни состояние, которое может развиваться у больного с некомпенсированным тиреотоксикозом, характеризуется резким обострением его клинических проявлений и прогрессирующими расстройствами гомеостаза; при отсутствии адекватного лечения, как правило, заканчивается летально. Сле-

дует взять за правило: в случае внезапного ухудшения состояния пациента с тиреотоксикозом всегда необходимо помнить о возможности развития ТК, при этом на первый план могут выступать симптомы болезни, которая его спровоцировала. Большинство специалистов считает, что в сомнительных случаях лучше ошибиться в предположении о наличии ТК в данный момент или угрозе его развития и все-таки начать интенсивную терапию, чем упустить диагноз. Благодаря созданию и внедрению в широкую клиническую практику анти тиреоидных лекарственных средств, β -адреноблокаторов, нейролептиков и других лечебных мероприятий летальность при ТК кардинально снизилась и составляет около 10 %. Достоверными предикторами пессимистического прогноза служат прогрессирующие гипертермия, тахикардия и нарушения деятельности ЦНС, а также присоединение желтухи. Смерть

может наступить вследствие сердечной и/или дыхательной недостаточности, шока, полиорганной недостаточности, гипертермии, диссеминированной внутрисосудистой коагуляции, сепсиса или других осложнений. В конце концов, если пациенты выживают, у части из них наблюдаются необратимые расстройства, например постгипоксическая энцефалопатия, цереброваскулярная патология, атрофия мышц, психозы или почечная недостаточность. С учетом официальных международных рекомендаций рассмотрены принципы диагностики, лечения и профилактики данного критического состояния. Мировой опыт показывает, что неотложная мультимодальная терапия тиреотоксического криза способна снизить летальность до 10–20 %.

Ключевые слова: щитовидная железа; тиреотоксический криз; диагностика; лечение; обзор

R.D. Makar, I.M. Pavlovskyi, O.R. Makar
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Thyroid storm: modern understanding, diagnosis and management approaches

Abstract. The review deals with one of the most severe critical conditions in the practice of an endocrinologist — thyroid storm (TS). Modern ideas about the etiology and pathogenesis of this complication are given, and the features of the clinical course are analyzed. TS is a life-threatening condition that can develop in a patient with uncompensated thyrotoxicosis, it is characterized by a sharp exacerbation of clinical manifestations and progressive disorders of homeostasis; in the absence of adequate treatment, as a rule, it ends lethally. You should make it a rule: in case of a sudden deterioration in the condition of thyrotoxicosis patient, it is always necessary to keep in mind the risk of developing TS, while the symptoms of the disease that provoked it may come to the fore. Most experts believe that in doubtful cases it is better to make a mistake in the assumption of TS presence at the moment or the threat of its development and after all to start intensive care than to miss the diagnosis. Owing to the creation and introduction of antithyroid drugs, β -adrenoblockers,

antipsychotics and other therapeutic measures into wide clinical practice, mortality in TS has dramatically decreased and amounts to about 10 %. Reliable predictors of poor prognosis are progressive hyperthermia, tachyarrhythmia and disorders of the central nervous system, as well as jaundice. Death can occur due to heart and/or respiratory failure, shock, multiple organ failure, hyperthermia, disseminated intravascular coagulation, sepsis or other complications. After all, if patients survive, some of them experience irreversible disorders, such as posthypoxic encephalopathy, cerebrovascular pathology, muscle atrophy, psychosis, or renal failure. Based on official international recommendations, the principles of diagnosis, treatment and prevention of this critical condition are considered. World experience shows that emergency multimodal therapy of thyroid storm can reduce mortality to 10–20 %.

Keywords: thyroid gland; thyroid storm; diagnosis; management; review

УДК 616.379-008.64+57.083.3

DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205280

Каспрук Н.М.

ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

Алергічні реакції у хворих на цукровий діабет 1-го типу (огляд літератури та власні дослідження)

Резюме. Останнім часом привертає увагу зростання кількості випадків медикаментозної алергії в розвинених країнах світу. На сьогодні до 40 % пацієнтів стаціонарів потерпають від патологічних реакцій, пов'язаних із непереносимістю ліків. Найбільш проблематичними, враховуючи суттєву обмеженість елімінаційних заходів, є алергічні реакції на різні види інсулінів. Алергеном може бути не тільки інсулін, але й білкові (наприклад, протамін) і небілкові (наприклад, цинк) домішки, що входять до складу препаратів. У більшості випадків алергія буває викликана самим інсуліном або його полімерами, про що свідчать місцеві алергічні реакції на людський інсулін і системні реакції на високоочищені інсуліни. В огляді літератури розглядаються особливості справжніх (СА) та псевдоалергічних (ПА) реакцій, поєднання алергічних й псевдоалергічних механізмів. З урахуванням того, що клінічні прояви СА і ПА однакові, а можливості діагностики різні, підходи до їх лікування також відрізняються, що викликає необхідність у проведенні диференційної діагностики між ними. Провести диференційну діагностику на підставі тільки оцінки клінічної картини захворювання дуже складно, тому підходи до діагностики повинні мати комплексний характер. Особливе значення при проведенні диференційної діагностики між СА і ПА мають дані анамнезу та специфічні тести з причинно-значущими алергенами. Наведені результати ретроспективного аналізу історій хвороби та амбулаторних карт 170 пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) і позитивним алергоанамнезом і результати проведеного аналізу ефективності антимедіаторних засобів — хіфенадину та сехіфенадину. Встановлено, що частота алергічних реакцій у хворих на цукровий діабет 1-го типу в 2,9 раза вища, ніж в загальній популяції, і прямо залежить від тривалості й тяжкості захворювання. На різні варіанти гіперчутливості до харчових продуктів вказували 37 % пацієнтів, медикаментозну гіперчутливість спостерігали 34 % пацієнтів (проти 27 % в основній групі). Найбільш значущими алергенами для обстежених пацієнтів є медикаментозні препарати та харчові продукти. Програма профілактичних заходів щодо виникнення алергічних захворювань у хворих на ЦД повинна включати навчання стосовно харчування, елімінаційні заходи щодо можливих сенсibiliзуючих і провокуючих факторів, адекватну фармакотерапію та запобігання поліпрагмазії. Похідні хінуклідинів демонструють високу ефективність щодо лікування алергодерматозів у хворих на ЦД, зокрема з гіперчутливістю до препаратів інсулінів.

Ключові слова: цукровий діабет; інсулінотерапія; алергічні реакції; огляд

Однією з болючих проблем в медицині є зростання непередбачуваних реакцій на лікарські засоби, що асоціюються з алергічними. Останнім часом особливу увагу привертає зростання кількості випадків медикаментозної алергії в розвинених країнах світу. На сьогодні до 40 % пацієнтів стаціонарів потерпають від патологічних реакцій, пов'язаних із непереносимістю ліків. Найбільш проблематичними, враховуючи суттєву об-

меженість елімінаційних заходів, є алергічні реакції на різні види інсулінів. Як білок інсулін має високу здатність до реакцій гіперчутливості, часто викликає різноманітні алергічні прояви — від незначних змін на рівні шкіри до тяжкої анафілаксії [1–3].

За статистикою, людський інсулін викликає менше алергічних реакцій, ніж свинячий [4]. Значний відсоток хворих на цукровий діабет (ЦД) отримує в резуль-

© «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: Наталія Михайлівна Каспрук, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», пл. Театральна, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: Kaspruk.Natalia@bsmu.edu.ua

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

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

таті введення інсуліну прояви алергії на рівні різних органів і систем [5–7]. Оскільки інсулін є життєво важливим препаратом, лікарі повинні звертати особливу увагу на пацієнтів із обтяженим алергологічним анамнезом. Зараз стають доступними, на вибір, декілька типів інсуліну, які можна рекомендувати хворим, котрі мають алергію на один із них.

Крім того, у пацієнтів, які приймають NPH-інсулін (тривалої дії), у 40 разів підвищується ризик розвитку анафілаксії після операції на серці. Це відбувається тому, що протамін (препарат для відновлення нормальної здатності згущення крові після операції на серці) міститься в NPH-інсуліні, а тривала дія протаміну викликає в організмі сенсibilізацію до нього [8].

Алергеном може бути не тільки інсулін, але й білкові (наприклад, протамін) і небілкові (наприклад, цинк) домішки, що входять до складу препаратів. Однак у більшості випадків алергія буває викликана самим інсуліном або його полімерами, про що свідчать місцеві алергічні реакції на людський інсулін і системні реакції на високоочищені інсуліни [9, 10].

Для лікування ЦД застосовували бичачий, свинячий, а зараз — людський інсулін. Людський інсулін менш імуногенний, ніж інсуліни тварин, а свинячий інсулін менш імуногенний, ніж бичачий. Бичачий інсулін відрізняється від людського за двома амінокислотними залишками А-ланцюга й одним амінокислотним залишком В-ланцюга, свинячий — по одному амінокислотному залишку В-ланцюга. А-ланцюги людського і свинячого інсулінів ідентичні [11].

Наведені нижче дані стосуються справжньої алергії (СА), під якою зазвичай розуміють прояви гіперчутливості організму до окремих алергенів при повторному контакті з ними з виробленням специфічних антитіл. В розвитку СА виділяють 3 основні стадії: імунологічну (від моменту первинного контакту імунної системи з алергеном до розвитку сенсibilізації), патохімічну (вивільнення біологічно активних речовин) і патофізіологічну (стадія клінічних проявів) [12].

Псевдоалергія (ПА) — патологічний процес, який за клінічними проявами подібний до алергії, але не має імунологічної стадії розвитку, тоді як подальші дві стадії (патохімічна й патофізіологічна) збігаються між собою. Багато реакцій, що трактують як алергічні за клінікою, не мають у своєму розвитку перерахованих стадій з утворенням відповідних медіаторів, не належать до СА або ПА (наприклад, ферментопатії) [13, 14].

