



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 16, № 4, 2020

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

4

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ОПТИМАЛЬНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ¹

Зменшує продукцію глюкози печінкою²

Сповільнює всмоктування глюкози
в кишечнику²

Покращує утилізацію глюкози
тканинами²

Понижує рівень загального
холестерину, ХС ЛПНЩ
та тригліцеридів²

Покращує активність
усіх відомих
транспортерів глюкози²



Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформін гідрохлорид 500 мг, або 850 мг, або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.

Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:

- 1) зменшення продукції глюкози у печінці за рахунок пригнічення глікогенолізу та гліколізу;
- 2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
- 3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.

Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT). Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукцію інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію. Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме: його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.

Показання для застосування Сіофору® 500 та 850. Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтої терапії та фізичного навантаження. Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.

Показання для застосування Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтої терапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла: - як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами або сумісно з інсуліном для лікування дорослих;

- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.

Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтої терапії.

Спосіб застосування та дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ > 90 мл/хв). **Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами.** Початкова доза становить 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу), можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою, по 500 мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою, Сіофор® 1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3 г, розподілена на 3 прийоми. **Комбінація з інсуліном.** Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Звичайна початкова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. **Діти.** **Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.** Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500 мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2 г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.

Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад декомпенсована серцева недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.

Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту, порушення смаку. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.

Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмБХ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.

Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 - Берлін-Хемі АГ. Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності. Глінкер Бер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повними інструкціями для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000, затверджених Наказом МОЗ України № 853 від 14.12.15, зі змінами, затверджених Наказом МОЗ України від 11.05.2018 № 907. Р.п. № UA/3734/01/03, UA/3734/01/02, UA/3734/01/01

1. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2019, Diabetes Care, January 2019, Volume 42, Supplement 1, S90-S102.

2. Інструкції для медичного застосування препаратів Сіофор® 500, Сіофор® 850, Сіофор® 1000 зі змінами від 11.05.2018.

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

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

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

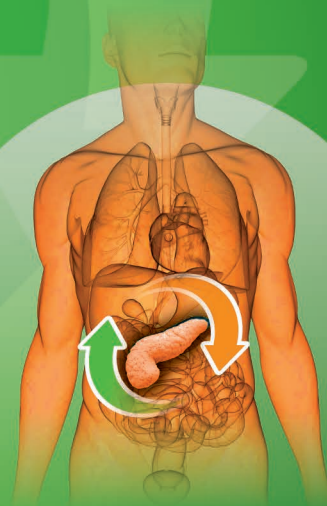


**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Олтар®

Глімепірид

**Подвійна дія
для надійного
контролю глікемії¹**



UA_Olt_02_2019_V1_Print.
Затверджено до друку: 22.01.2019.

Олтар® 1 мг / Олтар® 2 мг / Олтар® 3 мг / Олтар® 4 мг / Олтар® 6 мг³

Склад: діюча речовина: 1 таблетка містить глімепіриду 1 мг, або 2 мг, або 3 мг, або 4 мг, або 6 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемізуючі препарати, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Код АТС A10B B12. **Показання.** Лікування цукрового діабету II типу у дорослих, коли лише дієта, фізичне навантаження та зниження маси тіла виявляються недостатніми для підтримання рівня глюкози в крові. **Протипоказання.** Гіперчутливість до глімепіриду, до будь-якої з допоміжних речовин або інших похідних сульфонілсечовини чи сульфонамідів. Інсулінозалежний діабет. Діабетична кома. Діабетичний кетозидоз. Тяжкі порушення функції нирок або печінки. У разі тяжких порушень функції нирок або печінки необхідне переведення на інсулін. **Спосіб застосування та дози.** Олтар слід застосовувати безпосередньо перед або під час вживання їжі. Початкова доза глімепіриду становить 1 мг на добу. При досягненні належного контролю цю дозу слід застосовувати для підтримуючої терапії. Для різних режимів дозування існують таблетки з відповідною силою дії. Якщо глікемічний контроль є недостатнім, дозування необхідно поступово збільшувати, базуючись на даних цього контролю, з інтервалом приблизно 1–2 тижні між кожним етапом, до 2, 3 або 4 мг глімепіриду на добу. Дозування більше 4 мг глімепіриду на добу дає кращі результати лише у виняткових випадках. Максимальна рекомендована добова доза глімепіриду становить 6 мг. У пацієнтів з недостатнім контролем максимальною добою дозою метформіну можна розпочати супутню терапію глімепіридом. При збереженні дозування метформіну терапія глімепіридом починається з низької дози, яку далі слід збільшувати аж до максимальної добової дози залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. У хворих із недостатнім контролем максимальною добою дозою глімепіриду у разі необхідності може бути розпочата супутня терапія інсуліном. При збереженні дози глімепіриду лікування інсуліном розпочинати з низької дози, яку слід збільшувати залежно від бажаного рівня метаболічного контролю. Комбіновану терапію слід розпочинати під ретельним медичним наглядом. Зазвичай достатньо одноразової добової дози глімепіриду. Рекомендується приймати цю дозу безпосередньо перед або під час ситного сніданку або, якщо його немає, безпосередньо перед або під час першого основного прийому їжі. Якщо прийом дози був пропущений, не слід коригувати стан за допомогою збільшення наступної дози. Таблетки слід ковтати цілими та запивати рідиною. Якщо у пацієнта виникають гіпоглікемічні реакції на добову дозу 1 мг глімепіриду, це вказує на те, що їх можна контролювати за допомогою однієї дієти. **Побічні реакції.** Гіпоглікемія, нудота, блювання, діарея, здуття живота, дискомфорт у животі, болі у животі. **Важливість.** Якщо пацієнтка, яка приймає глімепірид, планує завагітніти або вагітність уже діагностована, слід якнайшвидше розпочати інсулінотерапію. Глімепірид не слід застосовувати протягом усієї вагітності. **Діти.** Наявних даних стосовно безпеки та ефективності глімепіриду у дітей недостатньо, тому таке застосування не рекомендується. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.Л. Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Біа Кампо ді Піле, 67100 Л'Аква (АК), Італія.

Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: (044) 494-3388, факс: (044) 494-3389.

За детальною інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препаратів Олтар 1-2-3 № 424 від 12.04.17 зі змінами згідно з Наказом МОЗ України № 971 від 28.08.2017 та Олтар 4-6 № 7 від 02.01.19, затверджених МОЗ України. П. П. № UA/6108/01/01, UA/6108/01/02, UA/6108/01/03, UA/6108/01/04, UA/6108/01/05.

1. Svachna S. Глімепірид – більше чем препарат сульфонілсечовини // Международный эндокринологический журнал. – 2011. – № 5 (37). – С. 32-33.

2. Адаптовано з інструкції для медичного застосування препаратів Олтар® 1 мг/Олтар® 2 мг/Олтар® 3 мг.

3. Адаптовано з інструкції для медичного застосування препаратів Олтар® 4 мг/Олтар® 6 мг.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, глазничной щели, вертельной и нижней челюстей, а также воспалительные и дегенеративные заболевания в проекции височно-нижнечелюстного сустава.

Диагностика:

- детальный общеклинический и неврологический осмотр;
- лабораторные исследования (общий анализ крови, уровень глюкозы в крови);
- консультация отоларинголога, офтальмолога;
- консультация хирурга-стоматолога (по показаниям);
- консультация нейрохирурга и психиатра (по показаниям);
- оценка характерности боли по шкалам;
- МРТ/КТ головного мозга в сосудистом режиме.

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

Препаратами первого ряда в лечении невралгии тройничного нерва являются противоэpileптические средства:

- габапентин: нейралгин 600-1200 мг в сутки;
- прегабалин: лирика 150-300 мг в сутки;
- карбамазепин: финлепсин, тегретол 200 мг 1-2 раза в сутки, увеличивая постепенно дозу до получения оптимального терапевтического эффекта.

Препаратом второго ряда является фенитон. Принимается в начальной дозе 50-100 мг 2-3 раза в день, с увеличением дозы на 100 мг каждые два дня, не превышая максимальную дозу в 400 мг.

При отсутствии желаемого терапевтического эффекта рекомендовано назначение средств третьего ряда, обычно в сочетании с препаратами первого и второго ряда.

Наиболее успешно применяется баклофен в начальной дозе 5 мг 3 раза в день, с постепенным увеличением дозы до 15 мг. Максимальная доза препарата не должна превышать 90 мг в сутки.

В случае формирования сосудисто-нервного конфликта, компрессии ствола нерва опухолью, а также при отсутствии стойкого терапевтического эффекта при длительной медикаментозной терапии рекомендована консультация нейрохирурга с целью выбора оптимальной тактики хирургического лечения.

Методы хирургического лечения тригеминального невралгии:

- чрескожная термическая коагуляция;
- чрескожная инъекция глицерина в тригеминальный ганглий;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия ганглионарного узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

Неврит (невралгия) лицевого нерва, или паралич Белла, — воспалительное поражение лицевого нерва с развитием пареза или паралича мышц лица.

Заболевание встречается в любом возрасте, с одинаковой частотой у лиц обоих полов. Наибольшее количество случаев регистрируется в холодное время года.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция.

Провоцирующие факторы возникновения заболевания — переохлаждение и сквозняки, особенно при езде в автомобиле с открытым окном или длительном нахождении под кондиционером.

Большое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга. Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травмирование нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

Основным клиническим проявлением неврита лицевого нерва является паралич (парез) мимической мускулатуры.

В большинстве случаев неврит носит односторонний характер. Нередко пациенты в начале заболевания на стороне поражения отмечают легкое боли и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при стволовой форме полиомелита):

- паралич мимических мышц.

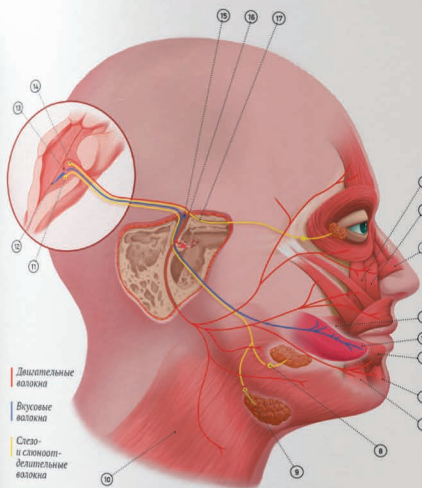


Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая щеку; 8 — подязычный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подожная мышца шеи (платизма); 11 — первое слюноотделительное ядро; 12 — ядро одиночного пути; 13 — двигательное ядро лицевого нерва; 14 — слезное ядро; 15 — коллатеральный узел; 16 — стрелчатый нерв; 17 — большой каменистый нерв; 18 — язык.

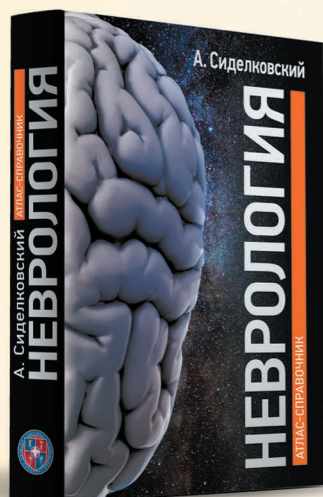
Важно помнить!
Пациенты с признаками неврита лицевого нерва в обязательном порядке госпитализируются в неврологический стационар

Поражения черепных нервов

287

286

Глава 13. Заболевания периферической нервной системы



По вопросам приобретения книги «Неврология: атлас-справочник» обращайтесь по тел.:

(067) 675 71 04,
(044) 223 27 42,
(099) 095 24 94,
(067) 325 10 26



Предлагаемый атлас-справочник содержит краткие и вместе с тем исчерпывающие сведения об основных нозологических формах неврологических расстройств, симптомах и синдромах, представленных в лаконичном текстовом и ярком иллюстративном формате, включающем уникальные рисунки, фотографии, схемы и инфографику, что облегчает восприятие материала.

Используя современные диагностические и лечебные протоколы, специалист сможет выбрать наиболее оптимальную тактику индивидуальной терапии с учетом требований доказательной медицины.

Особое внимание уделено анатомо-физиологическим особенностям нервной системы, алгоритму проведения первичного осмотра неврологического больного и интерпретации полученных результатов.

Значительное место занимает описание прионных заболеваний нервной системы, психосоматических расстройств, синдрома хронической усталости, поражения нервной системы при нарушениях обмена веществ и воздействии физических факторов, а также экзогенных интоксикаций и неотложных состояний в неврологии.

Раскрыты основы хрономедицины в неврологии и методы современной нейрореабилитации.

В приложениях специалист может найти часто используемые в практической деятельности диагностические шкалы, показатели общеклинических исследований, терминологический словарь и краткий русско-английский медицинский разговорник.

Атлас-справочник будет полезен неврологам, нейрохирургам, психиатрам, врачам общей практики — семейным врачам, терапевтам, студентам старших курсов высших медицинских учебных заведений, а также врачам в процессе последипломного образования.

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, № 4, 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, № 4, 2020

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купрінко Н.В.

Адреса для звертань:

Із питань передплати:

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

З питань розміщення реклами

та інформації про лікарські засоби:

reclama@mif-ua.com,
office@zaslavsky.kiev.ua
pavel89karpinskiy@gmail.com
v_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 24.06.2020 р., протокол № 8

Українською, російською та англійською мовами

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

Формат: 60×84/8. Ум. друк. арк. 10,93
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-іє-108.

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

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

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

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

Головний редактор
Паньків Володимир Іванович

Науковий редактор
Бойчук Тарас Миколайович

Редакційна колегія

Бобирьова Л.Є. (Полтава)	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)	Мохорт 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)
Івашук О.І. (Чернівці)	Prof. Agaçi F. (Тірана, Албанія)
Караченцев Ю.І. (Харків)	Prof. Alekna V. (Вільнюс, Литва)
Кирилюк М.Л. (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, № 4, 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» (24.06.2020, Protocol № 8)

In Ukrainian, Russian and English

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

*Folio: 60×84/8. Printer's sheet 10,93
Circulation 3000. Order 2020-iej-108.*

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)

Skrypyuk 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

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	8	Appeal of Editor-in-Chief	8
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Hasret Ayyildiz Civan</i> Вплив дотримання безглютенової дієти на дефіцит вітамінів і мікроелементів у хворих на целиакію	11	<i>Hasret Ayyildiz Civan</i> Impact of compliance to a gluten-free diet on vitamin and trace element deficiencies in celiac patients	11
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Коваль С.М., Singh K., Паньків І.В., Tarun Sehgal, Литвинова О.М.</i> Кореляція рівня вітаміну D із гормональним станом щитоподібної залози і титром антитіл до рецептора ТТГ у пацієнтів із хворобою Грейвса	16	<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko, S.M. Koval, K. Singh, I.V. Pankiv, Tarun Sehgal, O.M. Lytvynova</i> Correlation of vitamin D level with thyroid status and TSH antibody titers in patients with Graves' disease	16
<i>Халимова З.Ю., Иргашева О.Б.</i> Нарушення репродуктивної функції и гормонального профіля у пациенток с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза	23	<i>Z.Yu. Halimova, O.B. Irgasheva</i> Violations of the reproductive function and hormonal profile in patients with ACTH-secreting pituitary adenomas	23
<i>Романенко І.Ю.</i> Взаємозв'язок гормонального профілю та тривожних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб із загрозливим перериванням вагітності	31	<i>I.Yu. Romanenko</i> Relationship of hormonal profile and anxiety disorders in women — internally displaced persons with threatened miscarriage	31
<i>E. Gemici, M.A. Bozkurt, A. Kocataş, A. Sürek, M. Karabulut, A. Akdoğan Gemici</i> Порівняння методів звичайної та магнітно-резонансної дефекографії для діагностики дисфункції тазового дна в пацієнтів з ожирінням.....	37	<i>E. Gemici, M.A. Bozkurt, A. Kocataş, A. Sürek, M. Karabulut, A. Akdoğan Gemici</i> Comparison of conventional and magnetic resonance defecography for diagnosis of outlet obstructive syndrome	37
<i>Черняєва А.О.</i> Частота асимптоматичної гіперурикемії серед дорослих хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу	42	<i>A.A. Cherniaieva</i> Frequency of asymptomatic hyperuricemia among adults with type 1 and type 2 diabetes	42

Практикуючому ендокринологу

To Practicing Endocrinologists

<i>Жердьова Н.М.</i> Надлишкова маса тіла та її наслідки. В чому ризик? 48	<i>N.M. Zherdova</i> Overweight and its consequences. What is the risk? 48
<i>Нетяженко В.З., Ляхоцька А.В.</i> Дисфункція щитоподібної залози й серцево-судинні захворювання: стан проблеми, шляхи вирішення 55	<i>V.Z. Netyazhenko, A.V. Liakhotska</i> Thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: problem and ways to solve it 55

Огляд літератури

Literature Review

<i>Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.</i> Діабетична кардіоміопатія: епідеміологія, етіологія та патогенез 59	<i>V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i> Diabetic cardiomyopathy: epidemiology, etiology and pathogenesis 59
<i>Шідловський В.О., Шідловський О.В., Шеремет М.І., Сидорчук Л.П., Паньків І.В.</i> Тиреоїдит Хашимото: сучасні погляди на патогенез (огляд літератури) 71	<i>V.A. Shidlovskyi, A.V. Shidlovskyi, M.I. Sheremet, L.P. Sydorochuk, I.V. Pankiv</i> Hashimoto's thyroiditis: modern views on the pathogenesis (literature review) 71
<i>Нечай О.П., Квітка Д.М., Ліщинський П.О., Мазур О.В., Паламарчук В.О.</i> Молекулярно-генетичні дослідження в діагностиці диференційованого тиреоїдного раку: огляд літератури 77	<i>O.P. Nechay, D.M. Kvitka, P.O. Lishchynsky, O.V. Mazur, V.O. Palamarchuk</i> Molecular genetic studies in the diagnosis of differentiated thyroid cancer: literature review 77
<i>Яргин С.В.</i> Фитоэстрогены сои: эффективность в период менопаузы и возможные побочные эффекты 83	<i>S.V. Jargin</i> Soy phytoestrogens: efficiency in menopause and potential side effects 83

Історія ендокринології

History of Endocrinology

<i>Синяченко О.В., Єрмолаєва М.В., Лівенцова К.В., Верзілов С.М.</i> Історія вивчення цукрового діабету в дзеркалі нумізматики 88	<i>O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaieva, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov</i> History of studying the diabetes mellitus in the mirror of numismatics 88
Медична книга 94	Medical book 94

Шановні читачі!

Не минуло й пів року, як новий коронавірус SARS CoV-2 розпочав свою атаку на нашу планету і спричинив появу нової хвороби, що отримала назву COVID-19. Епідемія з китайської провінції Ухань безпрецедентно швидко поширилася по всіх без винятку країнах і континентах. У зв'язку з несприятливою епідеміологічною ситуацією життя людей поділилося на етапи до і після вірусного вторгнення.

Найвразливішими категоріями людей, схильних до цієї недуги, виявилися особи з тяжкими хронічними захворюваннями, у тому числі з цукровим діабетом (ЦД). Частота ЦД серед захворілих на COVID-19 становить 5,3 % із 20 892 хворих у Китаї, 10,9 % із 7162 хворих у США і 35,5 % із 355 хворих в Італії.

Якщо порівнювати дані про поширеність COVID-19 у Китаї і США із загальним поширенням ЦД у цих країнах (10,9 і 13,3 % відповідно), то стає очевидно, що число інфікованих хворих на ЦД не перевищує загальної поширеності діабету в цих країнах. Це свідчить про те, що ризики захворіти на цю недугу в пацієнтів із ЦД не перевищують аналогічні ризики в загальній популяції. Однак якщо людина із ЦД вже інфікована новим коронавірусом SARS CoV-2, то хвороба в неї перебігає набагато тяжче, ніж у пацієнтів, які не мають ЦД. Схильність хворих на ЦД до тяжкого перебігу з більшою частотою летальних випадків пояснюють особливостями взаємодії вірусу і його рецептора в умовах гіперглікемії, особливостями імунної відповіді і станом здоров'я осіб із ЦД загалом.

Вірус SARS CoV-2 для того, щоб потрапити в клітини-мішені людини (насамперед в альвеолярні клітини легень), вступає в контакт зі своїм рецептором. Таким рецептором для нового коронавірусу є ангіотензинперетворюючий фермент типу 2 (АПФ2). Після з'єднання вірусу зі своїм АПФ2-рецептором на поверхні клітин-мішеней трансмембранна серинова протеаза «розрізає» АПФ2-рецептор, активує вірус, і він разом із рецептором впроваджується в клітину, де й відбувається подальша його реплікація. За наявності гіперглікемії в тканині легень активується процес зв'язування білка з глюкозою, що підвищує його афінність до вірусу SARS CoV-2. Це призводить до більшої чутливості хворих на ЦД до вірусної атаки.

Після впровадження вірусу в організм людини відбуваються його розпізнавання імункомпетентними клітинами й індукція так званого «цитокінового шторму» з викидом великої кількості прозапальних цитокінів і хемокинів. При цьому у хворих на ЦД активність маркерів запальних реакцій (С-реактивного білка, рівень феритину, фібриногену, ІЛ-6, D-димеру) вірогідно вища, ніж у пацієнтів без ЦД, оскільки викид цитокінів у відповідь на вірусну інфекцію відбувається набагато інтенсивніше, ніж при нормальному вуглеводному обміні.



Підвищена експресія ІЛ-6 і ІЛ-8 у пацієнтів із вірусною інфекцією показала пряму залежність від високого рівня глікемії. Глюкоза виступає джерелом енергії, «паливом» для бурхливих імунологічних реакцій. Отже, пацієнти із ЦД із незадовільним контролем глікемії схильні до більш високої активності «цитокінового шторму» і ризику несприятливого результату вірусної інфекції.

Супутня патологія (артеріальна гіпертензія, хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні і цереброваскулярні розлади) істотно підвищує ризик тяжкого перебігу вірусного захворювання. Однак не було знайдено такого взаємозв'язку з хворобами печінки, онкологічними захворюваннями та патологією нирок. Таким чином, особи з ЦД у поєднанні із зазначеними захворюваннями мають значимо більші ризики тяжкого перебігу нової коронавірусної інфекції. Крім того, ожиріння також виявилось самостійним чинником ризику тяжкого перебігу COVID-19.

Яка ж корекція антигіперглікемізуючої терапії хворих на ЦД необхідна за умов COVID-19? Це питання

залишається відкритим, оскільки в такі стислі терміни від початку всесвітньої епідемії переконливих доказів про користь чи шкоду тих чи інших груп препаратів ніхто не почув. Основними орієнтирами до призначення або відміни препаратів слугують інструкції до застосування лікарських засобів, інформація про побічні дії, а також рекомендації стосовно лікування гіперглікемії за умов тяжких інфекційних захворювань і у відділеннях інтенсивної терапії. При вирішенні питання про зміну цукрознижувальної терапії в пацієнта із ЦД на тлі COVID-19 слід враховувати тяжкість перебігу COVID-19 та якість контролю глікемії.

Основними індикаторами контролю глікемії за умов гострої вірусної інфекції є показники щоденного самоконтролю глікемії або систем добового моніторингу глікемії, аніж рівень глікованого гемоглобіну. При легкому і безсимптомному перебігу захворювання COVID-19 вимоги до контролю глікемії залишаються незмінними. Максимальні значення глікемії упродовж доби не повинні перевищувати 8,0 ммоль/л. При середньотяжкому і тяжкому перебігу орієнтирами слугують рекомендації для хворих на ЦД у період гострих захворювань. З метою профілактики розвитку як кетоацидозу, так і гіпоглікемічних станів важливо підтримувати рівні глікемії перед їжею 6–7 ммоль/л, протягом дня — до 10 ммоль/л.

Пацієнти із ЦД 1-го типу продовжують терапію інсуліном у попередніх дозах із частішим моніторингом глікемії (до восьми разів на добу).

Пацієнти із ЦД 2-го типу при легкому перебігу COVID-19 (температура < 38,5 °C, відсутність задишки, достатня сатурація крові киснем $SpO_2 > 93\%$ і глікемія < 10 ммоль/л за відсутності кетонурії) продовжують поточну терапію.

При середньотяжкому і тяжкому перебігу захворювання (задишка, пневмонія, зниження сатурації крові киснем $SpO_2 < 93\%$ і глікемія > 10 ммоль/л) експерти рекомендують відміну метформіну, препаратів сульфонілсечовини з високим ризиком гіпоглікемії (глібенкламід), агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 і гліфлозину. При середньотяжкому перебігу продовжують терапію інгібіторами дипептидилпептидази 4, препаратами сульфонілсечовини з низьким ризиком гіпоглікемії (гліметіпрід, гліклазид). За відсутності ефекту та при відміні вищевказаних препаратів до терапії додається інсулін у дозах, які дозволяють утримувати цільові значення глікемії. При будь-якому ступені тяжкості захворювання і глікемії понад 13–15 ммоль/л рекомендується інсулінотерапія.

Розглянемо й деякі дискусійні питання. Синтетичні глюкокортикоїди як потужні регулятори запалення вже давно застосовуються для лікування автоімунних захворювань у зв'язку з їх вираженою імуносупресивною активністю. З огляду на протизапальний потенціал глюкокортикоїдів ці препарати широко почали застосовуватися в лікуванні COVID-19 із метою пригнічення «цитокінового шторму». Однак під час призначення цих препаратів виникають побоювання через частіший розвиток ускладнень, включаючи гострий респіраторний дистрес-синдром, або посилення реплікації вірусу, виявленої при більш високій концентрації вірусної РНК через 2–3 тижні після початку лікування

глюкокортикоїдами (порівняно з групою плацебо). Детальний аналіз цих досліджень дозволяє припустити, що найважливішим для отримання позитивного протизапального ефекту в лікуванні COVID-19 є час призначення глюкокортикоїдів та їх дози. Високі «пульсові» 1–2 дози препаратів у гострій фазі інфекції можуть дуже ефективно пригнічувати запальну реакцію, у той час як тривале введення глюкокортикоїдів може провокувати інтенсивну реплікацію вірусу.

Питання про застосування блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) активно обговорюється за умов пандемії COVID-19. Такі препарати, як інгібітори АПФ (іАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), є найбільш ефективними і призначаються при артеріальній гіпертензії, діабетичній нефропатії, серцевій недостатності. При цьому добре відомо, що ці групи препаратів вірогідно підвищують експресію ферменту АПФ2, що одночасно є рецептором нового коронавірусу SARS CoV-2. Тому й суто теоретично виникло побоювання, що ці препарати можуть спровокувати більш інтенсивне зв'язування вірусу зі своїми рецепторами — АПФ2 і активне проникнення вірусу в клітини. Однак за минулі місяці від початку коронавірусної атаки не надійшло жодного переконливого доказу про погіршення перебігу COVID-19 в осіб, які отримують блокатори РАС. Провідні міжнародні медичні асоціації дійшли висновку, що у зв'язку з відсутністю будь-яких доказів про шкоду іАПФ або БРА в контексті пандемії COVID-19 зберігаються рекомендації продовжити терапію препаратами, які блокують РАС.

Раніше дуже часто чув фразу від своїх друзів та знайомих, що вони не читають, бо не мають на це часу. Сьогодні ці відмовки не працюють, адже у зв'язку з карантом у багатьох з'явилося чимало часу для тих речей, які завжди хотілося робити, наприклад, нарешті взятися за прочитання нової книжки улюбленого автора, розкрученого бестселера чи видання, яке давно хтось рекомендував. **Карантин — це нагода повернутися обличчям до безцінних культурних надбань світу. Розраду і натхнення можна отримати і від нових книг.** Так, у книзі Петра Талантова «0,05. Доказова медицина від магії до пошуків безсмертя» на читачів чекають і нові відкриття, і розчарування (на жаль, у медицині майже не залишилося місця мистецтву). Чіткий стиль викладу дозволить зрозуміти, як «працює» доказова медицина і як досягнути рівноправного партнерства лікаря і пацієнта під час лікування і збереження здоров'я. Однак хотілося б зупинитися на книзі «Збуджені. Таємнича історія ендокринології» («Aroused») лікаря та журналіста Ренді Хаттер Епштейн, яка допомагає навчитися розуміти науку про залози внутрішньої секреції і зрозуміти не цифри на бланку аналізів, а клінічну і біологічну логіку. **Це одна з найбільш захоплюючих науково-популярних книг про медицину, і не просто про медицину, а про «вищу математику медицини», науку про гормони — ендокринологію.** В основу книги лягли наукові публікації, свідчення очевидців і мемуари сучасників. Автор зібрала справді цінний матеріал, подала його в простій і доступній формі, створила динамічну, живу й емоційну книгу про відкриття та вивчення гормонів, про чудесні зіцнення і передчасні смерті, про чесний науковий пошук та погоню за «філософським каменем» вічної молодості...

Пам'ятаєте, у Булгакова в «Собачому серці» професор Преображенський проводить модні омолоджуючі операції: «Я вам, пані, вставлю яєчники мавпи. — Як? Невже, професор, мавпи? — Так. — А коли ж операція? — В понеділок». Думаєте, вигадка? Фантастика? Нітрохи! Цілком реальна історія на зорі вивчення дивовижних властивостей гормонів.

Ендокринологія — доволі молода наука. Ще століття тому ніхто не уявляв, що нашим тілом, нашим настроєм, нашими бажаннями керують крихітні всюдисущі молекули — гормони. Читаючи книгу, поринаєш у світ дивовижних досліджень, знайомство з першовідкривачами науки про гормони та їх пацієнтами, пошуки істини, грандіозні успіхи і драматичні фіаско. Навіть для бувалих ендокринологів у цій книзі багато нового і несподіваного. Дотепна Ренді Хаттер Епштейн відправляє нас у подорож на 100 років в минуле, щоб потім крок за кроком пройти шлях незвичайної історії гормонів, познайомитися з геніальними вченими, що зуміли запідозрити, передбачити, виділити спочатку ендокринні залози, а потім і самі гормони. Ми побачимо, як ці біологічні стимулятори впливають на настрій і поведінку людини, змушують нас закохуватися, тривожитися, відчувати голод і пристрасть.

Книга не випадково називається «Збуджені». Значення слова «гормон» походить від грецького *hormao* — «збуджую, спонукаю, рухаю». Так, ці малі частинки керують нами. Можливо, саме вони зберігають таємницю вічної молодості. Чи близькі ми до розгадки цієї таємниці? Чи завжди наукові відкриття потрапляють у чисті руки? Як шарлатани наживаються на популярності гормонів? Що робити простій людині, далекій від медицини, щоб зрозуміти, коли гормони справді є ліками, а коли вони — лише інструмент у руках підприємливих бізнесменів? На ці та багато інших запитань відповідь захоплююча і смілива книга Р. Епштейн.

Ще хотілося б зупинитися на деяких питаннях стосунків між пацієнтами й лікарями в інформаційному плані. Відомо, що майже 75 % пацієнтів гуглять свої симптоми ще до походу до лікаря. Медичний анекдот звучить так: «Доктор, гугл вже поставив мені діагноз, я прийшов до вас за другою думкою». І як бути в такому випадку лікарю? Для ендокринологів, з їх широкими діагностичними можливостями, іміджевими методиками, активною взаємодією з пацієнтами (ті ж школи діабету), активним телемедичним консультуванням, проблема дуже актуальна. Вважали, що поява Інтернету дозволить підвищити грамотність лікарів, а хворих зробити більш комплаєнтними. Абсолютно зрозуміле для ендокринолога правило «Чорну кішку шукають в темряві тільки тоді, коли знають, що вона є» і чітко розроблені алгоритми оптимального пошуку, по суті, створили нове середовище спілкування «лікар — пацієнт» і «лікар — лікар». Однак пацієнти здебільшого черпають медичну інформацію від сусідів і родичів різного ступеня спорідненості (часом це може бути лікар), а також із гугла/вікіпедії.

А звідки отримує інформацію лікар? На вершині піраміди — професор, причому частіше не той, який практикує, а той, старий, підручник якого колись бачив під час навчання в інституті. Далі — передатестатційні цикли (вже відмінені), курси тематичного удо-

сконалення, медичні представники фармкомпаній, випадково прочитані медичні журнали. А ось всі ці randomized controlled trial/cohort studies/case control studies/case reports потребують певної грамотності, і тоді на вершину піраміди переможно виходить горезвісний #уменеждосвід.

Вітання читачам із площі Святого Петра у Ватикані! Держава в центрі Риму, яка є найменшою серед офіційно визнаних країн у світі, Ватикан зберігає масу загадок і таємниць. Центр Землі для католиків усього світу, одне з небагатьох міст-держав і єдина країна, де державною мовою є латинь, Ватикан розташувався в самому серці італійської столиці, і вагома частина пам'яток Риму знаходиться на його маленькій території. Тут можна потрапити на купол собору Святого Петра й оглянути історичний Рим із висоти пташиного польоту, погуляти по знаменитих садах Ватикану, а також на власні очі побачити Папу і навіть отримати його благословення.

Статус Ватикану в міжнародному праві звучить так: «Допоміжна суверенна територія Святого Престолу, резиденція вищого духовного керівництва римо-католицької церкви». Форма правління — теократична монархія, довічний глава держави — Папа Римський, населення — близько тисячі осіб. Ватикан має некомерційну планову економіку, а існує держава за рахунок пожертвувачів католиків усього світу. Більша частина населення країни — духовенство, які є членами папських урядів, а працівники (садівники, двірники, кухарі) — це, як правило, громадяни Італії. Як бачимо, суверенітет Ватикану не є національним, а впливає із суверенітету Святого Престолу, тобто його джерело — не населення Ватикану, а саме папський престол.

Місту-державі ще не виповнилося й 100 років. Найменша держава у світі виникла внаслідок Латеранських угод між Святим Престолом та Італією, укладених 11 лютого 1929 року. Як і у всіх держав, у Ватикану є свій прапор, гімн, своя пошта і свої гроші. Створення міста-держави також дозволило Святому Престолу зберігати незалежність від світської влади у світі. Ватиканське громадянство знаменує не приналежність до якоїсь особливої нації, а є вираженням вдячності за особливий статус, пов'язаний зі служінням Святому Престолу. Як тільки людина йде із цієї служби, вона позбавляється громадянства. На всю країну тут тільки одна аптека, однак придбати в ній можна абсолютно все, навіть найбільш рідко вживані препарати.

Обмеження, зумовлені COVID-19, торкнулися й Ватикану, зокрема площі Святого Петра, на якій зазвичай збирається до 40 тисяч вірян. Папа Франциск для запобігання великому скупченню людей вирішив проводити меси за допомогою відеотрансляцій.

З побажанням піклуватися про інформаційну гігієну: відписатися від сторінок у фейсбуці, які нагнітають панику, видалити з друзів людину, яка вас бісить — нервуватися зайвий раз шкідливо для здоров'я, читати лише перевірені джерела, а зранку та ввечері уникати читання новин взагалі, —

головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків ■

Hasret Ayyildiz Civan

Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Impact of compliance to a gluten-free diet on vitamin and trace element deficiencies in celiac patients

Abstract. Background. Celiac disease (CD) is a chronic immune-mediated disorder characterized by growth retardation and malabsorption related to mucosal damage and inflammation of small intestine in genetically predisposed people as a result of gluten exposure. In CD treatment, clinical, histological and serological improvement is possible with gluten-free diet. Thus, we aimed to assess the vitamin and trace element levels of CD patients in regard to their compliance with gluten-free diet. **Materials and methods.** In our study, 77 patients diagnosed with CD were evaluated retrospectively. All individuals were assessed with Marsh classification histopathologically and surveyed when they follow a gluten-free diet. Demographic features, age of disease onset, physical examination findings, anthropometric measurements and laboratory findings along with clinical and laboratory outcomes of patients after a gluten-free diet were compared between compliant to diet and non-compliant to diet groups. **Results.** A total of 77 individuals, 48 females and 29 males with a diagnosis of CD and mean age of 9.81 ± 4.73 years on admission, were recruited in our study. Patients were mostly found to have Marsh type 3a ($n = 22$) and Marsh type 3b ($n = 20$) histopathologically. The results of serological screening revealed that 40.3 % of people ($n = 31$) were compliant with diet whereas 59.7 % ($n = 46$) — non-compliant. Non-compliant group had significantly lower mean vitamin B₁₂, vitamin D, folate, zinc and selenium levels compared to compliant group ($p = 0.000$; 0.000 ; 0.000 ; 0.000 and 0.031 , respectively). In addition, a significantly higher mean serum total IgA level was detected in non-compliant group in comparison to compliant group ($p = 0.027$). **Conclusions.** High efficacy of gluten-free diet in correcting nutritional insufficiencies and deficiencies was shown. Thus, there is no doubt that informing patients and their families about lifelong gluten-free diet in detail is beneficial although this treatment contains many social and practical difficulties.

Keywords: celiac disease; gluten-free diet; gluten; malabsorption; vitamin D; vitamin B₁₂

Introduction

Celiac disease (CD) is a chronic immune-mediated disorder characterized by malabsorption and growth retardation in children as a result of inflammation, infiltration and villous atrophy in small intestine [1]. There is a lifelong intolerance to gluten of wheat in particular, together with grain proteins of rye, barley and sometimes contaminated oat products in genetically predisposed people [2].

Even if the disease presents often with chronic diarrhea, weight loss and bloating, asymptomatic course is also likely. Moreover, a broad spectrum of clinical symptoms including stomach ache and chronic fatigue are found along with

disorders related to vitamin and mineral uptake such as iron deficiency anemia, vitamin D deficiency and calcium deficiency. Although the prevalence of CD is reported to be almost 1 % in Europe, actual prevalence is considered as high as 7–10 fold due to its insidious presentation and globally increased incidence in recent years [2–4].

Though histopathological assessment is regarded as the gold standard of diagnosis, tissue transglutaminase antibody, anti-endomysial antibody and human leukocyte antigen tests are among first line diagnostic tools [5]. In fact, there is a well known pathophysiological interaction between environmental and genetic risk factors in CD. Accordingly, CD

does not develop in absence of allele coding HLA-DQ2 or HLA-DQ8 proteins while presence of that allele does not always suffice for the disease to emerge. In addition, a mild gluten exposure of celiac patients may lead to mucosal damage, however clinical, histological or even serological (TGA/G) improvement is likely after a gluten-free diet [1, 2].

Thus, we purposed to analyze the vitamin and trace element levels of patients we followed up with a diagnosis of CD, in regard to dietary compliance after a gluten free diet (GFD) therapy.

Materials and methods

This study was conducted in pediatric gastroenterology outpatient clinics of Istanbul Training and Research Hospital between January 2017 and June 2018 in accordance with the local ethics committee approval of 07.01.2019/201-01-24.

A total of 77 patients being between 1 to 18 years of age diagnosed with CD who have no other chronic illness leading to additional malabsorption were investigated retrospectively. Demographic features of patients, age of disease onset, physical examination findings, anthropometric measurements and laboratory findings along with clinical and laboratory outcomes of patients after a GFD were compared between compliant to diet and non-compliant to diet groups. Biochemical analysis of serum derived from patients was performed with the Abbott Architect c8000 autoanalyzer (Abbott Diagnostics, Illinois, USA) by using electrochemiluminescence method whereas serum 25-hydroxyvitamin D₃, vitamin B₁₂ and folate levels were measured and reported by using test kits compatible with chemiluminescence method in Roche Cobas 6000 (Tokyo, Japan) immunological autoanalyzer device.

Serological screening for CD was carried out with enzyme-linked immunosorbent assay by using anti tissue transglutaminase antibodies (TGA_b). All patients were also screened with immunofluorescence method ((INOVA, San Diego, Calif., USA) for anti-endomysial antibodies, umbilical cord and fluorescein isothiocyanate conjugated anti-human IgA. To detect serum IgA deficiency, total serum IgA levels were assessed with nephelometric method. In addition, presence of HLA antigens (DQ2 and DQ8) were investigated by using polymerase chain reaction (PCR) technique on genomic DNA isolated from peripheral blood of all patients. Patients with positive TGA and EMA antibodies got a definite diagnosis after the endoscopic biopsy taken from distal duodenum and cases were then evaluated histopathologically in regard to Marsh classification. All CD cases were followed up with gluten-free diet.

Statistical analysis. For the statistical analysis of our study, the 21.0 version of SPSS software ((Statistical Package of the Social Sciences, IBM, Armonk, NY, USA) was utilized. Descriptive statistics were expressed as mean $\pm$ standard deviation or median (minimum-maximum) for discrete and continuous quantitative variables whereas categorical variables were given as number of cases and percentage (%). For the comparison of categorical variables, cross table statistics were used (Chi square, Fisher). While normally distributed parametric data sets were compared by using Student t-test and ANOVA, non-parametric data with abnormal distribu-

tion were compared via Mann Whitney U and Kruskal Wallis tests. Comparisons between multiple groups were carried out with post hoc Tukey analysis. In results, $p < 0.05$ was defined as statistically significant.

Results

A total of 77 cases consisting of 48 females (62.3 %) and 29 males (37.7 %) followed up with the diagnosis of CD were recruited in our study. Female to male ratio of patients was found to be 1.65 and mean age of all patients on admission was 9.81 ± 4.73 (range of distribution; 2–19) years. In particular, mean age of males was 9.25 ± 4.23 years whereas mean age of females was found to be 10.16 ± 5.02 years ($p = 0.381$). Additionally, overall mean age of cases at diagnosis was 2.28 ± 2.37 years (range of distribution: 0–11 years) (Table 1). A total of 57 patients from our study population who underwent gastroduodenoscopy and intestinal biopsy were investigated histopathologically which revealed that 22 of those had Marsh type 3a, 20 Marsh type 3b, 13 Marsh type 3c and two Marsh type 1 and 2 disease.

As a result of serological screening in our study carried out upon TG IgA, TG IgG, EMA-IgA and EMA-IgG levels, 40.3 % of cases ($n = 31$) were compliant to diet and the remaining 59.7 % ($n = 46$) were non-compliant. In the non-compliant group, mean serum IgA level was 137.94 ± 66.02 mg/dl, vitamin B₁₂ level 328.43 ± 167.22 pg/ml, vitamin D level 21.70 ± 13.38 ng/ml, folate 9.46 ± 5.37 mg/l, zinc 70.61 ± 11.25 μ g/dl and selenium 42.83 ± 8.47 μ g/dl. Conversely, mean serum total IgA level was found to be 109.55 ± 64.17 mg/dl, vitamin B₁₂ level 496.71 ± 179.94 pg/ml, vitamin D 31.24 ± 10.90 ng/ml, folate 15.03 ± 5.08 mg/l, zinc 82.32 ± 9.84 μ g/dl and selenium 49.91 ± 5.77 μ g/dl in the group compliant to diet. Hence significantly higher mean serum total IgA levels were observed in non-compliant group compared to compliant group ($p = 0.027$). In addition, significantly lower mean serum vitamin B₁₂, vitamin D, folate, zinc and selenium levels were noted in non-compliant group compared to compliant group (p values; 0.000; 0.000; 0.000; 0.000 and 0.031, respectively).

Discussion

CD developed into a crucial global health issue as its prevalence increases in recent years and its atypical and asymptomatic presentations suggest presence of many undiagnosed cases. Accordingly, current data show that children and adolescents with a higher mean age compared to that of past reports are diagnosed with CD [6]. Predominance of female gender in CD was also reported many times [7]. N.R. Reilly et al. reported a mean age of 8.3 years based on 318 pediatric patients of whom 57 % were female and diagnosed with CD histopathologically [8]. E. Lurz et al. also reported a group of 94 pediatric patients at a mean age of 6.8 years diagnosed with CD, which displayed a female predominance of 62 % [9]. Consistent with the published data, female/male ratio in our study was calculated as 1.65 and the mean age on admission was found to be 9.81 ± 4.73 years.