Псевдоалергічні реакції найчастіше трапляються при медикаментозній і харчовій непереносимості. Так, багато фармакологічних препаратів (анестетики, наркотичні анальгетики, рентгеноконтрастні речовини, плазмозамінники) частіше призводять до розвитку ПА, ніж СА. Частота ПА може змінюватися залежно від виду препарату, шляхів його введення та зовнішніх умов. Аналогічна ситуація спостерігається й при непереносимості харчових продуктів. Так, на один випадок справжньої харчової алергії припадає приблизно 8 випадків ПА, причому причиною останньої можуть бути як власне харчові продукти, так і численні хімічні домішки (барвники, консерванти, загусники, емульгатори,

ароматизатори тощо), які додаються до продуктів в процесі їх виготовлення або випадково потрапляють до їх складу (хімічні сполуки, аерозолі кислот, лугів, продукти мікробіологічної промисловості та ін.) [15].

У патогенезі ПА основні механізми пов'язані з гістаміноліберациєю, неадекватною активацією системи комплементу, порушенням метаболізму арахідонової кислоти, інгібіцією ферментної активності моноаміноксидази [16].

У кожному конкретному випадку в розвитку як СА, так і ПА провідна роль належить одному із зазначених механізмів, хоча можлива їх комбінація. Сенс загального механізму розвитку ПА в тому, що в біологічних рідинах збільшується концентрація вільного гістаміну, який через H_1 - і H_2 -рецептори клітин-мішеней реалізує свій патологічний ефект.

Збільшення концентрації гістаміну при ПА відбувається такими шляхами. Етіологічні фактори можуть напряму впливати на тканинні базофіли та викликати їх дегрануляцію з вивільненням гістаміну або через активацію відповідних рецепторів спричиняти додаткову секрецію гістаміну та інших біологічно активних речовин. У першому випадку діючі фактори позначають як цитотоксичні, у другому — нецитотоксичні [17].

Фізичні фактори справляють цитотоксичний ефект завдяки низьким або високим температурам, а також дії іонізуючого, рентгенівського або ультрафіолетового опромінювання [18].

Серед хімічних чинників такі ефекти викликають детергенти, сильні луги й кислоти, органічні речовини. Селективний (нецитотоксичний) ефект мають полімерні аміни, деякі антибіотики, кровозамінники, анестетики (частіше місцеві), міорелаксанти, вітаміни групи В, нестероїдні протизапальні засоби, препарати, що містять йод або бром, бджолина отрута, продукти життєдіяльності гельмінтів, протеази (трипсин, хімотрипсин), окремі фрагменти системи комплементу (C4a, C3a, C5a).

Гістаміноліберуючий ефект мають також багато продуктів харчування: морепродукти, томати, яєчний білок, полуниця, суниця, шоколад, копчення та ін. (здатні викликати розвиток як ПА, так й СА з однаковою частотою).

Ще один шлях патологічного збільшення концентрації гістаміну в організмі пов'язаний із порушенням механізмів його інактивації (здійснюється шляхом дії ферменту діаміноксидази, метилювання й ацетилювання гістаміну, що сприяє його накопиченню в тканинах, особливо при супутній патології печінки і нирок, розвитку псевдоалергій).

Аліментарний шлях збільшення концентрації гістаміну пов'язаний зі споживанням продуктів, що мають в складі біоактивні аміни (наприклад, ферментовані сири, червоні вина, консервовані продукти, томати, гвинні дріжджі, морепродукти, авокадо, боби какао, горіхи, мед тощо). Отже, розвиток ПА в цьому випадку може бути пов'язаний із накопиченням в організмі гістаміну, тираміну, гістамінолібераторів, порушенням засвоєння гістаміну при функціональній недостатності слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, порушенням синтезу простагландинів і лейкотрієнів.

Також розвиток ПА пов'язують з неадекватним посиленням класичного або включенням альтернатив-

ного шляху активації комплементу, внаслідок цього утворюються біологічно активні речовини з анафілактичною активністю, тобто справляють ефект медіаторів алергії. Спадковий або набутий дефіцит C1-інгібітора комплементу (первинний або вторинний імунodefіцит) також може викликати неадекватну активацію системи комплементу й бути причиною ангіоневротичного набряку, який диференціюють з IgE-опосередкованим ангіоневротичним набряком.

Порушення метаболізму арахідонової кислоти (наприклад, під впливом харчового барвника тартразину, ендотоксину грамнегативної мікрофлори або ацетилсаліцилової кислоти) — ще одна причина ПА. При цьому відбувається порушення балансу циклооксигеназного/ліпоксигеназного шляхів метаболізму арахідонової кислоти в бік переважного утворення лейкотрієнів, які викликають бронхоспазм, гіперсекрецію слизу, підвищення проникності судинної стінки, зменшення коронарного кровотоку та інші патологічні ефекти. Порушення метаболізму арахідонової кислоти найчастіше й показово виявляються при непереносимості пацієнтами ненаркотичних анальгетиків [19].

Клінічні прояви СА і ПА зазвичай однакові, оскільки в основі їх розвитку — підвищення проникності судин, набряк, запалення, спазм гладкої мускулатури, руйнування клітин крові тощо. Інколи спостерігається поєднання алергічних й псевдоалергічних механізмів. З урахуванням того що клінічні прояви СА і ПА однакові, а можливості діагностики різні, підходи до їх лікування також відрізняються, що викликає необхідність у проведенні диференційної діагностики між ними. Провести диференційну діагностику на підставі тільки оцінки клінічної картини захворювання дуже складно, тому підходи до діагностики повинні мати комплексний характер. Особливе значення при проведенні диференційної діагностики між СА і ПА мають дані анамнезу та специфічні тести з причинно-значущими алергенами.

На сьогодні в Україні діє наказ МОЗ від 2015 р. (Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію), який регламентує порядок проведення експрес-діагностики алергічних реакцій. Негативні їх результати разом із даними анамнезу та клінічними особливостями дозволяють зробити висновок про велику ймовірність неімунологічного характеру реакції, тобто псевдоалергії [20].

За період 2013–2019 рр. нами проведено ретроспективний аналіз історій хвороби та амбулаторних карт 170 пацієнтів із ЦД з позитивним алергоанамнезом (основна група) та 20 пацієнтів пульмонологічного профілю без діабету відповідного віку (контрольна група). Давність захворювання на ЦД була від 1 до 20 років. Чоловіків було 82 (48,23 %), жінок — 88 (51,77 %) віком від 27 до 69 років. ЦД 1-го типу діагностовано у 81,9 % та ЦД 2-го типу — у 18,1 % пацієнтів. Діабетичні ускладнення спостерігались у 37 хворих (21,76 %).

Реакції гіперчутливості до лікарських засобів та харчова алергія (ХА) виявлені у хворих з ЦД 1-го типу в 2,9 раза частіше, ніж у пацієнтів з пульмонологічною

патологією без діабету, що корелювало із давністю захворювання та демонструє тенденцію до зростання. Анамнестично на різні варіанти гіперчутливості до харчових продуктів вказували 37 % пацієнтів, медикаментозну гіперчутливість (МГ) спостерігали 34 % пацієнтів (проти 27 % в основній групі).

Наявність подібних за клінічними проявами IgE-опосередкованих і IgE-неопосередкованих реакцій гіперчутливості до різних антигенів, а також їх поєднання у одного хворого зазвичай суттєво ускладнює діагностичний пошук. В окремих випадках значну допомогу надає ведення пацієнтом харчового щоденника, ретельна оцінка фармакологічного анамнезу та зменшення (за можливості) медикаментозного антигенного навантаження. У випадках хронічного рецидивуючого перебігу захворювання визначити причинно-значущий алерген на підставі даних анамнезу та відповідно скласти уявлення про провідні патофізіологічні механізми вдається в 30–40 % випадків.

При оцінці клінічних проявів ХА та МГ залежно від їх тривалості було виявлено, що в більшості обстежених хворих спостерігалися ізольовані ураження шлунково-кишкового тракту (21 %), патологія шкіри (62 %). У 19,6 % випадків до шкірних проявів приєднувались респіраторні алергози (алергічний риніт, тривалий сухий кашель, напади чхання, явища бронхоспазму). Серед обстежених хворих у 17 (10 %) осіб виявлено підвищений вміст сироваткового загального IgE (до 870 МО).

Аналіз залежності підвищеного рівня IgE та IgG4 від продуктів харчування дозволив отримати діагностичну інформацію про спектр харчової сенсibiлізації в обстежених хворих. Підвищені рівні антитіл класу IgG4 виявлено у 9 хворих (7,09 %). Поєднання IgE і IgG4 гіперчутливості зазначалося у 7 пацієнтів (17,5 % випадків). Перше місце за частотою серед харчових алергенів займали цитрусові та сезонні овочі (28,2 %), друге — злаки, арахіс та томати (19,18 %), третє — різноманітні морепродукти (9 % позитивних результатів). У 47,5 % пацієнтів із позитивними результатами на специфічні IgE харчова алергія поєднувалася з іншими видами гіперчутливості (з підвищеною чутливістю до фармпрепаратів, інгаляційних алергенів).

Серед лікарських засобів, на які виявлена підвищена чутливість або є анамнестичні відомості про них, частотний розподіл виглядає наступним чином: препарати інсулінів — 22,7 %, засоби, що впливають на систему травлення та метаболічні процеси, — 23,17 %, антибіотики — 18,5 %, нестероїдні протизапальні засоби — 9,4 %, гіпотензивні засоби — 7,3 %, вітаміни групи В та аскорбінова кислота — 4,6 %.

Нами було проведено також аналіз ефективності антимедіаторних засобів — хіфенадину та сехіфенадину у хворих на ЦД з проявами алергії легкого та середньтяжкого перебігу, які попередньо недостатньо реагували на терапію антимедіаторними засобами, що відносяться до першого та другого поколінь антигістамінних препаратів.