Celiac patients frequently face nutritional deficiencies resulting from malabsorption of macro- and micronutrients induced by basal enteropathy. Micro-nutritional insufficien-

Table 1. Analysis of mean age and gender of cases

Parameter	N (%)	Age (months) (Mean $\pm$ SD)	P-value
Male	29 (37.7)	9.25 $\pm$ 4.23	0.381
Female	48 (62.3)	10.16 $\pm$ 5.02	
Mean age on admission	77 (100)	9.81 $\pm$ 4.73	
Mean age at diagnosis	77 (100)	2.28 $\pm$ 2.37	

Table 2. Comparison of clinical and laboratory findings between compliant and non-compliant to diet groups

Parameter	Compliant to diet group (Mean $\pm$ SD)	Non-compliant to diet group (Mean $\pm$ SD)	P-value
Age	9.53 $\pm$ 4.82	10.00 $\pm$ 4.71	0.628
Total IgA (mg/dL)	109.55 $\pm$ 64.17	137.94 $\pm$ 66.02	0.027*
Vitamin B ₁₂ (pg/mL)	496.71 $\pm$ 179.94	328.43 $\pm$ 167.22	0.000*
Vitamin D (ng/ml)	31.24 $\pm$ 10.90	21.70 $\pm$ 13.38	0.000*
Folate (mg/L)	15.03 $\pm$ 5.08	9.46 $\pm$ 5.37	0.000*
Zinc (μ g/dL)	82.32 $\pm$ 9.84	70.61 $\pm$ 11.25	0.000*
Copper (μ g/dL)	110.27 $\pm$ 21.65	111.00 $\pm$ 18.70	0.893
Selenium (μ g/dL)	49.91 $\pm$ 5.77	42.83 $\pm$ 8.47	0.031*

Note: * — $p < 0.05$ is statistically significant.

cies and deficiencies mostly comprise iron, zinc, copper, calcium and selenium elements accompanied by vitamin E, D, B₁₂ and B₆ [10]. Iron deficiency is so widespread in adult patients without a diagnosis of CD yet that it is worth to perform serological screening [11].

Systemic and neurological disorders may also develop in celiac patients without treatment, leading a decline in quality of life [12]. At the present day, most effective treatment for celiac patients is GFD whereby clinical symptoms and morbidity lessen along with a quick improvement in body weight, bone density and nutritional parameters [13]. For the efficacy of GFD, one should strictly avoid all products of wheat, rye and barley [14]. Since enteropathy may worsen even with as low as 50 mg of gluten, patients also have to abstain from products such as oat which may be contaminated with gluten although it is essentially gluten-free [15]. With an appropriate GFD, iron deficiency is corrected in 6–12 weeks and zinc deficiency in a few weeks [16].

S. Terlemez et al. investigated the influence of a 6 months GFD followed by 66 pediatric CD patients on their laboratory parameters. Researchers detected iron deficiency anemia in 36.6 % of patients, folate deficiency in 3 % and vitamin B₁₂ deficiency in 1.5 %. By means of GFD, however, vitamin B₁₂ and folate deficiencies were completely corrected and iron deficiency anemia significantly improved [17]. P. Rawal et al. randomized 134 patients with CD into two groups and treated them with GFD or GFD accompanied by zinc supplementation. While final plasma zinc levels in both groups were significantly increased compared to initial values, researchers concluded that this rise in zinc levels occurred solely due to GFD independent of supplementation [18]. Additionally, several neurological and thyroid disorders related to copper and selenium deficiency were reported in patients with CD from previous studies. After the GFD, serum copper and selenium levels were observed approaching

the normal ranges despite a minimum improvement in neurological disturbance [19, 20]

E. Topal et al. reported the rate of vitamin D and zinc deficiency in 52 newly-diagnosed pediatric celiac patients as 51.9 % and 67.3 %, respectively [21]. Moreover, K. Öhlund et al. notified in their study that vitamin D absorption was significantly lower than required amount in 17 of 25 patients diagnosed with CD whereas none of the children being 12 years old and younger could achieve normal serum levels of vitamin D in this group [22]. In addition, M. Unubol et al. showed that vitamin D deficiency of celiac patients is corrected by taking vitamin D supplementation along with GFD therapy [23]. A. Dahele et al., on the other hand, detected vitamin B₁₂ deficiency in 41 % of 39 patients with CD and folate deficiency in 31 %. After an 11-months GFD therapy, normal serum vitamin B₁₂ and folate levels were achieved in all patients except one whose data were unavailable [24]. Correspondingly, our study has also demonstrated a significantly lower mean serum vitamin B₁₂, vitamin D, folate, zinc and selenium levels in non-compliant to diet group compared to compliant ones, supporting all these data.

Conclusions

High efficacy of GFD on CD was also shown in our results even if GFD treatment contains lots of social and practical difficulties due to low satisfaction and high costs for the patient and his family. Thus, it is undoubted that informing patients and their families in depth about lifelong GFD may contribute both to abate CD-related morbidity for patients' safety and to use health resources productively.

Conflicts of interests. Author declares 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. Green P.H., Cellier C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2007. 357(17). 1731-43.
2. Fasano A., Catassi C. Celiac disease. *New England Journal of Medicine*. 2012. 367(25). 2419-26.
3. Rubio-Tapia A., Hill I.D., Kelly C.P., Calderwood A.H., Murray J.A. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2013. 108(5). 656.
4. Gönen C. Çölyak Hastalığı Epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri Gastroentero hepatology-Special Topics*. 2015. 8(3). 3-7.
5. Catassi C., Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *The American Journal of Medicine*. 2010. 123(8). 691-3.
6. Tanpowpong P., Broder-Fingert S., Katz A.J., Camargo C.A. Jr. Age-related patterns in clinical presentations and gluten-related issues among children and adolescents with celiac disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2012. 2. e9.
7. Jansson-Knodell C.L., King K.S., Larson J.J., Van Dyke C.T., Murray J.A., Rubio-Tapia A. Gender-based differences in a population-based cohort with celiac disease: more alike than unlike. *Digestive Diseases and Sciences*. 2018. 63(1). 184-92.
8. Reilly N.R., Aguilar K., Hassid B.G., Cheng J., DeFelice A.R., Kazlow P., Bhagat G., Green P.H. Celiac disease in normal-weight and overweight children: clinical features and growth outcomes following a gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2011. 53(5). 528-31.
9. Lurz E., Scheidegger U., Spalinger J., Schöni M., Schibli S. Clinical presentation of celiac disease and the diagnostic accuracy of serologic markers in children. *European Journal of Pediatrics*. 2009. 168(7). 839.
10. Wierdsma N.J., van Bokhorst-de van der Schueren M.A., Berkenpas M. et al. Vitamin and mineral deficiencies are highly prevalent in newly diagnosed celiac disease patients. *Nutrients*. 2013. 5. 3975-92. doi: 10.3390/nu5103975.
11. Harper J.W., Holleran S.F., Ramakrishnan R. et al. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am. J. Hematol*. 2007. 82. 996-1000.
12. McKeon A., Lennon V.A., Pittock S.J. et al. The neurologic significance of celiac disease biomarkers. *Neurology*. 2014. 83(20). 1789-1796. doi: 10.1212/WNL.0000000000000970.
13. Kelly C.P., Bai J.C., Liu E., Leffler D.A. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015. 148(6). 1175-86.
14. MacCulloch K., Rashid M. Factors affecting adherence to a gluten-free diet in children with celiac disease. *Paediatr. Child Health*. 2014. 19. 305-9.
15. Thompson T. Contaminated oats and other gluten-free foods in the United States. *J. Am. Diet Assoc.* 2005. 105. 348.
16. Annibale B., Severi C., Chistolini A. et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am. J. Gastroenterol*. 2001. 96. 132-7.
17. Terlemez S., Tokgöz Y. Çölyak hastası çocuklarda gluten-siz diyetin hematolojik parametreler üzerindeki etkileri. *Kocatepe Tıp Dergisi*. 2018. 19(4). 126-30. (in Turkish)
18. Rawal P., Thapa B.R., Prasad R., Prasad K.K., Nain C.K., Singh K. Zinc supplementation to patients with celiac disease — is it required? *Journal of Tropical Pediatrics*. 2010. 56(6). 391-7.
19. Halfdanarson T.R., Kumar N., Hogan W.J., Murray J.A. Copper deficiency in celiac disease. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2009. 43(2). 162-4.
20. Stazi A.V., Trinti B. Selenium deficiency in celiac disease: risk of autoimmune thyroid diseases. *Minerva Medica*. 2008. 99(6). 643-53.
21. Topal E., Catal F., Acar N.Y. et al. Vitamin and mineral deficiency in children newly diagnosed with celiac disease. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2015. 45(4). 833-6.
22. Öhlund K., Olsson C., Hernell O., Öhlund I. Dietary shortcomings in children on a gluten-free diet. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2010. 23(3). 294-300.
23. Unubol M., Guney E., Yazak V., Cakiroglu U., Coskun A., Meteoglu I. Celiac disease presenting with vitamin D deficiency and low bone mineral density in the puerperium. *Turkish Journal of Rheumatology*. 2012. 27(2). 136-40.
24. Dahele A., Ghosh S. Vitamin B₁₂ deficiency in untreated celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2001. 96(3). 745.

Received 21.04.2020

Revised 24.05.2020

Accepted 30.05.2020 ■

Information about author

Hasret Ayyildiz Civan, MD, Department of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; Bakirköy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5604-9722>

Hasret Ayyildiz Civan

Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Вплив дотримання безглютенової дієти на дефіцит вітамінів і мікроелементів у хворих на целиацію

Резюме. Актуальність. Целиакія — хронічне захворювання імунного генезу, що характеризується затримкою росту та мальабсорбцією, пов'язаною з пошкодженням слизової оболонки і запаленням тонкої кишки у генетично схильних людей внаслідок впливу глютену. При лікуванні целиакії досягається клінічне, гістологічне та серологічне поліпшення стану шляхом дотримання безглютенової дієти. **Мета дослідження:** оцінити рівень вітамінів та мікроелементів у хворих на целиацію за умов дотримання безглютенової дієти. **Матеріали та мето-**

ди. Під спостереженням перебували 77 пацієнтів з діагнозом «целиакія», виявленим ретроспективно. Усі випадки були підтверджені гістологічно за класифікацією Marsh, усі пацієнти обстежені на тлі дотримання безглютенової дієти. Демографічні особливості, вік початку захворювання, результати клінічного обстеження, антропометричні показники та лабораторні результати порівнювали у групах хворих, які дотримувалися дієти, та за її відсутності. **Результати.** До дослідження були включені 77 хворих (48 жінок і 29 чоловіків) із целиацією,

середній вік яких становив $9,81 \pm 4,73$ року. Переважно у пацієнтів виявлені гістологічно за класифікацією Marsh типи 3a ($n = 22$) і 3b ($n = 20$). Результати серологічного скринінгу показали, що у 40,3 % випадків ($n = 31$) хворі дотримувалися безглютенової дієти, тоді як у 59,7 % ($n = 46$) — не дотримувалися. У хворих цієї групи відзначалися вірогідно нижчі показники вмісту вітаміну B_{12} , вітаміну D, фолатів, цинку та селену порівняно з групою хворих, які дотримувалися відповідної дієти ($p = 0,000; 0,000; 0,000; 0,000$ та $0,031$ відповідно). Крім того, був виявлений вірогідно вищий середній рівень загально-

го IgA в сироватці крові у групі хворих без дотримання дієти порівняно з групою хворих, які дотримувалися безглютенової дієти ($p = 0,027$). **Висновки.** Встановлена висока ефективність безглютенової дієти для корекції недостатності та дефіциту вітамінів і мікроелементів. Необхідно детально інформувати пацієнтів з целиакією та їх родини про неухильне позитивне дотримання безглютенової дієти, хоча дотримання такого харчування створює чимало соціальних і практичних труднощів. **Ключові слова:** целиакия; безглютеновая диета; мальабсорбция; витамин D; витамин B_{12}

Hasret Ayyildiz Civan

Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

Влияние соблюдения безглютеновой диеты на дефицит витаминов и микроэлементов у больных целиакией

Резюме. Актуальность. Целиакия — хроническое заболевание иммунного генеза, характеризующееся задержкой роста и мальабсорбцией, связанной с повреждением слизистой оболочки и воспалением тонкой кишки у генетически предрасположенных людей в результате воздействия глютена. При лечении целиакии достигается клиническое, гистологическое и серологическое улучшение состояния путем соблюдения безглютеновой диеты. **Цель исследования:** оценить уровень витаминов и микроэлементов у больных целиакией при соблюдении безглютеновой диеты. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 77 пациентов с диагнозом «целиакия», выявленным ретроспективно. Все случаи были подтверждены гистологически по классификации Marsh, все пациенты обследованы на фоне соблюдения безглютеновой диеты. Демографические особенности, возраст начала заболевания, результаты клинического обследования, антропометрические показатели и лабораторные результаты сравнивали в группах больных, которые придерживались диеты, и при ее отсутствии. **Результаты.** В исследование были включены 77 больных (48 женщин и 29 мужчин) с целиакией, средний возраст которых составил $9,81 \pm 4,73$ года. В основном у паци-

ентов обнаружены гистологически по классификации Marsh типы 3a ($n = 22$) и 3b ($n = 20$). Результаты серологического скрининга показали, что в 40,3 % случаев ($n = 31$) больные соблюдали безглютеновую диету, тогда как в 59,7 % ($n = 46$) — не соблюдали. У больных этой группы отмечались достоверно более низкие показатели содержания витамина B_{12} , витамина D, фолатов, цинка и селена по сравнению с группой больных, которые соблюдали соответствующую диету ($p = 0,000; 0,000; 0,000; 0,000$ и $0,031$ соответственно). Кроме того, был обнаружен достоверно более высокий средний уровень общего IgA в сыворотке крови в группе больных без соблюдения диеты по сравнению с группой больных, которые соблюдали безглютеновую диету ($p = 0,027$). **Выводы.** Установлена высокая эффективность безглютеновой диеты для коррекции недостаточности и дефицита витаминов и микроэлементов. Необходимо детально информировать пациентов с целиакией и их семьи о неуклонном пожизненном соблюдении безглютеновой диеты, хотя соблюдение такого питания создает немало социальных и практических трудностей.

Ключевые слова: целиакия; безглютеновая диета; мальабсорбция; витамин D; витамин B_{12}

UDC 616.43/45-07-08-084:577.161.22

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208482

V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, S.M. Koval², K. Singh¹, I.V. Pankiv³, Tarun Sehgal⁴, O.M. Lytvynova⁵
¹ Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² L.T. Mala National Institute of Therapy of the NAMN Ukraine, State Institution, Kharkiv, Ukraine

³ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

⁴ Dr B.R. Ambedkar National Institute of Technology, Jalandhar, Punjab, India

⁵ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Correlation of vitamin D level with thyroid status and TSH antibody titers in patients with Graves' disease

Abstract. Background. Various studies have shown the association of vitamin D deficiency with autoimmune diseases. Studies have found that vitamin D levels in patients with autoimmune thyroid diseases including Graves' disease were lower than that in patients with non-autoimmune thyroid diseases such as toxic nodular goiter. Some studies have reported no such relationship between vitamin D level and autoimmune thyroid diseases. The purpose of the study: to compare serum vitamin D level in patients with Graves' disease versus age and sex matched controls, to assess the correlation of vitamin D with thyroid status and thyrotropin receptor antibody titers. **Materials and methods.** 48 patients with Graves' disease and 24 age and sex matched healthy individuals were recruited. Hormonal investigations that included serum thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT₄), free triiodothyronine (fT₃), as well as calcium, 25-hydroxyvitamin D (25(OH)D), parathyroid hormone (PTH), thyroid stimulating hormone receptor antibody (TSH-Ab) were done for all subjects. **Results.** The patients with Graves' disease had significantly lower 25(OH)D levels (16.3 ± 1.4 ng/ml) as compared to control subjects (22.8 ± 1.6 ng/ml) ($p = 0.024$). TSH levels and TSH-Ab titers differed significantly between vitamin D deficient Graves' disease group (25(OH)D < 20 ng/ml) and vitamin D non deficient Graves' disease group (25(OH)D $\geq$ 20 ng/ml). Thyroid volume did not differ significantly between these groups. Serum vitamin D level correlated significantly with TSH and TSH-Ab titers in patients with Graves' disease. **Conclusions.** Serum vitamin D levels are significantly lower in patients with Graves' disease. Significant correlation between vitamin D and TSH and TSH-Ab titers was found in these patients.

Keywords: Graves' disease; vitamin D; TSH-Ab titers

Introduction

Graves' disease is one of the common autoimmune thyroid disease encountered in routine clinical practice. In recent years, the extraskeletal effects of vitamin D have been extensively studied. Vitamin D deficiency is linked to a variety of autoimmune disorders, including autoimmune thyroid disease [1]. Several studies suggest that individuals with Graves' disease have lower vitamin D levels than the general population [2–4]; however, data on the relationship between the le-

vels of vitamin D and clinical parameters in Graves' disease or therapeutic issues [5] are limited. A few studies have analyzed the association between serum vitamin D levels and Graves' disease, and available data remain inconclusive. Various studies have shown the association of vitamin D deficiency with autoimmune diseases. In past, studies have found that vitamin D levels in patients with autoimmune thyroid diseases including Graves' disease were lower than that in patients with non-autoimmune thyroid diseases [6, 7].

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

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

For correspondence: Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Klovsky Descent, 13a, Kyiv, 01021, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua

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

To understand the role of vitamin D in Graves' disease, it is important to determine whether lower vitamin D levels contribute to the development of Graves' disease. There are some animal data supporting this hypothesis. BALB/cJ mice given a vitamin D-deficient diet had lower preimmunization thyroxine levels and were more prone to developing persistent hyperthyroidism following immunization with the TSH receptor compared to mice fed regular chow. No differences in the TSH-Ab levels were observed, suggesting that vitamin D directly modulated thyroid function in this animal model [8]. The lack of a significant association between vitamin D and TSH receptor antibody would support the hypothesis that vitamin D deficiency might have a direct effect on the thyroid gland [9]. However, as all clinical studies that address this question have been cross-sectional in design, it is impossible to conclude whether the vitamin D status is directly involved in the pathogenesis or a consequence of the disease.

Hence, the relationship between vitamin D and Graves' disease is still unresolved.

We purposed to compare serum vitamin D level in patients with Graves' disease versus age and sex matched controls and to find associations of vitamin D status and Graves' disease and ascertain any correlation of serum vitamin D level with various thyroid related parameters.

Materials and methods

A total of 48 patients (34 females and 14 males) with Graves' disease were recruited to this cross-sectional study. Graves' disease was diagnosed by clinical, hormonal evidence of hyperthyroidism (suppressed thyroid stimulating hormone (TSH) level with elevated free triiodothyronine (fT_3), and free thyroxine (fT_4) levels. Forty-four age and sex matched healthy individuals (21–55 years) meeting the exclusion criteria were taken as controls. To avoid influence of seasonal variation on vitamin D, we recruited controls within the same month (± 1 month) as that of cases.

Exclusion criteria included patients with liver, renal, metabolic bone, parathyroid disorders, any autoimmune diseases, history of intake of calcium and vitamin D supplements within preceding 3 months, current or recent use of steroids, antitubercular drugs, antiepileptics, ketoconazole, heparin, oral contraceptives and diuretics, pregnant, and lactating women. All study participants underwent a detailed history enquiry and clinical examination.

We had divided the Graves' disease cohort broadly into two groups: vitamin D deficiency group ($25(OH)D < 20$ ng/ml) and vitamin D insufficiency group (< 30 ng/ml $25(OH)D \geq 20$ ng/ml).

After an overnight fast, blood samples were collected for measurements of TSH, fT_3 , fT_4 , $25(OH)D$, calcium and parathyroid hormone (PTH) and thyrotropin receptor antibody (TSH-Ab). Serum TSH, fT_3 , fT_4 , PTH, and $25(OH)D$ were measured using electrochemiluminescence immunoassay kits.

The thyroid gland correct volume was obtained using ellipsoid formula after measuring maximum the longitudinal (L), anteroposterior (AP), and transverse (T) axis of both lobes. Both lobe volumes were added to get the total volume of the gland. Written informed consent was taken from all study participants.

Descriptive statistical methods such as mean and standard deviation were applied to summarize continuous variables. Categorical data were summarized as percentages or proportions. Normality distribution of all parameters was checked using Shapiro-Wilk test. Categorical variables were compared using Chi-square test. Mann-Whitney U test and independent t tests were performed to compare means between two groups as required. Kruskal Wallis test was used for comparison of means between three or more groups. Pearson's correlation coefficient was used to analyze correlation between different parameters. A p -value of less than 0.05 was considered statistically significant.

This case-control study was performed with the Institutional Review Board protocol approval 25.02.2019 (number

Table 1. Baseline characteristics of patients with Graves' disease and control group in the study

Parameters	Graves' disease, n = 48	Control group, n = 24	P
Age, years	36.45 $\pm$ 8.60	33.75 $\pm$ 7.90	0.105
Sex, male/female	14/34	8/16	0.769
BMI, kg/m ²	26.47 $\pm$ 1.90	24.38 $\pm$ 1.80	0.311
TSH, mIU/ml	0.03 $\pm$ 0.01	2.27 $\pm$ 0.70	< 0.001
fT_4 , pmol/l	29.3 $\pm$ 3.7	15.26 $\pm$ 2.10	< 0.001
fT_3 , pmol/l	8.14 $\pm$ 1.90	4.18 $\pm$ 0.60	< 0.05
TSH-Ab, IU/l	9.16 $\pm$ 3.02	0.29 $\pm$ 0.17	< 0.001
$25(OH)D$, ng/ml	16.3 $\pm$ 1.4	22.8 $\pm$ 1.6	< 0.05
Ca^{2+} , mmol/l	1.27 $\pm$ 0.04	1.19 $\pm$ 0.05	0.09
PTH, pg/ml	47.8 $\pm$ 3.7	41.9 $\pm$ 3.2	0.07
Thyroid volume, cm ³	29.2 $\pm$ 8.3	12.5 $\pm$ 2.7	< 0.05

Notes: here and in the table 2: Data are expressed as mean $\pm$ SD; TSH — Thyroid-stimulating hormone; fT_3 — Free triiodothyronine; fT_4 — Free thyroxine; PTH — parathyroid hormone; Ca^{2+} — Serum calcium; TSH-Ab — TSH receptor antibody; $25(OH)D$ — 25-hydroxyvitamin D; BMI — Body mass index.

7/2019) in Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, between May — September 2019.

The study was conducted as part of a comprehensive scientific research «Optimization of prevention, diagnosis and treatment of diabetes mellitus on the background of comorbid pathology, taking into account the effects of iodine and vitamin D deficiency» (Health Ministry of Ukraine registration 0120U000218).

Results

A total of 48 patients with Graves’ disease and 24 age and sex matched controls were included in the study. The baseline characteristics of the study population are summarized in table 1. The mean age of patients with Graves’ disease was 36.45 ± 8.60 years as compared to mean age of 33.75 ± 7.90 years among controls ($p = 0.105$). Graves’ disease patients had significantly suppressed TSH levels, elevated fT_3 and elevated fT_4 in comparison to controls ($p < 0.001$). The mean thyroid volume was significantly higher among Graves’ disease patients ($29.2 \pm 8.3 \text{ cm}^3$) as compared to controls ($12.5 \pm 2.7 \text{ cm}^3$) ($p < 0.05$).

It was seen that mean serum 25(OH) D levels were significantly lower among Graves’ disease patients ($16.3 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$) versus controls ($22.8 \pm 1.6 \text{ ng/ml}$) ($p = 0.024$). The serum calcium and PTH levels did not vary significantly among Graves’ disease and control groups.

The comparison of different parameters between groups with and without vitamin D deficiency are summarized in table 2. There wasn’t significant difference among these two subgroups of Graves’ disease patients with regard to mean serum TSH and serum TSH-Ab levels.

Discussion

We found that serum mean 25(OH) D levels were significantly lower in Graves’ disease patients as compared to controls.

One of the first studies that reported widespread vitamin D deficiency among Graves’ disease patients was reported by H. Yamashita et al. [10]. The mean level of vitamin D

in men and women Graves’ disease subjects were 41.3 ± 15.0 and $31.8 \pm 13.3 \text{ nmol/l}$, respectively in their cohort. In 2013, T. Yasuda et al. reported significantly lower mean 25(OH)D level among new onset Graves’ disease female patients versus controls and suggested toward association of vitamin D and Graves’ disease [3]. The findings of low vitamin D status in Graves’ disease of our study is in agreement to reports from previous studies [11–13]. In a recently published study from Sweden, authors have reaffirmed the finding of lower vitamin D levels in Graves’ disease [9].

However, some studies have not reported similar finding of low vitamin D status among Graves’ disease than control population [14]. In a meta-analysis to study the association of vitamin D and Graves’ disease, authors concluded that the patients with Graves’ disease were more likely to be deficient in vitamin D compared to the controls with a high heterogeneity [15].

In our study, we found statistical difference in terms of TSH and serum TSH antibody titers between groups with and without vitamin D deficiency. Only one previous study has looked into the difference of thyroid related parameters between two Graves’ disease groups stratified on basis of mean serum vitamin D level (25(OH)D $< 20 \text{ ng/ml}$ group versus 25(OH)D $> 20 \text{ ng/ml}$ group) [14]. The authors noted that the two groups had no significant difference in terms of thyroid hormone status. They also reported that 100% of their Graves’ disease patients were serum TSH antibody titers positive when 25(OH)D level $< 20 \text{ ng/ml}$ as compared to 37.5 % of patients were serum TSH antibody titers positive when 25(OH)D level $> 20 \text{ ng/ml}$.

Among our cohort, patients with lowest vitamin D levels (group with 25(OH)D $< 20 \text{ ng/ml}$) had significantly the highest mean serum TSH antibody titers. Other authors [4] have noted lower mean 25(OH)D levels among serum TSH antibody titers positive Graves’ disease patients in comparison to serum TSH antibody titers negative Graves’ disease patients. Our results show that serum vitamin D level correlated with TSH level and serum TSH antibody titers in Graves’ disease. Yasuda T. et al. [3] showed no association between serum 25(OH)D levels and thyroid function tests or serum TSH antibody titers. Recently published study [14]

Table 2. Comparison of parameters among Graves’ disease subjects divided as per vitamin D deficiency status

Parameters	Group 1, 25(OH)D $< 20 \text{ ng/ml}$, n = 28	Group 2, 25(OH)D $\geq 20 \text{ ng/ml}$, n = 20	p
Age, years	36.94 ± 8.20	34.85 ± 6.90	0.473
BMI, kg/m^2	26.51 ± 2.10	25.03 ± 1.90	0.622
TSH, mIU/ml	0.03 ± 0.01	0.05 ± 0.02	0.894
fT_4 , pmol/l	31.9 ± 3.9	29.8 ± 3.7	0.926
fT_3 , pmol/l	8.18 ± 1.90	7.82 ± 1.80	0.783
TSH-Ab, IU/l	9.32 ± 3.04	9.07 ± 2.73	0.374
25(OH)D, ng/ml	14.8 ± 1.7	24.9 ± 1.8	< 0.001
Ca^{2+} , mmol/l	1.31 ± 0.06	1.29 ± 0.04	0.128
PTH, pg/ml	57.1 ± 4.2	39.8 ± 2.9	< 0.05
Thyroid volume, cm^3	31.4 ± 8.6	27.8 ± 7.5	0.518

also did not report any correlation of serum vitamin D level with thyroid hormones and thyroid auto-antibody titers.

However, in contrast to these findings, two studies have showed significant inverse correlation between vitamin D levels and serum TSH antibody titers in Graves' disease [5, 11]. From review of above findings, it seems that thyroid hormones are affected by vitamin D status in Graves' disease. Nevertheless, the relationship between vitamin D level and antibody titers need further clarification, though at present most of studies fail to report any significant correlation between these two parameters [14].

Our study has few limitations. We did not assess daily total dietary calcium, vitamin D, and phytate intake that may have affected vitamin D status. Serum 25(OH)D assay was done only once for each person. Being a cross-sectional study causality between vitamin D deficiency and risk of Graves' disease cannot be made. Our sample size was small, and hence, future large scale studies are essential to further clarify the findings.

Conclusions

Vitamin D levels are significantly lower in patients with Graves' disease. Correlation was observed between vitamin D and TSH level and serum TSH antibody titers in Graves' disease. Vitamin D deficiency is significantly associated with Graves' disease.

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. Villa A., Corsello A., Cintoni M. et al. Effect of vitamin D supplementation on TSH levels in euthyroid subjects with autoimmune thyroiditis. *Endocrine*. 2020;10.1007/s12020-020-02274-9. doi: 10.1007/s12020-020-02274-9.
2. Krysiak R., Kowalcze K., Okopień B. The effect of vitamin D on thyroid autoimmunity in euthyroid men with autoimmune thyroiditis and testosterone deficiency. *Pharmacol. Rep.* 2019. 71(5). P. 798-803. doi: 10.1016/j.pharep.2019.04.010.
3. Yasuda T., Okamoto Y., Hamada N. et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine*. 2013. 43(1). P. 230-232. doi: 10.1007/s12020-012-9789-6.
4. Ma J., Wu D., Li C. et al. Lower Serum 25-Hydroxyvitamin D Level is Associated With 3 Types of Autoimmune Thyroid

Diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2015. 94(39). e1639. doi: 10.1097/MD.0000000000001639.

5. Zhang H., Liang L., Xie Z. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves' disease. *Endocr. Pract.* 2015. 21. P. 258-263. doi: 10.4158/EP14191.OR.

6. Kmieć P., Sworczak K. Vitamin D in thyroid disorders. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2015. 123(7). P. 386-393. doi: 10.1055/s-0035-1554714.

7. Kim D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 2017. 18(9). P. 1949. doi: 10.3390/ijms18091949.

8. Misharin A., Hewison M., Chen C.R., Lagishetty V., Aliesky H.A., Mizutori Y. et al. Vitamin D deficiency modulates Graves' hyperthyroidism induced in BALB/c mice by thyrotropin receptor immunization. *Endocrinology*. 2009. 150. P. 1051-1060. doi: 10.1210/en.2008-1191.

9. Planck T., Shahida B., Malm J., Manjer J. Vitamin D in Graves' disease: Levels, correlation with laboratory and clinical parameters, and genetics. *Eur. Thyroid J.* 2018. 7(1). P. 27-33. doi: 10.1159/000484521.

10. Yamashita H., Noguchi S., Takatsu K., Koike E., Murakami T., Watanabe S. et al. High prevalence of vitamin D deficiency in Japanese female patients with Graves' disease. *Endocr. J.* 2001. 48. P. 63-69. doi: 10.1507/endocrj.48.63.

11. Xu M.Y., Cao B., Yin J., Wang D.F., Chen K.L., Lu Q.B. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update. *Nutrients*. 2015. 7(5). P. 3813-3827. doi: 10.3390/nu7053813.

12. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. P. 46-51. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.07.

13. Li X., Wang G., Lu Z., Chen M., Tan J., Fang X. Serum 25-hydroxyvitamin D predict prognosis in radioiodine therapy of Graves' disease. *J. Endocrinol. Invest.* 2015. 38. P. 753-759. doi: 10.1007/s40618-015-0252-4.

14. Mangaraj S., Choudhury A.K., Swain B.M., Sarangi P.K., Mohanty B.K., Baliarsingha A.K. Evaluation of Vitamin D Status and its Impact on Thyroid Related Parameters in New Onset Graves' Disease- A Cross-sectional Observational Study. *Indian J Endocrinol Metab.* 2019. 23(1). P. 35-39. doi: 10.4103/ijem.IJEM_183_18.

15. Ahn H.Y., Chung Y.J., Cho B.Y. Serum 25-hydroxyvitamin D might be an independent prognostic factor for Graves' disease recurrence. *Medicine (Baltimore)*. 2017. 96(31). e7700. doi: 10.1097/MD.0000000000007700.

Received 21.04.2020

Revised 03.05.2020

Accepted 02.06.2020 ■

Information about authors

Volodymyr Pankiv, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>.

Tetyana Yuzvenko, MD, PhD, Deputy Director for Research, Ukrainian Research and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>.

Sergiy M. Koval, MD, PhD, Professor, Head of Department of arterial hypertension and prevention of its complications, L.T. Mala Therapy National Institute of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8699-2324>.

K. Singh, MD, endocrinologist, Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

Tarun Sehgal, MD, diabetologist, Dr B.R. Ambedkar National Institute of Technology, Jalandhar, Punjab, India; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5673-7250>.

Olga M. Lytvynova, MD, PhD, Professor of Medicine, Department of Laboratory Diagnostics, National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-0996-2500>.

Паньків В.І.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Коваль С.М.², Singh K.¹, Паньків І.В.³, Tarun Sehgal⁴, Литвинова О.М.⁵

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

² Національний інститут терапії імені А.Т. Малої НАМН України, м. Харків, Україна

³ ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», м. Чернівці, Україна

⁴ Dr B.R. Ambedkar National Institute of Technology, Jalandhar, Punjab, India

⁵ Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Кореляція рівня вітаміну D із гормональним станом щитоподібної залози і титром антитіл до рецептора ТТГ у пацієнтів із хворобою Грейвса

Резюме. Актуальність. У багатьох дослідженнях встановлено зв'язок дефіциту вітаміну D з аутоімунними захворюваннями. Доведено, що рівень вітаміну D у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, включаючи хворобу Грейвса, був нижчим, ніж у пацієнтів із неаутоімунними тиреоїдними захворюваннями, наприклад токсичним вузловим зобом. Водночас в окремих статтях повідомляють про відсутність такої залежності між рівнем вітаміну D та аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози. **Мета дослідження:** порівняти рівень вітаміну D у сироватці крові в пацієнтів із хворобою Грейвса та осіб контрольної групи, оцінити співвідношення вмісту вітаміну D із функціональним станом щитоподібної залози і титром антитіл до рецептора тиреотропного гормону (ТТГ). **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 48 пацієнтів із хворобою Грейвса та 24 здорові особи контрольної групи. Усім обстеженим проводили гормональні дослідження, які містили рівень ТТГ сироватки, тироксину, вільного трийодтироніну, паратиреоїдного гормону, а також

визначали рівень іонізованого кальцію, 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D), титру антитіл до рецептора ТТГ. **Результати.** У пацієнтів із хворобою Грейвса спостерігався вірогідно нижчий рівень 25(OH)D ($16,3 \pm 1,4$ нг/мл) порівняно з показниками контрольної групи ($22,8 \pm 1,6$ нг/мл) ($p = 0,024$). Рівні ТТГ і титри антитіл до рецептора ТТГ вірогідно відрізнялися між групою осіб із хворобою Грейвса з дефіцитом вітаміну D ($25(OH)D < 20$ нг/мл) та групою хворих із хворобою Грейвса без дефіциту вітаміну D ($25(OH)D \geq 20$ нг/мл). Обсяг щитоподібної залози істотно не відрізнявся між цими групами хворих. Рівень вітаміну D у сироватці крові вірогідно взаємопов'язаний із вмістом ТТГ і титром антитіл до рецептора ТТГ у пацієнтів із хворобою Грейвса. **Висновки.** Рівень вітаміну D у сироватці крові вірогідно нижчий у пацієнтів із хворобою Грейвса. У цих пацієнтів встановлено вірогідну кореляцію між вмістом вітаміну D і рівнями ТТГ й антитіл до рецептора ТТГ.

Ключові слова: хвороба Грейвса; вітамін D; антитіла до рецептора ТТГ

Паньків В.И.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Коваль С.Н.², Singh K.¹, Паньків И.В.³, Tarun Sehgal⁴, Литвинова А.Н.⁵

¹ Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев, Украина

² Национальный институт терапии имени А.Т. Малой НАМН Украины, г. Харьков, Украина

³ Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы, Украина

⁴ Dr B.R. Ambedkar National Institute of Technology, Jalandhar, Punjab, India

⁵ Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Корреляция уровня витамина D с гормональным состоянием щитовидной железы и титром антител к рецептору ТТГ у пациентов с болезнью Грейвса

Резюме. Актуальность. Во многих исследованиях установлена связь дефицита витамина D с аутоиммунными заболеваниями. Доказано, что уровень витамина D у пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, включая болезнь Грейвса, был ниже, чем у пациентов с неаутоиммунными тиреоидными заболеваниями, например токсическим узловым зобом. В то же время в отдельных статьях сообщают об отсутствии такой зависимости между уровнем витамина D и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. **Цель исследования:** сравнить уровень витамина D в сыворотке крови у пациентов с болезнью Грейвса и лиц контрольной группы, оценить соотношение содержания витамина D с функциональным состоянием щитовидной железы и титром антител к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ). **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 48 пациентов с болезнью Грейвса и 24 здоровых лица контрольной группы. Всем обследованным проводили гормональные исследования, содержащие уровень ТТГ сыворотки, свободного тироксина, свободного трийодтиронина, паратиреоидного гормона, а также определяли уровень ионизированного

кальция, 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), титр антител к рецептору ТТГ. **Результаты.** У пациентов с болезнью Грейвса наблюдался достоверно более низкий уровень 25(OH)D ($16,3 \pm 1,4$ нг/мл) по сравнению с показателями контрольной группы ($22,8 \pm 1,6$ нг/мл) ($p = 0,024$). Уровни ТТГ и титры антител к рецептору ТТГ достоверно отличались между группой лиц с болезнью Грейвса с дефицитом витамина D ($25(OH)D < 20$ нг/мл) и группой больных с болезнью Грейвса без дефицита витамина D ($25(OH)D \geq 20$ нг/мл). Объем щитовидной железы существенно не отличался между этими группами больных. Уровень витамина D в сыворотке крови достоверно взаимосвязан с концентрацией ТТГ и титром антител к рецептору ТТГ у пациентов с болезнью Грейвса. **Выводы.** Уровень витамина D в сыворотке крови достоверно ниже у пациентов с болезнью Грейвса при сравнении с показателями контрольной группы. У этих пациентов установлена достоверная корреляция между содержанием витамина D и уровнями ТТГ и антител к рецептору ТТГ.

Ключевые слова: болезнь Грейвса; витамин D; антитела к рецептору ТТГ

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.

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

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 панкреатит; 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).

УДК 616.453-008.61:618.17(575.1;575.172)

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208483

Халимова З.Ю., Иргашева О.Б.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии
Министерства здравоохранения Республики Узбекистан имени акад. Ё.Х. Туракулова,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Нарушения репродуктивной функции и гормонального профиля у пациенток с АКТГ-секретирующими аденомами гипофиза

Резюме. Актуальность. Синдром Кушинга (СК) — тяжелая нейроэндокринная патология, которая уже многие годы находится под пристальным вниманием различных специалистов вследствие разноплановости ее осложнений. Гиперандрогения и нарушения менструального цикла, такие как аменорея и олигоменорея, дополняют клиническую картину СК. **Цель исследования:** оценить состояние фертильной функции и гормонального профиля у пациенток с синдромом Кушинга. **Материалы и методы.** Под наблюдением по поводу СК находились в период с 2000 по 2019 г. 163 пациентки фертильного возраста. Средний возраст обследуемых составил $27,58 \pm 3,40$ года (от 17 до 49 лет), длительность заболевания — $4,2 \pm 0,2$ года. 20 здоровых женщин соответствующего возраста составили группу контроля. **Результаты.** Пациентки с СК были распределены следующим образом: первая группа — с АКТГ-зависимым СК — 130 (79,7 %), вторая группа — с АКТГ-независимым СК — 30 (18,4 %) и третья группа — с АКТГ-эктопированным СК — 3 (1,8 %). Среди различных репродуктивных нарушений у пациенток с СК преобладали нарушения менструального цикла и вторичная аменорея. Для пациенток первой группы на 14-й день менструального цикла характерным было достоверное снижение базальных уровней лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, снижение уровня овариальных гормонов (эстрадиол, прогестерон) на фоне гиперандрогенемии и достоверное повышение уровня кортизола крови при увеличении показателя АКТГ. Гиперплазия обоих надпочечников диагностирована у 110 (84,6 %) больных с АКТГ-зависимым СК, узелковая гиперплазия обоих надпочечников — у 13 (10 %), инциденталомы — у 3 (2,3 %), узелковая гиперплазия одного надпочечника — у 2 (1,5 %). **Выводы.** У пациенток с синдромом Кушинга наблюдались репродуктивные расстройства: нарушение менструального цикла — у 32,9 %, вторичная аменорея — у 20,4 %. Большая часть нарушений менструального цикла установлена в группе больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга. Нарушения менструального цикла проявлялись в виде олигоменореи (30 % случаев), аменореи (35 %), полименореи (7,5 %) и вариабельности цикла (7,5 %).

Ключевые слова: синдром Кушинга; женщины; диагностика; гормональный профиль; нарушения репродуктивной сферы

Введение

Синдром Кушинга (СК) — тяжелая нейроэндокринная патология, которая уже многие годы находится под пристальным вниманием различных специалистов — эндокринологов, нейрохирургов, кардиологов, иммунологов, ревматологов, травматологов, психиатров, радиологов — вследствие разноплановости ее

осложнений [1–4]. Гиперандрогения и нарушения менструального цикла, такие как аменорея и олигоменорея, дополняют клиническую картину СК. На этом фоне относительно часто встречается бесплодие, учитывая сложные патогенетические механизмы, которые различаются в зависимости от причины гиперкортицизма [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 корреспонденции: Халимова Замира Юсуфовна, доктор медицинских наук, заведующая отделом нейроэндокринологии с хирургией гипофиза, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, ул. Мирзо Улугбека, 56, г. Ташкент, 100125, Республика Узбекистан; e-mail: zam_nar777@mail.ru

For correspondence: Khalimova Zamira, MD, PhD, Head of the Department of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery, Republic Specialized Scientific and Practice Medical Center of Endocrinology, Mirzo Ulugbek st., 56, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan; e-mail: zam_nar777@mail.ru

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

Заболеваемость СК составляет в среднем один новый случай на 2–3 миллиона жителей ежегодно, из них с адrenaльной аденомой — один на 0,6 миллиона. Эта форма СК встречается редко, но является самой частой причиной СК [2, 4]. Избыточная продукция адreno-кортикотропного гормона (АКТГ) может наблюдаться и при его эктопической секреции.

Аменорея или олигоменорея встречается примерно у 75 % женщин в пременопаузе с СК в результате подавления секреции гонадотропина, главным образом из-за избытка глюкокортикоидов [6]. Поскольку у женщин с СК выявляют симптомы избытка андрогенов, им часто диагностируется синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

У женщин с СК наблюдаются нарушения менструального цикла (НМЦ) и симптомы/признаки гиперандрогении, фенотип, сходный с таковым при СПКЯ [7]. Нарушения цикла у таких женщин, вероятно, больше связаны со степенью избытка кортизола, чем с фактической концентрацией циркулирующих андрогенов [8]. Гиперкортизолемиа может привести к нарушениям менструального цикла, бесплодию, гирсутизму и появлению акне [9]. Ожирение и резистентность к инсулину, НМЦ, а также клинические и биохимические признаки гиперандрогении являются общими признаками у женщин с СПКЯ и СК [10].

Следует также учитывать СК, возникающий в результате макроаденомы гипофиза. Следовательно, тщательный анамнез, наблюдение, физикальное обследование и эндокринные исследования позволяют различать пациентов с СПКЯ и болезнью Кушинга [11].

У женщин с СК нарушается генеративная функция и менструальный цикл, вплоть до стойкой аменореи, первичного и вторичного бесплодия. Изменения яичников при СК характеризуются в большинстве наблюдений как инволютивно-атрофические. При АКТГ-зависимом СК в ряде наблюдений выявляется склерокистозная дегенерация яичников, что предполагает возможность сочетания АКТГ-зависимого СК с СПКЯ [12].

В период ремиссии СК наблюдается восстановление менструальной функции у женщин и потенции у мужчин уже в первые 3 месяца [13]. Повторное нарушение половой функции указывает на рецидив заболевания, а у женщин — и на возможную беременность. Резкое увеличение уровня пролактина в крови не служит прогностическим критерием развития рецидива АКТГ-зависимого СК, однако может указывать на беременность [14]. Следовательно, нормализация половой функции предполагает ремиссию заболевания, тогда как ее повторное нарушение указывает на очередной рецидив АКТГ-зависимого или АКТГ-независимого СК.

В настоящее время отсутствуют результаты многоцентровых рандомизированных исследований по данной проблеме, несмотря на ее высокую актуальность. Особенно это касается вопросов нарушений и восстановления фертильной функции у женщин с СК. Все вышеуказанное послужило причиной для проведения настоящего исследования.

Цель исследования: оценить состояние фертильной функции и гормонального профиля у пациенток с синдромом Кушинга.

Материалы и методы

Под наблюдением в отделе нейроэндокринологии и нейрохирургии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии находились по поводу СК в период с 2000 по 2019 г. 163 пациентки фертильного возраста. Средний возраст обследуемых составил $27,58 \pm 3,4$ года (от 17 до 49 лет), длительность заболевания — $4,2 \pm 0,2$ года. 20 здоровых женщин соответствующего возраста составили группу контроля. На рис. 1 представлен дизайн исследования.

Всем больным выполнялся комплекс исследований, включавший общеклинические, биохимические и гормональные (АКТГ, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны, пролактин, свободный тестостерон, кортизол крови, эстрадиол, прогестерон, инсулин) анализы. Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) внутренних и половых органов, а также магнитно-резонансная томография (МРТ) турецкого седла и компьютерная томография (КТ) надпочечников, рентгенография органов грудной клетки, рентгеновская денситометрия позвоночника. Кроме того, у пациентов исследовали ритм секреции суточного кортизола в крови, уровень свободного кортизола в суточной моче, а также выполняли большую пробу с дексаметазоном.

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

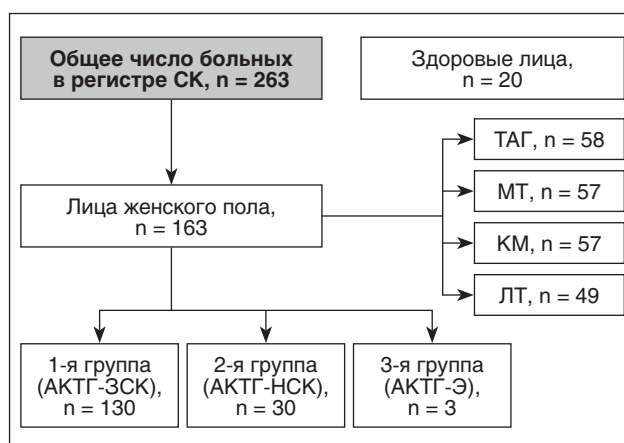


Рисунок 1. Дизайн исследования

Примечания: АКТГ-ЗСК — АКТГ-зависимый синдром Кушинга; АКТГ-НСК — АКТГ-независимый синдром Кушинга; АКТГ-Э — АКТГ-эктопированный синдром Кушинга; ТАГ — хирургическое лечение; МТ — медикаментозная терапия; КМ — комбинированная терапия; ЛТ — лучевая терапия.

Таблица 1. Распределение больных с синдромом Кушинга по возрасту

Возраст, лет	Женский пол, абс. (%)
Раннее детство, 1–3 года	1 (0,61)
4–7 лет	2 (1,22)
8–12 лет	7 (4,3)
Подростковый период, 12–16 лет	14 (8,6)
Юношеский период, 17–21 год	26 (15,9)
22–29 лет	52 (31,9)
30–44 года	46 (28,3)
45–59 лет	14 (8,6)
60–74 года	–
75 лет и старше	–
Всего	163 (100)

Статистическая обработка. Полученные данные обрабатывали с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и Statistica 6 (136–140). Достоверность различий количественных показателей ($n > 12$) определялась с применением метода Вилкоксона для несвязанных диапазонов, для определения достоверности малых выборок ($n < 12$) использовался непараметрический критерий рандомизации — компонент Фишера для независимых выборок, для качественных значений использовался точный критерий Фишера — Ирвина. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Согласно классификации Американской ассоциации эндокринологов, все пациентки с СК были распределены следующим образом: первая группа — с АКТГ-зависимым СК — 130 (79,7 %), вторая группа — с АКТГ-независимым СК — 30 (18,4 %) и третья группа — с АКТГ-эктопированным СК — 3 (1,8 %).

Распределение обследуемых больных СК по возрасту приведено в табл. 1. Как видим, большинство пациенток — 124 (76 %) — находились в молодом, репродуктивном возрасте — от 20 до 44 лет.

В табл. 2 представлена частота жалоб и нейроэндокринных нарушений у больных СК.

Как видно из табл. 2, среди различных репродуктивных нарушений у пациенток с СК преобладали нарушения менструального цикла и вторичная аменорея. Все эти нарушения утяжеляли общее состояние больных.

В табл. 3 приведены показатели гормонального статуса у пациенток с СК до лечения.

Для пациенток первой группы характерным на 14-й день менструального цикла было достоверное снижение базальных уровней ЛГ и ФСГ, снижение уровня овариальных гормонов (эстрадиол, прогестерон) на фоне гиперандрогенемии (свободный тестостерон, ДГЭА) и достоверное повышение уровня кортизола крови на фоне увеличения показателя АКТГ.

У пациенток второй группы наблюдалась тенденция к снижению базальных уровней ЛГ, ФСГ, эстрадиола и прогестерона на фоне достоверного повышения уровня кортизола крови при нормальном показателе АКТГ и гиперандрогенемии. Аналогичные показатели установлены у больных третьей группы.

В табл. 4 представлены данные УЗИ половых органов у больных СК.

Наиболее выраженные отклонения наблюдались в первой и третьей группах больных: гипоплазия матки, низкая толщина эндометрия, а также некоторое увеличение объема яичников.

Согласно клиническим протоколам, следующим этапом диагностики СК была топическая и дифференциальная диагностика заболевания с помощью МРТ и КТ. Проведение визуализации турецкого седла позволило распределить больных следующим образом: микроаденомы (интраселлярные, диаметр < 10 мм) — 102; макроаденомы с супраселлярным ростом в пределах 10 мм — 12; в пределах 20 мм — 16; до 30 мм — 8; > 30 мм — 2 больных.

Таблица 2. Частота жалоб и нейроэндокринных нарушений у больных СК, % $\pm$ т

Жалобы	АКТГ-ЗСК (n = 130)	АКТГ-НСК (n = 30)	АКТГ-Э (n = 3)	Всего (n = 163)
НМЦ	34,83 $\pm$ 3,18	31,61 $\pm$ 7,36	50,00 $\pm$ 28,87	32,95 $\pm$ 2,90
Первичное бесплодие	3,20 $\pm$ 1,16	1,20 $\pm$ 0,23	–	3,80 $\pm$ 1,09
Вторичное бесплодие	8,40 $\pm$ 0,58	3,30 $\pm$ 0,35*	1,60 $\pm$ 0,12	8,10 $\pm$ 0,56
Первичная аменорея	2,28 $\pm$ 1,01	2,44 $\pm$ 2,44	2,00 $\pm$ 0,55	2,27 $\pm$ 0,92
Вторичная аменорея	21,20 $\pm$ 2,76	17,07 $\pm$ 5,95	0,20 $\pm$ 0,16	20,45 $\pm$ 2,49
Дисменорея	1 (5,0 %)	1 (6,6 %)	–	2 (8,5 %)
Гиперменорея	2 (10,0 %)	–	–	2 (4,3 %)
Полименорея	2 (10,0 %)	–	–	2 (4,3 %)
Олигоменорея	–	3 (20,0 %)	–	3 (6,4 %)
Гипоменорея	2 (10,0 %)	2 (13,2 %)	–	4 (12,8 %)

Примечания: АКТГ-ЗСК — АКТГ-зависимый синдром Кушинга; АКТГ-НСК — АКТГ-независимый синдром Кушинга; АКТГ-Э — АКТГ-эктопированный синдром Кушинга; НМЦ — нарушения менструального цикла.

По данным КТ надпочечников диагностирована гиперплазия обоих надпочечников у 110 (84,6 %) больных с АКТГ-ЗСК, узелковая гиперплазия обоих надпочечников — у 13 (10 %), инциденталомы — у 3 (2,3 %), узелковая гиперплазия одного надпочечника — у 2 (1,5 %). Не выявлено изменений у 2 (1,5 %) пациентов. Среди больных с АКТГ-НСК установлена кортикостерома у 27 (90 %), узелковая гиперплазия одного надпочечника — у 3 (10 %). У всех больных с АКТГ-Э наблюдалась выраженная гиперплазия надпочечников. 3 пациента с клинической картиной СК, нормальными характеристиками гипофиза на МРТ и двусторонней гиперплазией надпочечников были подвергнуты КТ брюшной и грудной полости. При этом обнаружены образования в легких, щитовидной железе, печени и средостении (по одному случаю), с которыми больные в последующем были направлены к онкологу для лечения.

Обсуждение

В течение последних десятилетий наблюдаются определенные изменения в популяционном составе и соматическом состоянии рожающих женщин: увеличивается возрастной порог для родов и растет число беременных старших возрастных групп, увеличивается соматическая отягощенность, частота сопутствующего метаболического синдрома, частота развития гестационного диабета и другой патологии. Указанная

патология может сочетаться и даже быть следствием избыточной продукции кортизола. Под маской других заболеваний состояние гиперкортицизма может оставаться недиагностированным как до, так и во время беременности [15].

Полагают, что диагноз гиперкортицизма требует большого клинического внимания и особенно сложен при беременности в связи с изменениями в этот период гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции. Поскольку продукцию кортикостероидов в коре надпочечников обеспечивает гипофизарная секреция АКТГ, состояния гиперкортицизма разделяют на АКТГ-зависимые (связаны с его избыточной продукцией) и АКТГ-независимые. АКТГ-зависимые состояния развиваются при АКТГ-секретирующей аденоме гипофиза, реже — при эктопической продукции новообразований разной локализации [16].

Не исключено, что гендерные различия в частоте гиперкортицизма частично объясняются лучшим обследованием женщин, вынужденных раньше обращаться за помощью в связи с нарушением менструального цикла, проявлениями андрогенизации и бесплодием. Причины указанных симптомов — избыточная продукция кортизола, подавляющая функцию гонадотропного релизинг-гормона и тем самым снижающая биосинтез эстрогенов, и продукция андрогенов при микро- и макронодулярной гиперплазии коры надпочечников. По этим причинам нарушения

Таблица 3. Гормональные показатели у больных с СК по группам до лечения (на 14-й день менструального цикла)

Гормоны	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Контрольная группа	Референсные значения
ЛГ, МЕ/л	5,7 ± 0,6**	14,3 ± 2,5	16,7 ± 3,6	21,7 ± 2,1	20,0–42,0
ФСГ, МЕ/л	3,6 ± 0,3*	9,8 ± 2,3	11,5 ± 2,3	22,2 ± 2,3	20,0–28,0
АКТГ, пг/мл	82,4 ± 4,3*	31,8 ± 0,5	38,3 ± 2,9	21,4 ± 0,3	< 50
Кортизол, нмоль/л	934,4 ± 8,3*	846,5 ± 14,6*	898,9 ± 18,3*	564,1 ± 23,1	250–720
Пролактин, нг/мл	5,6 ± 0,3	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,5	5,3 ± 0,5	1,2–19,5
Свободный тестостерон, нг/мл	3,2 ± 0,1*	0,90 ± 0,03*	0,90 ± 0,02*	0,20 ± 0,01	< 1,0
Эстрадиол, нмоль/л	0,14 ± 0,02*	1,10 ± 0,03	1,2 ± 0,4	1,3 ± 0,3	0,34–1,8
Прогестерон, нмоль/л	1,50 ± 0,03*	7,6 ± 0,3*	3,5 ± 0,8*	24,5 ± 3,2	11–80
ДГЭА, мкг/мл	6,7 ± 0,7*	2,6 ± 0,3	4,3 ± 0,6*	2,5 ± 0,5	0,29–7,81

Примечания: *, ** — достоверность различий с группой контроля при $p < 0,05$ и $p < 0,01$ соответственно; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; АКТГ — адренокортикотропный гормон; ДГЭА — дегидроэпиандростерон.

Таблица 4. Данные УЗИ половых органов на 14-й день менструального цикла у больных СК

Группы больных	Размеры матки, см			Толщина эндометрия, мм	Яичники, см		Объем яичников, см³	
	Длина	Ширина	Передне-задний		Справа	Слева	Справа	Слева
Первая, n = 20	4,2 ± 0,3	3,3 ± 0,4	3,5 ± 0,5	4,8 ± 0,5	2,9 ± 0,6	2,9 ± 0,5	8,9 ± 0,4	9,1 ± 0,3
Вторая, n = 15	6,4 ± 0,6	4,7 ± 0,3	3,9 ± 0,8	8,6 ± 0,4	2,6 ± 0,4	2,7 ± 0,6	7,6 ± 0,3	8,6 ± 0,5
Третья, n = 12	4,5 ± 0,6	3,6 ± 0,2	3,4 ± 0,7	6,7 ± 0,3	2,8 ± 0,7	2,8 ± 0,4	7,9 ± 0,4	8,7 ± 0,3
Контрольная	7,9 ± 0,8	4,5 ± 0,6	3,7 ± 0,4	14,2 ± 0,5	2,7 ± 0,6	2,9 ± 0,5	8,8 ± 0,4	8,8 ± 0,4

менструального цикла встречаются у 75–80 % женщин с гиперкортизолиемией и проявляются преимущественно олигоменореей [17]. Нам представляется, что причина высокой частоты указанных нарушений у женщин может также заключаться в их репродуктивной функции: вынашивание беременностей, особенно повторных, сопровождается дополнительной стимуляцией коры надпочечников адренокортикотропным гормоном из плацентарного, то есть эктопического, источника. Эта дополнительная периодическая стимуляция может стать еще одним индуктором развития аденом.

Выводы

У пациенток с синдромом Кушинга наблюдались репродуктивные расстройства: нарушение менструального цикла — у 32,9 %, вторичная аменорея — у 20,4 %. Большая часть нарушений менструального цикла установлена в группе больных с АКТГ-зависимым синдромом Кушинга.

Нарушения менструального цикла проявлялись в виде олигоменореи (30 % случаев), аменореи (35 %), полименореи (7,5 %) и вариабельности цикла (7,5 %).

У пациенток с синдромом Кушинга установлено достоверное снижение базальных уровней ЛГ и ФСГ, снижение овариальных гормонов (эстрадиол, прогестерон) на фоне гиперандрогенемии (свободный тестостерон, ДГЭА) и достоверного повышения уровня кортизола крови на фоне увеличения показателя АКТГ.

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

Список литературы

1. Sharma S.T., Nieman L.K., Feelders R.A. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin. Epidemiol.* 2015. 7. 281–293. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
2. Feelders R.A., Pulgar S.J., Kempel A., Pereira A.M. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur. J. Endocrinol.* 2012. 167. 311–326. doi: 10.1530/EJE-11-1095.
3. Ntali G., Asimakopoulou A., Siamatras T. et al. Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. 169. 715–723. doi: 10.1530/EJE-13-0569.
4. Arnaldi G., Scandali V.M., Tremontino L., Cardinaletti M., Appolloni G., Boscaro M. Pathophysiology of dyslipidemia in Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010. 92(1). 86–90. doi: 10.1159/000314213.
5. Geer E.B., Shen W., Strohmayer E., Post K.D., Freda P.U. Body composition and cardiovascular risk markers after remission of

Cushing's disease: a prospective study using whole-body MRI. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97. 1702–1711. doi: 10.1210/jc.2011-3123.

6. Macut D., Milutinović D.V., Rašić-Marković A., Nestorov J., Bjekić-Macut J., Stanojlović O. A decade in female reproduction: an endocrine view of the past and into the future. *Hormones (Athens).* 2018. 17(4). 497–505. doi: 10.1007/s42000-018-0073-x.

7. Brue T., Amodru V., Castinetti F. Management of endocrine disease: Management of Cushing's syndrome during pregnancy: solved and unsolved questions. *Eur. J. Endocrinol.* 2018. 178(6). R259–R266. doi: 10.1530/EJE-17-1058.

8. Cyranska-Chyrek E., Filipowicz D., Szczepanek-Parulska E. et al. Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD) as an underlying cause of symptoms in a patient presenting with hirsutism and secondary amenorrhea: case report and literature review. *Gynecol. Endocrinol.* 2018. 34(12). 1022–1026. doi: 10.1080/09513590.2018.1493101.

9. Liao C.C., Lin S.Y., Lin H.W. et al. Menstrual Abnormalities in a Woman with ACTH-Dependent Pituitary Macroadenoma Mimicking Polycystic Ovary Syndrome. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2006. 45(2). 176–179. [https://doi.org/10.1016/S1028-4559\(09\)60221-7](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60221-7)

10. Szczepanek-Parulska E., Cyranska-Chyrek E., Nowaczyk M. et al. Diagnostic Difficulties in a Young Women with Symptoms of Cushing Syndrome. *Endocr. Pract.* 2018. 24(8). 766. doi: 10.4158/EP-2017-0257.

11. Sathyakumar S., Paul T.V., Asha H.S. et al. Ectopic Cushing syndrome: a 10-year experience from a tertiary care center in Southern India. *Endocr. Pract.* 2017. 23(8). 907–914. doi: 10.4158/EP161677.

12. Ackerman K.E., Misra M. Amenorrhoea in adolescent female athletes. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2018. 2(9). 677–688. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30145-7.

13. Holgado-Galicia M.V., Magno J.D., Acelajado-Valdenor C. et al. Cushing's syndrome in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2011. 2011. bcr0120113720. doi: 10.1136/bcr.01.2011.3720.

14. Xu J.J., Wang Y.J., Shan L.Z. et al. Recurrent ACTH-independent Cushing's syndrome in multiple pregnancies. *Gynecol. Endocrinol.* 2013. 29(4). 309–310. doi: 10.3109/09513590.2012.743014.

15. Nassi R., Ladu C., Vezzosi Ch., Manelli M. Cushing's syndrome in pregnancy. *Gynecol. Endocrinol.* 2015. 31. 102–4. doi: 10.3109/09513590.2014.984680.

16. Tauchmanova L., Pivonello R., Di Somma C. et al. Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(15). 1779–84. doi: 10.1210/jc.2005-0582.

17. Lindsay J.R., Jonklaas J., Oldfield E.H., Nieman L.K. Cushing's syndrome during pregnancy: personal experience and review of the literature. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90(5). 3077–83. doi: 10.1210/jc.2004-2361.

Получено/Received 14.04.2020

Рецензировано/Revised 11.05.2020

Принято в печать/Accepted 08.06.2020 ■

Information about authors

Khalimova Zamira, MD, PhD, Head of the Department of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery, Republic Specialized Scientific and Practice Medical Center of Endocrinology, Mirzo Ulugbek st., 56, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-3041-0268>.

Irgasheva Oydin, MD, junior researcher of the Department of Neuroendocrinology with Pituitary Surgery, Republic Specialized Scientific and Practice Medical Center of Endocrinology, Mirzo Ulugbek st., 56, Tashkent, 100125, Republic of Uzbekistan

Халімова З.Ю., Іргашева О.Б.

Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології Міністерства охорони здоров'я Республіки Узбекистан імені акад. Я.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Порушення репродуктивної функції та гормонального профілю у пацієнток з АКТГ-секретуючими аденомами гіпофіза

Резюме. Актуальність. Синдром Кушинга (СК) — тяжка нейроендокринна патологія, що вже багато років знаходиться під пильною увагою різних фахівців внаслідок різноплановості її ускладнень. Гіперандрогенія та порушення менструального циклу, зокрема аменорея й олігоменорея, доповнюють клінічну картину СК. **Мета дослідження:** оцінити стан фертильної функції та гормонального профілю у пацієнток з синдромом Кушинга. **Матеріали та методи.** Під спостереженням щодо СК перебували в період з 2000 по 2019 р. 163 пацієнтки фертильного віку. Середній вік обстежених становив $27,58 \pm 3,4$ року (від 17 до 49 років), тривалість захворювання — $4,2 \pm 0,2$ року. 20 здорових жінок відповідного віку становили групу контролю. **Результати.** Пацієнтки з СК були розподілені наступним чином: перша група — з АКТГ-залежним СК — 130 (79,7 %), друга група — з АКТГ-незалежним СК — 30 (18,4 %) і третя група — з АКТГ-ектопованим СК — 3 (1,8 %). Серед різних репродуктивних порушень у пацієнток з СК переважали порушення менструального циклу і вторинна аменорея. Для пацієнток першої

групи характерним на 14-й день менструального циклу було вірогідне зниження базальних рівнів лютеїнізуючого та фолікулоstimulуючого гормонів, зниження рівня оваріальних гормонів (естрадіол, прогестерон) на тлі гіперандрогенемії та вірогідного підвищення рівня кортизолу крові при збільшенні вмісту АКТГ. Гіперплазія обох надниркових залоз діагностована у 110 (84,6 %) хворих з АКТГ-залежним СК, вузликова гіперплазія обох надниркових залоз — у 13 (10 %), інциденталом — у 3 (2,3 %), вузликова гіперплазія однієї надниркової залози — у 2 (1,5 %). **Висновки.** У пацієнток з синдромом Кушинга спостерігалися репродуктивні розлади: порушення менструального циклу — у 32,9 %, вторинна аменорея — у 20,4 %. Більшу частку порушень менструального циклу встановлено у групі хворих з АКТГ-залежним синдромом Кушинга. Порушення менструального циклу проявлялися у вигляді олігоменореї (30 % випадків), аменореї (35 %), поліменореї (7,5 %) і варіабельності циклу (7,5 %).

Ключові слова: синдром Кушинга; жінки; діагностика; гормональний профіль; порушення репродуктивної сфери

Z.Yu. Halimova, O.B. Irgasheva

Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Violations of the reproductive function and hormonal profile in patients with ACTH-secreting pituitary adenomas

Abstract. Background. Cushing's syndrome is a severe neuroendocrine pathology, which for many years has been under the scrutiny of many different specialists due to the diversity of its complications. Hyperandrogenism and menstrual irregularities, such as amenorrhea and oligomenorrhea, complement the clinical picture of Cushing's syndrome. The purpose of the study was to assess the state of fertile function and hormonal profile in female patients with Cushing's syndrome. **Materials and methods.** Under supervision, there were 163 patients of reproductive age with Cushing's syndrome during the period from 2000 to 2019. Their average age was 27.58 ± 3.40 years (from 17 to 49 years), the duration of the disease was 4.2 ± 0.2 years. Twenty healthy women of the corresponding age made up the control group. **Results.** Patients with Cushing's syndrome were distributed as follows: the first group with ACTH-dependent Cushing's syndrome — 130 (79.7 %), the second group with ACTH-independent Cushing's syndrome — 30 (18.4 %), and the third group with ACTH-ectopic Cushing's syndrome — 3 (1.8 %) people. Among various reproductive disorders in patients with Cushing's syndrome, menstrual disorders and

secondary amenorrhea dominated. A significant decrease in basal levels of luteinizing and follicle-stimulating hormones, a reduction in ovarian hormones (estradiol, progesterone) against the background of hyperandrogenemia and a significant increase in blood cortisol levels, as well as increase in ACTH were characteristic of patients from the first group on the 14th day of the menstrual cycle. Hyperplasia of both adrenal glands was diagnosed in 110 (84.6 %) people with ACTH-dependent Cushing's syndrome, nodular hyperplasia of both adrenal glands — in 13 (10 %), incidentaloma — in 3 (2.3 %), and nodular hyperplasia of one adrenal gland — in 2 (1.5 %). **Conclusions.** Reproductive disorders were observed in patients with Cushing's syndrome: menstrual irregularities — in 32.9 %, secondary amenorrhea — in 20.4 % individuals. Most of the menstrual irregularities were found in the group of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. Menstrual irregularities manifested in the form of oligomenorrhea (30 % of cases), amenorrhea (35 %), polymenorrhea (7.5 %) and cycle variability (7.5 %). **Keywords:** Cushing's syndrome; women; diagnosis; hormonal profile; reproductive disorders

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

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

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

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

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

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 кетозидозом. 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®. Рекламний лікарський засіб. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах 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., Banerji M.A. 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

Романенко І.Ю.

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

Взаємозв'язок гормонального профілю та тривожних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб із загрозовим перериванням вагітності

Резюме. Актуальність. Вагітність — надзвичайно важливий, критичний етап у житті кожної жінки. Хронічний стрес може впливати на перебіг вагітності, призводячи до збільшення числа ускладнень. Переміщені особи зазвичай мають більш високі показники депресивних і посттравматичних симптомів, ніж населення регіонів, у які вони переселяються. В антенатальному періоді підвищена схильність до психоемоційних розладів, близько 54 % жінок відчувають тривогу протягом всієї вагітності. Загроза переривання вагітності (ЗПВ) — найпоширеніше ускладнення вагітності, що виникає в 15–20 % випадків триваючої вагітності і пов'язане з ускладненим перебігом вагітності й пологів. Гормональний гомеостаз відіграє важливу роль в підтримці й розвитку вагітності. **Мета роботи:** вивчити особливості взаємозв'язку гормонального профілю й тривожних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб (ВПО) із загрозовим перериванням вагітності, які проживають в Луганській області, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів і профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок. **Матеріали та методи.** Обстежено 24 вагітних, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ у закладах охорони здоров'я Луганської області й мали статус ВПО (I група). Контрольну групу (II група) становили 25 вагітних із необтяженим анамнезом із фізіологічним перебігом вагітності аналогічного гестаційного терміну. Визначали концентрацію естрадіолу, прогестерону, пролактину, кортизолу. Для оцінки рівня тривожності застосовувався тест Спілберґера. **Результати.** У пацієнток групи I виявлено статистично значущий прогестероновий дефіцит, вірогідне перевищення рівнів стрес-асоційованих гормонів пролактину й кортизолу. Показники реактивної та особистісної тривожності вірогідно вищі в групі I. Встановлено позитивний кореляційний зв'язок між показником реактивної тривожності й концентрацією кортизолу. Предикторами розвитку тривожних розладів, за даними множинного регресійного аналізу, виступають рівень особистісної тривожності й концентрації кортизолу й прогестерону. **Висновки.** Антенатальне вивчення показників тривожності, рівня стрес-асоційованих гормонів, прогестерону у вагітних ВПО із симптомами ЗПВ дозволить індивідуалізувати підхід до ведення й своєчасно розробити в разі потреби корегуючі й реабілітаційні заходи, які будуть сприяти благополучному завершенню вагітності й впливати на здоров'я матері та її потомства.

Ключові слова: вагітність; загрозове переривання вагітності; естрадіол; прогестерон; пролактин; кортизол; тривога

Вступ

Відповідно до визначення внутрішньо переміщені особи (ВПО) — це «особи або групи осіб, які були змушені покинути місце свого проживання, щоб уникнути наслідків збройного конфлікту, ситуацій генералізованого насильства, порушень прав людини, і які не

перетнули міжнародно визнаний державний кордон країни» [1]. У 2016 році, за даними Департаменту досліджень миру й конфліктів в Університеті Упсали, у всьому світі було зареєстровано 51 триваюче збройне зіткнення [2]. Станом на кінець 2018 року в результаті конфлікту й насильства у внутрішньому переміщенні

© «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: Романенко Ірина Юріївна, кандидат медичних наук, доцент, вчений секретар, Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Кловський узвіз, 13а, м. Київ, 01021, Україна; тел.: +38 (050) 835 99 50, e-mail: iryna.romanenko@gmail.com

For correspondence: Iryna Romanenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Scientific Secretary, 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; phone: +38 (050) 835 99 50, e-mail: iryna.romanenko@gmail.com

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

проживало 41,3 мільйона осіб, що є найвищим показником за всю історію, збройні конфлікти стали причиною 4,9 мільйона випадків внутрішніх переміщень [3]. Затяжні збройні конфлікти створюють не тільки політичні, правові, соціально-економічні проблеми, формують міграційні потоки населення, а й впливають на соматичне й психічне здоров'я людей [4, 5].

Вагітність є важливим періодом у житті жінки та її сім'ї. Вагітні дуже сприйнятливі до різних впливів навколишнього середовища. Хронічний стрес може впливати на перебіг вагітності, призводячи до збільшення числа ускладнень. Під час і після надзвичайних ситуацій люди починають зіштовхуватися з різними проблемами психічного здоров'я, у деяких з них виникають додаткові психічні розлади, тоді як інші відчують психологічний дистрес [6]. Переміщені особи зазвичай мають більш високі показники депресивних і посттравматичних симптомів, ніж населення регіонів, до яких вони переселяються [7].

Тривога й депресія є найбільш поширеними психічними розладами під час вагітності й після пологів. Їх симптоми можуть варіювати від легкого до важкого ступеня і є серйозною проблемою для громадського здоров'я в усьому світі [8–10]. Результати досліджень А.М. Lee і співавт. [11] показали, що близько 54 % жінок відчують тривогу протягом усієї вагітності. У рекомендаціях ВООЗ, Національних керівництвах Великої Британії, Сполучених Штатів Америки, Канади й Австралії підкреслена важливість виявлення й лікування допологової тривоги й депресії, що буде й профілактикою післяпологової депресії [12, 13].

Загроза переривання вагітності (ЗПВ) — найпоширеніше ускладнення вагітності, що виникає в 15–20 % випадків триваючої вагітності й пов'язане з передчасними пологами й низькою вагою при народженні, прееклампсією, передчасним розривом плодових оболонок, відшаруванням плаценти [14–16]. Проблема невиношування вагітності постійно перебуває в центрі уваги акушерів-гінекологів і педіатрів, вивчаються ендокринні, автоімунні, інфекційні чинники загрозового переривання вагітності. Метаболізм статевих гормонів відіграє важливу роль у підтриманні й розвитку вагітності, існує думка, що дефіцит прогестерону є однією з основних причин переривання вагітності в першому триместрі [17, 18]. Незважаючи на успіхи у вивченні етіології, патогенезу, розробці різних методів діагностики й лікування ЗПВ, частота невиношування залишається стабільною і становить 15–20 % [19–22].

Вагітність для жінок із ЗПВ у зв'язку з неможливістю прогнозування її успішного завершення є емоційним стресом, який викликає декомпенсацію захисно-приспосовувальних реакцій, що є сприятливим фоном для виникнення ускладнень [8]. Кількість досліджень, присвячених вивченню психоемоційного стану вагітних жінок із ЗПВ, останніми роками збільшується. Проте недостатньо висвітлені питання взаємозв'язку психоемоційних проявів і гормонального профілю у вагітних жінок, які зазнали впливу збройного конфлікту й мають статус внутрішньо переміщених осіб.

Мета роботи: вивчити особливості взаємозв'язку гормонального профілю й тривожних розладів у жінок — внутрішньо переміщених осіб із загрозовим перериванням вагітності, які проживають у Луганській області, для удосконалення лікувально-профілактичних заходів і профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у таких жінок.

Матеріали та методи

Обстежено 24 вагітних у I і II триместрах вагітності, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу ЗПВ у лікарнях Луганської області й мали статус ВПО (група I). Контрольну групу (група II) становили 25 вагітних жінок із необтяженим анамнезом із фізіологічним перебігом вагітності з аналогічним гестаційним терміном і місцем проживання. Перед початком обстеження кожна досліджувана підписала інформовану згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування й обробку персональних даних.

Дослідження проведені з дотриманням основних біоетичних норм і вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідного положення ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) і Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009.

Етична експертиза

Проведення дослідження було схвалене локальним науковим етичним комітетом Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України (протокол № 4 від 20.04.2019). Кожна жінка отримувала докладну інформацію про проведення дослідження й давала письмову інформовану згоду на участь.

Критеріями включення в основну групу були статус ВПО, наявність симптомів загрозового переривання вагітності, I і II триместри гестації.

Спостереження й клінічне обстеження жінок проводилися відповідно до рекомендацій, викладених у наказах МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» і № 624 від 03.11.2008 (Клінічний протокол «Невиношування вагітності»). Усім вагітним було проведено комплексне обстеження, яке крім клініко-акушерського дослідження включало заповнення пацієнткою спеціально розробленої карти комплексного обстеження. Проводили загальноклінічні дослідження, визначали концентрацію естрадіолу (E_2), прогестерону, пролактину, кортизолу імуноферментним методом.

Тест Спілбергера в модифікації Ханіна застосовувався для оцінки рівня реактивної та особистісної тривожності (РТ і ОТ). Опитувальник складається з 40 тверджень, з яких перші 20 спрямовані на виявлення ступеня реактивної тривожності, наступні 20 — на виявлення особистісної тривожності. Результат менше від 30 балів відповідає низькому рівню тривожності, 31–44 бали — середньому рівню й понад 45 балів — високому рівню тривожності [23].

Для статистичної обробки даних використовували програму SPSS Statistics v17 (IBM, США). Нормальність розподілу даних кількісного типу визначали за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Здійснювали оцінку вірогідних відмінностей за допомогою непараметричного тесту Манна — Уїтні для незалежних вибірок і проводили аналіз рангових кореляцій з використанням критерію Спірмена. Для створення прогностичних моделей на основі отриманих при обстеженні результатів застосовано метод множинної лінійної регресії. Дані подані у вигляді Ме (Q1-Q3), де Ме — медіана, Q1 — 25-й квартиль, Q3 — 75-й квартиль. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати

Середній вік жінок I групи становив 26,00 (23,50–30,50) року, II групи — 26,00 (24,00–30,00) року ($p_{1-2} = 0,960$). Індекс маси тіла був 21,81 (20,46–25,01) кг/м² і 21,61 (19,82–24,42) кг/м² відповідно ($p_{1-2} = 0,596$). Вік більшості пацієнток був 20–30 років (16 (66,67 %) і 19 (76,00 %) жінок відповідно).

Медіана віку менархе в обох групах становила 13,00 (12,00–14,00) років. Тривалість менструального циклу становила в групі I 28,00 (27,00–29,00) дня, у групі II — 28,00 (26,50–28,00) дня, тривалість місячних — 5,50 (4,50–6,00) дня і 5,00 (4,00–5,00) дня відповідно. Першовагітними були 13 (54,17 %) жінок групи I і 14 (56,00 %) — групи II, штучні аборти зареєстровано в 6 (25,00 %) і 6 (24,00 %), мимовільні аборти — у 4 (16,67 %) і 2 (8,00 %) пацієнток відповідно. Серед перенесених гінекологічних захворювань найчастішими були псевдоерозії шийки матки — у 3 (12,50 %) і 3 (12,00 %) і сальпінгоофорити — у 5 (20,00%) і 1 (4,00 %) пацієнтки відповідно.

При аналізі гормонального гомеостазу встановлено, що середні показники вмісту досліджених гормонів були в межах гестаційної норми (табл. 1).

Як свідчать отримані дані, середні показники вмісту E_2 в обстежених групах вірогідно не відрізнялися ($p = 0,208$). Необхідно відзначити наявність у групі I відносного прогестеронового дефіциту ($p = 0,012$),

що клінічно проявляється маніфестацією ознак загрозливого переривання вагітності, а також перевищення рівнів стрес-асоційованих гормонів пролактину ($p = 0,020$) і кортизолу ($p = 0,028$), що може відображати наявність хронічного стресу.

Пацієнтки групи I характеризувалися вірогідно вищими показниками РТ та ОТ порівняно з жінками групи II, що може розцінюватися як прояв емоційної реакції на стресову ситуацію (табл. 2).

У групі I були виявлені статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки між показником індексу маси тіла (ІМТ) і віком ($r = 0,557$; $p = 0,005$), між концентраціями пролактину й E_2 ($r = 0,630$, $p = 0,001$), між показником ОТ і концентрацією кортизолу ($r = 0,548$, $p = 0,006$), між показником РТ і концентрацією E_2 ($r = 0,447$, $p = 0,029$). У групі II статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки встановлено між віком і концентрацією прогестерону ($r = 0,477$, $p = 0,029$), між показником ІМТ і концентрацією E_2 ($r = 0,592$, $p = 0,005$), між концентраціями E_2 і пролактину ($r = 0,561$, $p = 0,008$), показником ОТ ($r = 0,437$; $p = 0,030$). Про взаємозв'язок й стрес-асоційованого гормону кортизолу свідчить наявність вираженого позитивного кореляційного зв'язку в групі I ($r = 0,834$, $p = 0,000$) і помірної сили прямого зв'язку в групі II ($r = 0,561$, $p = 0,007$) (рис. 1).

Для створення прогностичної моделі розвитку тривожних розладів у жінок — ВПО із ЗПВ був застосований метод множинної лінійної регресії. Як регресори були використані такі незалежні змінні: вік пацієнток, ІМТ, показник ОТ, концентрації прогестерону, пролактину, E_2 і кортизолу. Визначено таке рівняння регресії:

$$PT = 0,630 X_1 + 0,039 X_2 + 0,079 X_3 - 4,383,$$

де X_1 — показник ОТ, бали; X_2 — концентрація кортизолу, нмоль/л; X_3 — концентрація прогестерону, нмоль/л.

Статистичну значимість визначеного рівняння регресії характеризують високі коефіцієнт детермінації ($R = 0,911$) і коефіцієнт R-квадрат ($R^2 = 0,830$), що вказують на практичну придатність отриманої моделі.

Таблиця 1. Показники гормонального гомеостазу у вагітних досліджуваних груп (Ме (Q1-Q3))

Показник	Група I (n = 24)	Група II (n = 25)
Естрадіол (пг/мл)	2542,26 (1964,58–2852,45)	2289,50 (2143,84–2724,65)
Прогестерон (нмоль/л)	82,38 (61,39–103,49)*	105,94 (76,18–117,04)
Пролактин (мМО/л)	3441,55 (1535,28–4849,83)*	1893,63 (1233,23–704,18)
Кортизол (нмоль/л)	316,00 (258,92–415,79)*	290,29 (253,85–309,36)

Примітка: * — рівень значущості відмінності $p < 0,05$ при порівнянні пацієнтів груп I і II.

Таблиця 2. Психометричний профіль обстежених пацієнток (Ме (Q1-Q3))

Показники	Група I (n = 24)	Група II (n = 25)
Реактивна тривожність, бали	50,00 (36,00–54,75)*	28,00 (24,00–30,00)
Особистісна тривожність, бали	48,50 (38,00–55,50)*	28,00 (25,00–30,00)

Примітка: * — рівень значущості відмінності $p < 0,001$ при порівнянні пацієнтів груп I і II.

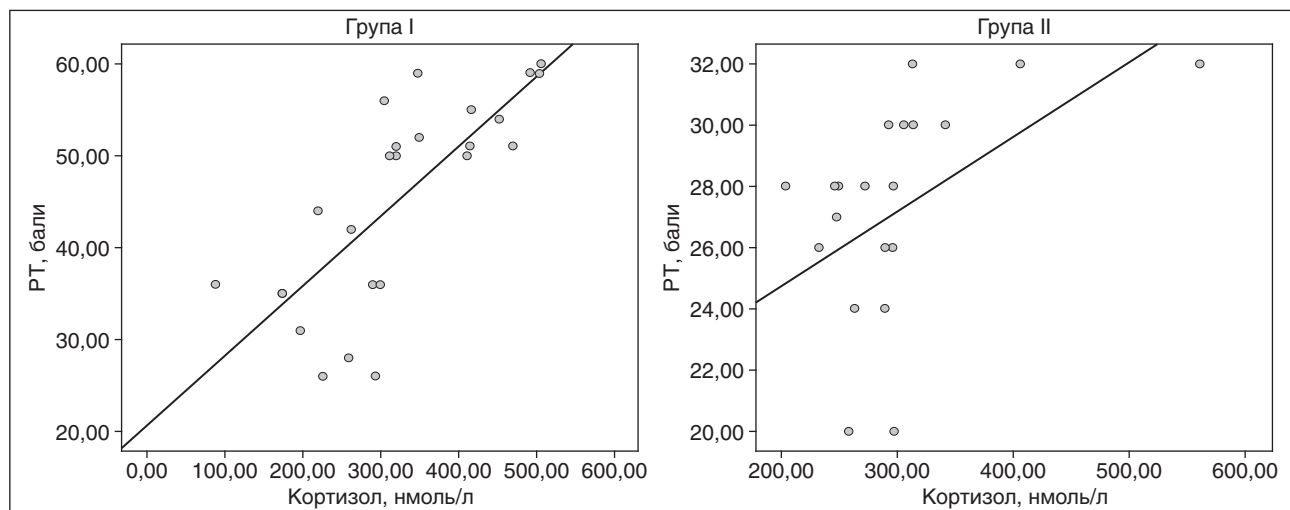


Рисунок 1. Пряма кореляційна залежність концентрації кортизолу й показника РТ у досліджуваних групах

Обговорення

У проведеному нами дослідженні встановлено, що середні показники вмісту досліджених гормонів були в межах гестаційної норми. Однак у групі I порівняно з групою II виявлено статистично значущий відносний прогестероновий дефіцит, а також вірогідне перевищення рівнів стрес-асоційованих гормонів пролактину й кортизолу, що може відображати наявність ознак загрозливого переривання вагітності та хронічного стресу й збігається з даними A.N. Evrenos і співавт., C.W. Ku і співавт. [17, 24].

За нашими даними, пацієнтки групи I характеризувалися вірогідно вищими показниками РТ та ОТ порівняно з жінками групи II, що може розцінюватися як психічні прояви стресового стану. Отримані результати порівнянні з даними дослідження A. Faisal-Cury і співавт., N.M. King і співавт. [25, 26]. Високі показники тривожності свідчать про те, що вагітні — ВПО із ЗПВ становлять одну з найбільш уразливих груп населення, що постраждало від збройного конфлікту на Сході України. Можна припустити, що ЗПВ негативно впливає на психоемоційний стан жінки і є значущим стресорним фактором, у свою чергу, наявні тривожні розлади, ймовірно, впливають на клінічну картину ЗПВ. Отримана прогностична регресійна модель розвитку тривожних розладів у даного контингенту вагітних свідчить на користь спільних патогенетичних механізмів.

Отримані нами дані показали необхідність віднесення жінок із проявами тривожних розладів, відносним прогестероновим дефіцитом і відносною гіперкортизолемією до групи ризику за станом психофізичного здоров'я. Даний підхід дасть можливість корегувати фізичну й психоемоційну сферу шляхом впливу на виявлені змінені показники, що буде сприяти вдосконаленню системи антенатального спостереження жінок із ЗПВ.