Хіфенадин і сехіфенадин відносять до групи похідних хінуклідинів із посиленими антисеротоніновими й антибрадікініновими властивостями, що клінічно

проявляється в більш вираженому протисвербіжному ефекті. Це стає в нагоді, враховуючи свербіж шкіри, пов'язаний з атрофічними змінами шкіри, погіршенням роботи внутрішніх органів [21].

За механізмом дії похідні хінуклідинів не тільки блокують рецептори для медіаторів алергії, але також мають здатність активувати фермент гістаміназу, сприяють зниженню концентрації гістаміну в крові та в тканинах.

Ефективність препаратів оцінювали у 30 хворих на ЦД із алергічною та псевдоалергічними реакціями на лікарські препарати віком від 42 до 78 років. Виключались хворі з іншими супутніми захворюваннями в стадії декомпенсації, а також особи, які приймали кортикостероїди в період двох тижнів до початку дослідження. Тяжкість клінічних симптомів оцінювалася в балах за такими показниками: частота та тривалість загострень, кількість і площа висипань, інтенсивність свербіжів, потреба в додатковому прийомі медикаментів. Хворим призначали секіфенадин по 50 мг (10 хворих) або хіфенадин 50 мг (20 хворих) двічі на добу, зі зміною препаратів інсуліну (за результатами попереднього тестування) та елімінаційним режимом по відношенню до можливих провокуючих харчових алергенів. Тривалість терапії становила 21 день.

Клінічну ефективність оцінювали за допомогою щоденників самоспостереження та повторних обстежень, в яких оцінювалася інтенсивність свербіжів, вираженість шкірних висипань, можливе порушення сну за трибальною шкалою.

Аналіз результатів дослідження дозволив зробити такі висновки:

1. Частота алергічних реакцій у хворих на ЦД 1-го типу в 2,9 раза більша, ніж в загальній популяції, та безпосередньо залежить від тривалості й тяжкості захворювання. За останні три роки цей показник збільшився на 7 %.

2. Найбільш значущими алергенами в обстежених пацієнтів є лікарські препарати та харчові продукти. Діагностику МГ та ХА залежно від рівня медичної установи слід здійснювати за допомогою клініко-анамнестичного та лабораторного методів досліджень, а також шкірного тестування для випадків IgE-опосередкованих реакцій гіперчутливості.

3. Програма терапевтичних заходів щодо пацієнтів із ендокринопатіями повинна включати навчання хворих стосовно харчування, елімінаційні заходи щодо можливих сенсibiliзуючих і провокуючих факторів, адекватну фармакотерапію та запобігання поліпрагмазії.

4. Похідні хінуклідинів демонструють високу ефективність щодо лікування алергодерматозів із гіперчутливістю до інсулінів. Клінічний ефект препаратів значимо проявлявся з другого дня прийому, вони добре переносяться (87 % хворих відзначили позитивний ефект).

5. Необхідно звернути увагу лікарів на необхідність фіксації даних щодо розвитку алергічних реакцій в медичній документації хворого.

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

Список літератури

1. Akinci B., Yener S., Bayraktar F. et al. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine*. 2010. 37. 33-39. DOI: 10.1007/s12020-009-9256-1.
2. Jacquier J., Chik C.L., Senior P.A. A practical, clinical approach to the assessment and management of suspected insulin allergy. *Diabetic Med*. 2013. 30. 977-985. doi: 10.1111/dme.12194.
3. Radermecker R.P., Scheen A.J. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2007. 23(5). 348-355. doi: 10.1002/dmrr.714.
4. Heinzerling L., Raile K., Rochlitz H. et al. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy*. 2008. 63(2). 148-155. doi: 10.1111/j.1398-9995.2007.01567.x.
5. Wittrup M., Pildal J., Rasmussen A.K. et al. Systemic and local allergy to human insulin. *Ugeskr Laeger*. 2003. 165(21). 2207-2208.
6. Heinzerling L. Insulin allergy. *Diabet. Med*. 2013. 30(8). 891-892. doi: 10.1111/dme.12233.
7. Bodiger U., Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet. Med*. 2005. 22(1). 102-106. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01352.x.
8. Matheu V., Perez E., Hernández M. et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitization with Aspart insulin. *Clin. Mol. Allergy*. 2005. 23(3). 16. doi: 10.1186/1476-7961-3-16.
9. Fernandez L., Duque S., Montalban C. et al. Allergy to human insulin. *Allergy*. 2003. 58. 1317.
10. Wu W., Cheng H., Bu R. Protamine-containing insulin allergy and renal dysfunction in a patient with type 2 diabetes. *J. Diabetes Investig*. 2015. 6(5). 591-593. doi: 10.1111/jdi.12332.
11. Kaya A., Gungor K., Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. *J. Diabetes Complicat*. 2007. 21(2). 124-127.
12. Rudert A., Portnoy J. Mold allergy: is it real and what do we do about it? *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2017. 13(8). 823-835. doi: 10.1080/1744666X.2017.1324298.
13. Thong B.Y.-H., Tan T.-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2010. 71. 684-700.
14. Frew A. General principles of investigating and managing drug allergy. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2011. 71. 642-6.
15. Waller D.G. Allergy, pseudo-allergy and non-allergy. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2011. 71(5). 637-638. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.03976.x.
16. Zhang B., Li Q., Shi C., Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology*. 2018. 101(1-2). 104-110. doi: 10.1159/000479878.
17. Roy S., Gupta K., Ganguly A., Ali H. β -Arrestin2 expressed in mast cells regulates ciprofloxacin-induced pseudoallergy and IgE-mediated anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2019. 144(2). 603-606. doi: 10.1016/j.jaci.2019.04.024.
18. Zhang B., Li Q., Shi C., Zhang X. Drug-Induced Pseudoallergy: A Review of the Causes and Mechanisms. *Pharmacology*. 2018. 101. 104-110. Doi: 10.1159/000479878.
19. Fineberg S.E., Kawabata T.T., Finco-Kent D., Fountaine R.J., Finch G.L., Krasner A.S. Immunological responses to exogenous insulin. *Endocr. Rev*. 2007. 28(6). 625-652. doi: 10.1210/er.2007-0002.
20. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Медикаментозна алергія, включаючи анафілаксію. К.: МОЗ України, 2015. 87 с.
21. Fujikawa T., Imbe H., Date M. et al. Severe insulin allergy successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2012. 97(2). e31-e33. doi: 10.1016/j.diabres.2012.04.027.

Отримано/Received 26.02.2020

Рецензовано/Revised 23.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.03.2020 ■

Information about author

Nataliia Kaspruk, PhD, Associate Professor at the Department of clinical immunology, allergology and endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: Kaspruk.Nataliia@bsmu.edu.ua; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0113-4727>

Каспрук Н.М.

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

**Аллергические реакции у больных сахарным диабетом 1-го типа
(обзор литературы и собственные исследования)**

Резюме. В последнее время привлекает внимание рост количества случаев лекарственной аллергии в развитых странах мира. На сегодняшний день до 40 % пациентов стационаров страдают от патологических реакций, связанных с непереносимостью лекарств. Наиболее проблематичными, учитывая существенную ограниченность элиминационных мероприятий, являются аллергические реакции на различные виды инсулинов. Аллергеном может быть не только инсулин, но и белковые (например, протамин) и небелковые (например, цинк) примеси, входящие в состав препаратов. В большинстве случаев аллергия бывает вызвана самим инсулином или его полимерами, о чем свидетельствуют местные аллергические реакции на человеческий инсулин и системные реакции на высокоочищенные инсулины. В обзоре литературы рассматриваются особенности настоящих (НА) и псевдоаллергических (ПА) реакций, сочетание аллергических и псевдоаллергических механизмов. С учетом того что клинические проявления НА и ПА одинаковые, а возможности диагностики разные, подходы к их лечению также отличаются, что вызывает необходимость в проведении дифференциальной диагностики между ними. Провести дифференциальную диагностику на основании только оценки клинической картины заболевания очень сложно, поэтому подходы к диагностике должны иметь комплексный характер. Особое значение при проведении дифференциальной диагностики между НА и ПА имеют данные

анамнеза и специфические тесты с причинно-значимыми аллергенами. Приведены результаты ретроспективного анализа историй болезни и амбулаторных карт 170 пациентов с сахарным диабетом (СД) и положительным аллергическим анамнезом и результаты проведенного анализа эффективности антимедиаторных средств — хифенадина и секифенадина. Установлено, что частота аллергических реакций у больных СД 1-го типа в 2,9 раза выше, чем в общей популяции, и напрямую зависит от продолжительности и тяжести заболевания. На разные варианты гиперчувствительности к пищевым продуктам указывали 37 % пациентов, медикаментозную гиперчувствительность наблюдали 34 % пациентов (против 27 % в основной группе). Наиболее значимыми аллергенами для обследованных пациентов являются медикаментозные препараты и пищевые продукты. Программа профилактических мероприятий относительно возникновения аллергических заболеваний у больных СД должна включать обучение в отношении питания, элиминационные меры относительно возможных сенсибилизирующих и провоцирующих факторов, адекватную фармакотерапию и предотвращение полипрагмазии. Производные хинуклидина демонстрируют высокую эффективность по лечению алергодерматозов у больных СД, в частности с гиперчувствительностью к препаратам инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет; инсулинотерапия; аллергические реакции; обзор

N.M. Kaspruk

SHEI Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

**Allergic reactions in patients with type 1 diabetes mellitus
(literature review and own research)**

Abstract. In recent years the drug allergy incidence is on the rise in developed countries. Today, up to 40 % of patients are suffering from pathological reactions caused by drug intolerance. The most problematic ones (taken into account the lack of preventive measures) are those caused by different types of insulin. The allergen can be not only insulin but also protein (protamine) and non-protein (zinc) impurities that are part of the drugs. In most cases, allergies are caused by insulin itself or its polymers, as evidenced by local allergic reactions to human insulin and systemic reactions to highly purified insulins. The literature review considers the features of real and pseudo allergic reactions, a combination of allergic and pseudoallergic mechanisms. Given that the clinical manifestations of real and pseudo allergic reactions are the same, and the possibilities of diagnosis are different, approaches to their treatment are also different, which makes it necessary to conduct a differential diagnosis between them. It is very difficult to make a differential diagnosis based only on the assessment of the clinical picture of the disease, so approaches to diagnosis should be comprehensive. Of particular importance in the differential diagnosis between real and pseudo

allergic reactions are history and specific tests with causative allergens. This article presents an overview of features of real and false allergic reactions, results of retrospective patients' histories analysis (170 diabetic patients with positive allergic anamnesis), as well as the results of the analysis identifying the effectiveness of anti-mediator drugs — quifenadine and sequifenadine. It has been identified that the frequency of allergic reactions in patients with insulin-dependent diabetes is 2.9 times higher than that in a healthy population and is directly linked with the duration and severity of diabetes mellitus. Drugs and food were found to be the most significant allergens in tested patients. The following are the measures to prevent allergic reactions in patients with diabetes mellitus: educating patients about recommended food diet, eliminating sensitizing and provoking factors, taking drugs that have proven effectiveness for a patient and preventing polypharmacy. Quinuclidine derivatives demonstrate great effectiveness when treating allergic dermatosis in diabetic patients, especially those that are hypersensitive to insulin.

Keywords: diabetes mellitus; insulin therapy; allergic response; review

Multiple autoimmune syndrome: type 1 diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and celiac disease

Abstract. Autoimmunity involves a misdirection of the body's immune system against its own tissues, causing a large number of diseases. Various autoimmune disorders are associated with each other but it is very rare to see multiple autoimmune diseases in one patient. Multiple autoimmune syndrome (MAS) is a condition characterized by 3 or more autoimmune disorders in the same individual. Familial, immunologic and infectious factors are implicated in the development of MAS. Here we report a case of co-existence of five autoimmune diseases in a 33-year-old woman, namely type 1 diabetes mellitus, autoimmune hypothyroidism, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and celiac disease which leads to the final diagnosis of multiple autoimmune syndrome type 3 with celiac disease. Patients with a single autoimmune disorder are at 25% risk of developing other autoimmune disorders. The present case draws clinicians' attention to the need for continued surveillance for the development of new autoimmune disease in predisposed patients. The possibility of 3 or more autoimmune disorders occurring in the same patient cannot be fortuitous and suggests a pathogenic relationship between each of them. Presence of an autoimmune disease should elicit vigilance for another one. Occurrence of multiple autoimmune phenomena indicates the need for continued surveillance for the development of new autoimmune disease in predisposed patients. Early identification of the individual disease of MAS is needed in order to decrease the morbidity and mortality associated with MAS. Our case report is of interest because of the rare association of 5 autoimmune disorders. These autoimmune diseases in the described case led to diagnosis of multiple autoimmune syndrome type 3 with celiac disease. Moreover, this case of MAS highlights the importance of a good clinical surveillance in patients with one autoimmune disorder because they have a higher risk of developing another autoimmune disease, even rarely associated with the first one.

Keywords: multiple autoimmune syndrome; type 1 diabetes mellitus; Hashimoto's thyroiditis; systemic lupus erythematosus; rheumatoid arthritis; celiac disease

Introduction

Autoimmune diseases are the conditions initiated by the loss of immunological tolerance to self-antigens, it is a heterogeneous group of disorders in which multiple alterations in the immune system result in a group of syndromes that either target specific organs or affect the body systemically [1].

Multiple autoimmune syndrome (MAS) is defined as occurrence of at least three autoimmune diseases in the same patient [2]. It is further classified into type 1, type 2 and type 3 MAS. The exact pathogenesis of multiple auto-

immune syndrome is not known but environmental triggers in genetically susceptible individuals are believed to cause the disorder of immune regulation [2].

Celiac disease affects 1 % of the general population and is an important autoimmune disease, but it is not included in the classification of MAS. As per literature evidence, celiac disease is strongly associated with autoimmune hypothyroidism and type 1 diabetes mellitus in 2–7 and 0.6–16 % of cases, respectively [3, 4], and is very less commonly associated with systemic lupus erythematosus (SLE)

or rheumatoid arthritis. It is of interest that the presence of one autoimmune disorder makes a path to discover the other autoimmune conditions and improve therapeutic measures. The presented case shows clinicians that there is a need for continuous surveillance for the development of other autoimmune diseases in predisposed patients already diagnosed with autoimmune disease.

Case report

The 33-year-old female patient was referred to our hospital with complaints about fatigue, cough, dyspnea on exertion, intermittent pain in multiple symmetric joints accompanied by morning stiffness which involved small joints of hands, wrists and knees. However, there was no history of any joint swelling. The patient also complained about increased sensitivity to cold and polyuria, polydipsia for the past 3 weeks.

The patient had been diagnosed with type 1 diabetes mellitus (DM) in 2012 and has been treated with insulin (insulin aspart 8–10–8 IU and insulin glargine 28 IU). Her mother refers that sometimes she refuses to do the injections of insulin and does not follow correctly the insulin regimen and the diabetic diet as recommended.

In 2016, she was diagnosed with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. The patient refers that she has been strictly followed up by rheumatologist all this years and received therapy with low doses of oral corticosteroids, practically all the time.

Also there was a history of loose stools on and off since 2 years.

She had irregular menstrual cycles with history of menorrhagia or dysmenorrhea for the last 3 months. Family history is not significant.

On general physical examination, the patient was moderately built, conscious and oriented to time, place and person. Vital signs were within the normal limits.

She was pale and had no icterus, cyanosis, clubbing, koilonychia, lymphadenopathy or pedal edema. There was no swelling in the anterior aspect of neck. She had mild pain on movement of wrist and knee joint; however, there was no joint edema, deformity or restriction of mobility.

Clinical examinations of respiratory, abdominal, and nervous system were unremarkable.

Complete hemogram revealed hemoglobin of 9.3 g% with microcytic hypochromic picture. White blood count and platelet count was normal. Blood glucose and triglycerides were high — 425 and 298 mg/dl, respectively. Cholesterol level was within the normal range.

Renal and liver function tests, serum proteins, serum electrolytes and blood coagulation tests were normal. HIV, HbsAg, HCV antibody tests were non-reactive. The antinuclear antibody (ANA), anti-dsDNA, and rheumatoid factor tests were positive. Fecal occult blood test was negative. Urine complete examination showed albuminuria with urinary protein of 0.35 g/24 h, and there were no dysmorphic red blood cells, leukocytes, or any urinary casts.

The electrocardiographic recording showed sinus rhythm with no significant abnormalities.

2D echocardiography revealed moderate mitral regurgitation, and a high pulmonary artery systolic pressure of

75 mmHg. Considering the heart ultrasound and the clinical examination results we diagnosed moderate mitral insufficiency, heart failure NYHA class II, severe pulmonary hypertension.

Chest X-ray showed no abnormalities.

Thyroid testing demonstrated increased thyroid-stimulating hormone with low free T₃ and free T₄. Both serum thyroglobulin and antiperoxidase antibody tests were positive.

Thyroid ultrasound showed bilateral lobes altered echotexture, with the presence of hypoechoic micronodules, surrounding echoic septations, and decreased flow on color Doppler.

Table 1. Special laboratory investigations

Investigations	Results	Normal range
Fasting blood sugar, mg/dl	288	70–110
2 h after meal blood sugar, mg/dl	402	140–180
HbA1c, %	9.2	4.5–6.3
Thyroid-stimulating hormone, μ IU/ml	67.2	2–4.4
Free T ₃ , ng/dl	0.91	0.60–1.81
Free T ₄ , ng/dl	0.45	0.93–1.71
Anti-thyroperoxidase antibody, IU/l	2,004	< 35
Thyroglobulin antibody, IU/l	58	< 18
Blood urea nitrogen, mg/dl	40	10–50
Creatinine, mg/dl	1	0.6–1.2
Total protein, g/dl	6.5	6.2–8.4
Albuminemia, g/dl	3.7	3.5–5
Aspartate aminotransferase, U/L	25	0–49
Alanine aminotransferase, U/L	17	0–46
Total bilirubin, mg/dl	0.8	< 1.3
C-reactive protein, mg/dl	11	< 10
Fibrinogen, mg/dl	669	200–400
Cholesterol, mg/dl	189	140–200
Triglycerides, mg/dl	298	50–150
Troponine, pg/ml	0.4	0.12–0.6
Tissue transglutaminase IgA antibody, IU/ml	200	< 20
ANA (indirect immunofluorescence assay) positive, 1 : 980, speckled pattern		
Anti-dsDNA antibody, AI	1.59	< 0.9
Anti-Ro (SS-A) antibody, IU/ml	1.99	< 3
Anti-La (SS-B) antibody, IU/ml	2.76	< 3
Complement component 3, mg/dl	29.5	90–180
Complement component 4, mg/dl	1.87	10–40
Rheumatoid factor, IU/ml	113	1–20
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	37	0–20

These results confirmed the diagnosis of Hashimoto’s thyroiditis.

Abdominal ultrasound showed small calculi in the right kidney.

Dual-energy X-ray absorptiometry revealed bone density less than expected for this age group.

Results of fundus oculi examination and electroretinography were normal.

All other laboratory investigations are summarized in Table 1.

In view of tissue transglutaminase IgA positivity and chronic diarrhea, upper gastrointestinal endoscopy was done and biopsy was taken. The results were as follows: increased intraepithelial lymphocytes and lamina propria, inflammatory infiltrate comprising lymphocytes, plasma cells and eosinophils; findings suggestive of celiac disease.