Висновки

У пацієнток — ВПО із ЗПВ, які проживають в Луганській області в зоні збройного конфлікту, встановлено вірогідне перевищення рівнів стрес-асоційованих гормонів пролактину й кортизолу й від-

носне зниження рівня прогестерону, показники РТ та ОТ вірогідно перевищують аналогічні дані здорових вагітних, наявний статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між показниками РТ і концентрацією кортизолу. Предикторами розвитку тривожних розладів, за даними множинного регресійного аналізу, виступають рівень ОТ і концентрації кортизолу й прогестерону.

Аntenатальне вивчення показників тривожності, рівня стрес-асоційованих гормонів, прогестерону у вагітних — ВПО із симптомами ЗПВ дозволить індивідуалізувати підхід до ведення й своєчасно розробити в разі потреби корегуючі й реабілітаційні заходи, які будуть сприяти благополучному завершенню вагітності й впливати на здоров'я матері та її потомства.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури

1. IDCP Global Overview 2015: People Internally Displaced by Conflict and Violence. 2015. URL: <http://www.internal-displacement.org/sites/default/files/inline-files/20150506-global-overview-2015-en.pdf>.
2. Allansson M., Melander E., Themnér L. Organized violence, 1989–2016. *J. Peace Res.* 2017. 54(4). 574–87. doi: 10.1177/00223433177187732.
3. Global Report on Internal Displacement 2019. URL: <http://www.internal-displacement.org/sites/default/files/publications/documents/2019-IDMC-GRID.pdf>.
4. Keren M., Keren N., Eden A., Tsangen S., Weizman A., Zalsman G. The complex impact of five years of stress related to life-threatening events on pregnancy outcomes: a preliminary retrospective study. *Eur. Psychiatry.* 2015. 30(2). 317–21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.004.
5. Morina N., Akhtar A., Barth J., Schnyder U. Psychiatric Disorders in Refugees and Internally Displaced Persons After Forced Displacement: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2018. 9. 433. doi: 10.3389/fpsy.2018.00433.

6. LeMaster J.W., Broadbridge C.L., Lumley M.A., Arnetz J.E., Arfken C., Feters M.D. et al. Acculturation and post-migration psychological symptoms among Iraqi refugees: A path analysis. *Am. J. Orthopsychiatry*. 2018. 88(1). 38-47. doi: 10.1037/ort0000240.
7. Owoaje E.T., Uchendu O.C., Ajayi T.O., Cadmus E.O. A review of the health problems of the internally displaced persons in Africa. *Niger Postgrad. Med. J.* 2016. 23. 161-71. doi: 10.4103/1117-1936.196242.
8. Biaggi A., Conroy S., Pawlby S., Pariante C.M. Identifying the women at risk of antenatal anxiety and depression: A systematic review. *J. Affect. Disord.* 2016. 191. 62-77. doi: 10.1016/j.jad.2015.11.014.
9. Rallis S., Skouteris H., McCabe M., Milgrom J. A prospective examination of depression, anxiety and stress throughout pregnancy. *Women Birth*. 2014. 27(4). e36-42. doi: 10.1016/j.wombi.2014.08.002.
10. Chua T.E., Bautista D.C., Tan K.H., Yeo G., Chen H. Antenatal Anxiety: Prevalence and Patterns in a Routine Obstetric Population. *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2018. 47(10). 405-12.
11. Lee A.M., Lam S.K., Sze Mun Lau S.M., Chong C.S., Chui H.W., Fong D.Y. Prevalence, course, and risk factors for antenatal anxiety and depression. *Obstet Gynecol.* 2007. 110(5). 1102-12. doi: 10.1097/01.AOG.0000287065.59491.70.
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance: Guideline CG192. National Institute for Health and Care Excellence. 2014. URL: <http://guidance.nice.org.uk/cg192>.
13. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. Geneva: World Health Organization; 2017 License:CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255150/9789244549919-rus.pdf?sequence=1>.
14. Blencowe H., Cousens S., Chou D., Oestergaard M. et al. Born too Soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*. 2013. 10(1). S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2.
15. Ahmed S.R., El-Sammani Mel-K., Al-Sheeha M.A., Aitalah A.S., Jabin Khan F., Ahmed S.R. Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. *Mater Sociomed*. 2012. 24(1). 26-8. doi: 10.5455/msm.2012.24.26-28.
16. Chang H.H., Larson J., Blencowe H., Spong C.Y., Howson C.P., Cairns-Smith S. et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*. 2013. 381(9862). 223-34. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X.
17. Evrenos A.N., Cakir Gungor A.N., Gulerman C., Cosar E. Obstetric outcomes of patients with abortus imminens in the first trimester. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2014. 289(3). 499-504. doi: 10.1007/s00404-013-2979-5.
18. Shah D., Nagarajan N. Luteal insufficiency in first trimester. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. 17. 44-9. doi: 10.4103/2230-8210.107834.
19. Parker V.J., Douglas A.J. Stress in early pregnancy: maternal neuro-endocrine-immune responses and effects. *J. Reprod. Immunol.* 2010. 85(1). 86-92. doi: 10.1016/j.jri.2009.10.011.
20. Weiss J.L., Malone F.D., Vidaver J. et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. 190(3). 745-50. doi: 10.1016/j.ajog.2003.09.023.
21. Kanmaz A.G., İnan A.H., Beyan E., Budak A. The effects of threatened abortions on pregnancy outcomes. *Ginek. Pol.* 2019. 90(4). 195-200. doi: 10.5603/GP.a2019.0035.
22. Dadkhah F., Kashanian M., Eliasi G. A comparison between the pregnancy outcome in women both with or without threatened abortion. *Early Hum. Dev.* 2010. 86(3). 193-96. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.02.005.
23. Ханін Ю.Л. Исследование тревоги в спорте. *Вопр. психологии*. 1978. 6. 72-5.
24. Ku C.W., Allen J.C. Jr, Lek S.M., Chia M.L., Tan N.S., Tan T.C. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018. 18(1). 360. doi: 10.1186/s12884-018-2002-z.
25. Faisal-Cury A., Rossi Menezes P. Prevalence of anxiety and depression during pregnancy in a private setting sample. *Archives of Women's Mental Health*. 2007. 10(1). 25-32. doi: 10.1007/s00737-006-0164-6.
26. King N.M., Chambers J., O'Donnell K., Jayaweera S.R., Williamson C., Glover V.A. Anxiety, depression and saliva cortisol in women with a medical disorder during pregnancy. *Arch. Womens Ment. Health*. 2010. 13(4). 339-45. doi: 10.1007/s00737-009-0139-5.

Отримано/Received 21.04.2020

Рецензовано/Revised 20.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 02.06.2020 ■

Information about author

Iryna Romanenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Scientific Secretary, Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Романенко І.Ю.

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

Взаимосвязь гормонального профиля и тревожных расстройств у женщин — внутренне перемещенных лиц с угрожающим прерыванием беременности

Резюме. Актуальность. Беременность — очень важный, критический этап в жизни каждой женщины. Хронический стресс может влиять на течение беременности, приводя к увеличению числа осложнений. Перемещенные лица обычно имеют более высокие показатели депрессивных и посттравматических симптомов, чем население регионов, в которые они переселяются. В антенатальном периоде повышена

склонность к психоэмоциональным расстройствам, около 54 % женщин испытывают тревогу в течение всей беременности. Угроза прерывания беременности (УПБ) — самое распространенное осложнение беременности, возникающее в 15–20 % случаев продолжающейся беременности и связанное с осложненным течением беременности и родов. Гормональный гомеостаз играет важную роль в поддержании и развитии

беременности. **Цель работы:** изучить особенности взаимосвязи гормонального профиля и тревожных расстройств у женщин — внутренне перемещенных лиц (ВПЛ) с угрожающим прерыванием беременности, проживающих в Луганской области, для усовершенствования лечебно-профилактических мероприятий и профилактики акушерских и перинатальных осложнений у таких женщин. **Материалы и методы.** Обследовали 24 беременных со статусом ВПЛ, находившихся на стационарном лечении по поводу УПБ в учреждениях здравоохранения Луганской области (I группа). Контрольную группу (II группа) составили 25 беременных с неосложненным анамнезом с физиологическим течением беременности аналогичного гестационного срока. Определяли концентрацию эстрадиола, прогестерона, пролактина, кортизола. Для оценки уровня тревожности применялся тест Спилберга. **Результаты.** У пациенток группы I выявлен статистически значимый относительный прогестероновый дефицит, достоверное превышение уровней стресс-ассоциированных

гормонов пролактина и кортизола. Показатели реактивной и личностной тревожности достоверно выше в группе I. Установлена положительная корреляционная связь между показателем реактивной тревожности и концентрацией кортизола. Предикторами развития тревожных расстройств, по данным множественного регрессионного анализа, выступают уровень личностной тревожности и концентрации кортизола и прогестерона. **Выводы.** Антенатальное изучение показателей тревожности, уровня стресс-ассоциированных гормонов, прогестерона у беременных — ВПЛ с симптомами УПБ позволит индивидуализировать подход к ведению и своевременно разработать в случае необходимости корректирующие и реабилитационные мероприятия, которые будут способствовать благополучному завершению беременности и влиять на здоровье матери и ее потомства.

Ключевые слова: беременность; угрожающее прерывание беременности; эстрадиол; прогестерон; пролактин; кортизол; тревога

I. Yu. Romanenko

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

Relationship of hormonal profile and anxiety disorders in women — internally displaced persons with threatened miscarriage

Abstract. Background. Pregnancy is an important, critical stage in the development of woman personality. Chronic stress can affect the course of pregnancy, leading to an increase in the number of complications. Displaced people usually have higher rates of depressive and post-traumatic symptoms than people from the host regions in which they relocate. In the antenatal period, the propensity to psycho-emotional disorders is increased, about 54 % of women experience anxiety during pregnancy. Threatened miscarriage is the most common complication of pregnancy that occurs in 15–20 % of cases of ongoing pregnancy and is associated with a complicated course of pregnancy and childbirth. Hormonal homeostasis plays an important role in the maintenance and development of pregnancy. The purpose of this research was to study the features of the relationship of the hormonal profile and anxiety disorders in women — internally displaced persons with threatened miscarriage, living in the Luhansk region, to improve treatment and preventive measures and prevent obstetric and perinatal complications in such women. **Material and methods.** The study included 24 pregnant women with the status of internally displaced persons, who were hospitalized for threatened miscarriage to the hospitals, located in the Luhansk region (group I). The control

group (group II) consisted of 25 pregnant women with non-complicated obstetric anamnesis and physiological course of pregnancy with similar gestational period. The concentrations of estradiol, progesterone, cortisol and prolactin were determined. Spielberger State-Trait Anxiety Inventory was used to assess the level of anxiety.

Results. Group I patients showed a statistically significant relative progesterone deficiency, a significant excess of stress-associated hormones such as prolactin and cortisol. Patients of group I had significantly higher levels of state and trait anxiety. A positive correlation was found between cortisol concentration and indicators of state anxiety in group I. According to multiple regression analysis, the predictors of anxiety disorders are the level of trait anxiety and the concentration of cortisol and progesterone. **Conclusions.** Antenatal study of indicators of anxiety, the level of stress-associated hormones, progesterone in pregnant women with threatened miscarriage will allow us to individualize the approach to the management of pregnancy and, if needed, to timely develop rehabilitation measures that will contribute to a successful outcome of the pregnancy and influence the health of the mother and her children.

Keywords: pregnancy; threatened miscarriage; estradiol; progesterone; prolactin; cortisol; anxiety

E. Gemici¹, M.A. Bozkurt¹, A. Kocataş², A. Sürek¹, M. Karabulut¹, A. Akdoğan Gemici³

¹ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

² University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanuni Sultan Süleyman Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey

³ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of Radiology, Istanbul, Turkey

Comparison of conventional and magnetic resonance defecography for diagnosis of outlet obstructive syndrome

Abstract. Background. Outlet obstruction syndrome refers to all pelvic floor dysfunctions that are responsible for incomplete evacuation of fecal contents from the rectum. Defecography is the first step for diagnosis of outlet obstruction syndrome. The free selection of imaging planes, good temporal resolution, and excellent soft tissue contrast has helped to transform this method into the preferred imaging modality for evaluation of patients with pelvic floor dysfunction. The purpose of our study was to compare conventional and magnetic resonance (MR) defecography in patients who were admitted for outlet obstruction syndrome. **Materials and methods.** Twenty-eight patients who presented with constipation between January 2015 and January 2020 were included in this study. MR defecography was performed 1 to 2 weeks after conventional defecography. The methods were compared with regard to their ability to diagnose anterior rectocele, internal mucosal intussusception with or without rectocele, and puborectal spasm. Additional abnormalities were also noted. **Results.** Comparison of conventional and MR defecography for their ability to diagnose anterior rectocele, internal mucosal intussusception, and puborectal spasm showed no significant differences between the 2 methods. The continuity correction ratio of the 2 methods for diagnosis of anterior rectocele, internal mucosal intussusception, and puborectal spasm was 0.146, 0.007, and 1.000, respectively. **Conclusions.** Although conventional defecography is the gold standard for diagnosis of rectocele, intussusception, and puborectal spasm, MR defecography has garnered considerable attention due to the lower radiation, increased safety, and higher incidence for diagnosis of another pathology, such as uterine diversion.

Keywords: magnetic resonance defecography; conventional defecography; outlet obstructive syndrome; rectocele; puborectal spasm

Introduction

Constipation is the most common symptom related to the gastrointestinal system. Three types of constipation have been differentiated: slow-transit colonic constipation, outlet obstruction, and a mixture of both [1, 2].

Outlet obstruction syndrome refers to all pelvic floor dysfunctions that are responsible for incomplete evacuation of fecal contents from the rectum [3]. Defecography is the first step for diagnosis of outlet obstruction and subsequent treatment planning. Conventional defecography allows reliable assessment of various morphologic and functional causes of outlet obstruction, including rectocele,

enterocele, internal mucosal intussusception, and anismus [4]. Although conventional defecography is the gold standard for diagnosis, it has some significant limitations, such as the use of high radiation and inability to detect soft tissue disorders [5].

On the other hand, magnetic resonance (MR) defecography has gained increasing interest for assessment of pelvic floor abnormalities. The free selection of imaging planes, good temporal resolution, and excellent soft tissue contrast has helped to transform this method into the preferred imaging modality for evaluation of patients with pelvic floor dysfunction [5].

The purpose of our study was to compare conventional and MR defecography in patients who were admitted for outlet obstruction syndrome.

Materials and methods

This study was designed retrospectively. Patients who presented with constipation and were admitted to the general surgery outpatient clinic between January 2015 and January 2020 were included. Patients were evaluated according to Rome III criteria for constipation at admission. Colonic transit time was also evaluated and those with slow colonic transit were excluded.

Patients with normal colonic transit time were evaluated by conventional defecography followed by MR defecography. Conventional defecography was performed in the endoscopy unit by a general surgeon. Enema followed by 250 cc of barium was administered to patients and video of defecation was recorded.

MR defecography was performed by a radiologist 1 to 2 weeks after conventional defecography. Dynamic pelvic MR imaging was performed in the supine position, which can be achieved in almost all available closed-configuration MR imaging systems with horizontal access. Enema followed by 250 cc of barium was used to evaluate the rectum. Viscosity of the enema was arranged to be similar to that of normal rectal content.

Both methods were compared with regard to their ability to diagnose anterior rectocele, internal mucosal intussusception with or without rectocele, and puborectal spasm by a colorectal surgeon and radiologist. Additional abnormalities were also noted.

This retrospective study was approved by the Ethics Committee of the University of Health Sciences.

Number Cruncher Statistical System (2007; NCCS, Kaysville, Utah, USA) was used to compare the 2 procedures. *P* values < 0.05 were considered statistically significant.

Results

Twenty-eight patients who presented with constipation were included. There were 22 women and 6 men with a mean age of 42.5 years (range, 17–76 years).

Using conventional defecography, we detected anterior rectocele in 15 patients, internal mucosal intussusception in 22 patients, and puborectal spasm in 5 patients. Using MR defecography, we detected anterior rectocele in 9 patients, internal mucosal intussusception in 11 patients, and puborectal spasm in 6 patients. We also detected retroverted uterus in 3 patients and myoma uteri in 2 patients.

Comparison of conventional and MR defecography for their ability to diagnose rectocele, internal mucosal intussusception, and puborectal spasm showed no significant differences between the 2 methods. The continuity correction ratio of the 2 methods for diagnosis of anterior rectocele, internal mucosal intussusception, and puborectal spasm was 0.146, 0.007, and 1.000, respectively (*P* > 0.05 for all; tables 1–3).

Discussion

Functional outlet obstruction during defecation is one of the causes of chronic constipation. It is characterized by either paradoxical contraction, inability to relax the anal sphincter and/or puborectalis muscle, or impaired abdominal and rectal pushing forces [6].

Table 1. Anterior rectocele comparison

	MR Defecography	Conventional Defecography			p
		Negative, n (%)	Positive, n (%)	Total, n (%)	
Anterior rectocele comparison	Negative	10 (35.7)	9 (32.1)	19 (67.9)	0.146
	Positive	3 (10.7)	6 (21.4)	9 (32.1)	
	Total	13 (46.4)	15 (53.6)	28 (100)	

McNemar Test

Table 2. Internal mucosal intussusception comparison

	MR Defecography	Conventional Defecography			p
		Negative, n (%)	Positive, n (%)	Total, n (%)	
Internal mucosal intussusception comparison	Negative	4 (14.3)	13 (46.4)	17 (60.7)	0.007
	Positive	2 (7.1)	9 (32.1)	11 (39.3)	
	Total	6 (21.4)	22 (78.6)	28 (100)	

McNemar Test

Table 3. Puborectal spasm comparison

	MR Defecography	Conventional Defecography			p
		Negative, n (%)	Positive, n (%)	Total, n (%)	
Puborectal spasm comparison	Negative	18 (64.3)	4 (14.3)	22 (78.6)	1.000
	Positive	5 (17.9)	1 (3.6)	6 (21.4)	
	Total	23 (82.1)	5 (17.9)	28 (100)	

McNemar Test

Anterior rectocele and intussusception are 2 etiologic causes of outlet obstruction syndrome. Anterior rectocele, defined as rectal wall protrusion or bulging during defecation, is the most frequent anatomical abnormality in patients with pelvic floor disorders [7, 8]. Two pathogenetic mechanisms are involved in the formation of rectoceles: 1 — weakness of the rectovaginal septum, which is either congenital or develops following obstetric trauma, and 2 — chronic straining during defecation in patients with constipation. There is general agreement that only rectoceles with a sagittal diameter > 2 cm may result in outlet obstruction and/or the need for digital maneuvers to empty the rectum [9, 10]. A clinically significant rectocele should be considered based on the following criteria: patient history, sagittal diameter > 2 cm, retention of contrast medium, reproducibility of the patient's symptoms, and need for evacuation assistance [11]. Dynamic MR imaging enables accurate assessment of the size and location of a rectocele as well as the degree of rectal emptying. Enterocoele, another possible anatomical abnormality, is defined as internal herniation of the peritoneal sac into the rectovaginal space below the pubococcygeal line [12].

Different physiologic tests can be used to investigate this functional disorder, including the balloon-expulsion test, electromyography of the puborectalis muscle, and anorectal manometry. Defecography can be performed to rule out structural rectal abnormalities and provide an estimate of the degree of rectal emptying. Despite a combination of diagnostic tests and clinical history, defecography remains the gold standard for diagnosis of anterior rectocele, internal mucosal intussusception, and puborectal spasm [13]. MR defecography is a good alternative to conventional defecography due to several advantages, such as being performed without radiation and enabling simultaneous detection of additional malformations [14, 15].

Reiner et al described a spectrum of findings and the diagnostic value of MR defecography in patients referred for suspicion of dyssynergic defecation. Thus, MR defecography can detect functional and structural abnormalities that are helpful for establishing a diagnosis of dyssynergic defecation [16, 17].

Although MR imaging performed in the sitting position using an open-configuration MR imaging system would enable a more physiologic approach to defecation, the use of such systems is limited by their lack of availability. Furthermore, K.M. Bertschinger et al. [18] reported that no clinically significant findings were missed when comparing dynamic pelvic MR imaging in the supine vs sitting position. Dynamic pelvic MR imaging with patients in either position enables accurate assessment of the morphologic and functional causes of outlet obstruction. As dynamic MR imaging allows better evaluation of all pelvic compartments as well as various abnormalities associated with outlet obstruction, the method is a reliable alternative to conventional evacuation proctography [19].

Another study comparing clinical examination, videoproctography, and dynamic MR imaging for diagnosis of anterior rectocele was published by J.B. Delemarre et al. [20]. In their study, patients were examined in the prone position without any rectal enema, which made evaluation of the defecation process itself impossible. The pubosacral line

reaching from the most inferior part of the pubic symphysis to the lower part of the sacrum was selected as the reference line for MR imaging. Measurements were performed at rest and during straining for both imaging techniques.

D. Vanbeckevoort et al. compared colposcystoproctography (videoproctography with opacification of the vagina and bladder) and dynamic MR imaging in the supine position. For MR imaging, the rectum was filled with 100 mL of ultrasound gel, which was not meant to be voided. Measurements were taken during maximal straining using the pubococcygeal line as the reference line [21].

Our data on intussusception coincide with those found in the literature, in which there is underestimation of rectal intussusception when using MR defecography. However, in this study, the degree of underestimation was far smaller than that reported in previous comparative studies and, moreover, had a moderate concordance [22].

S. Cappabianca et al. compared conventional and MR defecography and emphasized that MR defecography had lower sensitivity for detection of pelvic floor disorders. However, they also noted that the less-invasive MR defecography may have a role in better evaluation of the entire pelvic anatomy and pelvic organ interaction, especially in patients with multicompartimental defects planned to undergo surgery [23]. In our study, there was no difference between the 2 methods for their ability to diagnose rectocele, but for intussusception, conventional defecography was better than MR defecography.

A.G. Schreyer et al. evaluated a wide range of normal findings in asymptomatic women using dynamic MR defecography. In their study, rectocele was diagnosed in 8 of 10 volunteers, showing an average diameter of 25.9 mm. Thus, based on the range of standard values in asymptomatic volunteers, MR defecography values for pathologic change have to be re-evaluated [24].

The relatively small number of patients in our study might be considered as a limitation. Furthermore, we did not compare MR imaging findings between healthy subjects and patients with dyssynergic defecation. Another potential limitation is the fact that MR defecography was not performed in the sitting position.

Conclusions

Although conventional defecography is the gold standard for diagnosis of rectocele, intussusception, and puborectal spasm, MR defecography has garnered considerable attention due to the lower radiation, increased safety, and higher incidence for diagnosis of another pathology, such as uterine diversion.

Additional information. The authors state that the article is original, has not been submitted for publication in other journals and has not yet been published either wholly or in part. The authors state that all authors are responsible for the research that all authors have designed and carried out; that all authors have participated in drafting and revising the manuscript submitted, whose contents we approve.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding Source Declaration. The authors received no specific funding for this work.

References

1. Jones R., Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *Br. Med. J.* 1992. 304. P. 87-90. doi: 10.1136/bmj.304.6819.87.
2. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Van Dyke C., Melton L.J. 3rd. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1991. 101. P. 927-934. doi: 10.5555/uri:pii:001650859190717Y.
3. D'Hoore A., Penninckx F. Obstructed defecation. *Colorectal Dis.* 2003. 5(4). P. 280-287. doi: 10.1046/j.1463-1318.2003.00497.x.
4. Faccioli N., Comai A., Mainardi P., Perandini S., Moore F., Pozzi-Mucelli R. Defecography: a practical approach. *Diagn Interv Radiol.* 2010. 16(3). P. 209-216. doi: 10.4261/1305-3825.DIR.2584-09.1.
5. Martín-Martín G.P., García-Armengol J., Roig-Vila J.V., Espí-Macías A., Martínez-Sanjuán V., Mínguez-Pérez M. et al. Magnetic resonance defecography versus videodefecography in the study of obstructed defecation syndrome: Is videodefecography still the test of choice after 50 years? *Tech. Coloproctol.* 2017. 21(10). P. 795-802. doi: 10.1007/s10151-017-1666-0.
6. Foti P.V., Farina R., Riva G., Coronella M., Fisichella E., Palmucci S. et al. Pelvic floor imaging: comparison between magnetic resonance imaging and conventional defecography in studying outlet obstruction syndrome. *Radiol. Med.* 2013. 118. P. 23-39. doi: 10.1007/s11547-012-0840-8.
7. Pannu H.K., Kaufman H.S., Cundiff G.W., Genadry R., Bluemke D.A., Fishman E.K. et al. Dynamic MR imaging of pelvic organ prolapse: spectrum of abnormalities. *Radiographics*. 2000. 20. P. 1567-1582. doi: 10.1148/radiographics.20.6.g00nv311567.
8. Piloni V., Bergamasco M., Melara G., Garavello P. The clinical value of magnetic resonance defecography in males with obstructed defecation syndrome. *Tech. Coloproctol.* 2018. 22. P. 179-190. doi: 10.1007/s10151-018-1759-4.
9. Shorvon P.J., McHugh S., Diamant N.E., Somers S., Stevenson G.W. et al. Defecography in normal volunteers: results and implications. *Gut*. 1989. 30. P. 1737-1749. doi: 10.1136/gut.30.12.1737.
10. Siproudhis L., Dautremé S., Ropert A., Bretagne J.F., Heresbach D., Raoul J.L. et al. Dyschezia and rectocele — a marriage of convenience? Physiologic evaluation of the rectocele in a group of 52 women complaining of difficulty in evacuation. *Dis. Colon. Rectum.* 1993. 36(11). P. 1030-1036. doi: 10.1007/BF02047295.
11. Pfeifer J., Oliveira L., Park U.C., Gonzalez A., Agachan F., Wexner S.D. et al. Are interpretations of video defecographies reliable and reproducible? *Int. J. Colorectal Dis.* 1997. 12. P. 67-72. doi: 10.1007/s003840050083.
12. Johansson C., Nilsson B.Y., Mellgren A., Dolk A., Holms-tröm B. Paradoxical sphincter reaction and associated colorectal disorders. *Int. J. Colorectal Dis.* 1992. 7. P. 89-94. doi: 10.1007/BF00341293.
13. Bharucha A.E., Wald A., Enck P., Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology*. 2006. 130. P. 1510-1518. doi: 10.1053/j.gastro.2005.11.064.
14. Halligan S., Malouf A., Bartram C.I., Marshall M., Hollings N., Kamm M.A. Predictive value of impaired evacuation at proctography in diagnosing anismus. *Am. J. Roentgenol.* 2001. 177. P. 633-636. doi: 10.2214/ajr.177.3.1770633.
15. Roos J.E., Weishaupt D., Wildermuth S., Willmann J.K., Marincek B., Hilfiker P.R. Experience of 4 years with open MR defecography: pictorial review of anorectal anatomy and disease. *Radiographics*. 2002. 22. P. 817-832. doi: 10.1148/radiographics.22.4.g02j102817.
16. Reiner C.S., Tutuian R., Solopova A.E., Pohl D., Marincek B., Weishaupt D. MR defecography in patients with dyssynergic defecation: spectrum of imaging findings and diagnostic value. *The British Journal of Radiology*. 2011. 84. P. 136-144. doi: 10.1259/bjr/28989463.
17. Marzena N., Anna G., Anita K.L., Paweł N. Rectal duplication with sciatic hernia. *Videosurgery Miniinv.* 2015. 10. P. 282-285. doi: 10.5114/wiim.2015.52708.
18. Bertschinger K.M., Hetzer F.H., Roos J.E., Treiber K., Marincek B., Hilfiker P.R. Dynamic MR imaging of the pelvic floor performed with patient sitting in an open-magnet unit versus with patient supine in a closed-magnet unit. *Radiology*. 2002. 223. P. 501-508. doi: 10.1148/radiol.2232010665.
19. Bolog N., Weishaupt D. Dynamic MR Imaging of Outlet Obstruction. *Romanian Journal of Gastroenterology*. 2005. 14. P. 293-302. PMID: 16200243.
20. Delemarre J.B., Krut R.H., Doornbos J., Trimbois J.B., Hermans J., Gooszen H.G. Anterior rectocele: assessment with radiographic defecography, dynamic magnetic resonance imaging, and physical examination. *Dis. Colon. Rectum*. 1994. 37. P. 249-259. doi: 10.1007/BF02048163.
21. Vanbeckevoort D., Van Hoe L., Oyen R., Ponette E., De Ridder D., Deprest J. Pelvic floor descent in females: comparative study of colpocystodefecography and dynamic fast MR imaging. *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999. 9. P. 373-377. doi: 10.1002/(SICI)1522-2586(199903)9:3<373::AID-JMRI2>3.0.CO;2-H.
22. Vitton V., Vignally P., Barthet M., Cohen V., Durieux O., Bouvier M. et al. Dynamic anal endosonography and MRI defecography in diagnosis of pelvic floor disorders: comparison with conventional defecography. *Dis. Colon. Rectum*. 2011. 54. P. 1398-1404. doi: 10.1097/DCR.0b013e31822e89bc.
23. Cappabianca S., Reginelli A., Iacobellis F., Granata V., Urciuoli L., Alabiso M.E. et al. Dynamic MRI defecography vs. entero-colpo-cystodefecography in the evaluation of midline pelvic floor hernias in female pelvic floor disorders. *Int. J. Colorectal Dis.* 2011. 26. P. 1191-1196. doi: 10.1007/s00384-011-1218-4.
24. Schreyer A.G., Paetzel C., Fürst A., Dendl L.M., Hutzel E., Müller-Wille R. et al. Dynamic magnetic resonance defecography in 10 asymptomatic volunteers. *World J. Gastroenterol.* 2012. 18. P. 6836-6842. doi: 10.3748/wjg.v18.i46.6836.

Received 21.04.2020

Revised 12.05.2020

Accepted 01.06.2020 ■

Information about authors

Eyüp Gemicı, MD, University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery; e-mail: eyupgemicı@yahoo.com, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-6769-3305>

Mehmet Abdussamet Bozkurt, MD, University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery; e-mail: msametbozkurt@yahoo.com, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-3222-9363>

Ali Kocatay, MD, University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanuni Sultan Süleyman Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Istanbul, Turkey; e-mail: drkocatay@yahoo.com, ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0003-2424-8900>

Ahmet Sürek, MD, University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery; e-mail: ahmetsurek82@hotmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5192-2481>

Mehmet Karabulut, MD, University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery; e-mail: mehmet-mac@hotmail.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1889-5637>

Aysegül Akdoğan Gemici, MD, University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of Radiology; e-mail: aysegulakdogan@yahoo.com, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7707-1849>

Gemici E.¹, Bozkurt M.A.¹, Kocataş A.², Sürek A.¹, Karabulut M.¹, Akdoğan Gemici A.³

¹ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Стамбул, Туреччина

² University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanuni Sultan Süleyman Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Стамбул, Туреччина

³ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of Radiology, Стамбул, Туреччина

Порівняння методів звичайної та магнітно-резонансної дефекографії для діагностики дисфункції тазового дна в пацієнтів з ожирінням

Резюме. Актуальність. Синдром обструкції належить до всіх дисфункцій тазового дна, які є причиною неповної евакуації калу з прямої кишки. Дефекографія — перший крок для діагностики зазначеного синдрому. Вільний вибір площин візуалізації, роздільна здатність та контраст м'яких тканин із кращою модальністю зображення вказують на переваги цього методу для оцінки дисфункції тазового дна. **Мета дослідження** — порівняння звичайної та магнітно-резонансної дефекографії в пацієнтів із синдромом обструкції прямої кишки. **Матеріали та методи.** Двадцять вісім пацієнтів, які страждали від запорів, із січня 2015 року по січень 2020 року були включені в дослідження. Магнітно-резонансна дефекографія проводилася через 1–2 тижні після звичайної дефекографії. Здійснювали порівняльний аналіз методів щодо їх здатності діагностувати патологічне випинання передньої або задньої стінки прямої кишки, що порушує евакуаторну функцію кишечника, ректальний пролапс, прямокишкову грижу,

дивертикул прямої кишки. **Результати.** Порівняння звичайної та магнітно-резонансної дефекографії за їх здатністю діагностувати переднє ректоцеле, інвагінацію внутрішньої слизової оболонки та спазм прямої кишки не доказало істотних відмінностей між двома методами. Статистичний коефіцієнт використання двох методів діагностики переднього ректоцеле, інвагінації внутрішньої слизової оболонки та спазмів прямої кишки становив відповідно 0,146, 0,007 та 1000. **Висновки.** Хоча звичайна дефекографія є золотим стандартом для діагностики ректоцеле, інвагінації внутрішньої слизової оболонки та пуборектального спазму, магнітно-резонансна дефекографія має переваги завдяки меншому радіаційному навантаженню, підвищеній безпеці та можливості виявлення патології репродуктивної сфери.

Ключові слова: магнітно-резонансна дефекографія; звичайна дефекографія; дисфункція тазового дна; ректоцеле; спазм прямої кишки

Gemici E.¹, Bozkurt M.A.¹, Kocataş A.², Sürek A.¹, Karabulut M.¹, Akdoğan Gemici A.³

¹ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Стамбул, Турція

² University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kanuni Sultan Süleyman Health Practice and Research Center, Department of General Surgery, Стамбул, Турція

³ University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Bakirkoy Dr. Sadi Konuk Health Practice and Research Center, Department of Radiology, Стамбул, Турція

Сравнение методов обычной и магнитно-резонансной дефекографии для диагностики дисфункции тазового дна у пациентов с ожирением

Резюме. Актуальность. Синдром обструкции принадлежит к дисфункциям тазового дна, которые являются причиной неполной эвакуации кала из прямой кишки. Дефекография — первый шаг для диагностики указанного синдрома. Свободный выбор плоскостей визуализации, разрешение и контраст мягких тканей с лучшей модальностью изображения указывают на преимущества этого метода для оценки дисфункции тазового дна. **Цель исследования** — сравнение обычной и магнитно-резонансной дефекографии у пациентов с синдромом обструкции прямой кишки. **Материалы и методы.** Двадцать восемь пациентов, страдающих запорами, с января 2015 г. по январь 2020 г. были включены в исследование. Магнитно-резонансная дефекография проводилась через 1–2 недели после обычной дефекографии. Осуществляли сравнительный анализ методов относительно их способности диагностировать патологическое выпячивание передней или задней стенки прямой кишки, нарушающее эвакуаторную функцию кишечника, ректальный пролапс, прямокишечную

грыжу, дивертикул прямой кишки. **Результаты.** Сравнение обычной и магнитно-резонансной дефекографии по их способности диагностировать переднее ректоцеле, инвагинацию внутренней слизистой оболочки и спазм прямой кишки не подтверждает существенных различий между двумя методами. Статистический коэффициент использования двух методов диагностики переднего ректоцеле, инвагинации внутренней слизистой оболочки и спазмов прямой кишки составил соответственно 0,146, 0,007 и 1000. **Выводы.** Хотя обычная дефекография является золотым стандартом для диагностики ректоцеле, инвагинации внутренней слизистой оболочки и пуборектального спазма, магнитно-резонансная дефекография обладает преимуществами благодаря меньшей радиационной нагрузке, повышенной безопасности и возможности выявления патологии репродуктивной сферы.

Ключевые слова: магнитно-резонансная дефекография; обычная дефекография; дисфункция тазового дна; ректоцеле; спазм прямой кишки

УДК 616.72-002.78:616.379-008.64

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208486

Черняєва А.О.

Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України, м. Харків, Україна
Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»,
м. Харків, Україна

Частота асимптоматичної гіперурикемії серед дорослих хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу

Резюме. Мета дослідження — вивчити частоту асимптоматичної гіперурикемії у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го та 2-го типу в українській популяції на прикладі жителів м. Харкова та області. **Матеріали та методи.** Обстежені 316 хворих на ЦД: 81 хворий на ЦД 1-го типу (група 1), 150 хворих на ЦД 2-го типу (група 2) та 85 хворих на ЦД 2-го типу з абсолютною інсулінозалежністю (група 3). Оцінку стану пуринового обміну проводили шляхом визначення концентрації сечової кислоти у сироватці крові та сечі. Рівні сечової кислоти визначали колориметричним методом за допомогою набору реагентів «СпайнЛаб, UricasePOD» (Україна). Для оцінки впливу віку хворого, віку хворого на момент маніфестації захворювання, тривалості захворювання та індексу маси тіла групи обстежених були поділені на дві підгрупи (А і Б відповідно) з урахуванням рівня урикемії й урикурії. Підгрупу 1А становили 60 хворих на ЦД 1-го типу без гіперурикемії (ГУ) та/або гіперурикурії (ГУУ), підгрупу 1Б — 21 хворий із ГУ та/або ГУУ, підгрупу 2А — 76 хворих без ГУ та/або ГУУ, підгрупу 2Б — 74 хворих із ГУ та/або ГУУ, підгрупу 3А — 57 хворих без ГУ та/або ГУУ, підгрупу 3Б — 28 хворих із ГУ та/або ГУУ. **Результати.** Частота порушень пуринового обміну серед дорослих хворих на ЦД 1-го та 2-го типу становить 38,9 %. Найвища частота порушень пуринового обміну спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу (49,3 %). Вік хворого на час проведення дослідження та на момент маніфестації ЦД, тривалість захворювання та індекс маси тіла не є визначальними факторами, що впливають на формування порушень пуринового обміну у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу; віковий фактор і тривалість захворювання є факторами ризику порушень пуринового обміну у хворих на ЦД 2-го типу з абсолютною інсулінозалежністю. **Висновки.** Асимптоматичну гіперурикемію діагностовано у 27,8 % обстежених хворих на ЦД. Частота асимптоматичної гіперурикемії є значуще вищою у хворих на ЦД 2-го типу, ніж у хворих на ЦД 1-го типу (3,48 і 24,4 % відповідно); абсолютна інсулінозалежність у хворих на ЦД 2-го типу не впливає на частоту асимптоматичної гіперурикемії.

Ключові слова: сечова кислота; пуриновий обмін; подагра; асимптоматична гіперурикемія; цукровий діабет

Вступ

Сечова кислота (СК) привертає увагу дослідників як потенційний біомаркер, незалежний предиктор цукрового діабету (ЦД), гіпертонічної хвороби (ГХ) і хронічної хвороби нирок [1–3]. Гіперурикемія (ГУ) — підвищення концентрації СК у сироватці крові

> 420 мкмоль/л у чоловіків і > 360 мкмоль/л у жінок [4]. ГУ відображає перевантаженість внутрішньоклітинної рідини уратами, концентрація яких перевищує межу їх розчинності (400 мкмоль/л), що є передумовою до формування кристалів СК, розвитку подагри, сечокам'яної хвороби та інших патологічних станів [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: Черняєва Анна Олександрівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри ендокринології та дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти, завідувача поліклінікою, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; факс: +38057 705-21-79; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; контактний тел.: +38 (095) 4511948.

For correspondence: Anna Cherniaeva, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the polyclinic, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevsky st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; fax: +38057 705-21-79; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; contact phone: +38 (095) 4511948.

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

За останню декаду суттєво зросла частота асимптоматичної ГУ (АГУ). Під цим терміном розуміють підвищений рівень СК у сироватці крові за відсутності клінічних проявів [4]. В різних країнах частота АГУ перебуває в межах від 2,6 до 36 % [6, 7]. АГУ діагностують у кожного третього дорослого з неконтрольованою артеріальною гіпертензією або декількома факторами ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) [8, 9].

В епідеміологічних дослідженнях показано, що частота ЦД вища серед загалу хворих на подагру, ніж в осіб без порушень пуринового обміну (ПО) (33,1 і 10,8 % відповідно) [10]. В проспективних дослідженнях подагра підвищувала ризик ЦД 2-го типу [11, 12], тоді як останній знижував ризик подагри [13], що, можливо, пояснюється підвищенням екскреції уратів за глюкозурії [14]. Доведено зв'язок між персистуючою ГУ і ризиком ЦД 2-го типу [14, 15].

В попередній публікації на підставі обстеження 95 хворих на ЦД 1-го та 2-го типу ми повідомляли, що порушення ПО трапляються у 28,42 % хворих [9].

Мета дослідження — вивчити частоту АГУ у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу в українській популяції на прикладі жителів м. Харкова та області.

Матеріали та методи

Обстежено 316 хворих на ЦД: 81 хворий на ЦД 1-го типу (група 1), 150 хворих на ЦД 2-го типу (група 2) та 85 хворих на ЦД 2-го типу з абсолютною інсулінозалежністю (група 3). Характеристика хворих за гендерно-віковими ознаками по групах надана в табл. 1.

Наявність і ступінь ожиріння визначали за індексом маси тіла (ІМТ) згідно з критеріями ВООЗ (2000). ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² оцінювали як надлишок маси тіла, від 30,0 до 34,9 кг/м² — як ожиріння I ступеня, від 35,0 до 39,9 кг/м² — як ожиріння II ступеня, 40,0 та вище — як ожиріння III ступеня. Тип ожиріння оцінювали за загальноприйнятим індексом «окружність талії/окружність стегон». Абдомінальний тип ожиріння визначали у жінок при значенні індексу більше за 0,85, у чоловіків — більше за 0,9.

Оцінку стану ПО проводили шляхом визначення концентрації СК у сироватці крові та сечі. Рівні СК визначали колориметричним методом за допомогою набору реагентів «СпайнЛаб, UricasePOD» (Україна). Екскрецію СК вважали підвищеною за концентрації > 4,5 ммоль/добу (гіперурикурія (ГУУ)).

Для оцінки впливу віку хворого, віку хворого на момент маніфестації захворювання, тривалості захворювання (ТЗ) та ІМТ групи обстежених були поділені на дві підгрупи (А і Б відповідно) з урахуванням рівня урикемії й урикурії. Підгрупу 1А становили 60 хворих на ЦД 1-го типу без ГУ та/або ГУУ, підгрупу 1Б — 21 хворий із ГУ та/або ГУУ, підгрупу 2А — 76 хворих без

ГУ та/або ГУУ, підгрупу 2Б — 74 хворі з ГУ та/або ГУУ, підгрупу 3А — 57 хворих без ГУ та/або ГУУ, підгрупу 3Б — 28 хворих із ГУ та/або ГУУ.

Подагру діагностували за класифікаційними критеріями ACR, EULAR 2015 року з використанням веб-калькулятора <http://goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz>.

Оцінювали дані анамнезу щодо наявності ССЗ та їх ускладнень.

Отримані дані проаналізовано за методами параметричної статистики. Аналіз отриманих даних проводився з розрахунком середнього значення ($\bar{X}$), стандартного відхилення (s), стандартної похибки середнього (S_x) та інших статистичних характеристик. Для оцінки асоціації між ознакою та групами, що порівнювались, використовувався критерій χ^2 з урахуванням числа ступенів свободи (df). Перевірку статистичних гіпотез проводили на рівні значущості (p) менше за 0,01.

Етична експертиза

Проведення дослідження було схвалене локальним науковим етичним комітетом Державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» (протокол № 6 від 20.04.2019 р.). Хворі отримували докладну інформацію про проведення дослідження і давали письмову інформовану згоду на участь у ньому.