The history, clinical findings and aforementioned laboratory investigations indicated the co-existence of type 1 diabetes mellitus, Hashimoto’s thyroiditis, celiac disease, systemic lupus erythematosus (SLICC Revised Criteria) and rheumatoid arthritis.

Thus, the diagnosis was made: MAS type 3 with celiac disease. The patient continued with insulin therapy, levothyroxine, short course of steroids, cardiac medications, and was put on gluten free diet.

She improved gradually and is under regular follow up.

Discussion

All autoimmune disorders are developed only in persons who have genetic predisposition. Genetic basis is represented by HLA antigens, or mutant genes. On the other hand, immune response genes are neighbors with major histocompatibility complex. This complex codes for HLA antigens. Immune response genes and major histocompatibility complex are on the short arm of chromosome 6.

Multiple autoimmune syndrome is a condition with co-existence of 3 or more autoimmune disease in a single patient.

It is further classified into MAS type 1, 2 and 3 as described in Table 2. This classification is important in detecting a new disease entity which can appear in a patient who has had prior autoimmune diseases. It gives a basis for analysis of the pathophysiology of autoimmunity.

The pathogenesis of multiple autoimmune disorders is not clearly understood but certain environmental factors are

believed to cause disorders of immune regulation in genetically predisposed individuals. Multiple autoantibodies can be found in a patient, and some of the specific mono- or polyclonal autoantibodies may be multiple organ-reactive. Researchers note that in many cases, the presence of one autoimmune disorder leads to discovery of other autoimmune conditions.

It has been evidenced that the development of type 1 DM increases the risk of other autoimmune diseases. This is related to genetic predisposition to the development of these diseases. The autoimmune process progressing in pancreatic beta cells can also affect other organs, resulting in the development of organ-specific autoimmune diseases, or pathologies of various nonspecific tissues and organs, leading to the development of organ-nonspecific autoimmune diseases [5].

The most frequent comorbidities of type 1 DM include Hashimoto’s thyroiditis (autoimmune thyroid diseases) and celiac disease. The frequency of these diseases is increased in patients with type 1 DM as compared to healthy children and adolescents [6, 7]. The occurrence of other autoimmune diseases in patients with type 1 DM deteriorates the quality of life and increases morbidity and mortality [8, 9].

In our patient with type 1 DM, other autoimmune disease was diagnosed based on symptoms: fatigue, increased sensitivity to cold, low thyroid hormones, high level of thyroid-stimulating hormone, positive thyroid peroxidase antibody and thyroglobulin antibody tests, hypoechoic micronodules on ultrasound. These results confirmed the diagnosis of Hashimoto’s thyroiditis. Considering that the patient has heart failure as a complication of her rheumatologic disorders, we recommended starting the treatment with low doses (25 µg/day) of levothyroxine.

The patient was tissue transglutaminase IgA positive and her duodenal biopsy was suggestive of celiac disease. Evidence shows that in patients with celiac disease, occurrence of thyroid dysfunction is up to 10 % of cases, and risk of thyroid disease is threefold higher. The co-existence of autoimmune thyroid disease and celiac disease is thought to be due to a common genetic predisposition. Inheritance of HLA-DQ2 and DQ8 haplotypes which are over-represented in many autoimmune diseases and associated with immunological phenotype may explain the link [10].

Considering that Sjögren’s syndrome is autoimmune disease that usually co-exists with autoimmune thyroiditis,

Table 2. Types of multiple autoimmune syndrome

Type 1	Type 2	Type 3
Myasthenia gravis	Sjögren’s syndrome	Sjögren’s syndrome
Thymoma	Systemic lupus erythematosus	Myasthenia gravis and/or thymoma
Polymyositis	Rheumatoid arthritis	Addison’s disease
Giant cell myocarditis	Primary biliary cirrhosis	Type 1 diabetes mellitus
	Scleroderma	Autoimmune hemolytic anemia, pernicious anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura
	Autoimmune hypothyroidism	Autoimmune hypothyroidism
		Dermatitis herpetiformis

SLE and arthritis, we suspected this diagnosis. Sjögren's syndrome is 10 times more frequent in patients with autoimmune thyroid disease and SLE. But our patient had not symptoms suggestive of Sjögren's syndrome which was later excluded by negative Schirmer's test, anti-Ro and anti-La antibodies.

The patient had features of SLE (small oral ulcers, synovitis, photosensitivity, proteinuria) with presence of ANAs, anti-dsDNA antibodies, and SLICC criteria for classification of SLE were met.

Approximately 15–30 % of patients with SLE have anti-thyroid antibodies while 6 % had actual hypothyroidism. There are reports of patients with SLE having the anti-gliadin autoantibodies but no evidence of celiac disease on biopsy [11, 12].

Approximately 30 % of patients with SLE develop another autoimmune condition [13]. It is very rare to see the co-existence of SLE and rheumatoid arthritis.

Type 1 DM raises the risk of having rheumatoid arthritis by 20 % but it rarely co-exists with SLE, though few patients have been reported to have both DM and SLE [14]. S.K. Kota et al. studied the co-existing autoimmune conditions in patients with type 1 DM [15]. Three of 260 patients (1.2 %) had concomitant SLE [10]. S. Cortes et al., on the other hand, examined lupus cohort and identified diabetic patients [16]. Three of 485 individuals had type 1 DM (0.61 %) and six had type 2 DM (0.82 %) [16], further proving the rarity of this co-existence.

In conclusion, our case report is of interest because of the rare association of 5 autoimmune disorders. These diseases in described patient lead to the diagnosis of multiple autoimmune syndrome type 3 with celiac disease.

Moreover, this case of MAS necessitates the importance of a good clinical surveillance in patients with one autoimmune disorder because they have a higher risk of developing another autoimmune disease, even rarely associated with the first one.

Conclusions

Patients with a single autoimmune disorder are at 25% risk of developing other autoimmune diseases [10]. The possibility of 3 or more autoimmune diseases occurring in the same patient cannot be fortuitous and suggests a pathogenic relationship between each of them. Presence of an autoimmune disease should elicit vigilance for another one. Occurrence of multiple autoimmune phenomena indicates the need for continued surveillance for the development of new autoimmune disease in predisposed patients. Early identification of the individual disease of the MAS is needed in order to decrease the morbidity and mortality associated with MAS.

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. Anaya J.M., Shoenfeld Y., Correa P.A. et al. *Autoimmunity and autoimmune disease*. Medellin: CIB, 2005.
2. Humbert P., Dupond J.L. *Multiple autoimmune syndromes*. *Ann. Med. Interne (Paris)*. 1988. 139. 159-168 (in French).
3. Spadaccino A.C., Basso D., Chiarelli S. et al. *Celiac disease in North Italian patients with autoimmune thyroid diseases*. *Autoimmunity*. 2008. 41. 116-121. doi: 10.1080/08916930701620209.
4. Poulain C., Johanet C., Delcroix C., C. Lévy-Marchal C., Tubiana-Rufi N. *Prevalence and clinical features of celiac disease in 950 children with type 1 diabetes in France*. *Diabetes and Metabolism*. 2007. 33(6). 453-458.
5. Kakleas K., Soldatou A., Karachaliou F., Karavanaki K. *Associated autoimmune diseases in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus*. *Autoimmun. Rev.* 2015. 14(9). 781-797. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.002.
6. Van Den Driessche A., Eenkhoorn V., Van Gaal L., De Block C. *Type 1 diabetes and autoimmune polyglandular syndrome: a clinical review*. *Neth. J. Med.* 2009. 67(11). 376-387.
7. Barker J.M. *Clinical review: type 1 diabetes-associated autoimmunity: natural history, genetic associations, and screening*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(4). 1210-1217.
8. Shaikh S.B., Haji I.M., Doddamani P., Rahman M. *A study of autoimmune polyglandular syndrome (APS) in patients with type 1 diabetes mellitus followed up at a tertiary care hospital*. *J. Clin. Diagn. Res.* 2014. 8(2). 70-72. doi: 10.7860/JCDR/2014/7013.4011.
9. Pociot F., McDermott M.F. *Genetics of type 1 diabetes mellitus*. *Genes Immun.* 2002. 3(5). 235-249.
10. Green J.R., Chiew M.K., Low H.C., Woodrow J.C. *The association between HLA antigens and the presence of certain diseases*. *Stat. Med.* 1983. 2(1). 79-85.
11. Rensch M.J., Szyjowski R., Shaffer R.T. et al. *The prevalence of celiac disease autoantibodies in systemic lupus erythematosus*. *Am. J. Gastroenterol.* 2001. 96(4). 1113-1115.
12. Mohan M.P., Ramesh T.C. *Multiple autoimmune syndrome*. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2003. 69(4). 298-299.
13. Chambers S.A., Charman S.C., Rahman A., Isenberg D.A. *Development of additional autoimmune diseases in a multiethnic cohort of patients with systemic lupus erythematosus with reference to damage and mortality*. *Ann. Rheum. Dis.* 2007. 66(9). 1173-1177. doi: 10.1136/ard.2006.062984.
14. Buyon J., Wallace D.J. *The use of exogenous estrogens, endocrine system and urogenital tract*. In: Wallace D.J., Hahn B.H. (6th ed.). *Dubois' Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2002. 821-841.
15. Kota S.K., Meher L.K., Jammula S., Kota S.K., Modi K.D. *Clinical profile of coexisting conditions in type 1 diabetes mellitus patients*. *Diabetes Metab. Syndr.* 2012. 6(2). 70-76. doi: 10.1016/j.dsx.2012.08.006.
16. Cortes S., Chambers S., Jerónimo A., Isenberg D. *Diabetes mellitus complicating systemic lupus erythematosus — analysis of the UCL lupus cohort and review of the literature*. *Lupus*. 2008. 17(11). 977-980. doi: 10.1177/0961203308091539.

Received 02.04.2020

Revised 20.04.2020

Accepted 11.05.2020 ■

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

**Автоімунний полігландулярний синдром:
цукровий діабет 1-го типу, тиреоїдит Хашимото, системний червоний вовчак,
ревматоїдний артрит і целиакія**

Резюме. Автоімунітет передбачає патологічний збій імунної системи організму, спрямований проти власних тканин, що спричиняє велику кількість захворювань. Різні автоімунні розлади пов'язані між собою, але нечасто можна спостерігати декілька автоімунних захворювань в одного пацієнта. Автоімунний полігландулярний синдром (АПС) — це стан, що характеризується трьома або більше автоімунними порушеннями в однієї людини. Сімейні, імунологічні та інфекційні фактори залучені в патогенез АПС. Автори описують клінічний випадок одночасної наявності п'яти автоімунних захворювань у 33-річної жінки, а саме: цукрового діабету 1-го типу, автоімунного гіпотиреозу, системного червоного вовчак, ревматоїдного артриту і целиакії, що обумовило остаточний діагноз: автоімунний полігландулярний синдром 3-го типу з целиакією. Пацієнти з окремим автоімунним розладом мають підвищений на 25 % ризик розвитку інших автоімунних порушень. У цьому випадку клініцисти підкреслюють необхідність постійного спостереження за розвитком нових автоімунних захворювань у схильних до них пацієнтів. Можливість виникнення трьох або більше

автоімунних розладів у одного пацієнта не може бути випадковістю і свідчить про патогенетичний зв'язок між кожним із них. Наявність одного автоімунного захворювання вже насторожує стосовно появи іншого. Виникнення автоімунних полігландулярних симптомів свідчить про необхідність постійного спостереження за розвитком нових автоімунних захворювань у схильних до них пацієнтів. Рання ідентифікація окремого випадку АПС необхідна для зниження захворюваності та смертності, пов'язаних з АПС. Описаний клінічний випадок становить інтерес внаслідок рідкісної асоціації відразу 5 автоімунних розладів. Ці автоімунні захворювання в одного пацієнта дозволяють діагностувати автоімунний полігландулярний синдром 3-го типу з целиакією. Більше того, цей випадок АПС підкреслює важливість належного клінічного спостереження за пацієнтами з одним автоімунним розладом, оскільки вони мають більший ризик розвитку іншого автоімунного захворювання.

Ключові слова: автоімунний полігландулярний синдром; цукровий діабет 1-го типу; тиреоїдит Хашимото; системний червоний вовчак; ревматоїдний артрит; целиакія

Xhardo E., Agaçi F.

Department of Internal Medicine, University Hospital "Shefqet Ndroqi", Tirana, Albania

**Аутоиммунный полигландулярный синдром:
сахарный диабет 1-го типа, тиреоидит Хашимото, системная красная волчанка,
ревматоидный артрит и целиакия**

Резюме. Аутоиммунитет подразумевает патологический сбой иммунной системы организма, направленный против собственных тканей, что вызывает большое количество заболеваний. Различные аутоиммунные расстройства связаны между собой, но редко можно наблюдать несколько аутоиммунных заболеваний у одного пациента. Аутоиммунный полигландулярный синдром (АПС) — это состояние, характеризующееся тремя или более аутоиммунными нарушениями у одного человека. Семейные, иммунологические и инфекционные факторы вовлечены в патогенез АПС. Авторы описывают клинический случай одновременного наличия пяти аутоиммунных заболеваний у 33-летней женщины, а именно: сахарного диабета 1-го типа, аутоиммунного гипотиреоза, системной красной волчанки, ревматоидного артрита и целиакии, что обусловило окончательный диагноз: аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа с целиакией. Пациенты с одним аутоиммунным расстройством имеют повышенный на 25 % риск развития других аутоиммунных нарушений. В этом случае клиницисты подчеркивают необходимость постоянного наблюдения за развитием новых аутоиммунных заболеваний у предрасположенных к ним пациентов. Возможность возник-

новения трех или более аутоиммунных нарушений у одного пациента не может быть случайностью и свидетельствует о патогенетической связи между каждым из них. Наличие одного аутоиммунного заболевания уже настораживает относительно появления другого. Возникновение аутоиммунных полигландулярных симптомов свидетельствует о необходимости постоянного наблюдения за развитием новых аутоиммунных заболеваний у предрасположенных к ним пациентов. Ранняя идентификация отдельного случая АПС необходима для снижения заболеваемости и смертности, связанных с АПС. Описанный клинический случай представляет интерес вследствие редкой ассоциации сразу 5 аутоиммунных расстройств. Эти заболевания у одного пациента позволяют диагностировать аутоиммунный полигландулярный синдром 3-го типа с целиакией. Более того, данный случай АПС подчеркивает важность надлежащего клинического наблюдения за пациентами с одним аутоиммунным расстройством, поскольку они имеют больший риск развития другого аутоиммунного заболевания.

Ключевые слова: аутоиммунный полигландулярный синдром; сахарный диабет 1-го типа; тиреоидит Хашимото; системная красная волчанка, ревматоидный артрит; целиакия



XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

16–18 вересня 2020 року


Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б


IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ
У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

XI Міжнародний медичний форум «Інновації в медицині — здоров'я нації»

16–18 вересня 2020 року відбудеться довгоочікувана подія у сфері
охорони здоров'я України — XI Міжнародний медичний форум
«Інновації в медицині — здоров'я нації».
Відтепер зустрічаємося у виставковому центрі ACCO International,
м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна

Форум — визнаний діловий майданчик, який щороку є місцем зустрічі керівників закладів охорони здоров'я всіх форм власності, директорів і їх заступників, вчених і лікарів різних спеціальностей, розробників нових технологій і IT-програм, виробників і постачальників обладнання, інструментарію, товарів медичного призначення, фармацевтичної продукції для медичних закладів.

Насичена наукова програма та спеціалізовані виставки Форуму — це можливість обмінятися досвідом і підвищити кваліфікацію; почути про новинки й побачити їх на власні очі, протестувати й ознайомитися з особливостями їх практичного застосування в роботі.

За 10 років Форум відвідало понад **100 000 фахівців** з усіх куточків України та зарубіжних країн. Відбулося понад **700 конференцій**, симпозіумів, семінарів, майстер-класів. Власним досвідом і цінними порадами з учасниками поділилися понад **5000 авторитетних спікерів**.

Організують Міжнародний медичний форум Національна академія медичних наук України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, група компаній LMT, ТОВ «Експо-форум». **Співорганізатор:** Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. Захід проводиться за підтримки Комітету Верховної Ради України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування, Міністерства охорони здоров'я України, Київської міської державної адміністрації.

До підготовки й інформаційного наповнення заходу також долучилися медичні асоціації, громадські об'єднання, вищі медичні навчальні заклади, ЗМІ України та зарубіжжя.

Генеральний партнер Форуму — CANON.

Офіційний партнер Форуму — Український медичний клуб.

Партнери-учасники: Amed, Heaco, ISTL, Philips, Protech Solution Ukraine, RH, «Амбулаторія.com», «Віола Медтехніка», компанія «Кінд», «Мед Ексім», «Модем 1», «УКРОРГСИНТЕЗ», «ХЛР» та інші.

Експозиційна частина Форуму буде представлена провідними компаніями ринку охорони здоров'я України та зарубіжжя. За 10 років у Форумі взяли участь понад 2400 експонентів.

Міжнародна виставка охорони здоров'я MEDICAЕХРО

Буде представлено повний спектр обладнання, техніки, інструментарію, виробів медичного призначення від українських і зарубіжних компаній, а саме:

- медична техніка, лікувальне й діагностичне обладнання;
- обладнання, технології і витратні матеріали для радіології та ультразвукової діагностики;
- обладнання та технології для медичної і фізичної реабілітації;
- медичні меблі, інжинірингові та комплексні рішення, технології чистих приміщень для медичних закладів;
- клінінг, стерилізація і дезінфекція;
- спецодяг і засоби індивідуального захисту;
- витратні матеріали, медичні вироби одноразового використання;
- інформаційні й телекомунікаційні технології для медичних закладів.

Міжнародна фармацевтична виставка PHARMAEXPO

На цьому майданчику презентуватимуть лікарські препарати, парафармацевтичну продукцію, медичні вироби. Також відвідувачі отримають можливість дізнатися про комплексне оснащення аптек, послуги для фармацевтичного ринку.

Форум на три дні перетвориться на захід, де відбудуватиметься все найцікавіше, що стосується медицини. Традиційно під час Форуму налагоджуються бізнес-зв'язки, формуються спільноти за інтересами, проводяться експертні консультації щодо використання обладнання в практиці.

IX Міжнародний медичний конгрес: актуальні питання сьогодення

У рамках IX Міжнародного медичного конгресу «Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України» обговорюватимуться інноваційні розробки для профілактики, діагностики й лікування, що найближчим часом посядуть гідне місце у вітчизняній медичній практиці.

Конгрес — це міжнародна міждисциплінарна платформа для підвищення кваліфікації, навчання, де використовуються різні формати: симпозиуми, конференції, круглі столи, семінари, майстер-класи.

Організатори, співорганізатори та партнери Конгресу: медичні установи МОЗ України, науково-дослідні інститути НАМН України, кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика, авторитетні асоціації та об'єднання, медичні установи Міністерства оборони України, вищі медичні навчальні заклади, установи післядипломної освіти та багато інших.

Тематичні напрями Конгресу:

- організація і управління охороною здоров'я;
- приватна медицина;
- радіологія: ультразвукова діагностика, конвенціональна рентгенодіагностика, променева діагностика, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, променева терапія, ядерна медицина, радіаційна безпека;
- загальна практика — сімейна медицина;
- терапія, кардіологія, неврологія, гастроентерологія;
- медицина невідкладних станів і медицина катастроф;
- військова медицина;
- хірургія, нейрохірургія, кардіохірургія;
- травматологія та ортопедія;

- фізична терапія та медична реабілітація;
- медичні інформаційні системи і технології;
- функціональна діагностика;
- онкологія;
- акушерство і гінекологія, репродуктологія;
- сестринська справа;
- організація і управління фармацією.