Результати

З урахуванням даних літератури щодо зв'язку ГУ з демографічними і антропометричними показниками на першому етапі дослідження проводили порівняльний аналіз цих показників (вік, стать та ІМТ) у хворих досліджуваних груп. Слід зазначити, що, незважаючи на перевагу в усіх групах жінок, за статеву ознакою групи дещо відрізнялися між собою. Найменша кількість чоловіків спостерігалася у групі 1, яка за статевим складом вірогідно відрізнялася від групи 2 ($\chi^2 = 4,06$; $p = 0,044$), але була порівнянною з групою 3 ($\chi^2 = 3,36$; $p = 0,067$). Не виявлено також вірогідних статевих відмінностей між хворими груп 2 і 3 ($\chi^2 = 0,005$; $p = 0,942$).

Встановлено значущі відмінності за віком між групами ($F = 80,392$; $p = 0,0001$) з найменшим значенням цього показника в осіб групи 1. Водночас за віковим параметром пацієнти груп 2 і 3 були ідентичними ($p > 0,05$), а пацієнти групи 1 — значуще молодшими за таких груп 2 ($p < 0,05$) і 3 ($p < 0,05$).

Виявлено значущі відмінності між досліджуваними групами за антропометричними показниками. Зокрема, ІМТ у хворих групи 1 становив $25,53 \pm 4,71$ кг/м², групи 2 — $32,93 \pm 6,095$ кг/м² та групи 3 — $32,21 \pm 6,72$ кг/м² ($p = 0,0001$). Більш високе значення цього показника виявлено у хворих груп 2 і 3. При

Таблиця 1. Характеристика хворих обстежених груп ($\bar{X} \pm m_x$)

Показник	Перша група (n = 81)	Друга група (n = 150)	Третя група (n = 85)
Чоловіки/жінки	27/54	61/89	34/51
Середній вік	42,50 $\pm$ 1,28	57,40 $\pm$ 0,84	60,90 $\pm$ 0,88

цьому за ІМТ хворі групи 1 значуще відрізнялися як від хворих групи 2 ($p < 0,001$), так і від хворих групи 3 ($p < 0,001$). ІМТ у хворих груп 2 і 3 був порівнянний, та за цим показником хворі зазначених груп значуще не різнилися ($p > 0,1$). Окрім того, абдомінальний тип ожиріння значуще частіше був діагностований у хворих груп 2 і 3. Для проведення порівняльної оцінки частоти надмірної маси тіла та ожиріння хворі досліджуваних груп були розподілені за рівнем ІМТ. Отримані дані свідчать про порівнянність хворих груп 2 і 3 за вказаним показником (табл. 2).

У зазначених групах (табл. 2) переважали особи з надлишковою масою тіла та ожирінням (88 та 96,77 % відповідно). Проте серед хворих групи 1 більшість осіб мали нормальний ІМТ, та тільки в цій групі були хворі зі зниженим ІМТ.

В попередній публікації повідомляли, що концентрація СК у крові хворих на ЦД незалежно від типу захворювання і статі асоціюється з $ІМТ < 30 \text{ кг/м}^2$ ($r = -0,38$; $P = 0,003$) [16].

Тривалість захворювання у хворих усіх трьох досліджуваних груп становила від 6 місяців до 48 років, в середньому — $14,26 \pm 9,23$ року, зокрема у хворих гру-

пи 1 — $18,60 \pm 1,61$ року, групах 2 і 3 — $9,71 \pm 6,71$ та $15,55 \pm 8,92$ року відповідно ($p < 0,001$). Найкоротша ТЗ спостерігалась у хворих групи 2. При цьому встановлені значущі відмінності даного показника між хворими груп 1 і 2 ($p < 0,001$), а також між хворими груп 2 і 3 ($p < 0,001$). Водночас не визначено значущих відмінностей за ТЗ між хворими груп 1 і 3 ($p = 0,27$).

Серед супутньої патології у хворих досліджуваних груп переважали ССЗ, а саме ГХ та ішемічна хвороба серця (ІХС). Інші захворювання були встановлені у поодиноких випадках. Окрім того, за проведеним аналізом анамнестичних даних визначалася наявність у хворих серцево-судинних катастроф у минулому, зокрема інфаркту міокарда (ІМ) та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК) (табл. 3).

За поширеністю ССЗ (ГХ та ІХС) групи значуще відрізнялися ($\chi^2 = 22,85$; $p = 0,001$). Значуще вища частота ГХ та ІХС (ізолювано та у поєднанні) встановлена у хворих груп 2 (37,3 %) і 3 (41,3 %) порівняно з такою у хворих групи 1 (8,64 %). Серцево-судинні катастрофи (ГПМК або ІМ) в анамнезі визначалися переважно у хворих груп 2 і 3, що частково можна пов'язати з віковим фактором.

Таблиця 2. Розподіл хворих по групах за ІМТ

ІМТ (кг/м ²)	Перша група (n = 81)		Друга група (n = 150)		Третя група (n = 85)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
< 18,5	7	7,14	—	—	—	—
18,5–24,9	37	50,00	25	16,6	7	8,24
25,0–29,9	21	27,14	42	28,0	20	23,5
30,0–34,9	11	12,86	54	36,0	36	42,4
35,0–39,9	5	2,86	23	15,3	14	16,5
> 40,0	—	—	6	4,0	8	9,41

Таблиця 3. Структура супутньої патології в обстежених хворих

Патологія	Перша група (n = 81)		Друга група (n = 150)		Третя група (n = 85)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Серцево-судинні захворювання						
ІХС	6	7,4	18	12,0	7	8,24
ГХ	22	27,2	21	14,0	19	22,4
ІХС + ГХ	7	8,64	56	37,3	62	41,3
ІМ	—	—	7	4,7	9	6,0
ГПМК	3	3,7	4	2,6	11	12,9

Таблиця 4. Структура хронічних ускладнень ЦД у хворих досліджуваних груп

Ускладнення	Перша група (n = 81)		Друга група (n = 150)		Третя група (n = 85)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Діабетична ретинопатія	66	81,5	60	40,0	72	84,7
Ангіопатія нижніх кінцівок	64	79,0	59	39,3	72	84,7
Нефропатія	20	24,7	8	5,3	21	24,7
Дистальна полінейропатія	63	77,8	53	35,3	70	82,4
Енцефалопатія	54	66,7	62	41,3	69	81,2
Метаболічна кардіоміопатія	53	65,4	21	14,0	23	27,1
Жировий гепатоз	11	13,6	38	25,3	44	51,8

Хронічні діабетичні ускладнення були діагностовані в більшості хворих досліджуваних груп (табл. 4).

За частотою діабетичної ретинопатії, ангіопатії нижніх кінцівок і дистальної полінейропатії групи значуще не відрізнялися (табл. 4).

Деякі автори пов'язують розвиток діабетичної нефропатії (ДН) за ЦД з ГУ [20]. ДН частіше діагностували у хворих груп 1 та 3 порівняно з хворими групи 2 ($\chi^2 = 6,53$; $p = 0,038$). При цьому вірогідних відмінностей за частотою цього хронічного ускладнення ЦД між хворими груп 1 і 3 не встановлено ($\chi^2 = 0,01$; $p = 0,915$).

Порушення ПО виявлено у 21 (35,0 %) хворого групи 1: у 7 осіб діагностовано ГУ, у 9 — гіперурикемію та у 5 хворих — ГУ, що супроводжувалася ГУУ. Визначено, що ТЗ у хворих обох підгруп була порівнянною ($17,82 \pm 2,11$ і $20,00 \pm 2,50$ року відповідно) та за даним показником підгрупи не відрізнялися ($p > 0,1$). Незважаючи на більш молодий вік маніфестації ЦД 1-го типу у хворих підгрупи 1Б ($22,71 \pm 3,82$ проти $26,84 \pm 2,53$ року), у хворих підгрупи 1А вірогідних відмінностей встановлено не було ($p > 0,1$). За віком на момент проведення дослідження хворі обох підгруп не відрізнялися ($43,26 \pm 1,79$ vs $42,76 \pm 2,51$ року; $p > 0,1$). Не отримано також значущих відмінностей між підгрупами за ІМТ ($25,19 \pm 0,88$ vs $25,43 \pm 1,10$ кг/м², $p > 0,1$). На харчові звички, які б могли призвести до ГУ, вказали по одному хворому з кожної підгрупи, а на зловживання алкоголем не вказував жодний з опитаних. Подагру діагностовано у 10 хворих підгрупи 1Б. Слід зауважити, що ГУ та/або ГУУ в групі 1 асоціювалися з тяжким перебігом ЦД та розвитком хронічних ускладнень. Так, серед 20 хворих групи 1 з порушеннями ПО в 7 осіб була діагностована ДН, а у 3 — синдром діабетичної стопи з розвитком трофічних нейроішемічних виразок.

Серед хворих групи 2 порушення ПО діагностовані в 74 (49,3 %) осіб. Не встановлено значущих відмінностей між підгрупами 2А і 2Б за ТЗ, віком і віком маніфестації ЦД 2-го типу та ІМТ. Так, у хворих підгрупи 2А ТЗ становила $9,83 \pm 1,48$ проти $10,15 \pm 1,55$ року ($p > 0,1$); вік маніфестації ЦД 2-го типу — $50,86 \pm 1,33$ проти $50,86 \pm 1,79$ року ($p > 0,1$); вік на час обстеження — $59,23 \pm 1,73$ проти $60,84 \pm 1,69$ року ($p > 0,1$); ІМТ — $32,12 \pm 1,05$ проти $34,66 \pm 1,38$ кг/м² ($p > 0,1$) у хворих підгрупи 2Б. Подагру діагностовано в 16 хворих підгрупи 2Б.

Таким чином, вік хворого на час проведення дослідження і на момент маніфестації ЦД, ТЗ та ІМТ не є визначальними факторами щодо розвитку порушень ПО у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу. Водночас встановлено, що віковий чинник і ТЗ є факторами ризику порушень ПО у хворих групи 3.

ПО діагностовано у 22 хворих (25,9 %) групи 3. Слід зазначити, що випадків поєднання ГУ та ГУУ у хворих даної групи встановлено не було. Не встановлено значущих відмінностей за віком пацієнта на момент маніфестації ЦД та ІМТ між хворими двох зазначених підгруп. Так, вік на момент маніфестації ЦД у хворих підгрупи 3А становив $45,63 \pm 1,63$ vs $42,58 \pm 4,18$

року ($p > 0,1$), ІМТ — $31,45 \pm 1,08$ vs $33,86 \pm 2,01$ кг/м² ($p > 0,1$) у хворих підгрупи 3Б. Водночас виявлено, що хворі підгрупи 3Б були значуще старшими за хворих підгрупи 3А ($64,28 \pm 2,48$ vs $60,024 \pm 1,290$ року, $p < 0,05$) та значуще відрізнялися за ТЗ ($13,36 \pm 0,94$ vs $19,17 \pm 3,49$ року, $p < 0,05$). Подагру діагностовано в 7 осіб підгрупи 3Б.

На спадкову обтяженість за ЦД вказали 21 хворий групи 1 (зокрема 5 осіб із ГУ та/або ГУУ), 31 хворий групи 2 (зокрема 10 — із ГУ та/або ГУУ), 23 хворі групи 3 (зокрема 6 — із ГУ та/або ГУУ). Наявність артритів у родичів першого ступеня споріднення виявлялася у поодиноких випадках серед пацієнтів кожної групи спостереження. На жаль, жоден хворий не зміг вказати генез артриту у родичів.

Обговорення

Таким чином, порушення ПО виявлено у 38,9 % обстежених хворих. За даними S.B. Woyesa і співавт., ГУ трапляється у 33,8 % хворих на ЦД 2-го типу [18]. Отримані дані щодо частоти ГУ серед загалу хворих на ЦД 2-го типу також збігаються з даними B. Woldeamlak і співавт. (31,5 %) [19]. Визначено, що частота порушень ПО є значуще вищою у хворих групи 2, ніж у групах 1 і 3 ($\chi^2 = 10,96$; $p < 0,001$ і $\chi^2 = 5,29$; $p = 0,02$ відповідно). Є повідомлення, що у хворих на ЦД 2-го типу частота подагри більш низька, ніж за ЦД 1-го типу, що може бути пов'язано з частим застосуванням метформіну, який має протизапальний ефект через модуляцію різних клітинних шляхів, у тому числі аденозинмонофосфат-активовану протеїнкіназу, протеїнкіназу А і γ PPAR-рецептори [21, 22].

Серед обстеженого загалу хворих на ЦД 1-го та 2-го типу АГУ діагностували у 88 (27,8 %) осіб (11 осіб в підгрупі 1Б, 58 — в підгрупі 2Б, 19 — в підгрупі 3Б відповідно). Встановлено, що частота АГУ є значуще вищою в підгрупі 2Б, ніж у підгрупі 1Б ($\chi^2 = 4,33$; $p = 0,038$), і порівнянно з підгрупою 3Б ($\chi^2 = 0,1$; $p = 0,92$).

Якщо історично АГУ вважали клінічно незначущою лабораторною знахідкою, то сьогодні її клінічне і прогностичне значення не можна недооцінювати. АГУ недостатньо розглядати як фактор прямої шкідливої дії на суглоби, потрібно також враховувати її негативний вплив на ендотелій судин, клапанні структури серця, каналцевий інтерстицій нирок та опосередкований вплив на вуглеводний і ліпідний обміни [22, 23]. Показано, що ГУ підвищує на 16 % загальну смертність і на 39 % смертність від ССЗ [24]. З огляду на це хворі на ЦД незалежно від типу захворювання повинні більш ретельно обстежуватися щодо порушень ПО з метою своєчасного призначення адекватних коригуючих заходів.

Висновки

1. Частота порушень пуринового обміну серед дорослих хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типів становить 38,9 %.
2. Найвища частота порушень пуринового обміну спостерігається у хворих на цукровий діабет 2-го типу (49,3 %).

3. Вік хворого на час проведення дослідження та на момент маніфестації цукрового діабету, тривалість захворювання та індекс маси тіла не є визначальними факторами, що впливають на формування порушень пуринового обміну у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу; віковий фактор і тривалість захворювання є факторами ризику порушень пуринового обміну у хворих на цукровий діабет 2-го типу з абсолютною інсулінозалежністю.

4. Асимптоматичну гіперурикемію діагностовано у 27,8 % обстежених хворих на цукровий діабет.

5. Частота асимптоматичної гіперурикемії є значуще вищою у хворих на цукровий діабет 2-го типу, ніж у хворих на цукровий діабет 1-го типу (3,48 і 24,4 % відповідно); абсолютна інсулінозалежність у хворих на цукровий діабет 2-го типу не впливає на частоту асимптоматичної гіперурикемії.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті. Автор особисто розробила концепцію та дизайн дослідження, провела збір та обробку матеріалів статті, її написання та редактування.

Список літератури

- Grayson P.C., Kim S.Y., LaValley M., Choi H.K. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis. Care Res. (Hoboken)*. 2011. 63. 102-10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.20344>.
- Li L., Yang C., Zhao Y., Zeng X., Liu F., Fu P. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014. 15. 122. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-15-122>.
- Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies *PLoS One*. 2013. 8. e56864. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>.
- ACR Guideline for Management of Gout 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *Arthritis Care & Research*. 2020. 1-17. DOI: [10.1002/acr.24180](https://doi.org/10.1002/acr.24180).
- Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011. 63(10). 3136-3141. DOI: [10.1002/art.30520](https://doi.org/10.1002/art.30520).
- Uaratanawong S., Suraamornkul S., Angkeaw S. et al. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population. *Clin. Rheumatol*. 2011. 30(7). 887-893. DOI: [10.1007/s10067-011-1699-0](https://doi.org/10.1007/s10067-011-1699-0).
- Nagahama K., Iseki K., Inoue T. et al. Hyperuricemia and cardiovascular risk factor clustering in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. 2004. 27(4). 227-233. DOI: [10.1291/hypres.27.227](https://doi.org/10.1291/hypres.27.227).
- Juraschek S.P., Kovell L.C., Miller E.R. et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One*. 2013. 8(2). e56546. DOI: [10.1371/journal.pone.0056546](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056546).
- Cherniaieva A.O., Mykytiuk M.R., Karachentsev Yu.I., Kravchun N.O. Cardiovascular risk assessment in patients with primary chronic gout in combination with metabolic syndrome. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2019. 15(4). 298-303. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.4.2019.174815>. (in Ukrainian).
- Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis. Rheum*. 2007. 57(1). 109-115. DOI: [10.1002/art.22466](https://doi.org/10.1002/art.22466).
- Rho Y.H., Lu N., Peloquin C.E. et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann. Rheum. Dis*. 2016. 75(1). 91-95. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-205827](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205827).
- Pan A., Teng G.G., Yuan J.M. et al. Bidirectional Association between Diabetes and Gout: the Singapore Chinese Health Study. *Sci. Rep*. 2016. 6. 25766. DOI: [10.1038/srep25766](https://doi.org/10.1038/srep25766).
- Lytyyn Y., Škrtić M., Yang G.K. et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol*. 2015. 308(2). F77-83. DOI: [10.1152/ajprenal.00555.2014](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00555.2014).
- Chen P.H., Chen Y.W., Liun W.J. et al. Approximate Mortality Risks between Hyperuricemia and Diabetes in the United States. *Clin. Med*. 2019. 8(12). 2127. DOI: [10.3390/jcm8122127](https://doi.org/10.3390/jcm8122127).
- Liu J., Tao L., Zhao Z. et al. Two-Year Changes in Hyperuricemia and Risk of Diabetes: A Five-Year Prospective Cohort Study. *J. Diabetes. Res*. 2018. 30. 6905720. DOI: [10.1155/2018/6905720](https://doi.org/10.1155/2018/6905720).
- Cherniaieva A.O., Mykytiuk M.R., Karachentsev Yu.I., Kravchun N.O. The state of glucose homeostasis in women with type 2 diabetes mellitus with hyperuricemia. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 4. 103-109. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.4.14>. (in Ukrainian).
- Shah P., Bjornstad P., Johnson R.J. Hyperuricemia as a potential risk factor for type 2 diabetes and diabetic nephropathy. *J. Bras. Nefrol*. 2016. 38(4). 386-387. DOI: [10.5935/0101-2800.20160061](https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160061).
- Woyesa S.B., Hirigo A.T., Wube T.B. Hyperuricemia and metabolic syndrome in type 2 diabetes mellitus patients at Hawassa university comprehensive specialized hospital, South West Ethiopia. *BMC Endocr. Disord*. 2017. 17(1). 76. DOI: [10.1186/s12902-017-0226-y](https://doi.org/10.1186/s12902-017-0226-y).
- Woldeamlak B., Yirdaw K., Biadgo B. Hyperuricemia and its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors in Type Two Diabetes Mellitus Patients at the University of Gondar Hospital, North-west Ethiopia. *EJIFCC*. 2019. 30(3). 325-339. PMID: 31695589.
- Agrawal N.K., Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J. Diabetes*. 2014. 5(5). 697-710. DOI: [10.4239/wjd.v5.i5.697](https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i5.697).
- Chen W., Liu X., Ye S. Effects of metformin on blood and urine pro-inflammatory mediators in patients with type 2 diabetes. *J. Inflamm. (Lond)*. 2016. 13. 34. DOI: [10.1186/s12950-016-0142-3](https://doi.org/10.1186/s12950-016-0142-3).
- Zhen H., Gui F. The role of hyperuricemia on vascular endothelium dysfunction. *Biomed. Rep*. 2017. 7(4). 325-330. DOI: [10.3892/br.2017.966](https://doi.org/10.3892/br.2017.966).
- Kuwabara M., Kuwabara R., Niwa K. et al. Different Risk for Hypertension, Diabetes, Dyslipidemia, and Hyperuricemia According to Level of Body Mass Index in Japanese and American Subjects. *Nutrients*. 2018. 10(8). 1011. DOI: [10.3390/nu10081011](https://doi.org/10.3390/nu10081011).
- Chen J.H., Chuang S.Y., Chen H.J. et al. Serum uric acid level as an independent risk factor for all-cause, cardiovascular, and ischemic stroke mortality: a Chinese cohort study. *Arthritis. Rheum*. 2009. 61. 225-232. DOI: [10.1002/art.24164](https://doi.org/10.1002/art.24164).

Отримано/Received 11.05.2020

Рецензовано/Revised 26.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 08.06.2020 ■

Information about authors

Anna Cherniaieva, PhD, Associate Professor at the Department of endocrinology and pediatric endocrinology of Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Head of the polyclinic, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-2812-3323>

Черняева А.А.

Харьковская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины, г. Харьков, Украина
Государственное учреждение «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков, Украина

Частота асимптоматической гиперурикемии среди взрослых больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типа

Резюме. *Цель исследования* — изучить частоту асимптоматической гиперурикемии у больных сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типа в украинской популяции на примере жителей г. Харькова и области. *Материалы и методы.* Обследованы 316 больных СД: 81 больной СД 1-го типа (группа 1), 150 больных СД 2-го типа (группа 2) и 85 больных СД 2-го типа с абсолютной инсулинозависимостью (группа 3). Оценку состояния пуринового обмена проводили путем определения концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и моче. Уровни мочевой кислоты определяли колориметрическим методом с помощью набора реагентов «СпайнЛаб, UricasePOD» (Украина). Для оценки влияния возраста больного, возраста больного на момент манифестации заболевания, продолжительности заболевания и индекса массы тела группы обследуемых были разделены на две подгруппы (А и Б соответственно) с учетом уровня урикемии и урикурии. Подгруппу 1А составили 60 больных СД 1-го типа без гиперурикемии (ГУ) и/или гиперурикурии (ГУУ), подгруппу 1Б — 21 больной с ГУ и/или ГУУ, подгруппу 2А — 76 больных без ГУ и/или ГУУ, подгруппу 2Б — 74 больных с ГУ и/или ГУУ, подгруппу 3А — 57 больных без ГУ и/или ГУУ, подгруппу 3Б — 28 больных с

ГУ и/или ГУУ. *Результаты.* Частота нарушений пуринового обмена среди взрослых больных СД 1-го и 2-го типа составляет 38,9 %. Самая высокая частота нарушений пуринового обмена наблюдается у больных СД 2-го типа (49,3 %). Возраст больного при проведении исследования и на момент манифестации СД, продолжительность заболевания и индекс массы тела не являются определяющими факторами, влияющими на формирование нарушений пуринового обмена у больных СД 1-го и 2-го типа; возрастной фактор и продолжительность заболевания являются факторами риска нарушений пуринового обмена у больных СД 2-го типа с абсолютной инсулинозависимостью. *Выводы.* Асимптоматическая гиперурикемия диагностирована у 27,8 % обследованных больных сахарным диабетом. Частота асимптоматической гиперурикемии значительно выше у больных сахарным диабетом 2-го типа, чем у больных сахарным диабетом 1-го типа (3,48 и 24,4 % соответственно); абсолютная инсулинозависимость у больных сахарным диабетом 2-го типа не влияет на частоту асимптоматической гиперурикемии.

Ключевые слова: мочевая кислота; пуриновый обмен; подагра; асимптоматическая гиперурикемия; сахарный диабет

A.A. Cherniaieva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Frequency of asymptomatic hyperuricemia among adults with type 1 and type 2 diabetes

Abstract. *Background.* The purpose is to study the frequency of asymptomatic hyperuricemia (HU) in patients with type 1 and 2 diabetes in the Ukrainian population on the example of residents of Kharkiv and Kharkiv region. *Materials and methods.* Three hundred and sixteen individuals with diabetes mellitus were examined: 81 — with type 1 diabetes (group 1), 150 — with type 2 diabetes (group 2) and 85 type 2 diabetes patients with absolute insulin dependence (group 3). Assessment of the state of purine metabolism was performed by determining the concentration of uric acid in the blood serum and urine. Uric acid levels were evaluated by colorimetric method using a set of reagents SpinLab, UricasePOD (Ukraine). To assess the impact of patient's age, patient's age at the time of disease onset, disease duration and body mass index, the groups were divided into two subgroups (A and B, respectively) depending on the level of uricemia and uricosuria. Subgroup 1A consisted of 60 patients with type 1 diabetes without hyperuricemia and/or hyperuricosuria (HUC), subgroup 1B — 21 people with HU and/or HUC; subgroup 2A — 76 individuals without HU and/or HUC, subgroup 2B — 74 patients with HU and/or HUC, subgroup 3A — 57 people without HU and/or HUC,

subgroup 3B — 28 individuals with HU and/or HUC. *Results.* The frequency of purine exchange disorders among adults with type 1 and 2 diabetes in Kharkiv region is 38.9 %. The highest frequency of purine exchange disorders is observed in patients with type 2 diabetes (49.3 %). The age the of patient during the study and at the time of manifestation of diabetes mellitus, the duration of the disease and the body mass index are not determining factors that affect the formation of disorders of purine metabolism in people with type 1 and 2 diabetes; the age and duration of the disease are risk factors for violations of purine metabolism in individuals with type 2 diabetes with absolute insulin dependence. *Conclusions.* Asymptomatic hyperuricemia was diagnosed in 27.8 % of the examined patients with diabetes mellitus. The frequency of asymptomatic hyperuricemia is significantly higher in individuals with type 2 diabetes than in those with type 1 diabetes (3.48 and 24.4 %, respectively); absolute insulin dependence in patients with type 2 diabetes does not affect the frequency of asymptomatic hyperuricemia.

Keywords: uric acid; purine metabolism; gout; asymptomatic hyperuricemia; diabetes mellitus

УДК 616.391:056.52:612.017.1

Жердьова Н.М.

Центр інноваційних медичних технологій НАН України, м. Київ, Україна

Надлишкова маса тіла та її наслідки. В чому ризик?

Резюме. Надлишкова маса тіла та ожиріння є однією з провідних медичних проблем у світі — до категорії осіб із надмірною вагою різного ступеня відносяться понад 1,9 мільярда дорослих та понад 340 мільйонів дітей та підлітків. Останніми роками активним напрямком є вивчення взаємозв'язку ожиріння з рівнем вітаміну D. Доведено, що рівень 25(OH)D нижче в осіб з ожирінням порівняно з людьми, що мають нормальну масу тіла. У статті наведений огляд ролі вітаміну D в організмі людини, його впливу на метаболізм та розглядаються його добові дози для різних категорій населення згідно з практичними рекомендаціями щодо вітаміну D у країнах Центральної Європи. Ожиріння супроводжується зниженням біодоступності вітаміну D, причому при збільшенні індексу маси тіла у пацієнтів спостерігається зниження сироваткової концентрації 25(OH)D і підвищення рівня паратгормону крові. Найчастіше дефіцит вітаміну D відзначається при морбідному ожирінні (до 60 % випадків), у цій же категорії хворих майже в 50 % випадків діагностується вторинний гіперпаратиреоз. При проведенні профілактики і лікування дефіциту вітаміну D особам, які страждають від ожиріння, потрібні більш високі дози препаратів. Патогенетично ця підвищена потреба у вітаміні D обумовлена розподілом вітаміну в більшому обсязі жирової тканини. У даний час отримані численні дані про патогенетичну роль нестачі вітаміну D у розвитку різних захворювань. Однак необхідно проведення великомасштабних рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, щоб визначити, наскільки доцільно включення вітаміну D в схеми лікування, які оптимальні дози, форми і кратність прийому препаратів. Важливе значення має інформованість лікарів різних спеціальностей з цієї проблеми. Своєчасне виявлення дефіциту вітаміну D і його корекція у дітей, підлітків, дорослих і літніх людей, особливо в групах ризику, мінімізує ризик розвитку багатьох хронічних захворювань і відповідно витрати на їх лікування.

Ключові слова: надлишкова маса тіла; ожиріння; вітамін D

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, порівняно з 1975 роком кількість людей із ожирінням збільшилася втричі [1]. У 2016 році понад 1,9 мільярда дорослих віком 18 років і старше мали надмірну вагу. З них понад 650 мільйонів страждали від ожиріння. Із дорослих віком від 18 років 39 % мали надлишкову вагу, а 13 % страждали від ожиріння. Що стосується дітей та підлітків, цифри жахаючі, а саме 41 мільйон дітей віком до 5 років мають надмірну вагу або страждають від ожиріння. Понад 340 мільйонів дітей та підлітків віком 5–19 років мають надмірну вагу або ожиріння [1].

Зазвичай ожиріння справляє вкрай негативний вплив на якість життя, захворюваність та смертність. Ожиріння пов'язане з різними захворюваннями і є важливим фактором ризику ураження серцево-судинної системи. Статус зайвої ваги сприяє метаболічним і структурним змінам, що підвищують сприйнятливості до різних захворювань, включаючи серцево-судинні захворювання, порушення обміну речовин, ураження нирок, шлунково-кишкового тракту та розвиток деяких видів раку [2–4]. Декілька досліджень показали пряму кореляцію між ожирінням та синдромом нічного апное, астмою та хронічними обструктивними

© «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: Жердьова Н.М., доктор медичних наук, головний науковий співробітник Центру інноваційних медичних технологій НАН України, доцент кафедри діабетології; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com

For correspondence: N. Zherdova, MD, PhD, Leading Research Fellow at the Center of innovative medical technologies of NAMS of Ukraine, Associate Professor at the Department of diabetology; e-mail: nadejda05.1977@gmail.com

захворюваннями легень [5]. Хоча точна фізіологія цих процесів залишається недостатньо вивченою, збільшення діаметра ший та пряма дія жирової тканини на дихальні шляхи через зменшення просвіту дихальних шляхів призводять до збільшення ймовірності колапсу дихальних шляхів.

Зараз активним напрямком в осіб із надлишковою вагою та ожирінням є вивчення їх взаємозв'язку з рівнем вітаміну D [6]. Так, при дослідженні 232 пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) понад 35 кг/м² було виявлено, що у 48,7 % обстежених спостерігались один або декілька дефіцитних станів із боку вітаміну B₁₂, цинку або 25(OH)D [7].

Причини дефіциту вітаміну D багатофакторні. Однією з причин є недостатнє сонячне опромінення [6], зменшення біодоступності вітаміну D щодо секвестрації, а саме зберігання цього жиророзчинного вітаміну в жировій тканині, надмірний у разі ожиріння [8]. Також дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний з недостатністю вживання продуктів, що містять цей вітамін, незважаючи на високу калорійність їжі [9]. Крім того, зниження печінкової продукції 25-гідроксिवітаміну D через печінковий стеатоз, який зазвичай є у пацієнтів із надлишковою вагою, цукровим діабетом, також може бути однією з причин дефіциту вітаміну D, що, у свою чергу, може призвести до прогресування метаболічних захворювань [6–9] та стеатозу навіть за умов нормальних показників ферментів печінки.

Відомо, що в печінкових клітинах існує рецептор вітаміну D, експресія через який безпосередньо вітаміну впливає на зменшення хронічного запалення печінки [10], підвищує чутливість до інсуліну шляхом посилення м'язової експресії транспортера глюкози 4 та модуляції вільних жирних кислот [11]. Вітамін D також справляє антифібротичну, антипроліферативну, протизапальну та антиапоптогенну дію на печінку [12–16]. Усі ці ефекти роблять вітамін D багатообіцяючою добавкою для лікування неалкогольного стеатогепатиту та неалкогольної жирової хвороби печінки.

На сьогодні ми можемо стверджувати, що вітамін D є прогормоном. Він є біологічно інертним і для активації в організмі повинен пройти два процеси гідроксилювання. Перший відбувається в печінці, а саме перетворення вітаміну D у 25-гідроксивітамін D (25(OH)D), відомий як кальцидол. Наступне перетворення відбувається у нирках у фізіологічно активний 1,25-дигідроксивітамін D (1,25(OH)₂D), або кальцитріол [17]. Сироваткова концентрація 25(OH)D відображає загальну кількість вітаміну D, що продукується у шкірі й отримується з харчових продуктів, та має період напіврозпаду у крові приблизно 15 діб [17, 18]. На противагу 25(OH)D активна форма вітаміну D (1,25(OH)₂D), як правило, не є індикатором запасів вітаміну D, оскільки має короткий період напіврозпаду, а саме менше від 15 годин, та регулюється рівнем паратгормону, кальцію та фосфатів [18].

Постає питання: чому в осіб із надмірною вагою виявляється дефіцит 25(OH)D? Існує низка можливих механізмів. По-перше, попри висококалорійне харчу-

вання, зазвичай має місце знижене споживання продуктів, що містять вітамін D. По-друге, особи з ожирінням менше часу проводять на сонці, яке необхідне для процесу синтезу вітаміну D у шкірі. У той же час у дослідженні, проведеному серед дорослої популяції в Англії, при однаковій дієтотерапії та однаковій експозиції сонячного випромінювання, незалежно від ІМТ, у групі пацієнтів з ожирінням рівень 25(OH)D був нижчий [19–21].

Ще однією гіпотезою є зниження концентрації вітамін-D-зв'язуючого білка. Відомо, що основна циркулююча форма вітаміну D — 25(OH)D. Він пов'язаний у циркуляції з близько 85 % вітамін-D-зв'язуючого білка і близько 15 % альбуміну. Однак у дослідженнях рівні вітамін-D-зв'язуючого білка та альбуміну не відрізнялися серед осіб із надлишковою масою тіла, ожирінням і нормальною вагою. Якби швидкість метаболічного кліренсу 25(OH)D була вищою при ожирінні, період напіввиведення 25(OH)D був би коротшим, і циркуляція 25(OH)D була б нижчою. Групою дослідників було показано, що метаболічний кліренс у дорослих осіб незалежно від ваги був однаковий у всіх групах [22].

Найважливіший механізм, що може пояснити зниження 25(OH)D, це, мабуть, об'ємне розведення вітаміну в більшій за обсягом тканині у людей з ожирінням. 25(OH)D розподіляється у сироватці, жировій тканині, м'язах, печінці й у невеликій кількості — в інших тканинах, і всі ці тканини збільшуються в обсязі при ожирінні. Тому синтезований вітамін 25(OH)D розподіляється переважно на більший об'єм і менше розподіляється у сироватці. Існує аналогічна різниця між ожирінням і нормальною вагою у відповідь на пероральний прийом вітаміну D з меншим підвищенням рівня у сироватці крові 25(OH)D при ожирінні [23–25].

Дуже багато суперечок викликають оптимальні рівні 25(OH)D у сироватці крові для забезпечення здоров'я кісток і оптимального загального стану здоров'я. На сьогодні вважають, що особи перебувають у стані дефіциту вітаміну D при концентрації 25(OH)D у сироватці крові < 50 нмоль/л (< 20 нг/мл). Рівні 25(OH)D 51–75 нмоль/л (21–30 нг/мл) розцінюються як недостатність вітаміну D, при якій прояви дефіциту вітаміну спостерігаються у меншого числа пацієнтів. Достатність вітаміну D визначена на рівні ≥ 75 нмоль/л (≥ 30 нг/мл) [39].

Як вже зазначалось, один із етапів синтезу вітаміну D відбувається у нирках. Тому зниження швидкості клубочкової фільтрації, особливо в осіб із надмірною вагою, також може призводити до зниження синтезу вітаміну, що, у свою чергу, призводить до розвитку вторинного гіперпаратиреозу. Дефіцит вітаміну D виникає на рівні нижче 20 нг/мл і призводить до вираженої мальабсорбції кальцію, негативного балансу кальцію, вторинного гіперпаратиреозу, збільшення кісткового метаболізму та остеомалії у дорослих [26]. З іншого боку, недостатність вітаміну D проявляється біохімічно як легкий вторинний гіперпаратиреоз [27]. При ожирінні рівень вітаміну D перебуває в діапазоні

недостатності [28–31]. Наявні дані про недостатність вітаміну D як про зворотну залежність між паратгормоном та 25(OH)D [32–34]. Недостатність вітаміну D пов'язана з патогенезом інсулінорезистентності [35], цукровим діабетом 2-го типу [36], серцево-судинними захворюваннями [37], гіпертонічною хворобою та остеоартритом [38].

Рівень 25(OH)D нижче в осіб з ожирінням порівняно з населенням з нормальною вагою. Окрім наявності зайвої ваги, вони мають порушення харчування, особливо якщо є прихильниками вегетаріанства або веганства. Практично всі продукти, що мають у складі вітамін D, мають тваринне походження. Деякі гриби, цитрусові мають у своєму складі вітамін D, але вміст його дуже сильно коливається залежно від виду грибів та звичай низький, що не може покрити добову потребу у вітаміні.

Для ефективного синтезу вітаміну D необхідне ультрафіолетове бета-випромінювання з довжиною хвилі 290–320 нм, що проникає в шкіру і перетворює 7-дегідрохолестерин у провітамін D₃, який, у свою чергу, перетворюється на вітамін D₃ [17]. На жаль, сезон, час доби, тривалість світлового дня, хмарність, наявність смогу, вміст меланіну в шкірі і застосування сонцезахисних кремів є факторами, що впливають на кількість УФ-опромінювання і синтез вітаміну D [17]. Повна хмарність зменшує УФ-енергію на 50 %, тінь — на 60 % [17]. УФ-випромінювання не проникає крізь скло, тому вплив сонячного світла в приміщенні через вікно не призводить до утворення вітаміну D [17]. Сонцезахисні креми з фактором захисту 8 і більше блокують УФ-промені [17, 18]. Люди похилого віку мають підвищений ризик розвитку недостатності вітаміну D, зокрема через те, що з віком шкіра не може ефективно його синтезувати. Також літні люди можуть проводити більше часу в приміщенні і недостатньо отримувати вітамін із харчуванням [17]. Майже половина літніх людей з переломами стегна може мати сироваткові рівні 25(OH)D < 30 нмоль/л (< 12 нг/мл) [17, 18]. Збільшення вмісту в епідермальному шарі шкіри пігменту меланіну призводить до більш темного забарвлення шкірних покривів і зменшує здатність шкіри виробляти вітамін D від сонячного світла. Крім того, частина жінок із релігійних причин носить довгий, закритий одяг.

Постає питання: які ж необхідні добові дози вітаміну D та для яких популяцій? Згідно з практичними рекомендаціями з додавання вітаміну D у Центральній Європі, **дорослі (> 18 років) та літні люди** мають отримувати 800–2000 МО/добу (20,0–50,0 мкг/день), залежно від маси тіла, між вереснем і квітнем; або протягом усього року, якщо влітку не забезпечується достатній синтез шкірою вітаміну D; літнім людям (старше від 65 років) додатково слід призначати 800–2000 МО на добу (20,0–50,0 мкг/добу) через зменшену ефективність синтезу шкірою вітаміну D [39–41].

Дорослі з ожирінням та люди похилого віку (ІМТ понад 30 кг/м²): 1600–4000 МО/добу (40–100 мкг/день), залежно від маси тіла, рекомендується протягом усього року [39].

Працівники в нічний час доби та темношкірі дорослі: 1000–2000 МО/добу (25–50 мкг/добу), залежно від маси тіла, рекомендується протягом усього року [39].

Для дорослих і людей похилого віку з концентрацією 25(OH)D нижче від 20 нг/мл (50 нмоль/л): 7000–10 000 МО/добу (175–250 мкг/добу), залежно від маси тіла, або 50 000 МО/тиждень (1250 мкг/тиждень).

Після досягнення пацієнтом концентрації 25(OH)D 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л) необхідно перейти на підтримуючу дозу. Доцільно проводити повторну оцінку рівня 25(OH)D через 3–4 місяці та контролювати щорічно, особливо за наявності ожиріння [39].

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Chooi Y.C., Ding C., Magkos F. The epidemiology of obesity. *Metabolism*. 2019. 92. 6–10. doi: 10.1016/j.metabol.2018.09.005
2. Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019. 92. 98–107. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.011
3. Mandviwala T., Khalid U., Deswal A. Obesity and Cardiovascular Disease: a Risk Factor or a Risk Marker? *Curr Atheroscler Rep*. 2016. 18(5). 21. doi: 10.1007/s11883-016-0575-4
4. Furer A., Afek A., Sommer A. et al. Adolescent obesity and midlife cancer risk: a population-based cohort study of 2,3 million adolescents in Israel. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020. 8(3). 216–225. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30019-X
5. Benotti P., Wood G.C., Argyropoulos G., Pack A., Keenan B.T., Gao X. et al. The impact of obstructive sleep apnea on non-alcoholic fatty liver disease in patients with severe obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2016. 24. 871–7. doi: 10.1002/oby.21409
6. Walsh J.S., Bowles S., Evans A.L. Vitamin D in obesity. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2017. 24(6). 389–394.
7. Ernst B., Thurnheer M., Schmid S.M., Schultes B. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery. *Obes. Surg*. 2009. 19(1). 66–73. doi: 10.1007/s11695-008-9545-4.
8. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity [published correction appears in *Am. J. Clin. Nutr*. 2003. 77(5). 1342]. *Am. J. Clin. Nutr*. 2000. 72(3). 690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690
9. Hyppönen E., Power C. Hypovitaminosis D in British adults at age 45 y: Nationwide cohort study of dietary and lifestyle predictors. *Am. J. Clin. Nutr*. 2007. 85. 860–68.
10. Barchetta I., Carotti S., Labbadia G., Gentilucci U.V., Muda A.O., Angelico F., et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: Relationship with liver histology and Vitamin D₃ levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*. 2012. 56. 2180–7.
11. Zhou Q.G., Hou F.F., Guo Z.J., Liang M., Wang G.B., Zhang X. et al. 1,25-dihydroxyvitamin D improved the free fatty-acid-induced insulin resistance in cultured C2C12 cells. *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2008. 24. 459–64.
12. Abramovitch S., Dahan-Bachar L., Sharvit E., Weisman Y., Ben Tov A., Brazowski E. et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells

and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut*. 2011. 60. 1728-37.

13. Feldstein A.E., Wieckowska A., Lopez A.R., Liu Y.C., Zein N.N., McCullough A.J. et al. Cytokeratin-18 fragment levels as noninvasive biomarkers for nonalcoholic steatohepatitis: A multicenter validation study. *Hepatology*. 2009. 50. 1072-8.

14. Joka D., Wahl K., Moeller S., Schlue J., Vaske B., Bahr M.J. et al. Prospective biopsy-controlled evaluation of cell death biomarkers for prediction of liver fibrosis and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2012. 55. 455-64.

15. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D., Jenkinson C., Reynolds D.J., Gavaghan D.J. et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Control Clin. Trials*. 1996. 17. 1-2.

16. Barchetta I., Del Ben M., Angelico F., Di Martino M., Fraioli A., La Torre G. et al. No effects of oral Vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *BMC Med*. 2016. 14. 92.

17. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.

18. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity. *Am. J. Clin. Nutr*. 2008. 88. 582S-6S.

19. Kull M., Kallikorm R., Lember M. Body mass index determines sunbathing habits: implications on vitamin D levels. *Intern. Med. J*. 2009. 39. 256-8.

20. Walsh J.S., Evans A.L., Bowles S. et al. Free 25-hydroxyvitamin D is low in obesity, but there are no adverse associations with bone health. *The American journal of clinical nutrition*. 2016. 103. 146S-72.

21. Macdonald H.M., Mavroeidi A., Aucott L.A. et al. Skin color change in Caucasian postmenopausal women predicts summer-winter change in 25-hydroxyvitamin D: findings from the ANSAViD cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. 96. 1677-86.

22. Vranić L., Mikolašević I., Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina (Kaunas)*. 2019 Aug 28. 55(9). 541. doi: 10.3390/medicina55090541.

23. Heaney R.P., Horst R.L., Cullen D.M., Armas L.A. Vitamin D3 distribution and status in the body. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009. 28. 252-6.

24. Winters S.J., Chennubhatla R., Wang C., Miller J.J. Influence of obesity on vitamin D-binding protein and 25-hydroxyvitamin D levels in African American and white women. *Metabolism*. 2009. 58. 438-42.