MEDZOOM:

акцент на досвід і професіоналізм

Традиційно під час Форуму працюватимуть освітні школи та майстер-класи, які передбачають тестування обладнання й консультації з перших вуст, а саме:

- школа керівника закладу охорони здоров'я;
- Всеукраїнська школа ультразвукової та функціональної діагностики;
- терапевтична школа;
- школа екстреної медичної допомоги;
- школа реабілітаційної терапії;
- школа медсестринства.

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозиумів і науково-практичних конференцій, які проводимуться у 2020 році», затвердженого НАМН і МОЗ України. Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації, які дають бали за критеріями нарахування балів безперервного професійного розвитку.

Паралельно з Форумом відбуватимуться:

Міжнародний форум «Менеджмент в охороні здоров'я». На цьому майданчику зустрінуться представники органів влади, керівники державних і приватних медичних закладів, головні лікарі та їх заступники, власники й представники бізнесу, міжнародні експерти. Вони обговорюватимуть новачки, обмінюватимуться досвідом щодо того, як адаптуватися до нових умов і налагодити якісну роботу під час реформування галузі. Буде гаряче, цікаво й конструктивно.

IX Міжнародна виставка медичного та оздоровчого туризму, SPA&Wellness — Healthcare Travel Expo — виставка медичного туризму України, яка об'єднує лідерів галузі й дозволяє налагоджувати довгострокове співробітництво на професійному міжнародному рівні, обмінюватися досвідом, підвищувати кваліфікацію фахівців за кордоном. У рамках виставки будуть представлені національні експозиції різних країн, провідні клініки, медичні й реабілітаційні центри, санаторно-курортні установи, SPA&Wellness курорти.

Зареєструйтеся на сайті — отримайте безкоштовне запрошення на заходи Форуму!

<http://medforum.in.ua/zakazat-priglasitelnyj/>

Зустрічаємося 16–18 вересня 2020 року у виставковому центрі ACCO International, м. Київ, проспект Перемоги, 40-Б, ст. метро «Шулявська», парк ім. О.С. Пушкіна.

3 питань участі у виставках:

Тел.: +380 (44) 206-10-16, 206-10-98
E-mail: med@lmt.kiev.ua, pharm@lmt.kiev.ua

3 питань участі в Конгресі:

Тел.: +380 (44) 206-10-99, 206-10-19
E-mail: marketing@medforum.in.ua, info@lmt.kiev.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»)

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді єдиного файлу, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD)

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та ме-

тоди»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англomовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилання на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або змінити їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатежного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора (Паньків Володимир Іванович): endocr@i.ua

або через форму надсилання рукопису на сайті <http://http://iej.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ		
301068	Акромегалия и гигантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскина. — 152 с.	162,00
301100	Акромегалия и гигантизм: монография / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк и др. — 132 с.	100,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г.	160,00
301105	Арифметика диабетики или арифметика здоровья / С.А.Чумак. — 48 с.	50,00
301144	Аутоиммунная тиреоидная патология / Гончарова О.А. — 212 с.	120,00
301081	Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.	251,00
301143	Больовий попереково-крижовий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.	120,00
301097	Гирсутизм / Соболева Е.Л. — 52 с.	60,00
301030	Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.	105,00
301093	Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. — 440 с.	230,00
301003	Ендокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.	100,00
301094	Ендокринологія. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.	219,00
301070	Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.	439,00
301130	Заболевания щитовидной железы / Мкрутян А. — 128 с.	187,00
301019	Избранные лекции по эндокринологии / А.С. Аметов. — 496 с.	236,00
301124	Индивидуальный подход к ведению пациентов с гипергликемией на фоне сахарного диабета 2-го типа. Рекомендации Американской диабетической ассоциации и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета 2012. — 80 с.	70,00
301139	Инсулинотерапия: вчера, сегодня, завтра / Тронько Н.Д., Соколова Л.К., Ковзун Е.И., Пастер И.П. — 192 с.	80,00
301058	Конспект эндокринолога. Часть 1: Сахарный диабет и метаболический синдром / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 80 с.	50,00
301059	Конспект эндокринолога. Часть 2: Патология щитовидной железы, возрастной дефицит андрогенов / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 64 с.	50,00
301066	Конспект эндокринолога. Часть 3: Рекомендации по контролю гликемии у стационарных больных, разработанные Американской ассоциацией клинических эндокринологов и Американской диабетической ассоциацией / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301077	Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

301136	Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І.Нікберг. — 208 с.	66,00
301051	Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.	50,00
301111	Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом / Никберг И.И. — 544 с.	150,00
301020	Нарушение половой функции у мужчин при сахарном диабете / М.И. Коган. — 224 с.	103,00
301071	Нейроэндокринология: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 472 с.	743,00
301118	Непальпируемые узловые образования щитовидной железы / Шулутко А.М. — 144 с.	151,00
301099	Ожирение и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / Мишарина Е.В. — 68 с.	78,00
301116	Ожирение: профилактика и лечение (2-е изд.) / З.А. Калмыков. — 108 с.	50,00
301062	Ожирение: профилактика и лечение / З.А. Калмыков. — 108 с.	50,00
301096	Очерки клинической эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова и др. — 594 с.	200,00
301076	Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — 224 с.	110,00
301121	Превентивная диабетология. Руководство для врачей / Г.Ф.Генделека. — 608 с.	350,00
301073	Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство / Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. и др. — 160 с.	90,00
301115	Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1024 с.	1156,00
301063	Сахара и сахарозаменители / В.В. Корпачев. — 320 с.	50,00
301107	Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Аметов А.С. — 1032 с.	1028,00
301060	Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Монография / Н.А. Кравчун и др. — 256 с.	60,00
301022	Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей / И.И. Дедов. — 344 с.	203,00
301109	Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 448 с.	737,00
301123	Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / В.В.Потин. — 40 с.	60,00
301126	Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. / Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. — 272 с.	303,00
301040	Сахарный диабет. Беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова. — 272 с.	86,00
301038	Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. — 796 с.	448,00
301007	Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. — 260 с.	100,00
301010	Сахарный диабет: практика и контроль (5-е изд., перераб.) / Мавродий В.М. — 82 с.	50,00
301074	Сахарный диабет: физиотерапевтические и комPLEMENTАРНЫЕ методы лечения: научно-методическое пособие / С.Т. Зубкова, А.Д. Гавловский и др. — 232 с.	50,00
301110	Система орексинсодержащих нейронов. Структура и функции / Перекрест С.В. — 80 с.	89,00
301006	Словарь-справочник эндокринолога / А.В. Казаков, Н.А. Кравчун, И.М. Ильина, М.И. Зубко, О.А. Гончарова, И.В. Чернявская. — 382 с.	100,00
301013	Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей / Ю.И.Седлецкий. — 416 с.	80,00
301001	Сучасна інтенсивна інсулінотерапія / Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова, О.В. Козаков, О.А. Сакало. — 68 с.	50,00
301101	Цукровий діабет та вагітність: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти / Караченцев Ю.І. та ін. — 146 с.	80,00
301036	Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Токмакова, Д.Е. Колода, Н.В. Лаврищева. — 128 с.	161,00
301140	Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение / Древаль А.В. — 415 с.	552,00

301137	Эндокринология. Руководство для врачей / В.В.Потемкин. — 776 с.	809,00
301084	Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1072 с.	1114,00
301089	Эндокринотерапия раннего рака молочной железы / Семиглазов В.Ф. — 96 с.	149,00
301117	Эндохирургия новообразований надпочечников. Клиническое руководство / Емельянов С.И. — 168 с.	130,00
301135	Эпонимические синдромы в эндокринологии / Мельниченко Г.А. — 172 с.	462,00
ТЕРАПІЯ, СІМЕЙНА МЕДИЦИНА		
T01193	The Merck Manual. Руководство по медицине. Диагностика и лечение: руководство / Под ред. М.Х. Бирса. — 3744 с.	2376,00
T01274	Актуальні питання серцево-судинних хвороб у практиці сімейного лікаря / Долженко М.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 414 с.	230,00
T01270	Актуальні питання акушерства в практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Вдовиченко Ю.П. — 348 с.	160,00
T01268	Актуальні питання алергології у практиці сімейного лікаря / Кузнецова Л.В., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 322 с.	150,00
T01265	Актуальні питання геронтології і геріатрії у практиці сімейного лікаря / Вороненко Ю.В., Шекера О.Г., Стаднюк Л.А. и др. — 528 с.	150,00
T01267	Актуальні питання медицини невідкладних станів у практиці сімейного лікаря / Зозуля І.С. — 122 с.	80,00
T01264	Актуальні питання педіатрії у практиці сімейного лікаря / Бережной В.В. — 342 с.	80,00
T01271	Актуальні питання радіаційної медицини у практиці сімейного лікаря / Шекера О.Г., Вороненко Ю.В., Мечев Д.С. — 208 с.	120,00
T01269	Актуальні питання фтизіатрії у практиці сімейного лікаря / Фещенко Ю.І., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г. — 166 с.	100,00
T01113	Алгоритмы диагностики / С.С.Вялов. — 128 с.	100,00
T01229	Алкоголизм, табакокурение, игромания, панические атаки — ушная иглотерапия и психотерапия / Я.С.Песиков. — 260 с.	400,00
T01195	Алкогольные, лекарственные, генетические и метаболические заболевания: руководство / Шифф Ю.Р., Соррел М.Ф., Мэддрей У.С. — 480 с.	564,00
T01126	Антибактериальная терапия в медицине критических состояний (2-е изд., исправ. и доп.) / В.И. Черный, А.Н. Колесников, И.В. Кузнецова и др. — 392 с.	100,00
T01103	Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю.Н. Шанин, В.Ю. Шанин, Е.В. Зиновьев. — 128 с.	50,00
T01203	Атлас и основы классической иглотерапии / Я.С. Песиков. — 220 с.	300,00
T01202	Атлас и основы клинической ушной иглотерапии / Я.С. Песиков. — 352 с.	400,00
T01210	Атлас клинической медицины. Внешние признаки болезней: руководство / Томилов А.Ф. — 176 с.	702,00
T01205	Болезнь Гоше / Лукина Е.А. — 64 с.	124,00
T01199	Боли в животе / Ивашкин В.Т. — 112 с.	238,00
T01026	Бронхит (механизмы хронизации, лечение, профилактика). — 178 с.	61,00
T01232	Ведення випадку туберкульозу: навчальний посібник для лікарів-інтернів та курсантів / С.М.Лепшина. — 255 с.	100,00
T01104	Внелабораторная диагностика и врожденные заболевания в работе врача общей практики: Учебное пособие / Под ред. Ф.Н.Гильмияновой. — 190 с.	173,00
T01017	Внутренние болезни (4-е изд.) / Под ред. С.И. Рябова. — 879 с.	289,00
T01175	Внутренние болезни (в таблицах и схемах): Справочник (3-е изд., перераб. и доп.) / Зборовский А.Б., Зборовская И.А. — 672 с.	460,00
T01130	Внутренние болезни. 333 тестовые задачи и комментарии к ним: учебное пособие (2-е изд., перераб. и доп.) / Дворецкий Л.И., Михайлов А.А., Стрижова Н.В., Чистова В.С. — 160 с.	135,00