25. Bassatne A., Chakhtoura M., Saad R., Fuleihan G.E. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2019. 92. 193-205. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.010

26. Brzeziński M., Jankowska A., Słomińska-Frączek M., Metelska P., Wiśniewski P., Socha P., Szlagatys-Sidorkiewicz A. Long-Term Effects of Vitamin D Supplementation in Obese Children During Integrated Weight-Loss Programme — A Double Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Nutrients*. 2020. 12(4). 1093. doi: 10.3390/nu12041093.

27. Grammatikopoulou M.G., Gkiouras K., Nigdelis M.P., Bogdanos D.P., Goulis D.G. Efficacy of Vitamin D₃ Buccal Spray Supplementation Compared to Other Delivery Methods: A Systematic Review of Superiority Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 2020. 12(3). 691. doi: 10.3390/nu12030691.

28. Abboud M., Liu X., Fayet-Moore F., Brock K.E., Papan-dreou D., Brennan-Speranza T.C., Mason R.S. Effects of Vitamin D Status and Supplements on Anthropometric and Biochemical Indices in a Clinical Setting: A Retrospective Study. *Nutrients*. 2019. 11(12). 3032. doi: 10.3390/nu11123032.

29. Barrea L., Muscogiuri G., Annunziata G. et al. A New Light on Vitamin D in Obesity: A Novel Association with Trimethylamine-N-Oxide (TMAO). *Nutrients*. 2019. 11(6). 1310. doi: 10.3390/nu11061310.

30. Looker A.C. Body fat and vitamin D status in Black versus White women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005. 90. 635-640.

31. Snijder M.B., van Dam R.M., Visser M., Deeg D.J., Dekker J.M., Bouter L.M., Seidell J.C., Lips P. Adiposity in relation to vitamin D status and parathyroid hormone levels: a population-based study in older men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005. 90. 4119-4123.

32. Carlin A.M., Rao D.S., Mesleman A.M., Genaw J.A., Parikh N.J., Levy S., Bhan A., Talpos G.B. Prevalence of vitamin D depletion among morbidly obese patients seeking gastric bypass surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis*. 2006. 2. 98-103.

33. Goldner W.S., Stoner J.A., Thompson J., Taylor K., Larson L., Erickson J., McBride C. Prevalence of vitamin D insufficiency and deficiency in morbidly obese patients: a comparison with non-obese controls. *Obes. Surg*. 2008. 18. 145-150.

34. Hamoui N., Anthone G., Crookes P.F. Calcium metabolism in the morbidly obese. *Obes. Surg*. 2004. 14. 9-12.

35. Liu E., Meigs J.B., Pittas A.G., McKeown N.M., Economos C.D., Booth S.L., Jacques P.F. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. *J. Nutr*. 2009. 139. 329-334.

36. Parker J., Hashmi O., Dutton D., Mavrodaris A., Stranges S., Kandala N.B., Clarke A., Franco O.H. Levels of vitamin D and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2010. 65. 225-236.

37. Forman J.P., Curhan G.C., Taylor E.N. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and risk of incident hypertension among young women. *Hypertension*. 2008. 52. 828-832.

38. Ding C., Cicuttini F., Parameswaran V., Burgess J., Quinn S., Jones G. Serum levels of vitamin D, sunlight exposure, and knee cartilage loss in older adults: the Tasmanian older adult cohort study. *Arthritis Rheum*. 2009. 60. 1381-1389.

39. 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. *Endokrynol. Pol*. 2013. 64(4). 319-327. doi: 10.5603/ep.2013.0012

40. Rajabi-Naeeni M., Dolatian M., Qorbani M., Vaezi A.A. The effect of omega-3 and vitamin D co-supplementation on glycemic control and lipid profiles in reproductive-aged women with pre-diabetes and hypovitaminosis D: a randomized controlled trial. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2020. 12. 41. doi: 10.1186/s13098-020-00549-9. eCollection 2020.

41. 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). 341-349. doi: 10.1111/obr.12239

Отримано/Received 29.05.2020

Рецензовано/Revised 09.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 22.06.2020 ■

Жердева Н.Н.

Центр инновационных медицинских технологий НАН Украины, г. Киев, Украина

Избыточная масса тела и ее последствия. В чем риск?

Резюме. Избыточная масса тела и ожирение являются одной из ведущих медицинских проблем в мире — к категории лиц с избыточным весом разной степени относятся более 1,9 миллиарда взрослых и более 340 миллионов детей и подростков. В последние годы активным направлением является изучение взаимосвязи ожирения с уровнем витамина D. Доказано, что уровень 25(OH)D ниже у лиц с ожирением по сравнению с людьми, имеющими нормальную массу тела. В статье приведен обзор роли витамина D в организме человека, его влияния на метаболизм и рассматриваются его суточные дозы для различных категорий населения согласно практическим рекомендациям по витамину D в странах Центральной Европы. Ожирение сопровождается снижением биодоступности витамина D, причем при увеличении индекса массы тела у пациентов наблюдается снижение сывороточной концентрации 25(OH)D и повышение уровня паратгормона крови. Чаще всего дефицит витамина D отмечается при морбидном ожирении (до 60 % случаев), у этой же категории больных почти в 50 % случаев диагностируется вторичный гиперпаратиреоз.

При проведении профилактики и лечения дефицита витамина D лицам, страдающим ожирением, нужны более высокие дозы препаратов. Патогенетически эта повышенная потребность в витамине D обусловлена распределением витамина в большем объеме жировой ткани. В настоящее время получены многочисленные данные о патогенетической роли недостатка витамина D в развитии различных заболеваний. Однако необходимо проведение крупномасштабных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, чтобы определить, насколько целесообразно включение витамина D в схемы лечения, каковы оптимальные дозы, формы и кратность приема препарата. Важное значение имеет информированность врачей различных специальностей по этой проблеме. Своевременное выявление дефицита витамина D и его коррекция у детей, подростков, взрослых и пожилых людей, особенно в группах риска, минимизирует риск развития многих хронических заболеваний и соответственно затраты на их лечение.

Ключевые слова: избыточная масса тела; ожирение; витамин D

N.M. Zherdova

Center of Innovative Medical Technologies, National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Overweight and its consequences. What is the risk?

Abstract. Overweight and obesity are one of the world's leading medical problems, with more than 1.9 billion adults and more than 340 million children and adolescents having overweight. In recent years, an active focus has been on the relationship between obesity and vitamin D levels. It has been shown that 25(OH)D levels are lower in obese people than in those with normal weight. The article provides an overview of the role of vitamin D in the human body, its effect on metabolism and considers its daily doses for different categories of the population according to practical recommendations for vitamin D in Central Europe. Obesity is accompanied by a decrease in the bioavailability of vitamin D, and with increasing body mass index in patients there is a decrease in serum concentrations of 25(OH)D and increased levels of parathyroid hormone in the blood. Most often, vitamin D deficiency is observed in morbid obesity (up to 60 % of cases); in the same category of patients in almost 50 % of

cases, secondary hyperparathyroidism is diagnosed. In the prevention and treatment of vitamin D deficiency, obese people need higher doses of drugs. Pathogenetically, this increased need for vitamin D is due to the distribution of the vitamin in a larger volume of adipose tissue. Numerous data on the pathogenetic role of vitamin D deficiency in the development of various diseases are currently available. However, large-scale randomized placebo-controlled studies are needed to determine the appropriateness of including vitamin D in treatment regimens, the optimal doses, forms, and frequency of administration. It is important that doctors of different specialties are aware of this problem. Timely detection of vitamin D deficiency and its correction in children, adolescents, adults and in the elderly, especially in risk groups, minimizes the risk of many chronic diseases and, accordingly, the cost of their treatment.

Keywords: overweight; obesity; vitamin D

Кожен день стане сонячним!

ВІТАГАМА D₃ 2000

НОВИНКА!

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



Не містить²:

- 🚫 консервантів
- 🚫 барвників
- 🚫 глютену
- 🚫 лактози

ВІТАГАМА D₃ 2000

Vitagamma® D₃ 2000

Холекальциферол 2000 МО (IU)

Дієтична добавка до раціону харчування
Як додаткове джерело вітаміну D₃

50 таблеток



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

СКОРОЧЕНА ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ ВІТАГАМА D₃ 2000. Дієтична добавка до раціону харчування, яка містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). 50 таблеток. **Склад:** Вітагама D₃ 2000 містить 2000 міжнародних одиниць (IU) вітаміну D₃ (холекальциферол). **Рекомендації до застосування:** рекомендується в якості дієтичної добавки до раціону харчування як додаткове джерело вітаміну D₃. Перед застосуванням рекомендується проконсультуватися з лікарем. **Протипоказання:** не застосовувати при індивідуальній непереносимості будь-якого з компонентів добавки, алергічні реакції. Продукт не призначений для діагностики, лікування або профілактики захворювань. Також не застосовується при гіпермагнезії, гіперкальціурії та при гіпервітамінозі D₃. **Спосіб застосування та рекомендована добова доза: дорослим:** приймати кожної другої доби по 1 таблетці (першу добу приймають 1 таблетку Вітагама D₃ 2000, другу добу роблять перерву, третю добу приймають 1 таблетку Вітагама D₃ 2000). В подальшому потрібно дотримуватись вищезгаданої схеми прийому, якщо лікар не призначив іншої схеми для застосування. У період вагітності або годування груддю вітамін D₃ повинен надходити до організму у необхідній кількості. Перевищення дози може погано позначитися на здоров'ї матері та дитини. Слід уникати довготривалого передозування вітаміном D. У період вагітності вітамін D₃ слід застосовувати тільки після рекомендацій лікаря. ДІЄТИЧНА ДОБАВКА. НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ.

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



НІМЕЦЬКА
ЯКІСТЬ





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



ТИРЕОТРОПНИЙ ГОРМОН (ТТГ)

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

 synevo.ua  synevolab  SYNEVOUkraine  synevo_ukraine  0 800 50 70 30

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

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

Лабораторна діагностика



УДК 616.441-616.1-005-07-08

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208487

Нетяженко В.З., Ляхощка А.В.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, м. Київ, Україна

Дисфункція щитоподібної залози й серцево-судинні захворювання: стан проблеми, шляхи вирішення

Резюме. Захворювання щитоподібної залози значно поширені і є найбільш частою ендокринною патологією, особливо в регіонах із недостатнім вмістом йоду в довкіллі. Дисфункція щитоподібної залози діагностується в 5–10 % населення, частіше в жінок і у віковій групі старше від 60 років. Зі збільшенням віку частота виникнення коморбідних захворювань у пацієнтів значно зростає. Серед них перше місце посідає патологія серцево-судинної системи. Як один з факторів можна виділити ендотеліальну дисфункцію, що є одним із предикторів морфологічних змін судинної стінки при багатьох хронічних захворюваннях, зокрема при атеросклерозі, артеріальній гіпертензії, хворобах щитоподібної залози тощо.

Ключові слова: щитоподібна залоза; тиреотропний гормон; субклінічний гіпотиреоз; субклінічний гіпертиреоз; атеросклероз; серцева недостатність

Згідно з даними офіційної статистики МОЗ України, у 2017 році в Україні були зареєстровані 694 504 пацієнти з дифузним зобом І ступеня (з них 11 % — уперше), 170 579 хворих — із дифузним зобом II–III ступенів (7,4 % — уперше). Набутий гіпертиреоз діагностовано в 109 825 осіб (у 10 % — уперше), вузловий зоб — у 312 561 пацієнта (9,5 % — уперше), тиреотоксикоз (гіпертиреоз) — у 55 342 хворих (9 % — вперше), тиреоїдити — у 196 368 осіб (9,1 % — уперше). Післяопераційний гіпертиреоз розвинувся у 86 075 пацієнтів (6,8 % — уперше). З кожним роком кількість випадків зростає. Так, у 2018 році з діагнозом дифузного зоба II–III ступенів з лікарень вибуло 1095 дорослих і 180 дітей, з набутим гіпотиреозом та іншими формами гіпотиреозу — 3238 дорослих і 412 дітей [1, 2].

Субклінічна дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) визначається як збільшення або зниження рівня тиреотропного гормону — ТТГ (норма — 0,4–4,00 мМО/л) при нормальних значеннях гормонів ЩЗ. Маніфестація захворювання ЩЗ діагностується при аномальних рівнях гормонів (вільного тироксину (T_4), з трийодтироніном (T_3) або без нього (табл. 1)) [3, 4].

Первинний гіпотиреоз поділяють на маніфестний, субклінічний та ускладнений. При маніфестній формі в сироватці крові підвищений вміст ТТГ і знижений вміст вільного тироксину (T_4).

Для субклінічного гіпотиреозу характерне підвищення в сироватці крові концентрації ТТГ і нормальний вміст вільного T_4 . Ускладнений гіпотиреоз супроводжується вторинною аденомою гіпофіза, тяжкою серцевою

недостатністю, випотом у серозні порожнини. На сьогодні проведена достатня кількість досліджень, присвячених механізмам впливу зниженої функції ЩЗ на серцево-судинну систему. Показано, що гіпотиреоз уже на ранній (субклінічний) стадії має серйозний вплив на формування й розвиток серцево-судинних захворювань (ССЗ). Результати вагомих досліджень демонструють, що субклінічний гіпотиреоз асоціюється з підвищенням ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда, хронічної серцевої недостатності (СН) і смертності від ССЗ незалежно від віку, статі й попередньої серцево-судинної патології [4].

Робоча група Європейської тиреоїдної асоціації зазначає, що нещодавні метааналізи, у тому числі засновані на великих проспективних дослідженнях, вказують на зв'язок субклінічного гіпертиреозу з підвищеним ризиком смертності від ІХС, фібриляції передсердь і СН у пацієнтів із рівнем ТТГ у сироватці < 0,1 мМО/л [5].

Однак попри відсутність рандомізованих проспективних досліджень є дані, що лікування необхідне пацієнтам віком понад 65 років із субклінічним гіпертиреозом другого ступеня, щоб потенційно уникнути цих серйозних серцево-судинних подій, переломів і ризику прогресування до тяжкого гіпертиреозу. Лікування може бути розглянуте в пацієнтів віком понад 65 років із рівнем ТТГ 0,1–0,39 мМО/л (перший ступінь) унаслідок підвищеного ризику фібриляції передсердь, а також може бути доречним у симптоматичних пацієнтів (< 65 років) із другим ступенем гіпертиреозу у зв'язку з ризиком прогресування, особливо за наявності симптомів і/або основних факторів ризику або супутньої патології. Робоча група також дійшла висновку, що немає даних на підтримку лікування субклінічного гіпертиреозу в молодих безсимптомних пацієнтів із першим ступенем захворювання. Ці хворі повинні перебувати під спостереженням у зв'язку з низьким ризиком прогресування до явного гіпертиреозу й більш слабкими доказами щодо несприятливих наслідків для здоров'я [5].

Майже в 30 % пацієнтів із гіпотиреозом спостерігається підвищення діастолічного артеріального тиску, пульсовий тиск зменшується, рівень реніну знижується. Це призводить до діастолічної артеріальної гіпер-

тензії (АГ). Секреція еритропоєтину збільшується за допомогою T_3 , що пояснює виникнення нормохромної нормоцитарної анемії при гіпотиреозі [4].

Гормони ЩЗ також регулюють гени, пов'язані з водієм ритму, шляхом транскрипції аналогічно до впливу бета-адренергічної системи в кардіоміоцитах. У результаті дії цих механізмів збільшується частота серцевих скорочень (ЧСС) за наявності гіперфункції ЩЗ і відбувається зменшення ЧСС при гіпотиреозі [6, 7].

Дослідження причин значної поширеності коронарного атеросклерозу у хворих на гіпотиреоз порівняно з пацієнтами з еутиреозом спричинило появу низки досліджень, присвячених впливу тиреоїдних гормонів на синтез ліпідів. У даний час визначено, що тиреоїдні гормони індукують 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктазу, беручи участь у першому етапі процесу синтезу холестерину.

Також T_3 регулює роботу рецепторів ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), контролюючи активність відповідальних за них генів, і захищає ЛПНЩ від окислення [8]. Різноманітні зміни параметрів ліпідів відзначаються як при явному, так і при субклінічному гіпотиреозі, включно з підвищенням загального холестерину, ЛПНЩ та аполіпопротеїну В. Стан гіпотиреозу призводить до зниження активності холестерину- α -монооксигенази, яка розщеплює холестерин, що спричиняє зниження кліренсу ЛПНЩ [9].

Отже, недостатність тиреоїдних гормонів призводить до гіперхолестеринемії. Цей показник є характерним симптомом гіпотиреозу: чим вище рівень ТТГ, тим вище вміст холестерину. Крім того, T_3 здійснює регуляцію вмісту аполіпопротеїну А, що відіграє головну роль у процесі контролю тригліцеридів. Практично в усіх хворих на гіпотиреоз, у тому числі субклінічний, трапляються порушення ліпідного обміну: підвищений рівень загального холестерину, холестерину ЛПНЩ, тригліцеридів і низькі значення холестерину ЛПВЩ [8]. Результати норвезького популяційного дослідження HUNT демонструють, що в осіб без захворювань ЩЗ, серцево-судинної системи й цукрового діабету зв'язок між рівнем ТТГ і ліпідами крові визначається навіть у межах нормальних значень ТТГ: чим вище вміст ТТГ, тим вище вміст холестерину. У цьому ж дослідженні також був виявлений

Таблиця 1. Класифікація дисфункції щитоподібної залози: біохімічне дослідження [5]

Стан/ТТГ	Тиреоїдні гормони	Коментарі
Маніфестний гіпертиреоз < 0,1 мМО/л або не визначається	Підвищений рівень T_3 або T_4	–
Маніфестний гіпотиреоз > 4,5 мМО/л	Знижена концентрація T_4	–
Субклінічний гіпертиреоз < 0,1 мМО/л	Рівень T_4 або T_3 у нормі	Виразне зниження концентрації ТТГ у сироватці крові
0,1–0,4 мМО/л	Рівень T_4 або T_3 у межах норми	Рівень ТТГ знижений, але гормон виявляється в сироватці крові
Субклінічний гіпотиреоз 4,5–10,0 мМО/л	Концентрація T_4 у нормі	Незначне підвищення рівня ТТГ
≥ 10,0 мМО/л	Рівень T_4 у межах норми	Значне підвищення рівня ТТГ

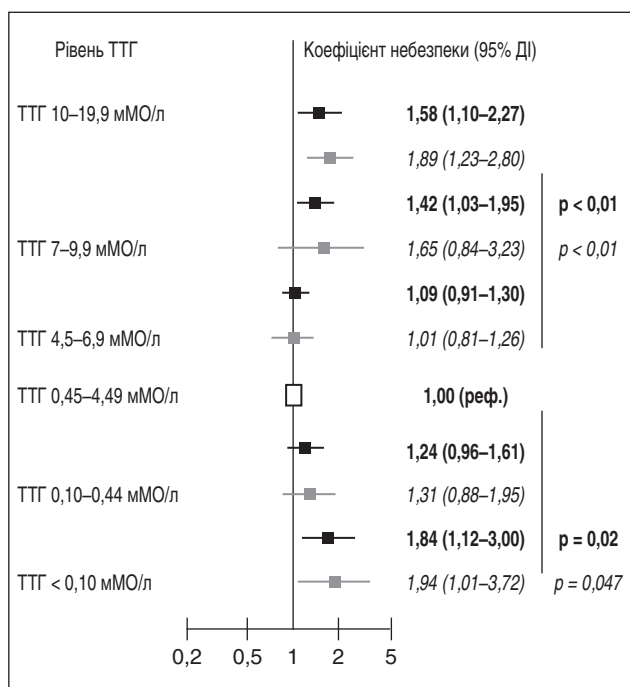


Рисунок 1. Коефіцієнт ризику смерті від ІХС (чорний колір, жирний шрифт) і СН (сірий колір, курсив) відповідно до рівня ТТГ [13]

кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ у межах референтних значень і ризиком смерті від ІХС у жінок без захворювань ЩЗ [9].

Близько 30 % усіх хворих із хронічною СН мають низький рівень T_3 , який є предиктором летального наслідку від будь-яких причин, включно із ССЗ. Показано, що чим нижче рівень T_3 у сироватці хворого із хронічною СН, тим вище функціональний клас захворювання [10, 11]. Синдром низького T_3 пов'язаний, з одного боку, зі зменшенням активності 1,5'-дейодинази і, як наслідок, зменшенням перетворення T_4 у T_3 , а з іншого боку, зі збільшенням активності 3,5'-дейодинази, що перетворює T_4 у неактивний реверсований T_3 [12–14].

Робоча група з досліджень ЩЗ вивчила зв'язок між субклінічною дисфункцією ЩЗ та ІХС, СН і смертністю й уточнила суперечливі дані попередніх груп дослідження. У проміжному аналізі індивідуальних даних кожного учасника дослідження з 11 потенційних груп [13] 6,2 % з 55 287 пацієнтів були із субклінічним гіпотиреозом, але переважна більшість (n = 51837) — з еутиреозом. Загалом у 4470 осіб були зареєстровані різні форми ІХС, серед яких 430 осіб (9,6 %) були із субклінічним гіпотиреозом. Коефіцієнт ризику смерті від ІХС становив: 1,09 (95% ДІ 0,91–1,30) — із рівнем ТТГ від 4,5 до 6,9 мМО/л; 1,42 (95% ДІ 1,03–1,95) — із рівнем ТТГ від 7,0–9,9 мМО/л і 1,58 (95% ДІ 1,10–2,27; p = 0,005) — із рівнем ТТГ > 10 мМО/л (рис. 1). Наявність субклінічного гіпотиреозу не збільшувала загальну смертність.

Аналогічний аналіз індивідуальних даних щодо асоціації субклінічного гіпотиреозу й СН був проведений серед 25 390 осіб (8,1 % — субклінічний гіпотиреоз). Встановлено, що ризик виникнення СН збільшувався

в осіб як із високим, так і з більш низьким рівнем ТТГ (p < 0,01); 2069 пацієнтів були із СН, з них 250 (12,1 %) мали субклінічний гіпотиреоз і 57 (2,8 %) — субклінічний гіпертиреоз.

Ці дані вказують на необхідність визначення рівня тиреоїдних гормонів уже на початковому етапі ССЗ.

Так, у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з лікування хронічних коронарних синдромів у розділі «біохімічні дослідження» зазначено, що рівень тиреоїдних гормонів забезпечує інформацією, пов'язаною з причиною виникнення ішемії, тому рекомендований до обов'язкового визначення в таких пацієнтів [13].

Також у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів щодо діагностики й лікування гострої і хронічної СН зроблений акцент на визначенні рівня ТТГ у розділі «Діагностичні тести» в пацієнтів з уперше діагностованою СН для визначення змін, що спричинили СН, або коморбідних станів, які можуть бути скореговані лікуванням [15].

Висновки

Найбільш частим і серйозним ускладненням дисфункції щитоподібної залози є ураження серцево-судинної системи, тому цю проблему слід розглядати не тільки як ендокринологічну, але і як кардіологічну. Часто патологія серцево-судинної системи при дисфункції щитоподібної залози є провідною в клінічній картині захворювання: виникають різні складні порушення ритму серця, артеріальна гіпертензія, тиреоїдні кардіоміопатії з розвитком хронічної СН, які нерідко призводять до втрати працездатності, а при тяжкому перебігу — і до смерті в зазначеній категорії пацієнтів. Диференціальна діагностика функціональних і органічних уражень міокарда при порушенні функції щитоподібної залози з прогнозуванням розвитку подій актуальна й потребує динамічного вивчення всього спектра клінічних проявів ураження серцево-судинної системи на тлі тиреоїдної дисфункції. Розуміння клітинних механізмів дії тиреоїдних гормонів на серцево-судинну систему, а також особливостей патогенезу цих захворювань при дисфункціях щитоподібної залози дозволяє не тільки скорегувати діагностичний алгоритм обстеження пацієнтів, що включає дослідження рівня тиреоїдних гормонів, а й визначити подальшу тактику ведення хворих із серцево-судинною патологією.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2017 рік / Центр медичної статистики. К., 2017.
2. Показники лікарняної летальності в Україні за 2018 рік / Центр медичної статистики. К., 2018.
3. Ruge J., Bougatsos C., Chou R. Screening and Treatment of Thyroid Dysfunction: An Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2015. 162(1). 35-45.

4. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA*. 2010. 304(12). P. 1365-1374.
5. Biondi B., Bartalena L., Cooper D.S. et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on diagnosis and treatment of endogenous subclinical hyperthyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2015. 4. 149-163.
6. Udovcic M., Pena R., Patham B. et al. Hypothyroidism and the heart. *Methodist DeBakey Cardiovasc. J.* 2017. 13(2). 55-59. doi: 10.14797/mdcj-13-2-55.
7. Pankiv V.I., Yuzvenko T.Yu., Pankiv I.V. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019. 2. 46-51. Doi 10.21856/j-PEP.2019.2.07
8. Jabbar A., Pingitore A., Pearce S.H. et al. Thyroid hormones and cardiovascular disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2017. 14(1). 39-55.
9. Asvold B.O., Vatten L.J., Nilsen T.I., Bjørø T. The association between TSH within the reference range and serum lipid concentrations in a population-based study. The HUNT Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2007. 156(2). 181-186.
10. Pingitore A., Landi P., Taddei M.C. et al. Triiodothyronine levels for risk stratification of patients with chronic heart failure. *Am. J. Med.* 2005. Vol. 118. P. 132-136.
11. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. *The Cardiovascular Health study. J. Am. Coll. Cardiol.* 2008. 52(14). 1152-1159.
12. Floriani C., Gencer B., Tigh-Hai C., Rodondi N. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: 2016 update. *European Heart Journal*. 2018. 39(7). 503-507.
13. Knuuti J., Wijns W., Saraste A. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*. 2020. 41(3). 407-477.
14. Пашковська Н.В. Псевдотиреоїдна дисфункція в клінічній практиці: як уникнути діагностичних помилок. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2018. 14(4). 344-353. doi: 10.22141/2224-0721.14.4.2018.140188.
15. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. 2016 ESC Guidelines and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and management of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association of the ESC. *European Heart Journal*. 2016. 37(27). 2129-2200.

Отримано/Received 10.03.2020

Рецензовано/Revised 20.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 23.03.2020 ■

Information about authors

V.Z. Netiazhenko, corresponding member in NAMS of Ukraine, MD, PhD, Head of the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
A. Liakhotska, PhD, Assistant at the Department of propaedeutics internal medicine 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Нетяженко В.З., Ляхотская А.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Дисфункция щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания: состояние проблемы, пути решения

Резюме. Заболевания щитовидной железы широко распространены и являются наиболее частой эндокринной патологией, особенно в регионах с недостаточным содержанием йода в окружающей среде. Дисфункция щитовидной железы диагностируется у 5–10 % населения, чаще у женщин и в возрастной группе старше 60 лет. С увеличением возраста возникновение коморбидных заболеваний у пациентов значительно возрастает. Среди них первое место занимает патология сердечно-сосудистой системы. В каче-

стве одного из факторов можно выделить эндотелиальную дисфункцию, которая является одним из предикторов морфологических изменений сосудистой стенки при многих хронических заболеваниях, в частности при атеросклерозе, артериальной гипертензии, заболеваниях щитовидной железы и др.

Ключевые слова: щитовидная железа; тиреотропный гормон; субклинический гипертиреоз; атеросклероз; сердечная недостаточность

V.Z. Netyazhenko, A.V. Liakhotska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

State Scientific Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Thyroid dysfunction and cardiovascular diseases: problem and ways to solve it

Abstract. Thyroid diseases are widespread and are the most common endocrine pathology, especially in regions with iodine deficiency in the environment. Thyroid dysfunction is diagnosed in 5–10 % of the population, more often in women and in the age group over 60 years. With increasing age, the occurrence of comorbid diseases in patients is increasing significantly. Among them, the first place belongs to the pathology of the cardiovascular system.

One of the factors is endothelial dysfunction, which is one of the predictors of morphological changes in the vascular wall in many chronic diseases, in particular, atherosclerosis, arterial hypertension, thyroid diseases, and others.

Keywords: thyroid gland; thyroid-stimulating hormone; subclinical hypothyroidism; subclinical hyperthyroidism; atherosclerosis; heart failure

Діабетична кардіоміопатія: епідеміологія, етіологія та патогенез

Резюме. В огляді детально проаналізовані сучасні погляди на епідеміологію, етіологію та патогенез діабетичної кардіоміопатії. Цукровий діабет спричиняє різні структурні та функціональні модифікації тканини міокарда. Ці патофізіологічні зміни виникають внаслідок метаболічних порушень, викликаних гіперглікемією, інсулінорезистентністю і дисліпідемією. Вільні жирні кислоти можуть стимулювати окиснення і накопичуватися в цитозолі, що призводить до ліпотоксичних ефектів шляхом утворення церамідів, діацилгліцеролу і реактивних форм кисню. Гіперглікемія також викликає збільшення вмісту реактивних форм кисню та утворення кінцевих продуктів глікування, що супроводжується розвитком серцевої глюкотоксичності. Поєднання цих патофізіологічних процесів, нестача АТФ і ліпо-/глюкотоксичність є промоторами дисбалансу Ca^{2+} , стресу мітохондріального/ендоплазматичного ретикулу та розвитку апоптозу, активації сигнальних шляхів протеїнкінази C, мітоген-активованих протеїнкіназ, убіквітин-протеасомної системи, протеотоксичного стресу, активації циклічного модулятора аденозинних 5'-монофосфатів, ренін-ангіотензинової системи, що викликають хронічне запалення низької інтенсивності, діастолічну, а в подальшому систолічну дисфункцію, фіброз міокарда. Хронічна гіперглікемія, інсулінова резистентність і гіперінсулінемія викликають резистентність кардіоміоцитів до інсуліну та метаболічні розлади, що посилюють дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, вироблення кінцевих продуктів глікування, порушення обміну Ca^{2+} в мітохондріях, хронічне запалення низької інтенсивності, активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон», стрес ендоплазматичного ретикулу, загибель кардіоміоцитів, а також мікросудинну дисфункцію. Ці патофізіологічні порушення сприяють жорсткості серця, гіпертрофії та фіброзу, розвитку діастолічної та систолічної дисфункції міокарда і серцевої недостатності.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична кардіоміопатія; епідеміологія; етіологія; патогенез; огляд

Визначення «діабетична кардіоміопатія» є одним з найбільш дискусійних і невіршених питань. Зв'язок між цукровим діабетом (ЦД) і серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) відомий вже багато років, але вперше описаний у 1881 р. Leyden et al., який вважав, що серцева недостатність (СН) є «частим і вираженим ускладненням цукрового діабету». Термін «діабетична кардіоміопатія» для диференціації з іншими видами кардіоміопатії запропонований S. Rubler et al. в 1972 р. після аналізу патологоанатомічних досліджень хворих на ЦД із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), в яких ішемічна хвороба серця (ІХС) та інші захворюван-

ня, що супроводжувались структурними змінами серця, а також артеріальна гіпертензія (АГ) і зловживання алкоголем були виключені як можливі причини [1].

На сьогодні до мінімальних критеріїв діагностики діабетичної кардіоміопатії (КМП) відносять діастолічну дисфункцію (ДД) лівого шлуночка (ЛШ) та/або зменшену фракцію викиду ЛШ, патологічну гіпертрофію ЛШ та інтерстиціальний фіброз. Отже, діабетична КМП — це шлуночкова дисфункція, що спостерігається у хворих на ЦД, яка приєднується та/або прогресує незалежно від ІХС, захворювань клапанного апарату міокарда або артеріальної гіпертензії. Діабетична КМП

також може спостерігатись у ~ 60 % нормотензивних пацієнтів з ЦД у вигляді псевдонормалізації діастолічної картини, що насправді є прогресуванням діастолічної дисфункції ЛШ, і характеризується проміжною стадією між порушенням релаксації та обмеженням наповнення зі зниженою скоротливістю міокарда та деформацією. Нарешті, діабетична КМП може проявлятися у вигляді зменшення скорочувальної функції серця під час виконання фізичних вправ [2].

А. Marcinkiewicz et al. (2017) вважають, що діабетична КМП — це результат тривалого впливу на міокард метаболічних порушень, в основному пов'язаних з інсулінорезистентністю (ІР) і надекспресією до резистину, що розвиваються ще на стадії предіабету і сприяють формуванню та прогресуванню ішемії міокарда [3]. У зв'язку з цим автори припускають, що діагноз «чистої» діабетичної КМП майже неможливий, оскільки ендотеліальна дисфункція розвивається ще при предіабеті, може призвести як до ішемії міокарда, так і до діабетичної КМП. Порушення коронарної мікроциркуляції у хворих з хронічною гіперглікемією можуть спостерігатися як при мікрovasкулярній стенокардії, так і при діабетичній КМП [2]. У зарубіжній літературі повідомляється, що діагноз «діабетична кардіоміопатія» встановлювали хворим на ЦД 2-го типу з нефро- та ретинопатією, з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) та зниженою фракцією викиду (ФВ). Однак надалі завдяки верифікації стану ідіопатичної ДКМП з маніфестацією ЦД від цього визначення відмовилися [4]. У вітчизняній літературі також трапляються різні визначення у зв'язку з використанням термінів, заснованих на патофізіологічних механізмах розвитку змін: кардіоміопатія, кардіопатія, міокардіодистрофія [5]. Істотно менше різночитань щодо фенотипу типового пацієнта з діабетичною КМП: в більшості робіт описуються пацієнти літнього віку, з надмірною вагою, незадовільним глікемічним контролем і задишкою при помірному фізичному навантаженні, з ХСН та збереженою ФВ за даними ЕхоКГ [6]. У 2013 році фонд Американського коледжу кардіології (ACC), Американська асоціація серця (АНА) та Європейське товариство кардіології (ESC) у співпраці з Європейською асоціацією з вивчення діабету (EASD) [7] визначили діабетичну КМП як клінічний стан шлуночкової дисфункції, що виникає за відсутності коронарного атеросклерозу та АГ у хворих на ЦД. На ранніх стадіях діабетична КМП включає прихований субклінічний період, що характеризується структурними та функціональними порушеннями, включаючи гіпертрофію ЛШ, фіброз і порушення клітинної сигналізації. Ці патофізіологічні зміни у вигляді фіброзу та жорсткості міокарда і пов'язана з ними субклінічна ДД міокарда часто еволюціонують до СН з нормальною ФВ та можливістю приєднання систолічної дисфункції, що супроводжується СН зі зниженою ФВ [8]. Отже, відсутність єдиного визначення діабетичної КМП, специфічних маркерів для її діагностики, значне обмеження популяції хворих з ЦД 2-го типу, у яких вона може бути діагностована (без АГ і ІХС), ускладнює вивчення даної проблеми.

Епідеміологія серцевої недостатності при цукровому діабеті

Дослідження з вивчення епідеміології ХСН серед хворих на ЦД нечисленні. За різними даними, її частота становить 12 % і з віком збільшується в середньому до 19 % [9]. Серед хворих із ХСН поширеність ЦД вища в 2–4 рази (від 24 % і вище), залежно від регіону, порівняно з особами без ХСН. В реєстрах госпіталізованих пацієнтів з ХСН в Північній Америці і Європі поширеність ЦД становить 40–45 %. У шведському реєстрі ХСН (68 % стаціонарних і 32 % амбулаторних пацієнтів) ЦД був виявлений в 30 % випадків, тоді як в осіб без ХСН його частота становила 19 %. В цілому у хворих на ЦД ХСН є більш поширеним ССЗ, ніж інфаркт міокарда та мозковий інсульт [10]. Очевидно, що ХСН є одним із частих макросудинних ускладнень при ЦД. З іншого боку, серед осіб з ХСН також відзначається висока частота порушень вуглеводного обміну, в тому числі нових випадків ЦД. Вік і рівень глікемії мають важливе значення в розвитку захворюваності та ускладнень [10]. Тим часом при ЦД 1-го типу збільшення вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c) на 1 % пов'язане зі зростанням на 30 % ризику СН, тоді як при ЦД 2-го типу підвищення рівня HbA1c на 1 % супроводжується 8% збільшенням ризику незалежно від інших чинників ризику, включаючи ожиріння, куріння, АГ, дисліпідемію (ДЛП) та ІХС [11]. Це дозволяє припустити, що ступінчасте підвищення глікемії є потужним стимулом розвитку СН у хворих на ЦД.

Етіологія діабетичної кардіоміопатії

Сьогодні відомо понад 150 чинників ризику ССЗ, серед яких найбільш значущими є немодифіковані — стать, вік і спадкова схильність (ранній початок ІХС і раптова смерть у жінок молодше за 65 років) і модифіковані — АГ, ДЛП, ЦД 2-го типу або порушення толерантності до глюкози, надмірне споживання солі, куріння, алкоголь, гіподинамія, абдомінальне ожиріння, стресові чинники, соціальний статус та інші. Однак основними встановленими чинниками ризику діабетичної КМП є гіперглікемія, гіперінсулінемія, підвищений вміст вільних жирних кислот (FFA), підвищений вміст жирів у вживаних продуктах, ожиріння, активація запального процесу, збільшення вмісту кінцевих продуктів глікування (AGEs), утворення вільних форм кисню (ROS). Збільшення споживання рафінованих вуглеводів та особливо фруктози також може вплинути на розвиток діабетичної КМП [12]. У клінічному дослідженні UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) клінічне зниження рівня HbA1c на 1 % було пов'язане зі зменшенням ризику розвитку СН на 16 %, що свідчить про існування лінійної залежності між тривалим контролем глікемії та ризиком СН [12].

Збереження високої частоти захворюваності та смертності внаслідок ССЗ серед пацієнтів з ЦД 2-го типу обумовлене також низкою інших причин. У низці досліджень показано збільшення частоти СН при ЦД 2-го типу і погіршення прогнозу тривалості життя близько чотирьох років з моменту діагностування СН [13, 14]. Зокрема, повідомляється, що СН є од-

ним з найчастіших серцево-судинних ускладнень ЦД 2-го типу; ЦД 2-го типу збільшує ризик розвитку СН у 4–5 разів; СН значно погіршує прогноз пацієнтів з ЦД 2-го типу; СН — незалежний чинник ризику розвитку нових випадків ЦД 2-го типу; при ЦД 2-го типу розвивається раннє субклінічне пошкодження і дисфункція міокарда; збільшується кількість пацієнтів з СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка і ЦД 2-го типу; порушення функції нирок і жорсткості артерій — головні ланки патофізіології СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка; інтенсивний контроль глікемії не впливає на події, пов'язані з СН; терапія СН з низькою ФВ лівого шлуночка, заснована на доказах, також ефективна в пацієнтів з ЦД 2-го типу, як і в пацієнтів без ЦД 2-го типу; відсутні доведені методи лікування СН зі збереженою ФВ лівого шлуночка [13, 14].

Зміна способу життя, зокрема аеробні вправи, контроль ваги та відмова від паління — це ефективний терапевтичний підхід до профілактики діабетичної КМП. Стійкий глікемічний контроль знижує поширеність діабетичної КМП та зменшує ССЗ. Зокрема, нормалізація глікемії за допомогою інсулінотерапії знижує гіпертрофію кардіоміоцитів, вміст колагену та діастолічну дисфункцію й обмежує прогресування діабетичної КМП в експерименті [7].

Отже, хронічна гіперглікемія, системна резистентність до інсуліну та дисфункція в інсуліновій сигнальній системі міокарда є основними патофізіологічними порушеннями ЦД, що також беруть участь у патогенезі діабетичної кардіоміопатії.

Патофізіологічні механізми діабетичної кардіоміопатії

Хронічна гіперглікемія, IR і гіперінсулінемія викликають резистентність кардіоміоцитів до інсуліну та метаболічні розлади, що посилюють дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес (OS), продукцію AGEs, порушення обміну Ca^{2+} в мітохондріях, низькоінтенсивне хронічне запалення, активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон» (RAAS), вегетативну нейропатію, стрес ендоплазматичного ретикулуму, загибель кардіоміоцитів, а також мікросудинну дисфункцію. Ці патофізіологічні порушення сприяють жорсткості серця, гіпертрофії та фіброзу, розвитку ДД та систолічної дисфункції міокарда і СН [15].

Порушення метаболізму глюкози. В діабетичному серці спостерігається первинний дефект стимуляції процесів гліколізу і окиснення глюкози, що може займати одне з провідних місць в патогенезі діабетичної КМП. Зокрема, значне пригнічення цих процесів виявлено в ізольованих кардіоміоцитах та у хворих на ЦД. Гальмування утилізації глюкози в «діабетичному» серці, сповільнення її транспорту через мембрану сарколеми, ймовірно, опосередковане порушенням функціонування транспортерів глюкози (GLUT-1, GLUT-4) [16]. Активація процесів окиснення глюкози і, відповідно, збільшення концентрації FFA зумовлює гальмівний ефект на функціонування піруватдегідрогенного комплексу, що є одним із механізмів пригнічення окиснення глюкози. Ці зміни сприяють зменшенню

резервів АТФ в міокарді, що може спостерігатись у хворих на ЦД 2-го типу, в яких, як відомо, показники концентрації FFA мають тенденцію до зростання. Вплив вищеописаних порушень на скорочувальну функцію міокарда виявлено в перфузованому міокарді генетично детермінованих діабетичних мишей. Дисфункція скорочувальної функції міокарда проявлялась збільшенням показників кінцево-діастолічного тиску ЛШ, пригніченням зростання тиску в ЛШ, ФВ і сили серцевих скорочень. Посилення експресії GLUT-4 сприяло нормалізації метаболізму і скорочувальної функції міокарда. Отримані результати чітко вказують на значення порушень метаболізму глюкози в патогенезі діабетичної кардіоміопатії [17].

Інсулінорезистентність і діабетична кардіоміопатія. Шляхи сигналізації інсуліну в міокарді впливають на клітинний гомеостаз через контроль синтезу білків, використання субстратів і життєздатності клітин. Транспорт глюкози в міокарді, скелетних м'язів, печінці та жировій тканині опосередковується GLUT-4. Інсулін через зв'язок зі своїм рецептором активує субстрат рецептора інсуліну (IRS)-1/2 та PI3K/протеїнкіназу В (Akt), стимулюючи переміщення GLUT-4 до клітинної мембрани та подальше поглинання глюкози [4]. Крім того, фізіологічна внутрішньоклітинна сигналізація інсуліну в міокарді сприяє активації ендотеліальної NO-синтази (eNOS) і біодоступності оксиду азоту (NO), необхідного для оптимального коронарного кровотоку та функції міокарда. Подвійний нокаут IRS-1/2 знижує вміст АТФ в кардіоміоцитах, погіршує метаболізм і функціональний стан міокарда, збільшує фіброз і сприяє розвитку СН [18]. Пригнічення сигнального шляху PI3K/Akt, зменшення експресії та транслокації GLUT-4 виявлено у біоптатах м'язів шлуночків міокарда, отриманих від хворих на ЦД 2-го типу [19].

Убіквітинлігаза E3, білок MG53 можуть негативно впливати на стан інсулінової сигналізації. Зокрема, підвищення рівня MG53 в мітохондріях при моделюванні ЦД 2-го типу корелює з посиленням протеосомної деградації рецептора інсуліну та IRS-1. Крім того, специфічна для кардіоміоцитів надмірна експресія MG53 гальмує інсулінову сигналізацію та посилює фіброз міокарда. Це дозволяє припустити, що можливість регуляції міокардіального MG53 може бути потенційною терапевтичною стратегією у запобіганні діабетичній КМП і прогресуванню клінічних ознак СН [20].

Чинники ризику, зокрема ожиріння та неадекватна активація RAAS, можуть погіршити метаболізм інсуліну в міокарді через активацію сигнального шляху рапаміцину (mTOR)/6 kinase 1, що збільшує фосфорилування серину та зменшує фосфорилування тирозину IRS-1/2 і погіршує взаємодію PI3K та активацію Akt/eNOS і продукцію NO. Зниження продукції NO погіршує релаксацію коронарних судин та інсулін-опосередковане залучення капілярів, а Akt/eNOS і NO важливі для транспортування інсуліну та глюкози, необхідних для фізіологічного забезпечення функціонування міокарда [21]. Погіршення продукції NO також призводить до активації трансглутамінази і цим сприяє розвитку фіброзу та жорсткості серця. Міокардаль-

на IR внаслідок активації транскрипційного ядерного фактора каппа-бі (NF- κ B) та c-JNK, що індукує фосфорилування IRS-1, провокує прозапальні цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлини α (TNF- α) [21].

Жирні кислоти і діабетична кардіоміопатія. За фізіологічних умов серце проявляє значну гнучкість щодо метаболічного субстрату, використовуючи з метою отримання ангіотензинових рецепторів (АТР) енергію різних субстратів, таких як FFA, глюкоза, кетонів тіла, лактат та деякі амінокислоти. Мітохондрії становлять приблизно 20–30 % від загального об'єму кардіоміоцитів [22] і виробляють в процесі окислювального фосфорилування > 95 % АТР [23]. Цикл лимонної кислоти зазвичай становить решту 5 % АТР. Однак в умовах гіперглікемії, IR і гіпертригліцеридемії спостерігається зниження здатності міокарда використовувати глюкозу як джерело енергії, і серце згодом переходить на FFAs [24]. Цей перемикач субстрату енергії супроводжується порушенням окислювального фосфорилування та мітохондріального протонного витоку, що призводить до збільшення продукції ROS. Оскільки міокард має обмежену антиоксидантну здатність, посилення мітохондріальної продукції ROS призводить до руйнування NO та зниження біодоступності NO, ознак діабетичної кардіоміопатії [25].

ЦД сприяє порушенням метаболізму жирних кислот (FA), що призводить до ліпотоксичного ефекту в кардіоміоцитах. Жирні кислоти потрапляють у кардіоміоцит за допомогою пасивної дифузії, а також полегшеного транспорту, що може бути опосередкований різними білками транспортування FA, включно з білками, що зв'язують жирні кислоти. Після надходження у клітину FA використовуються мітохондріями як субстрат для генерування АТР або ініціюють рецептори, що активуються пероксисомним проліфератором (PPARs), сприяючи транскрипції генів, які кодують білки-транспортери FA. В цілому накопичення FA в міокарді призводить до зменшення продукції енергії серцем, скорочення міоцитів і ліпоапоптозу [26].

Експресія різних ізоформ PPARs, а саме α , β/δ та γ , в міокарді відіграє ключову роль у метаболізмі глюкози, ліпідів і гомеостазі енергії. Експресія PPAR- α в міокарді відбувається на відносно високих показниках, і його активація безпосередньо впливає на поглинання FFA та мітохондріальне окиснення FFA. PPAR- α регулює накопичення та транспортування ліпопротеїнів, а також модулює захисну й окиснювальну функції [27]. Підвищена експресія кардіоміоцит-специфічного PPAR- α зумовлює зменшення поглинання Ca^{2+} саркоплазматичним ретикулумом (SR), гіпертрофію ЛШ, систолічну дисфункцію, посилення експресії мозкового натрійуретичного пептиду (BNP) та BNP типу В. Репресія міокардіальних PPAR- α запобігає експресії метаболічних генів FFA та індукує перехід від FFA до використання глюкози в міокарді. Розвиток діабетичної КМП, хронічна експозиція підвищених FFA, ймовірно, зменшують експресію PPAR- α . Проте в міокарді хворих на ЦД 2-го типу експресія PPAR- α суттєво не змінюється. Таким чином, PPAR- α -індуковане збільшення окиснення FFA у діабетичному серці може спочатку служити ком-

пенсацийним механізмом регулювання окиснення по принципу «субстрат — субстрат». Крім того, знижений рівень PPAR- α при ЦД може мати дезадаптивні наслідки з точки зору серцевого метаболізму, включаючи глютокотоксичність і функціональні порушення міокарда. Подібно до PPAR- α , в тканинах серця спостерігається експресія ізоформ PPAR- β/δ на відносно високих показниках, причому ізоформи PPAR- β/δ регулюють експресію транскрипційного гена та метаболізм FFA. Посилена сигналізація PPAR- β/δ сприяє використанню FFA, тоді як делеція PPAR- β/δ знижує окиснення експресії генів та окиснення FFA. Крім того, в міокарді PPAR- γ відіграє важливу роль у антигіпертрофічних і протизапальних ефектах. Агоністи PPAR- γ покращують чутливість до інсуліну і посилюють засвоєння глюкози кардіоміоцитами. Таким чином, PPAR- γ можуть бути корисними для підтримки метаболізму глюкози і FFA, і навпаки, гальмування PPAR- γ може сприяти розвитку діабетичної кардіоміопатії [16].

Цикл «FFA — глюкоза» (цикл Рендла) — це метаболічний механізм, що передбачає конкуренцію між глюкозою та FFA за їх окиснення та поглинання і, таким чином, пов'язаний з IR і ЦД 2-го типу. Зазвичай окиснення FFA збільшує мітохондріальні співвідношення ацетил-CoA/CoA та NAD/NADH, що пригнічують активність піруватдегідрогенази та погіршують метаболізм глюкози, внаслідок чого накопичується цитрат, зростає глюкозо-6-фосфат та пригнічується гексокіназа [28].

Толл-подібні рецептори (TLR) — це складова вродженої імунної системи, що відповідає за розпізнавання і реагування не тільки між- і внутрішньоклітинними молекулами, що в основному асоційовані з патогенами (зазвичай активуються бактеріальним ліпополісахаридом), а й на декілька ендегенних лігандів за участю адипоцитів з наслідком метаболічної взаємодії з клітинами міокарда, оскільки кардіоміоцити експресують TLR4 [29]. Лігандом TLR4 є FA, а їх зв'язування опосередковується циркулюючим гострофазним глікопротеїном Fetuin A (Fet A), завдяки якому ліпід індукує IR [30]. Існує асоціація між високим рівнем Fet A та ССЗ у хворих на ЦД [31].

Оскільки високий вміст Fet A на рівні адипоцитів корелює з більш високим рівнем експресії TLR-2, це означає, що збільшення вмісту Fet A у хворих з метаболічним синдромом пов'язане з запаленням і проявляється активацією TLRs [32]. Довготривале збільшення концентрації FA стимулює TLR4 на адипоцитах, що призводить до зростання продукції запальних адіпокінів, включаючи інтерлейкін-6 (IL-6), TNF- α та моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 (MCP-1), і, як наслідок, накопичення моноцитів, що спричиняє порушення чутливості до інсуліну [33, 34]. Продемонстровано, що діабетична КМП супроводжується збільшенням вмісту TLR2/4, FFA та Fet A, однак існує можливість досягти корекції концентрації цих біомаркерів шляхом обмеження калорій [33, 35].

Зростання β -окиснення FFA призводить до приєднання та/або прогресування IR і дисфункції білків-транспортерів Ca^{2+} . Відомо, що внутрішньоклітинний рівень Ca^{2+} регулюється шляхом відкриття АТР-

залежного K^+ -каналу, визначаючи зменшення надходження Ca^{2+} і сприяючи погіршенню скоротливості кардіоміоцитів. Ці метаболічні порушення провокують приєднання та/або прогресування внутрішньоміокардіальної ліпотоксичності, підвищення вмісту прозапальних цитокінів і гіпертрофію кардіоміоцитів. Зростання внутрішньоклітинного вмісту FFA пригнічує активність ключових ферментів, зокрема піруватдегідрогенази, зумовлює накопичення проміжних сполук гліколізу та цераміду, що сприяє гіперпродукції TNF- α та потенціює апоптоз. Оксидативний стрес завдяки потенціюванню процесів гіперглікування та порушення фосфорилування p53 прискорює апоптоз [36, 37].

АМР-активована протейніназа (АМРК) є провідним регулятором енергетичного гомеостазу клітин. Разом з клітинним стресом і підвищеним співвідношенням АМР/АТФ активація АМРК посилює експресію та транслокацію GLUT-4, і, таким чином, інсулін-індуковане поглинання глюкози збільшує мітохондріальний біогенез, що призводить до окиснення FFA та гліколізу. Активована АМРК стимулює поглинання глюкози, окиснення FFA та гліколіз, одночасно негативно регулюючи mTOR-сигнальний шлях, глюконеогенез, синтез ліпідів і білків у кардіоміоцитах. Активації АМРК належить позитивна роль у запобіганні прогресуванню діабетичної кардіоміопатії [38].

Оксидативний стрес і діабетична кардіоміопатія. Оксидативний стрес сприяє розвитку та прогресуванню ІР в міокарді, діабетичній КМП та СН. Мітохондріальні ROS є природними побічними продуктами метаболізму O_2 в комплексах I і III електронтранспортного ланцюга. У фізіологічних умовах основний електрохімічний градієнт протонів використовується для синтезу АТФ. Однак гіперглікемія, ІР збільшують надходження NAD^+ та флавінаденіндинуклеотиду до мітохондріального дихального ланцюга, що супроводжується гіперполяризацією внутрішньої мембрани мітохондрій, гальмуванням транспорту електронів у складі комплексу III та надлишковим утворенням ROS [39]. NADPH-оксидаза є ще одним важливим джерелом ROS в кардіоміоцитах. Повідомляється, що при ожирінні спостерігається активація NADPH-оксидази, системна та кардіальна ІР. Підвищена RAAS-опосередкована активність NADPH-оксидази також може безпосередньо сприяти фіброзу міокарда шляхом активації профібротичного трансформуючого фактора росту (TGF) [40]. Інші джерела ROS при діабетичній КМП включають підвищення активності ксантиноксидази, мікосомального ферменту P-450 та дисрегуляцію NOS. Активація ROS в міокарді не тільки збільшує активність поліолового шляху, утворення AGEs, експресію рецепторів AGEs та його активуючих лігандів, PKC сигналізації та гексозамінового шляху, але й пригнічує активність eNOS та простагліциклін-синтази, що сприяє розвитку діабетичної кардіоміопатії [41].

Хронічне запалення низької інтенсивності та діабетична кардіоміопатія. Активація класичних шляхів обміну глюкози при ЦД і збільшення утворення AGEs здатні безпосередньо або опосередковано ініціювати і посилювати продукцію медіаторів запалення [28]. Зокрема, накопичення AGEs в білках і ліпідах стимулює

синтез медіаторів запалення та активацію NF- κ B (потужного індуктора прозапальних процесів). AGEs впливають на рецептори, присутні на мікроглії та макрофагах, що супроводжується стимуляцією продукції цитокінів (IL-1, IL-6, IL-17, TNF- α), MCP-1, C-реактивного протеїну та хемокинів. Стимуляція рецепторів AGEs внаслідок активації шляху NF- κ B може викликати каскад запальних реакцій. NF- κ B, як чинник транскрипції, активує експресію генів прозапальних цитокінів, а також відповідає за індукцію апоптозу. Активація NF- κ B також пригнічує експресію антиоксидантних генів і, таким чином, опосередковано послаблює вроджений антиоксидантний захист [42].

Хронічна гіперглікемія, активація прозапальних процесів також впливають на структурні особливості гіперглікованих білків, порушують антигенні властивості, сприяють інфільтрації моноцитами, макрофагами і нейтрофілами. Імунні клітини, у свою чергу, продукують цитокіни, що сприяє набряку і активації запальних процесів [43].

Гіперактивовані моноцити і клітини імунної системи характеризуються «злоскісним» позитивним зворотним зв'язком у процесах збільшення синтезу медіаторів запалення і, таким чином, потенціюють органічні зміни в тканинах. Цитокіни, зокрема IL-1, IL-6 і IL-17, здатні сенсibiliзувати рецептори. Крім того, активація патофізіологічних процесів призводить до пошкодження кардіоміоцитів унаслідок апоптозу, індукованого MAPK. TNF- α також сприяє експресії молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), адгезії судинних клітин-1 (VCAM-1), що здатні зменшувати швидкість перфузії крові [44]. Гіпоксія та ішемія при ЦД погіршують перебіг патофізіологічних процесів шляхом індукції індукбельної NO-синтази (iNOS), а також продукції NO [45]. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дисрегуляція сигнальних шляхів сприяють ушкодженню функціональної та структурної організації кардіоміоцитів, що може супроводжуватись розвитком діабетичної кардіоміопатії.

Дезадаптивна протизапальна реакція пов'язана з розвитком діабетичної кардіоміопатії. Вроджена імунна система, тобто нейтрофіли, тучні клітини, дендритні клітини, макрофаги й еозинофіли, бере участь в патогенезі діабетичної кардіоміопатії. Активація та експресія прозапальних цитокінів, зокрема TNF- α , IL-6 та IL-8, MCP-1, ICAM-1, VCAM-1 сприяють OS в міокарді, реконструкції, фіброзу та діастолічній дисфункції [16]. Експресія цитокінів регулюється NF- κ B, а TLR4 відіграє важливу роль у процесах активації NF- κ B, прозапальної та вродженої реакції імунної системи. Ці протизапальні реакції виникають у різних популяціях клітин серця, включаючи ендотеліоцити коронарних судин і гладкої мускулатури, а також фіброblastи і кардіоміоцити [46].

Високий рівень FFA, порушення метаболічної сигналізації інсуліну та гіперглікемія активують запальну реакцію NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) (NACHT, LRR та PYD-домени), рекрутинг прокаспаз 1 (CASP-1) — молекулярного маркера діабетичної КМП. Активація CASP-1 є підсилювачем функціо-

нального стану численних прозапальних шляхів, що включають NF-κB, хемокіни та ROS. Цикл позитивного зворотного зв'язку NF-κB додатково стимулюють NLRP3, proCASP 1 та утворення pro-IL-1β [47]. Водночас збільшення міграції моноцитів/макрофагів в умовах підвищеного утворення ROS та зниженої біодоступності NO збільшує число макрофагів, що можуть бути поляризовані у прозапальні класичні M1-фенотипи активованих макрофагів. Протизапальна реакція M1-фенотипів активованих макрофагів не регулюється, тоді як протизапальна відповідь альтернативного M2-фенотипу пригнічена в діабетичному серці [45].

Взаємодія гіперактивованого OS і прозапальних шляхів посилює опосередковані гіперглікемією пошкодження клітин. Індукований ROS OS, різноманітні прозапальні процеси взаємодіють на різних рівнях і зумовлюють безліч патофізіологічних порушень. Гіперглікемія, як відомо, збільшує транспорт глюкози в мітохондрії, що призводить до неефективного переносу електронів через окиснювально-відновні центри і, отже, генерації супероксид-аніона. Надмірна продукція супероксид-аніона сприяє утворенню інших ROS, зокрема H_2O_2 , OH^- . Взаємодія супероксид-аніона з NO супроводжується продукцією пероксинітриту ($ONOO^-$) — потужної сполуки, що викликає нітрузування кількох важливих білків і призводить до функціональних та структурних ушкоджень. Продукти розпаду некротизованих клітин сприяють появі прозапальних клітин в пошкодженій ділянці і, отже, активують локальний запальний процес [5].

Фактор-2, зв'язаний з еритроїдним ядерним фактором (Nrf2), — лейциновий білок, що у відповідь на OS сприяє експресії антиоксидантних білків, зокрема гемоксигенази. Опосередкований гіперглікемією OS активує також інші метаболічні шляхи клітини, зокрема Nrf2, що отримав назву «транскрипційний фактор», і NF-κB. Nrf2 є ключовим регулятором у сигнальному шляху, що включає першу лінію захисту проти OS і підвищення концентрації ROS. Активація Nrf2-шляху сприяє експресії антиоксидантів і цитопротекторних ферментів (супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та глутатіон-S-трансферази), виступає як один із гомеостатичних механізмів захисту клітин від токсичної дії OS. Проте постійне стимулювання Nrf2 в умовах хронічної гіперглікемії опосередковує дисбаланс окисно-відновного гомеостазу [42].

Nrf2-шлях переважно регулюється зв'язуванням з інгібітором регуляторного білка Keap1, що спрямований на повсеквітацію та деградацію Nrf2, і, таким чином, підтримує низький клітинний рівень Nrf2. В умовах OS Nrf2 та його регулятори зазнають модифікацій, що викликає дисоціацію Nrf2 [48]. Гіперглікемія та IR пригнічують експресію та активність Nrf2 за допомогою позаклітинного сигнал-регульованого кіназно-1/2 (Erk1/2)-опосередкованого шляху, що сприяє OS і стійкості до інсуліну в кардіоміоцитах. Відновлення активності Nrf2 запобігає накопиченню ліпідів, спричиненому ЦД, запаленням, фіброзом і супутньою серцевою дисфункцією, що надає ще одну потенційну стратегію профілактики діабетичної кардіоміопатії [49].

NF-κB є одним із ключових чинників транскрипції, що регулює експресію прозапальних цитокінів, профібротичних генів та виживання клітин, таким чином сприяючи мітохондріальній та серцевій дисфункції у діабетичних серцях. При ЦД ROS, AGEs та стимуляція RAAS в міокарді можуть безпосередньо викликати активацію NF-κB. Це, у свою чергу, сприяє дезадаптивній імунній відповіді та вивільненню прозапальних цитокінів, зокрема TNF-α, MCP-1, IL-6 та IL-8. Активація NF-κB у діабетичних серцях мишей асоціюється з NADP-оксидазно-опосередкованим зростанням генерування ROS, пероксинітриту та супероксиду, що призводить до зниження біодоступності NO [26].

Сигнальні шляхи протеїнкінази C (PKC) при діабетичній КМП активуються у відповідь на гіперглікемію та IR. Оксидативний стрес, запалення, активація RAAS і симпатичної нервової системи (СНС) додатково сприяють активації PKC. Вважається, що ізоформи PKC α, β, ε, θ та δ беруть участь у розвитку гіпертрофії діабетичного серця. Зокрема, PKC β2 шляхом змін експресії кавеоліну-3 та Akt/eNOS опосередковує викликану гіперглікемією діастолічну дисфункцію міокарда [50, 51]. Цілеспрямоване пригнічення PKC β2 при моделюванні діабетичної КМП сприяє покращенню скорочення, розвитку гіпертрофії та фіброзу серця. Отже, активація PKC може викликати клітинні та функціональні зміни, що сприяють розвитку діабетичної КМП та СН [51].

Активація мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) також причетна до патогенезу діабетичної КМП та СН. Erk1/2, p38 MAPK та JNK — це три важливі під родини MAPK, що регулюють процеси росту серця, гіпертрофії та ремоделювання. Посилене фосфорилування міокарда Erk 1/2 та активація p38 MAPK спостерігається при стрептозотоциновому діабеті під час ішемії, а серцева дисфункція, спричинена ожирінням/IR, пов'язана з активацією S6-кінази 1 та Erk1/2. JNK може бути активована OS, запальними цитокінами та метаболітами сфінголіпідів. Так само посилення JNK-сигнального шляху в діабетичному серці сприяє OS, стресу ендоплазматичного ретикулу та інтерстиціальному фіброзу. На противагу цьому гальмування фосфорилування JNK аналогом куркуміну запобігає вираженому індуванню запалення та апоптозу у діабетичних серцях [52, 53].

Оксидативний стрес в міокарді, ліпотоксичність, хронічне запалення низької інтенсивності та накопичення неправильно складених білків погіршують функцію серцевого саркоплазматичного ретикулу та сприяють ендоплазматичному стресу SR, індукуючи відповідь на незгорнуті білки (UPR). Стрес SR та UPR гальмують синтез білка в клітині, деградацію неправильно складених або пошкоджених білків і збільшують клітинний апоптоз та автофагію. Посилення серцевого апоптозу є основним чинником ризику розвитку діабетичної КМП, зокрема, апоптоз кардіоміоцитів в біоптаті тканини діабетичного серця в 85 разів перевищує контрольні показники. Пригнічення мішеней рапаміцину 1 (mTORC1) полегшує ініціювання автофагії. При діабетичній КМП спостерігається порушення регуляції автофагії, що впливає на автофагосо-

му в кардіоміоцитах та синтез лізосом [54]. У зв'язку з цим в умовах ІР та ЦД 2-го типу активація автофагії розглядається як компенсаторний механізм зворотного зв'язку для захисту від клітинного апоптозу та підтримки фізіологічної функції клітини [16].

Гіперглікемія пов'язана з підвищеним вмістом О-зв'язаного β -N-ацетил-D-глюкозаміну (O-GlcNAc), що викликає посттрансляційну модифікацію серцевих білків. Зростання O-GlcNAc спостерігається у діабетичному серці і може призвести до пригнічення мітохондріальної функції, продукції енергії, посилення серцевої дисфункції та СН [55]. У фізіологічних умовах шлях біосинтезу гексозаміну регулюється субстратом метаболізму фруктозо-6-фосфату з генеруванням фрагмента O-GlcNAc. Тимчасова активація O-GlcNAc-сигналізації зазвичай є цитопротекторною та підвищує життєздатність клітин [56]. Стійке підвищення O-GlcNAc у діабетичному серці опосередковує порушення метаболічної сигналізації інсуліну, апоптоз кардіоміоцитів [57].

Існує тісний взаємозв'язок між метаболізмом живих речовин і вивільненням екзосом із клітин, зокрема кардіоміоцитами. Екзосоми — це позаклітинні везикули діаметром від 30 до 90 нм, що вважаються важливими медіаторами зв'язку за принципом «клітина — клітина». Вони містять різноманітні біологічні компоненти, зокрема ліпіди, короткі одноланцюгові некодуючі молекули RNA (miRNA), білки та фактори транскрипції, що регулюють фізіологічні та патофізіологічні ефекти [58]. У діабетичних серцях при моделюванні ЦД 2-го типу екзосоми, що містять високий рівень miRNA-320, внаслідок зменшення білків теплового шоку 20, вивільняються з кардіоміоцитів і транспортуються в ендотеліоцити коронарних судин, що супроводжується зниженням продукції NO і гальмуванням ангіогенезу. Отже, екзосоми можуть не тільки бути біомаркерами, але й виступати як потенційна терапевтична стратегія щодо запобігання або прогресування діабетичної кардіоміопатії [59].

Убіквітин-протеасомна система (UPS) відповідає за підтримку гомеостазу білка шляхом деградації пошкоджених протеїнів, зокрема неправильно згорнутих та окиснених білків. *In vitro* та *in vivo* показано, що дисфункція UPS є ранньою знахідкою при ЦД, що запускає процеси патологічної реконструкції міокарда. Дослідженням UPS *in vivo* встановлено, що посилення активності UPS в міокарді завдяки активації PA28 α (цитозольного комплексу 200 кДа, утвореного двома різними, але спорідненими 28-кДа субодиницями, PA28 α і PA28 β) знижує протеотоксичний стрес на рівні міокарда, зменшуючи серцеву дисфункцію. Отже, протеасомна дисфункція може представляти собою новий механізм, що бере участь у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [60].

Протеотоксичний стрес внаслідок надмірного вироблення неправильно згорнутих білків/пригнічення протеасом/гальмування автофагії призводить до дисфункції скоротливості міокарда. Зниження активності протеотоксичного стресу за рахунок поліпшення автофагічної функції позитивно впливає на скоротливість

міокарда [61]. Отже, зниження протеотоксичного стресу є ключовим чинником збереження функції кардіоміоцитів. Зниження серцевої протеотоксичності може мати терапевтичний ефект у лікуванні діабетичної кардіоміопатії [35, 60].

Оксидативний стрес за участі NF- κ B, активатора протеїну-1 (AP-1) і MAPK-шляхів сприяє маніфестації прозапальних процесів. ROS активують I κ B-кіназний комплекс, що викликає фосфорилування I κ B, активацію NF- κ B і, як наслідок, загибель клітин. Взаємодія вільного гетеродимера NF- κ B з I κ B дозволяє йому долати ядерну мембрану і зв'язуватися з ділянкою хромосоми, що кодує κ -ланцюг імуноглобулінів [41].

Індукція процесів транскрипції цієї ділянки посилює продукцію TNF- α , IL-6 та інших цитокінів. Оксидативний стрес стимулює стрес-активовані протеїнкінази, зокрема c-Jun N-термінальну кіназу, що в подальшому активує субодиницю Jun AP-1 і, отже, стимулює AP-1-опосередковану колагеназу, продукцію фактора росту тканин-1 та інших цитокінів. Активація AP-1 може сприяти локальному запаленню в судинах. Перехресна взаємодія між Nrf2 і NF- κ B є фізіологічно і фармакологічно необхідною. Зокрема, стимуляція Nrf2 шляху, як відомо, уповільнює активацію NF- κ B за рахунок зниження ROS-опосередкованої активації IKK шляхом пригнічення деградації I κ B. Подальша активація NF- κ B, безпосередньо або опосередковано, завдяки використанню гістондеацетилази 3, конкурує з Nrf2. Взаємодія між цими двома шляхами забезпечує підтримку гомеостазу клітини. Проте захворювання, пов'язані з надлишковою генерацією OS, можуть призвести до дисбалансу у напрямку Nrf2-NF- κ B і, отже, супроводжуватися фатальними для клітини наслідками [42].

Циклічний модулятор аденозинових 5'-монофосфатів (CREM) — чинник транскрипції, що регулює cAMP-сигнальний шлях та експресію серцевих генів. Члени родини CREM можуть сприяти фіброзу серця, особливо у відповідь на гіперглікемію та підвищений рівень FFA. Експресія CREM збільшується у кардіоміоцитах при моделюванні ЦД 1-го типу, що супроводжується посиленням фіброзу серця. Несприятливі ефекти були пов'язані зі змінами ацетилювання гістонів і профілю miRNA. Це дозволяє припустити, що активація CREM може сприяти епігенетичним і генетичним модифікаціям серцевих білків та опосередковувати глікемічну пам'ять при постійному прогресуванні діабетичної КМП [62].

Діабетична КМП пов'язана з посиленням miRNA із середньою довжиною 22 нуклеотиди. Важливо, що miRNA контролюють експресію транскрипційних і посттранскрипційних генів-мішеней шляхом зв'язування з 3'-неперекладеною ділянкою RNA та регулюють мітохондріальну функцію, продукцію ROS, метаболізм Ca²⁺, апоптоз, автофагію та фіброз. Всі вони розглядаються як важливі механізми при ЦД, що впливають на процеси гіпертрофії, ремоделювання та фіброзу міокарда, а також прогресування СН. У хворих на ЦД 2-го типу спостерігається збільшення miR-15a, -21, -24, -29, -30d, -103, -126, -146a, -150, -191, -223, -320, -375 та -486 [63]. MiR-103, -107, -143 та -181 ві-

діграють роль у чутливості до інсуліну та системному метаболізмі глюкози. Підвищену експресію miR-454, -500, -142-3p/5p та -1246 виявлено при ДД міокарда, а miR-113a, -133a, -150 задіяні у регуляції гіпертрофії кардіоміоцитів та інтерстиціального фіброзу [64, 65].

Ключову роль у розвитку порушень скорочувальної функції міокарда відіграє порушення метаболізму Ca^{2+} , оскільки катіон контролює зв'язок між процесами збудження/скорочення. Скорочення скелетних і серцевих м'язів ініціюється, коли Ca^{2+} звільнюється із SR у цитозоль через р'янодинові рецептори (RYRs) — ліганд-залежні Ca^{2+} -канали, що є важливими компонентами Ca^{2+} -сигнальних шляхів у м'язових клітинах. Під час скорочення Ca^{2+} із SR, що є основним джерелом Ca^{2+} , під впливом RYRs вивільняється, а підвищена цитоплазматична концентрація Ca^{2+} викликає скорочення міофіламентів. Порушення функціонального стану RYRs може сприяти гіпертрофії міокарда та ішемічно-реперфузійним ураженням, однак патофізіологічне значення цих змін охарактеризовано недостатньо [35]. Зменшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} під час діастолі потенційно, через вплив на активність RYRs, може бути обумовлене взаємодією AGE/RAGE, оскільки RYRs завдяки своїй структурі, багатій на вільні групи тіолів, дуже чутливі до OS [66]. AGE/RAGE внаслідок високої сприйнятливості RYRs до OS викликають гіперактивність RYRs у кардіоміоцитах, а також гіперактивне RYRs-опосередковане зменшення вмісту SR Ca^{2+} , що призводить до зниження транзиту Ca^{2+} під час систоли. Крім того, зменшене поглинання Ca^{2+} в мітохондріях може значно знизити швидкість синтезу АТФ, що супроводжується зменшенням здатності до скоротливості та, відповідно, приєднання та/або прогресування діабетичної кардіоміопатії [67]. Продукція ROS, до яких функція RYRs є чутливою, може бути пов'язана не тільки з взаємодією AGE/RAGE, але й із симпатичною гіперактивністю, поєднаною з гіперглікемією при ЦД 2-го типу, що призводить до порушень внутрішньоклітинного метаболізму Ca^{2+} та дисфункції процесів скорочення кардіоміоцитів [68].

Цитозольний рівень Ca^{2+} регулює клітинний метаболізм, скорочення м'язів і клітинну сигналізацію. Зазвичай у зв'язку з порушенням процесів збудження та скорочення міокарда Ca^{2+} після деполаризації сарколеми потрапляє в цитоплазму через високопорогові Ca^{2+} -канали типу L, що ініціює процеси вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму. Ca^{2+} з метою стимулювання скорочення міофібрил зв'язує тропонін С. Ca^{2+} в період релаксації транспортується обернено у SR, а решта Ca^{2+} в кардіоміоциті викачується сарколемою Na^{+} -/ Ca^{2+} -обмінника та Ca^{2+} -помпою плазматичної мембрани [69]. Однак при діабетичній КМП порушення цих процесів збільшує тривалість потенціалу дії та продовжує час діастолічної релаксації [22].

У серцях діабетичних мишей 2-го типу спостерігається подовження періоду внутрішньоклітинного Ca^{2+} у спокої, пролонгування внутрішньоклітинного розпаду Ca^{2+} , уповільнення процесів транспортування Ca^{2+} , зменшення відкачки Ca^{2+} , порушення зворотного захоплення Ca^{2+} саркоплазматичним ретикулумом [8].

Отже, порушення обміну Ca^{2+} в кардіоміоцитах відіграє ключову роль у розвитку серцевої ДД, характерної для ранніх стадій діабетичної кардіоміопатії.

Ренін-ангіотензинова система і діабетична кардіоміопатія. Підвищена активність системної та тканинної RAAS в умовах хронічної гіперглікемії та IR відіграє важливу роль у патогенезі діабетичної КМП та СН. Рівні ангіотензину (АТ) в сироватці крові статистично значуще корелюють з показниками постпрандіальної концентрації глюкози при IR і ЦД 2-го типу [70]. Крім того, прозапальний рецептор ангіотензину II є нерегульованим, а протизапальний АТ-2R знижується на ранніх стадіях ЦД. Фізичне навантаження спонукає зсув RAAS у бік осі рецептора АТ2/Mas у скелетних м'язах [71], і, навпаки, пригнічення рецептора АТ2 з PD123119 погіршує сигналізацію інсуліну [72]. У пацієнтів із ЦД 1-го типу активація системної RAAS, викликана гіперглікемією, ймовірно, також має значення в патогенезі діабетичної КМП. Зокрема, результати низки досліджень свідчать про значення підвищення вмісту мінералокортикоїдів (MR) у становленні системної та тканинної IR: рецептори мінералокортикоїдів асоціюються з системною IR, гіперглікемією та дисліпідемією. Повідомляється, що пригнічення альдостерон-/MR-сигнального шляху сприяє зниженню захворюваності та смертності хворих на ЦД із СН [73].

Стимулювання RAAS погіршує метаболічну сигналізацію інсуліну й індукує системну та міокардіальну IR, частково шляхом активації mTOR-/S6-кіназного сигнального шляху [74]. Посилена активація рецептора 1 ангіотензину II та MR сприяють зростанню адгезії лейкоцитів/моноцитів в ендотеліоцитах коронарних артерій, експресії запального цитокіну, інфільтрації та поляризації макрофагів, що призводить до збільшення прозапального фенотипу M1 в міокарді. Ці відхилення посилюють дезадаптивне ремоделювання серця, інтерстиціальний фіброз і ДД, виявлені при діабетичній кардіоміопатії [74].

Кардіоваскулярна автономна нейропатія серця і діабетична кардіоміопатія. Кардіоваскулярна автономна нейропатія (КАН) є вторинним ускладненням, пов'язаним із стійкою гіперглікемією, і включає порушення функцій ритму серця, гемодинаміки судин, структур і функцій міокарда. Ранньою характеристикою КАН є зниження парасимпатичної активності при більш високій активності СНС. У зв'язку з цим активація СНС посилює сигналізацію β -1 адренергічних рецепторів, що сприяє гіпертрофії серця, інтерстиціальному фіброзу, апоптозу кардіоміоцитів і порушенню функції [15].

Мікросудинна дисфункція при діабетичній кардіоміопатії. Діабетична КМП може бути пов'язана з дисфункцією коронарних артерій, що сприяє погіршенню коронарного кровотоку та перфузії міокарда, функції шлуночків і розвитку серцево-судинних захворювань. Функція коронарних артерій і мікроциркуляторних судин при діабетичній КМП порушена. Фізіологічно кілька вазоактивних речовин, включаючи NO, простагліцикліни та ендотеліальні гіперполяризуючі чинники, відіграють сприятливу судинорозширювальну роль. NO-опосередкована й ендотеліальна вазодилатація

порушується при ЦД, що призводить до значної дисфункції мікроциркуляції [21]. Довготривале зростання рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) в плазмі крові у хворих на ЦД поряд зі зниженою активністю eNOS та продукцією NO пов'язане з розвитком фіброзу та діастолічної дисфункції міокарда. У зв'язку з цим нокаутна ендотеліальна клітина ЕТ-1 попереджує ЦД-індукований фіброз міокарда і сприятливо впливає на профілактику діабетичної кардіоміопатії [75].

Фіброз міокарда. Фіброз міокарда і гіпертрофія кардіоміоцитів, ймовірно, є найбільш важливими чинниками приєднання та/або прогресування діабетичної кардіоміопатії. Порушення транспорту Ca^{2+} в клітинах, скорочувальних білків міокарда та посилення формування колагену призводить до патофізіологічних і структурних змін міокарда, руйнування кардіоміоцитів. Загибель кардіоміоцитів може виникати в результаті апоптозу, некрозу або їх поєднаної дії. Повідомляється, що явища апоптозу і некрозу ідентифіковані в діабетичному серці. Апоптоз не спричиняє утворення рубця або суттєвого накопичення колагену в інтерстиції, а пошкоджені клітини заміщаються сусідніми клітинами. Некроз спричиняє розширення екстрацелюлярних компартментів серед кардіоміоцитів і збільшення депонування колагену в дифузний розсіяний спосіб, що виникає внаслідок замісного фіброзу і проліферації клітин сполучної тканини [76]. Апоптотичні клітини, як відомо, є липкими і сприяють гіперкоагуляції та мікротромбозу. Крім того, апоптоз ендотеліоцитів і періцитів сприяє потовщенню базальної мембрани, звивистості та подальшому ремоделюванню мікросудин. Апоптоз ендотелію судин і міоцитів може відбуватися під впливом прозапальних цитокінів (IL-1, TNF- α , NO тощо), що продукують активовані макрофаги. Надмірний розвиток периваскулярної фіброзної тканини призводить до збільшення жорсткості міокарда, що може бути однією з причин ДД ЛШ. При ЦД виявлені зруйновані артеріоли, заміщені пучками новоутворених колагенових фібрил і еластичних волокон, між якими вкраплені залишки ендотеліоцитів і міоцитів. За цих умов виникає периваскулярний і міжкардіоміоцитарний фіброз, що свідчить про активацію фібриногенезу, характерну для цукрового діабету [17].

Таким чином, хронічна гіперглікемія, інсулінова резистентність і гіперінсулінемія викликають резистентність кардіоміоцитів до інсуліну та метаболічні розлади, що посилюють дисфункцію мітохондрій, оксидативний стрес, продукцію кінцевих продуктів глікування, порушення обміну Ca^{2+} в мітохондріях, хронічне запалення низької інтенсивності, активацію системи «ренін — ангіотензин — альдостерон», стрес ендоплазматичного ретикулулу, загибель кардіоміоцитів, а також мікросудинну дисфункцію. Ці патофізіологічні порушення сприяють жорсткості серця, гіпертрофії та фіброзу, розвитку діастолічної та систолічної дисфункції міокарда і серцевої недостатності.

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

Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: фінансуючі організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

Участь авторів у підготовці статті: Сергієнко В.О. — концепція і дизайн, написання тексту, редагування; Сергієнко О.О. — аналіз літератури, написання тексту.

Список літератури

1. Rubler S., Dlugash J., Yuceoglu Y.Z., Kumrai T., Branwood A.W., Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am. J. Cardiol.* 1972. 30(6). 595-602. doi: 10.1016/0002-9149(72)90595-4.
2. Karavaev P.G., Veklich A.S., Koziolova N.A. Cardiovascular remodeling in patients with diabetic cardiomyopathy. *Russ. J. Cardiol.* 2019. 24(11). 42-7. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
3. Marcinkiewicz A., Ostrowski S., Drzewoski J. Can the onset of heart failure be delayed by treating diabetic cardiomyopathy? *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017. 9. 21. doi: 10.1186/s13098-017-0219-z.
4. Lee M.M.Y., McMurray J.J.V., Lorenzo-Almoros A., Kristensen S.L., Sattar N., Jhund P.S., Petrie M.C. Diabetic cardiomyopathy. *Heart.* 2019. 105(4). 337-45. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310342.
5. Gulsin G.S., Athithan L., McCann G.P. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019. 10. 2042018819834869. doi: 10.1177/2042018819834869.
6. Maack C., Lehrke M., Backs J., Heinzel F.R., Hulot J.S., Marx N., Paulus W.J. et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association — European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2018. 39(48). 4243-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehy596.
7. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D., Berne C., Cosentino F., Danchin N., Deaton C. et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur. Heart J.* 2013. 34(39). 3035-87. doi: 10.1093/eurheartj/ehf108.
8. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ. Res.* 2018. 122(4). 624-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
9. Win T.T., Davis H.T., Laskey W.K. Mortality among patients hospitalized with heart failure and diabetes mellitus: results from the National Inpatient Sample 2000 to 2010. *Circ. Heart Fail.* 2016. 9(5). e003023. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003023.
10. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A. Diabetic cardiac autonomic neuropathy: Do we have any treatment perspectives? *World J. Diabetes.* 2015. 6(2). 245-258. doi: 10.4239/wjd.v6.i2.245.
11. Lind M., Bounias I., Olsson M., Gudbjarnsdottir S., Svensson A.M., Rosengren A. Glycaemic control and incidence of heart failure in 20,985 patients with type 1 diabetes: an observational study. *Lancet.* 2011. 378(9786). 140-6. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60471-6.
12. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C. et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc. Diabetol.* 2018. 17. 83. doi: 10.1186/s12933-018-0728-6.

13. Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. *Eur. Heart J.* 2018. 39(5). 371-3. doi: 10.1093/eurheartj/ehx519.
14. Kobalava Zh.D., Medovchshikov V.V., Yeshniyazov N.B., Khasanova E.R. The modern paradigm of pathophysiology, prevention and treatment of heart failure in type 2 diabetes mellitus. *Russ. J. Cardiol.* 2019. 24(11). 98-111. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2019-11-98-111.
15. Rawshani A., Rawshani A., Franzen S. et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2018. 379. 633-644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
16. Ofstad A.P., Urheim S., Dalen H. et al. Identification of a definite diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetes by comprehensive echocardiographic evaluation: a cross-sectional comparison with non-diabetic weight-matched controls. *J. Diabetes.* 2015. 7. 779-790. doi: org/10.1111/1753-0407.12239
17. Jia G., DeMarco V.G., Sowers J.R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2016. 12(3). 144-53. doi: 10.1038/nrendo.2015.216.
18. Qi Y., Xu Z., Zhu Q., Thomas C., Kumar R., Feng H., Dostal D.E. et al. Myocardial loss of IRS1 and IRS2 causes heart failure and is controlled by p38 α MAPK during insulin resistance. *Diabetes.* 2013. 62(11). 3887-900. doi: 10.2337/db13-0095.
19. Cook S.A., Varela-Carver A., Mongillo M., Kleinert C., Khan M.T., Leccisotti L. et al. Abnormal myocardial insulin signaling in type 2 diabetes and left-ventricular dysfunction. *Eur. Heart J.* 2010. 31(1). 100-11. doi: 10.1093/eurheartj/ehp396.
20. Liu F., Song R., Feng Y., Guo J., Chen Y., Zhang Y. et al. Upregulation of MG53 induces diabetic cardiomyopathy through transcriptional activation of peroxisome proliferation-activated receptor α . *Circulation.* 2015. 131(9). 795-804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012285.
21. Vincent M.A., Clerk L.H., Lindner J.R., Klibanov A.L., Clark M.G., Rattigan S., Barrett E.J. Microvascular recruitment is an early insulin effect that regulates skeletal muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes.* 2004. 53(6). 1418-23. doi: 10.2337/diabetes.53.6.1418.
22. Jia G., Habibi J., DeMarco V.G., Martinez-Lemus L.A., Ma L., Whaley-Connell A.T. et al. Endothelial mineralocorticoid receptor deletion prevents diet-induced cardiac diastolic dysfunction in females. *Hypertension.* 2015. 66(6). 1159-67. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06015.
23. Vega R.B., Horton J.L., Kelly D.P. Maintaining ancient organelles: mitochondrial biogenesis and maturation. *Circ. Res.* 2015. 116(11). 1820-34. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305420.
24. Guo C.A., Guo S. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *J. Endocrinol.* 2017. 233(3). 131-43. doi: 10.1530/JOE-16-0679.
25. Marso S.P., Bain S.C., Consoli A., Eliaschewitz F.G., Jydar E., Leiter L.A. et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016. 375(19). 1834-44. doi: 10.1056/NEJMoa1607141.
26. Pappachan J.M., Varughese G.I., Sriraman R., Arunadiri-nathan G. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology, diagnostic evaluation and management. *World J. Diabetes.* 2013. 4(5). 177-89. doi: 10.4239/wjd.v4.i5.177.
27. Lee T.I., Kao Y.H., Chen Y.C., Huang J.H., Hsiao F.C., Chen Y.J. Peroxisome proliferator-activated receptors modulate cardiac dysfunction in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2013. 100(3). 330-9. doi: 10.1016/j.diabres.2013.01.008.
28. 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.
29. Avlas O., Fallach R., Shainberg A., Porat E., Hochhauser E. Toll-like receptor 4 stimulation initiates an inflammatory response that decreases cardiomyocyte contractility. *Antioxid. Redox Sign.* 2011. 15(7). 1895-909. doi: 10.1089/ars.2010.3728.
30. Pal D., Dasgupta S., Kundu R., Maitra S., Das G., Mukhopadhyay S. et al. Fetuin-A acts as an endogenous ligand of TLR4 to promote lipid-induced insulin resistance. *Nat. Med.* 2012. 18(8). 1279-85. doi: 10.1038/nm.2851.
31. Jensen M.K., Bartz T.M., Mukamal K.J., Djouss L., Kizer J.R., Tracy R.P. et al. Fetuin-A, type 2 diabetes, and risk of cardiovascular disease in older adults: the cardiovascular health study. *Diabetes Care.* 2013. 36(5). 1222-8. doi: 10.2337/dc12-1591.
32. Jialal I., Devaraj S., Bettaieb A., Haj F., Adams-Huet B. Increased adipose tissue secretion of Fetuin-A, lipopolysaccharide-binding protein and high-mobility group box protein 1 in metabolic syndrome. *Atherosclerosis.* 2015. 241(1). 130-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.814.
33. Cohen K., Waldman M., Abraham N.G., Laniado-Schwartzman M., Gurfield D., Aravot D. et al. Caloric restriction ameliorates cardiomyopathy in animal model of diabetes. *Exp. Cell Res.* 2017. 350(1). 147-53. doi: 10.1016/j.yexcr.2016.11.016.
34. Noyan H., El-Mounayri O., Isserlin R., Arab S., Momen A., Cheng H.S. et al. Cardioprotective signature of short-term caloric restriction. *PLoS ONE.* 2015. 10(6). e0130658. doi: 10.1371/journal.pone.0130658.
35. Gilca G.E., Stefanescu G., Badulescu O., Tanase D.M., Bararu I., Ciocoiu M. Diabetic cardiomyopathy: current approach and potential diagnostic and therapeutic targets. *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 1310265. doi: 10.1155/2017/1310265.
36. Maisch B., Alter P., Pankuweit S. Diabetic cardiomyopathy-fact or fiction? *Herz.* 2011. 36(2). 102-15. doi: 10.1007/s00059-011-3429-4.
37. Leyn L.E., Rani S., Fernandez M., Larico M., Calligaris S.D. Subclinical detection of diabetic cardiomyopathy with MicroRNAs: challenges and perspectives. *J. Diabetes Res.* 2016. 2016. 6143129. doi: 10.1155/2016/6143129.6143129.
38. Abdel Malik R., Zippel N., Frömel T., Heidler J., Zukunft S., Walzog B., Ansari N. et al. AMP-activated protein kinase α 2 in neutrophils regulates vascular repair via hypoxia-inducible factor-1 α and a network of proteins affecting metabolism and apoptosis. *Circ. Res.* 2017. 120(1). 99-109. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.309937.
39. Teshima Y., Takahashi N., Nishio S., Saito S., Kondo H., Fukui A. et al. Production of reactive oxygen species in the diabetic heart. Roles of mitochondria and NADPH oxidase. *Circ. J.* 2014. 78(2). 300-6. doi: 10.1253/circj.cj-13-1187.
40. Murdoch C.E., Chaubey S., Zeng L., Yu B., Ivetic A., Walker S.J. et al. Endothelial NADPH oxidase-2 promotes interstitial cardiac fibrosis and diastolic dysfunction through proinflammatory effects and endothelial-mesenchymal transition. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. 63(24). 2734-41. doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.572.
41. Giacco F., Brownlee M. Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.* 2010. 107(9). 1058-70. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.223545.
42. Yerra G.V., Negi G., Sharma S.S., Kumar A. Potential therapeutic effects of the simultaneous targeting of the Nrf2 and NF- κ B pathways in diabetic neuropathy. *Redox Biol.* 2013. 1(1). 394-7. doi: 10.1016/j.redox.2013.07.005.