T01062	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 1. Введение в клиническую медицину. Основные синдромы. Гриф УМО / Т.Р. Харрисон. — 461 с.	304,00
T01064	Внутренние болезни. В 10 томах. Книга 6. Эндокринные болезни и нарушения обмена веществ / Т.Р. Харрисон. — 415 с.	304,00
T01131	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по госпитальной терапии: учебное пособие / Ананченко В.Г. и др. — 456 с.	351,00
T01132	Внутренние болезни. Руководство к практическим занятиям по факультетской терапии: учебное пособие / Абрамова А.А. и др. — 640 с.	466,00
T01040	Внутренние болезни. Система органов пищеварения / Г.Е. Ройтберг. — 560 с.	668,00
T01201	Внутренние болезни: Справочник практикующего врача / Тополянский А.В. — 816 с.	454,00
T01055	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 1 (2-е изд., испр. и доп.) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 672 с.	429,00
T01056	Внутренние болезни: учебник. В 2 томах. Том 2 (2-е изд., испр. и доп.) (книга + CD-диск) / Под ред. Н.А. Мухина, В.С. Моисеева, А.И. Мартынова. — 592 с.	429,00
T01194	Восстановительная медицина: учебник / Епифанов В.А. — 304 с.	335,00
T01133	Госпитальная терапия. Курс лекций: учебное пособие / Люсов В.А., Байкова О.А., Евсиков Е.М. и др. — 480 с.	459,00
T01080	Депрессии и неврозы в общей медицинской практике. Клиника. Диагностика. Лечение. Клинические случаи / М.Б. Никишова. — 136 с.	62,00
T01263	Дефицит и недостаточность витамина D: эпидемиология, диагностика, профилактика и лечение / Поворознюк В.В. — 261 с.	65,00
T01246	Дефіцит та недостатність вітаміну D: епідеміологія, діагностика, профілактика та лікування / Поворознюк В.В. — 261 с.	65,00
T01140	Диагностика болезней внутренних органов: Т.4. Диагностика болезней системы крови / А.Н. Окорочков. — 504 с.	140,00
T01142	Диагностика болезней внутренних органов: Т.6. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 456 с.	104,00
T01143	Диагностика болезней внутренних органов: Т.7. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 404 с.	104,00
T01144	Диагностика болезней внутренних органов: Т.8. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 418 с.	104,00
T01145	Диагностика болезней внутренних органов: Т.9. Диагностика болезней сердца и сосудов / А.Н. Окорочков. — 416 с.	104,00
T01050	Дифференциальная диагностика при болях в грудной клетке / Н.А. Черкасова. — 48 с.	50,00
T01166	Діуретики: класифікація, фармакодинаміка та фармакокінетика, тактика застосування (навчальний посібник) / В.О. Бобров, І.В. Давидова. — 100 с.	50,00
T01178	Догляд за хворими: Практика: Підручник для мед. ВНЗ IV рів. акред. Затверджено МОН і МОЗ / Ковальова О.М. та ін. — 456 с.	192,00
T01208	Желчнокаменная болезнь: терапевтические аспекты / М.Б.Щербинина. — 224 с.	60,00
T01216	Збірник тестів з професійних хвороб (блакит.) / Ткачшин В.С. — 131 с.	100,00
T01060	Избранные лекции по внутренним болезням / Н.А. Мухин. — 240 с.	135,00
T01027	Избранные лекции по семейной медицине. — 736 с.	240,00
T01228	Интенсивное лечение взрослых пациентов / З.Рыбицкий. — 644 с.	290,00
T01105	Инфекции, передающиеся половым путем, в общей врачебной практике / О.Ю. Кузнецова. — 126 с.	50,00
T01031	История болезни в терапевтическом стационаре. Методические рекомендации. Гриф УМО / Г.Н. Голухов. — 64 с.	50,00

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ГОЛОВНІ ПОДІЇ У СФЕРІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

MF XI МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ



IX МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС

ВПРОВАДЖЕННЯ СУЧАСНИХ ДОСЯГНЕНЬ МЕДИЧНОЇ НАУКИ У ПРАКТИКУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів і науково-практичних конференцій, які проводитимуться у 2020 році», затвердженого НАМН та МОЗ України.

Учасники науково-практичних заходів Конгресу отримають СЕРТИФІКАТИ про підвищення кваліфікації



Комітету ВР України з питань здоров'я нації, медичної допомоги та медичного страхування



За підтримки:

Міністерства охорони здоров'я України



Київської міської державної адміністрації

Організатори:



Генеральний партнер: Canon

Офіційний партнер:



**16–18 вересня
2020 року**



НОВЕ МІСЦЕ ПРОВЕДЕННЯ ФОРУМУ
Виставковий центр ACCO International
Україна, м. Київ, пр-т Перемоги, 40-Б,
ст. метро «Шулявська»

**ВЕСЬ СПЕКТР ОБЛАДНАННЯ, ТЕХНІКИ, ІНСТРУМЕНТАРІЮ
ДЛЯ МЕДИЦИНИ, НОВИНКИ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТІВ
ВІД СВІТОВИХ ТА ВІТЧИЗНЯНИХ ВИРОБНИКІВ**

КРАЇН



25

40



НАУКОВИХ
ЗАХОДІВ

ЕКСПОНЕНТІВ



250



500



ДОПОВІДАЧІВ

ВІДВІДУВАЧІВ



8 000

80



ЛІКАРСЬКИХ
СПЕЦІАЛЬНОСТЕЙ

НАУКОВО-ПРАКТИЧНІ ЗАХОДИ

ШКОЛИ ТА МАЙСТЕР-КЛАСИ НА ДІЮЧОМУ ОБЛАДНАННІ

З питань участі у виставках:

+380 (44) 206-10-16

@ med@lmt.kiev.ua

З питань участі у Конгресі:

+380 (44) 206-10-99

@ info@medforum.in.ua

WWW.MEDFORUM.IN.UA

При керуванні перебігом цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО

ДЖАРДІНС®

- Численні переваги в лікуванні пацієнтів з ЦД 2 типу*
- Доведений захист СС системи^{***}

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінса® з метформіном в 1 таблетці²

Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин/
метформін НСІ)

¹ У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та СС захворюванням[†]

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет.

*На додачу до зниження рівня глюкози лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги та артеріального тиску; лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2}. Zinman B, Inzucchi S, Lachin J, et al. Дослідження EMPA REG OUTCOME™. Обґрунтування, дизайн та вихідні характеристики рандомізованого, плацебо-контрольованого дослідження серцево-судинних наслідків застосування емпагліфлозину. Cardiovasc Diabetol. 2014;13(102):1-8.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, квітень 2020 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2019 р.

[†]Зниження відносного ризику СС-смертності на 38 % було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p < 0,001).

Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: лактоза, моногідрат та інші. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсулінів. Показання. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»***. Спосіб застосування та дози***. Дозування. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія і у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). Спосіб застосування. Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Побічні реакції***. Найбільш частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном***. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. Р.П. № UA/14980/01/01, UA/14980/01/02. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина. Категорія відпуску. За рецептом. ***Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Сінджарді®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин, метформін гідрохлорид; 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду; допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 02B200006. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Показання. Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієтотерапії та режи-

му фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінацій, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості»***. Спосіб застосування та дози***. Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Рекомендована доза становить 1 таблетку двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. Спосіб застосування. Препарат СІНДЖАРДІ® застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога шкоро. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. Протипоказання. Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок; гострі або хронічні захворювання, що можуть спричиняти тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостра алкольна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції***. Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною), інфекції сечовивідних шляхів, інфекції статевих органів та часте сечовипускання (див. «Опис окремих побічних реакцій»***). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. Р.П. № UA/15722/01/01 — таблетки 12,5 мг/1000 мг. Виробник «Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина або «Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е.», Греція. Категорія відпуску. За рецептом. ***Для докладної інформації див. інструкцію для медичного застосування препарату.

Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах та інших наукових заходах з медичної тематики.

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingenheim.com. При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingenheim.com.

PC-UA-100476 Metabolism SYNJARDY-05.20
Представництво «Берінгер Інгельхайм РЦБ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, пр. Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

 **Boehringer
Ingelheim**