43. Flyebjerg A. Diabetic angiopathy, the complement system and tumor necrosis factor superfamily. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2010. 6(2). 94-101. doi: 10.1038/nrendo.2009.266.
44. Shi X., Chen Y., Nadeem L., Xu G. Beneficial effect of TNF- α inhibition on diabetic peripheral neuropathy *J. Neuroinflamm.* 2013. 10. 69. doi: 10.1186/1742-2094-10-69.
45. Sandireddy R., Yerra V.G., Areti A., Komirishetty P., Kumar A. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int. J. Endocrinol.* 2014. 2014. 674987. doi: 10.1155/2014/674987.
46. Uchimura K., Hayata M., Mizumoto T., Miyasato Y., Kazizoe Y., Morinaga J. et al. The serine protease prostaticin regulates hepatic insulin sensitivity by modulating TLR4 signalling. *Nat. Commun.* 2014. 5. 3428. doi: 10.1038/ncomms4428.
47. Pal P.B., Sonowal H., Shukla K., Srivastava S.K., Ramana K.V. Aldose reductase mediates NLRP3 inflammasome-initiated innate immune response in hyperglycemia-induced Thp1 monocytes and male mice. *Endocrinology.* 2017. 158(10). 3661-75. doi: 10.1210/en.2017-00294.
48. Nitire S.K., Khatrri R., Jaiswal A.K. Regulation of Nrf2-an update. *Free Radic. Biol. Med.* 2014. 66. 36-44. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.008.
49. Zhang Z., Wang S., Zhou S., Yan X., Wang Y., Chen J. et al. Sulforaphane prevents the development of cardiomyopathy in type 2 diabetic mice probably by reversing oxidative stress-induced inhibition of LKB1/AMPK pathway. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014. 77. 42-52. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.09.022.
50. Lei S., Li H., Xu J., Liu Y., Gao X., Wang J. et al. Hyperglycemia-induced protein kinase C β 2 activation induces diastolic cardiac dysfunction in diabetic rats by impairing caveolin-3 expression and Akt/eNOS signaling. *Diabetes.* 2013. 62(7). 2318-28. doi: 10.2337/db12-1391.
51. Li Z., Abdullah C.S., Jin Z.Q. Inhibition of PKC- θ preserves cardiac function and reduces fibrosis in streptozotocin-induced diabetic cardiomyopathy. *Br. J. Pharmacol.* 2014. 171(11). 2913-24. doi: 10.1111/bph.12621.
52. Wang Y., Zhou S., Sun W., McClung K., Pan Y., Liang G. et al. Inhibition of JNK by novel curcumin analog C66 prevents diabetic cardiomyopathy with a preservation of cardiac metallothionein expression. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2014. 306(11). 1239-47. doi: 10.1152/ajpendo.00629.2013.
53. Yang L., Zhao D., Ren J., Yang J. Endoplasmic reticulum stress and protein quality control in diabetic cardiomyopathy. *Biochim. Biophys. Acta.* 2015. 1852(2). 209-18. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.05.006.
54. Xie Z., Lau K., Eby B., Lozano P., He C., Pennington B. et al. Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. *Diabetes.* 2011. 60(6). 1770-8. doi: 10.2337/db10-0351.
55. Dassanayaka S., Jones S.P. O-GlcNAc and the cardiovascular system. *Pharmacol. Ther.* 2014. 142(1). 62-71. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.11.005.
56. Huynh K., Bernardo B.C., McMullen J.R., Ritchie R.H. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol. Ther.* 2014. 142(3). 375-415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
57. Makino A., Dai A., Han Y., Youssef K.D., Wang W., Donthamsetty R., Scott B.T. et al. O-GlcNAcase overexpression reverses coronary endothelial cell dysfunction in type 1 diabetic mice. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2015. 309(9). 593-9. doi: 10.1152/ajpcell.00069.2015.
58. Westermeier F., Riquelme J.A., Pavez M., Garrido V., Díaz A., Verdejo H.E. et al. New molecular insights of insulin in diabetic cardiomyopathy. *Front. Physiol.* 2016. 7. 125. doi: 10.3389/fphys.2016.00125.
59. Wang X., Huang W., Liu G., Cai W., Millard R.W., Wang Y. et al. Cardiomyocytes mediate anti-angiogenesis in type 2 diabetic rats through the exosomal transfer of miR-320 into endothelial cells. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014. 74. 139-50. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.05.001.
60. Li J., Ma W., Yue G., Tang Y., Kim I.M., Weintraub N.L. et al. Cardiac proteasome functional insufficiency plays a pathogenic role in diabetic cardiomyopathy. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2017. 102. 53-60. doi: 10.1016/j.yjmcc.2016.11.013.
61. Bhuiyan S., Pattison J.S., Osinska H., James J., Gulick J., McLendon P.M. et al. Enhanced autophagy ameliorates cardiac proteinopathy. *J. Clin. Invest.* 2013. 123(12). 5284-97. doi: 10.1172/JCI70877.
62. Barbati S.A., Colussi C., Bacci L., Aiello A., Re A., Stigliano E. et al. Transcription factor CREM mediates high glucose response in cardiomyocytes and in a male mouse model of prolonged hyperglycemia. *Endocrinology.* 2017. 158(7). 2391-405. doi: 10.1210/en.2016-1960.
63. Barwari T., Joshi A., Mayr M. MicroRNAs in cardiovascular disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. 68(23). 2577-84. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.945.
64. Nair N., Kumar S., Gongora E., Gupta S. Circulating miRNA as novel markers for diastolic dysfunction. *Mol. Cell. Biochem.* 2013. 376(1-2). 33-40. doi: 10.1007/s11010-012-1546-x.
65. Liu X., Liu S. Role of microRNAs in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *Biomed. Rep.* 2017. 6(2). 140-5. doi: 10.3892/br.2017.841.
66. Jiang X., Liu W., Deng J., Lan L., Xue X., Zhang C. et al. Polydatin protects cardiac function against burn injury by inhibiting sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} leak by reducing oxidative modification of ryanodine receptors. *Free Radic. Biol. Med.* 2013. 60. 292-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.030.
67. Yan D., Luo X., Li Y., Deng J., Zheng N., Gao K. et al. Effects of advanced glycation end products on calcium handling in cardiomyocytes. *Cardiology.* 2014. 129(2). 75-83. doi: 10.1159/000364779.
68. Sung M.M., Hamza S.M., Dyck J.R.B. Myocardial metabolism in diabetic cardiomyopathy: potential therapeutic targets. *Antioxid. Redox Sign.* 2015. 22(17). 1606-30. doi: 10.1089/ars.2015.6305.
69. Liu W., Chen P., Deng J., Lv J., Liu J. Resveratrol and polydatin as modulators of Ca^{2+} mobilization in the cardiovascular system. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2017. 1403(1). 82-91. doi: 10.1111/nyas.13386.
70. Xu Y.Z., Zhang X., Wang L., Zhang F., Qiu Q., Liu M.L. et al. An increased circulating angiotensin II concentration is associated with hypoadiponectinemia and postprandial hyperglycemia in men with nonalcoholic fatty liver disease. *Intern. Med.* 2013. 52(8). 855-61. doi: 10.2169/internalmedicine.52.8839.
71. Frantz E.D.C., Giori I.G., Machado M.V., Magliano D.C., Freitas F.M., Andrade M.S.B. et al. High, but not low, exercise volume shifts the balance of renin-angiotensin system toward ACE2/Mas receptor axis in skeletal muscle in obese rats. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2017. 313(4). 473-82. doi: 10.1152/ajpendo.00078.2017.
72. Mucoz M.C., Burghi V., Miquet J.G., Cervino I.A., Quiroga D.T., Mazziotta L., Dominici F.P. Chronic blockade of the AT2 receptor with PD123319 impairs insulin signaling in C57BL/6 mice. *Peptides.* 2017. 88. 37-45. doi: 10.1016/j.peptides.2016.12.003.
73. Baudrand R., Gupta N., Garza A.E., Vaidya A., Leopold J.A., Hopkins P.N. et al. Caveolin 1 modulates aldosterone-mediated path-

ways of glucose and lipid homeostasis. *J. Am. Heart Assoc.* 2016. 5(10). e003845. doi: 10.1161/JAHA.116.003845.

74. Kim J.A., Jang H.J., Martinez-Lemus L.A., Sowers J.R. Activation of mTOR/p70S6 kinase by ANG II inhibits insulin-stimulated endothelial nitric oxide synthase and vasodilation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2012. 302(2). 201-8. doi: 10.1152/ajpendo.00497.2011.

75. Widyanoro B., Emoto N., Nakayama K., Anggrahini D.W., Adiarto S., Iwasa N. et al. Endothelial cell-derived endothelin-1 promotes cardiac fibrosis in diabetic hearts through stimulation of endo-

thelial-to-mesenchymal transition. *Circulation.* 2010. 121(22). 2407-18. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.938217.

76. Gulsin G.S., Athithan L., McCann G.P. Diabetic cardiomyopathy: prevalence, determinants and potential treatments. *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019. 10. 2042018819834869. doi: 2042018819834869.

Отримано/Received 14.05.2020

Рецензовано/Revised 27.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2020 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, Professor at the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

Сергиенко В.А., Сергиенко А.А.

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

Диабетическая кардиомиопатия: эпидемиология, этиология и патогенез

Резюме. В обзоре детально проанализированы современные взгляды на эпидемиологию, этиологию и патогенез диабетической кардиомиопатии. Сахарный диабет вызывает различные структурные и функциональные модификации ткани миокарда. Эти патофизиологические изменения возникают в результате метаболических нарушений, вызванных гипергликемией, инсулинорезистентностью и дислипидемией. Свободные жирные кислоты могут стимулировать окисление и накапливаться в цитозоле, что приводит к липотоксическим эффектам путем образования церамидов, диацилглицерола и реактивных форм кислорода. Гипергликемия также вызывает увеличение содержания реактивных форм кислорода и образования конечных продуктов гликирования, что сопровождается развитием сердечной глюкоотоксичности. Сочетание этих патофизиологических процессов, дефицит АТФ и липо-/глюкоотоксичность являются промоторами дисбаланса Ca^{2+} , стресса митохондриального/эндоплазматического ретикулума и развития апоптоза, активации сигнальных путей протеинкиназы C, митоген-активируемой протеинкиназы, убиквитин-протеасомной си-

стемы, протеотоксического стресса, активации циклического модулятора аденозиновых 5'-монофосфатов, ренин-ангиотензиновой системы, вызывают хроническое воспаление низкой интенсивности, диастолическую, а в дальнейшем систолическую дисфункцию, фиброз миокарда. Хроническая гипергликемия, инсулиновая резистентность и гиперинсулинемия вызывают резистентность кардиомиоцитов к инсулину и метаболические расстройства, которые усиливают дисфункцию митохондрий, окислительный стресс, выработку конечных продуктов гликирования, нарушение обмена Ca^{2+} в митохондриях, хроническое воспаление низкой интенсивности, активацию системы «ренин — ангиотензин — альдостерон», стресс эндоплазматического ретикулума, гибель кардиомиоцитов, а также микрососудистую дисфункцию. Эти патофизиологические нарушения способствуют жесткости сердца, гипертрофии и фиброзу, развитию диастолической и систолической дисфункции миокарда и сердечной недостаточности.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая кардиомиопатия; эпидемиология; этиология; патогенез; обзор

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Diabetic cardiomyopathy: epidemiology, etiology and pathogenesis

Abstract. This paper presents detailed analysis of current views on the epidemiology, etiology and pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. Diabetes mellitus causes various structural and functional modifications of myocardial tissue. These pathophysiological changes occur due to metabolic disorders caused by hyperglycemia, insulin resistance and dyslipidemia. Free fatty acids can stimulate oxidation and accumulate in the cytosol, leading to lipotoxic effects through the formation of ceramides, diacylglycerol and reactive oxygen species. Hyperglycemia also causes an increase in reactive oxygen species and the formation of end products of glycation, which is accompanied by the development of cardiac glucose toxicity. The combination of these pathophysiological processes, adenosine triphosphate deficiency and lipo-/glucose toxicity are promoters of Ca^{2+} imbalance, mitochondrial/endoplasmic reticulum stress and apoptosis, activation of protein kinase C signaling pathways, mitogen-activated protein kinases, ubiquitin-proteasome system,

proteotoxic stress, activation of the cyclic modulator of adenosine 5'-monophosphates, renin-angiotensin system, causing low-grade chronic inflammation, development of diastolic and, subsequently, systolic dysfunction, myocardial fibrosis. Chronic hyperglycemia, insulin resistance and hyperinsulinemia cause cardiomyocyte resistance to insulin and metabolic disorders that exacerbate mitochondrial dysfunction, oxidative stress, production of glycation end products, alteration of Ca^{2+} metabolism in the mitochondria, chronic low-grade inflammation, activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, stress of the endoplasmic reticulum, death of cardiomyocytes, as well as microvascular dysfunction. These pathophysiological disorders contribute to cardiac stiffness, hypertrophy and fibrosis, the development of diastolic and systolic myocardial dysfunction and heart failure.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; epidemiology; etiology; pathogenesis; review

УДК 616.441-002-036.12-097

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208489

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

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Тиреоїдит Хашимото: сучасні погляди на патогенез (огляд літератури)

Резюме. У всьому світі відзначається постійне зростання захворюваності на автоімунний тиреоїдит Хашимото. Етіологія і патогенетичні механізми його розвитку невідомі. Вважають, що причиною може бути зростаюче антигенне навантаження на імунну систему тригерами зовнішнього середовища, такими як характер і якість їжі, дисбактеріоз кишечника, бактеріальні, вірусні й грибові інфекції. Унаслідок дії декількох цих факторів чи одного з них імунна система кишечника втрачає здатність ідентифікувати антигени, що надходять з їжею, і помилково починає виробляти антитіла до тканин організму. Провідна роль у розвитку цього процесу надається дисбактеріозу кишечника. В огляді проведений аналіз даних літератури стосовно значення дисбактеріозу й імунної системи кишечника в розвитку автоімунітету і тиреоїдиту Хашимото. Природна мікрофлора кишечника перебуває в тісному й постійному зв'язку з імунною системою слизової оболонки. Імунна система обмежує вторгнення в тканини стінки кишечника великого розмаїття мікробів, а серед них і потенційних патогенів, які можуть потрапляти з їжею. Попри імунні бар'єри бактерії можуть знайти шляхи для переходу через епітеліальний шар. У такому випадку запускаються механізми знищення бактерій — фагоцитоз та елімінація макрофагами. Дисбактеріоз кишечника призводить до автоімунних захворювань і змінює звичні режими процесів травлення і всмоктування, функціонування слизової оболонки й імунної системи. Дисбактеріоз кишечника викликає порушення функціональної щільності його слизової оболонки. Сутність цього процесу полягає в тому, що кількість білка, який заповнює простір між ентероцитами і склеює їх між собою, утворюючи таким чином захисний бар'єр, при дисбактеріозі зменшується. Даний процес регулюється специфічним білком зонуліном, який за фізіологічних умов регулює всмоктування харчових інгредієнтів і створює вибіркву прохідність молекул. При дисбактеріозі втрачається вибіркву проникність стінки кишечника, через неї починають проходити токсини, продукти неповного гідролізу та інші антигени, що створюють навантаження на імунну систему. Ці процеси сприяють виникненню харчової непереносимості, алергії і розвитку автоімунітету.

Ключові слова: тиреоїдит Хашимото; патогенез; дисбактеріоз кишечника; імунна система; огляд

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, відзначається постійне зростання кількості пацієнтів з автоімунною патологією загалом і захворюваннями щитоподібної залози зокрема [1]. Для автоімунних захворювань притаманні ураження тканин і втрата функції, що виникають унаслідок аномальної імунної відповіді на патогени, спрямовані проти конкретних органів. Такі захворювання здебільшого хронічні й виснажливі, вони значною мірою знижують якість життя [2]. Відомо про наявність понад 80

типів автоімунних порушень, і їх поширеність неухильно зростає. Етіологія автоімунних захворювань невідома [3]. До важливих факторів, що сприяють виникненню автоімунних захворювань, належать генетична схильність, тригери зовнішнього середовища, у тому числі харчові вподобання, характер і якість їжі, зміни структури й функції стінки кишечника та його лімфоїдного апарату, дисбактеріоз, бактеріальні, вірусні й грибові інфекції, стреси [4].

© «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: Шідловський Віктор Олександрович, доктор медичних наук, професор кафедри хірургії № 1 з урологією, малоінвазивною хірургією та нейрохірургією імені професора Л.Я. Ковальчука, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Воли, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: Sofija.viktorolex@gmail.com, контактний тел.: +38 (067) 370 80 02.

For correspondence: Viktor Shidlovskiy, MD, Professor of the Department of Surgery 1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after Professor L.Ya. Kovalchuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Maidan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: Sofija.viktorolex@gmail.com, tel.: +38 (067) 370 80 02.

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

Тиреоїдит Хашимото — це автоімунне захворювання, що характеризується інфільтрацією мононуклеарних клітин у щитоподібній залозі разом із виробленням автоантитіл проти тиреоїдної пероксидази й тиреоглобуліну [5–7]. У розвитку тиреоїдиту Хашимото, як і всіх автоімунних захворювань, провідними вважаються фактори зовнішнього й внутрішнього середовища [8–13]. Останнім часом зусилля дослідників зосереджені на вивченні ролі мікрофлори кишечника в розвитку автоімунних захворювань загалом і тиреоїдиту Хашимото зокрема [14, 15]. Наукові пошуки дозволили ідентифікувати склад мікрофлори й виявити специфічні мікроорганізми, які живуть у кишечнику [16].

Зміни в пропорціях цих мікроорганізмів можуть спричиняти розвиток автоімунних захворювань [17–19]. Автоімунні захворювання в такому випадку є імунною відповіддю, спрямованою проти власних тканин організму, внаслідок чого виникає запалення й руйнуються тканини і/або органи [20]. Було запропоновано тезу, що спосіб життя в сучасну епоху, у тому числі харчування, може впливати на склад мікрофлори, викликаючи дисфункцію імунної системи [21].

Мета: проаналізувати сучасні дані літератури стосовно значення кишечника, його лімфоїдного апарату й кишкового дисбактеріозу в розвитку тиреоїдиту Хашимото.

Близько двох третин людської мікрофлори становить мікрофлора кишечника. Вона є найбільшим інтерфейсом між організмом і зовнішнім середовищем і співіснує з людиною на засадах симбіозу. Мікрофлора кишечника відіграє ключову роль у підтриманні харчового, метаболічного й імунологічного гомеостазу в хазяїна. Крім підтримання шлунково-кишкового гомеостазу вона бере участь у гідролізі спожитої їжі й засвоєнні його продуктів, детоксикації і синтезі вітамінів. Мікрофлора кишечника є ключовою ланкою функціонування лімфатичної системи, 80 % якої перебуває на кишковому рівні [22].

Останні наукові досягнення мають вирішальне значення для формування й упорядкування знань щодо складу мікрофлори кишечника [16, 23, 24]. Мікрофлора людини унікальна. Вона забезпечує захист слизової оболонки від патогенної флори, пригнічуючи патогенний ріст, і запобігає автоімунним захворюванням шляхом регулювання імунної системи [25]. Одночасно з вивченням мікрофлори кишечника звертають увагу на причини виникнення дисбактеріозу та фактори, які впливають на нього. Автоімунні захворювання дуже часто трапляються в економічно розвинутих країнах, уражаючи переважно жінок [26]. З огляду на таку особливість автоімунної захворюваності запропоновано концепцію про те, що спосіб життя в сучасну епоху може впливати на склад мікрофлори кишечника й спричиняти дерегуляцію, переважно ослаблення, імунної системи [2, 27, 28]. Є повідомлення про дослідження зразків калу в пацієнтів із тиреоїдитом Хашимото і здорових осіб. Як свідчить порівняльна оцінка результатів, пацієнти з дисфункцією щитоподібної залози мають більшу різноманітність і множинність мікрофлори в кишечнику, ніж здорові особи, що свідчить про зв'язок між тиреоїдитом Хашимото і дисбактеріозом [2, 28]. У багатьох роботах показано, що зміни мікрофлори стосуються не лише кількісних, а і якісних пропорцій і що вони можуть викликати захворювання людини автоімунного генезу [16, 24, 29], які

є відповіддю імунної системи на дисбаланс мікрофлори. Ця відповідь, зокрема, проявляється формуванням автоімунітету проти тканин організму [18, 20, 30–32].

Враховуючи результати цих досліджень, можемо вважати, що концепція впливу мікрофлори кишечника на розвиток автоімунних захворювань некишкового генезу сформована [26]. Проте слід зауважити, що в розвитку автоімунітету відіграють роль не лише окремі види мікрофлори кишечника, а й грибки та віруси [33].

Запропоновані механізми розвитку автоімунних захворювань розглядають як невідповідну імунну реакцію проти власних тканин і молекул, що спричиняє тканинно-специфічне або системне запалення [34]. Хвороба прогресує від початкової активації лімфоцитів до хронічного стану й характеризується збільшенням кількості автоантигенів, націлених на Т-клітини й антитіла. Активовані автореактивні В-клітини можуть функціонувати як антигенпрезентувальні клітини для нових пептидів та експресувати стимулюючі молекули, вони викликають активацію додаткових автореактивних В-клітин, що становлять нові епітопи, аж до точки, у якій спостерігають автореактивність до великої кількості автоантигенів [35]. Автоантитіла викликають ушкодження тканин шляхом утворення імунних комплексів, цитолізу або фагоцитозу цільових клітин і зміни функцій тканин і клітин уражених органів [36–39].

Для розуміння механізмів і факторів розвитку автоімунних захворювань варто звернути увагу на структуру й функцію кишкової стінки та кишечника загалом. Складними є фізіологічні механізми функціонування кишечника та його мікрофлори, їх взаємозв'язки і вплив на стабільність імунної системи. Клітини епітелію кишечника є першою складовою ланкою кишкового бар'єра. Вони покривають слизову оболонку кишечника й відгороджують його мікрофлору від імунної системи [40, 41]. Епітелій слизової оболонки представлений переважно колумнарними й келихоподібними клітинами та особливими інтраепітеліальними Т-лімфоцитами, що продукують цитокіни при стимуляції їх антигенами. У складі епітеліального клітинного бар'єра є келихоподібні клітини, які виділяють глікопротеїни. Ці клітини утворюють внутрішній шар слизу, який знаходиться ближче до епітелію, і зовнішній шар слизу, що контактує з бактеріями [42]. Крім того, клітини епітелію можуть виділяти антимікробні білки, такі як дефензини, кателіцидини й лектини типу С, що контролюють ріст бактерій або ж ферментативно деградує їх стінку [43, 44].

Отже, механічний бар'єр від мікрофлори кишечника створюють епітеліальні клітини слизової оболонки, які інтегруються одна з одною тугими з'єднаннями за допомогою молекул адгезії. Туті з'єднання — це білкові комплекси, серед яких виокремлюють клаудини, оклюдини й молекули сполучної адгезії [45]. У кишковому бар'єрі важливу функцію виконують келихоподібні клітини, що виділяють глікопротеїни як усередину, так і назовні просвіту кишечника і взаємодіють із потенційно патогенними бактеріями, знищуючи їх [23].

Лімфоїдну імунну систему кишечника формують три структури слизової оболонки: пластинки Пеєра, що є лімфоїдною тканиною, пов'язаною зі слизовою оболонкою; власна пластинка, розташована як ізольована лімфоїдна тканина, де ефекторні лімфоцити виділяють цитокіни й

імуноглобуліни; шар епітелію, у якому розміщені внутрішньоепітеліальні резидентні лімфоцити [46, 47]. Дендритні клітини слизової оболонки кишечника продукують імуноглобулін А. Він має протимікробну дію, інгібує рухомість бактерій і перешкоджає їх адгезії до клітин епітелію. Вважають також, що завдяки цим властивостям імуноглобулін А виконує функцію антигенпрезентувальних клітин [48].

Структури лімфоїдної тканини захищають природну флору кишечника від впливу зовнішніх патогенних мікроорганізмів і відокремлюють імунні клітини від мікрофлори. За умов природної (непатогенної) бактеріальної флори лімфоїдна тканина за допомогою дендритних клітин та антитіл імуноглобуліну А може гальмувати адгезію патогенних мікроорганізмів до епітелію кишечника. Однак коли внаслідок хвороботворного процесу лімфоїдну тканину ушкоджує патогенна флора, вона стає проникною для багатьох збудників хвороб і власної мікрофлори. Це спричиняє активацію імунної системи щодо утворення антитіл, розвитку й прогресування запального процесу [49, 50]. Отже, лімфоїдна тканина й епітеліальний шар кишечника зберігають рівновагу між толерантністю та імунітетом до нових антигенів, запобігаючи патології і мінімізуючи запалення.

Природна мікрофлора кишечника перебуває в тісному й постійному зв'язку з імунною системою слизової оболонки. Імунна система обмежує вторгнення в тканини стінки кишечника великого розмаїття мікробів, а серед них і потенційних патогенів, які можуть потрапляти з їжею [42]. Незважаючи на імунні бар'єри, бактерії можуть знайти шляхи для переходу через епітеліальний шар. У такому випадку запускаються механізми знищення бактерій — фагоцитоз та елімінація макрофагами [51].

Активовані дендритні клітини спричиняють диференціацію Т-клітин для регулювання імунної толерантності [47]. У Т-клітинах розрізняють дві основні субпопуляції: тип А, або звичайні, розташовані при власній пластинці й брижових лімфатичних вузлах, і тип В, або нетрадиційні, які можна знайти виключно в епітелії [52]. Звичайні Т-клітини активізуються в Т-клітини-помічники (Th), диференціюючись головним чином у Th1-клітини, що сприяють виведенню внутрішньоклітинних збудників, Th2-клітини, які захищають від паразитів та опосередковують алергічні реакції, і Th17-клітини, що створюють кліренс стороннім патогенам [48]. Кишкові дендритні клітини можуть також регулювати диференціацію Т-клітин до регуляторних Т-клітин. Їх роль полягає в тому, щоб контролювати імунну відповідь, пригнічуючи активацію і проліферацію Т-хелперних клітин через секрецію протизапальних цитокінів [38]. Зміна балансу між Т-хелперами й регуляторними Т-клітинами тісно пов'язана з кишковою автоімунною патологією [23, 49, 53, 54].

Значну роль у протизапальному процесі відіграє інтерлейкін-17, який виробляє субпопуляція CD4⁺ лімфоцитів, Th17-лімфоцитів. Вони відповідають за розвиток багатьох запальних процесів, насамперед автоімунних захворювань, зокрема щитоподібної залози [55]. Інтерлейкін-17 індукуює вивільнення медіаторів запальної реакції з макрофагів, фібробластів та епітеліальних клітин.

З огляду на фізіологічну роль мікрофлори, епітелію слизової оболонки й імунної системи кишечника індуктором автоімунних реакцій є дисбактеріоз мікрофлори, що призводить до підвищення кишкової проникності. На

фізіологічний склад мікрофлори кишечника та розвиток і прогресування дисбактеріозу впливають дієта, функціональний стан слизової оболонки й вісь «кишечник — мозок». За останні 15–20 років раціон людини суттєво змінився: відбувся перехід від споживання натуральної їжі з обмеженням м'яса і м'ясних продуктів до споживання того, що ми хочемо, коли хочемо, в необмеженій кількості. Кардинально змінились також характер і якість їжі. З'явилися нові штами зернової продукції, які розроблено для протистояння хворобам зернових культур і гербіцидам [56–58].

Отже, стало неминучим щоденне споживання генетично модифікованої або переробленої їжі, яка, відповідно, впливає на якісний і кількісний склад мікрофлори кишечника, спричиняючи дисбактеріоз і розлади функції імунної системи.

Вищезгадані патофізіологічні механізми є наслідком дисбактеріозу, їх розглядають як одну з провідних причин автоімунних захворювань, що можуть розвинути в результаті перехресних реакцій антитіл із власними тканинами й зумовлені структурною подібністю до бактеріальних антигенів [53]. Такі перехресні реакції можуть виникнути за різними механізмами в найбільш вразливому органі людини — щитоподібній залозі за рахунок утворення антитіл до тиреоїдної пероксидази й викликати тиреоїдит [3].

Прикладом перехресної реакції є синдром помилкової ідентифікації антигенів імунними клітинами. Встановлено, що бактерія *Yersinia enterocolitica* на своїй поверхні має пептиди, схожі на рецептори щитоподібної залози. Унаслідок цієї помилкової ідентичності імунна система кишечника починає виробляти антитіла проти щитоподібної залози, які й запускають процес автоімунного тиреоїдиту Хашимото [59, 60]. Вірус HTLV-1, ентеровірус, віруси свинки, краснухи, простого герпесу, вірус Епштейна — Барр і парвовірус провокують і підтримують розвиток автоімунних процесів. Вони надмірно стимулюють імунну систему і можуть створювати молекулярні мімікри, подібні до тих, які спостерігають з бактерією *Yersinia enterocolitica* [61].

У таких випадках імунна система починає ідентифікувати щитоподібну залозу як чужорідний агент і виробляти проти неї антитіла. Ці антитіла викликають спочатку місцеву, а в разі тяжкого перебігу — і загальну запальну реакцію з відповідними клінічними проявами. Особливість клінічної симптоматики автоімунного тиреоїдиту полягає в тому, що тривалий час, аж до розвитку гіпотиреозу чи зоба, у більшості випадків хворі не звертаються по медичну допомогу [2].

Проаналізувавши дані літератури, можна зробити висновки, що спричиняє автоімунні захворювання дисбактеріоз кишечника, який змінює звичні режими процесів травлення і всмоктування, функціонування слизової оболонки й імунної системи. Дисбактеріоз кишечника викликає порушення функціональної щільності його слизової оболонки. У літературі такий кишечник називають просоченим або «дірявим» [59]. Сутність цього процесу полягає в тому, що кількість білка, який заповнює простір між ентероцитами і склеює їх між собою, утворюючи таким чином захисний бар'єр, при дисбактеріозі зменшується. Даний процес регулюється специфічним білком зонуліном, який за фізіологічних умов регулює всмоктування харчових інгредієнтів і створює вибірку прохідності молекул. При дисбактеріозі втрачається вибіркува проник-

ність стінки кишечника, через неї починають проходити токсини, продукти неповного гідролізу й інші антигени, що створюють навантаження на імунну систему. Ці процеси сприяють виникненню харчової непереносимості, алергії і розвитку автоімунітету [62].

Враховуючи наведені дані літератури про сучасні погляди на причини розвитку й патогенез тиреоїдиту Хашимото, не можемо не погодитись із тезою, що він не є захворюванням щитоподібної залози. Це автоімунне захворювання організму, у результаті якого вражається щитоподібна залоза [63]. Така оцінка вказує на принципово дуже важливі відмінності, що дозволяють зрозуміти причини виникнення захворювання й розробити нові підходи до успішного лікування тиреоїдиту Хашимото на ранніх стадіях розвитку.

Участь авторів у підготовці статті: В.О. Шідловський — концепція і дизайн; О.В. Шідловський — аналіз літератури; М.І. Шеремет — написання тексту, редагування; Л.П. Сидорчук — аналіз літератури, написання тексту; І.В. Паньків — дизайн, написання тексту, редагування.

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

Список літератури

1. Lee S.L. What is the global incidence of Hashimoto thyroiditis? Updated: Mar 25, 2020.
2. Smyth M.C. Intestinal permeability and autoimmune diseases. *Bioscience Horizons: The International Journal of Student Research*. 2017. Vol. 10. hzx015. DOI: 10.1093/biohorizons/hzx015.
3. Fröhlich E., Wahl R. Thyroid Autoimmunity: Role of Anti-thyroid Antibodies in Thyroid and Extra-Thyroidal Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2017. Vol. 8. Article 521. PMID: 28536577. PMCID: PMC5422478. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00521.
4. Campbell A.W. Autoimmunity and the Gut. *Autoimmune Diseases*. 2014. Vol. 2014. Article ID 152428. PMID: 24900918. PMCID: PMC4036413. DOI: 10.1155/2014/152428.
5. Antonelli A., Ferrari S.M., Corrado A., Di Domenicantonio A., Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmunity Reviews*. 2015. Vol. 14, issue 2. P. 174-180. PMID: 25461470. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
6. Паньків І.В. Частота автоімунного тиреоїдиту в жінок на тлі дефіциту вітаміну D. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2017. № 13(5). С. 336-339. DOI: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110023.
7. Шеремет М.І., Шідловський В.О., Сидорчук Л.П. Автоімунний тиреоїдит. Сучасні погляди на патогенез та лікування (огляд літератури). *Ендокринологія*. 2014. № 19(3). С. 227-235.
8. Rose N.R., Bonita R., Burek C.L. Iodine: an environmental trigger of thyroiditis. *Autoimmunity Reviews*. 2002. Vol. 1. P. 97-103. PMID: 12849065. DOI: 10.1016/S1568-9972(01)00016-7.
9. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2018. Vol. 78, issue 1. P. 34-44. PMID: 30208979. DOI: 10.1017/S0029665118001192.
10. McLeod D.S., Cooper D.S. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine*. 2012. Vol. 42, issue 2. P. 252-265. DOI: 10.1007/s12020-012-9703-2.
11. Effraimidis G., Wiersinga W.M. Mechanisms in endocrinology: autoimmune thyroid disease: old and new players. *European Journal of Endocrinology*. 2014. Vol. 170, issue 6. P. R241-R252. PMID: 24609834. DOI: 10.1530/EJE 14-0042.
12. Duntas L.H., Stathatos N. Toxic chemicals and thyroid function: hard facts and lateral thinking. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2015. Vol. 16, issue 4. P. 311-318. PMID: 26801661. DOI: 10.1007/s11154-016-9331-x.
13. Brent G.A. Environmental exposures and autoimmune thyroid disease. *Thyroid*. 2010. Vol. 20. № 7. P. 755-761. PMID: 20578899. PMCID: PMC2935336. DOI: 10.1089/thy.2010.1636.
14. Virili C., Centanni M. Does microbiota composition affect thyroid homeostasis? *Endocrine*. 2015. Vol. 49, issue 3. P. 583-587. DOI: 10.1007/s12020-014-0509-2.
15. Ferrari S.M., Fallahi P., Antonelli A., Benvenega S. Environmental Issues in Thyroid Diseases. *Frontiers in Immunology (Lausanne)*. 2017. Vol. 8. Article 50. DOI: 10.3389/fendo.2017.00050. eCollection 2017.
16. Ferreira R.M., Pereira-Marques J., Pinto-Ribeiro I. [et al.]. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut*. 2018. Vol. 67, issue 2. P. 226-236. PMID: 29102920. PMCID: PMC5868293. DOI: 10.1136/gutjnl-2017-314205.
17. Alkanani A.K., Hara N., Gottlieb P.A. [et al.]. Alterations in Intestinal Microbiota Correlate with Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015. Vol. 64, issue 10. P. 3510-3520. PMID: 26068542. PMCID: PMC4587635. DOI: 10.2337/db14-1847.
18. Breban M., Tap J., Leboime A. [et al.]. Faecal microbiota study reveals specific dysbiosis in spondyloarthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76, issue 9. P. 1614-1622. PMID: 28606969. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-211064.
19. Köhling H.L., Plummer S.F., Marchesi J.R., Davidge K.S., Ludgate M. The microbiota and autoimmunity: Their role in thyroid autoimmune diseases. *Clinical Immunology*. 2017. Vol. 183. P. 63-74. PMID: 28689782. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.001.
20. Nagy G., Huszthy P.C., Fossum E., Kontinen Y., Nakken B., Szodoray P. Selected Aspects in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases. *Mediators Inflammation*. 2015. Vol. 2015. Article ID 351732. PMID: 26300591. PMCID: PMC4537751. DOI: 10.1155/2015/351732.
21. Berbers R.M., Nierkens S., van Laar J.M., Bogaert D., Leavis H.L. Microbial Dysbiosis in Common Variable Immune Deficiencies: Evidence, Causes, and Consequences. *Trends in Immunology*. 2017. Vol. 38, issue 3. P. 206-216. PMID: 28017520. DOI: 10.1016/j.it.2016.11.008.
22. Noone Y. Why can't anyone tell you exactly 'why' you have autoimmune thyroiditis? URL: <https://www.sbs.com.au/food/article/2018/05/03/why-cant-anyone-tell-you-exactly-why-you-have-autoimmune-thyroiditis>.
23. Opazo M.C., Ortega-Rocha E.M., Coronado-Arrázola I. [et al.]. Intestinal Microbiota Influences Non-intestinal Related Autoimmune Diseases. *Frontiers in Microbiology*. 2018. 9. 432. PMID: 29593681. PMCID: PMC5857604. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00432.
24. Almonacid D.E., Kraal L., Ossandon F.J. [et al.]. 16S rRNA gene sequencing and healthy reference ranges for 28 clinically relevant microbial taxa from the human gut microbiome. *PLoS ONE*. 2017. № 14(2). e0176555. PMID: 28467461. PMCID: PMC5414991. DOI: 10.1371/journal.pone.0176555.
25. Guarner F., Malagelada J.R. Gut Flora in Health and Disease. *The Lancet*. 2003. Vol. 361, issue 9356. P. 512-519. PMID: 12583961. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12489-0.
26. Davidson A., Diamond B. Autoimmune diseases. *The New England Journal of Medicine*. 2001. Vol. 345. № 5. P. 340-350. DOI: 10.1056/NEJM200108023450506.
27. Fiedorová K., Radvanský M., Bosák J. [et al.]. Bacterial but Not Fungal Gut Microbiota Alterations Are Associated With Common Variable Immunodeficiency (CVID) Phenotype. *Front Immunol*. 2019. 10. 1914. PMID: 31456808. PMCID: PMC6700332. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01914.
28. Zhao F., Feng J., Li J. [et al.]. Alterations of the Gut Microbiota in Hashimoto's Thyroiditis Patients. *Thyroid*. 2018. Vol. 28. № 2. P. 175-186. PMID: 29320965. DOI: 10.1089/thy.2017.0395.
29. Aarts E., Ederveen T.H.A., J. Naaijen [et al.]. Gut microbiome in ADHD and its relation to neural reward anticipation. *PLoS ONE*. 2017. № 12(9). e0183509. PMID: 28863139. PMCID: PMC5581161. DOI: 10.1371/journal.pone.0183509.

30. Ma Y., Shi N., Li M., Chen F., Niu H. Applications of next-generation sequencing in systemic autoimmune diseases. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2015. Vol. 13, issue 4. P. 242-249. PMID: 2643094. PMCID: PMC4610970. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.09.004.
31. Miyake S., Kim S., Suda W. [et al.]. Dysbiosis in the gut microbiota of patients with multiple sclerosis, with a striking depletion of species belonging to clostridia XIVa and IV clusters. *PLoS ONE*. 2015. № 10(9). e0137429. PMID: 26367776. PMCID: PMC4569432. DOI: 10.1371/journal.pone.0137429.
32. Xu H., Liu M., Cao J. [et al.]. The Dynamic Interplay between the Gut Microbiota and Autoimmune Diseases. *J. Immunol. Res.* 2019. 7546047. PMID: 31772949 PMCID: PMC6854958. DOI: 10.1155/2019/7546047.
33. Selber-Hnatiw S., Rukundo B., Ahmadi M. [et al.]. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. *Frontiers in Microbiology*. 2017. 8. 1265. PMID: 28769880. PMCID: PMC5511848. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01265.
34. Rose N.R., Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunology Today*. 1993. Vol. 14, issue 9. P. 426-430. DOI: 10.1016/0167-5699(93)90244-F.
35. Liang B., Mamula M.J. Molecular mimicry and the role of B lymphocytes in the processing of autoantigens. *Cellular and Molecular Life Sciences CMLS*. 2000. Vol. 57, issue 4. P. 561-568. PMID: 11130456. DOI: 10.1007/PL00000718.
36. O'Garra A., Vieira P. Regulatory T cells and mechanisms of immune system control. *Nature Medicine*. 2004. Vol. 10, issue 8. P. 801-805. PMID: 15286781. DOI: 10.1038/nm0804-801.
37. Gallo A., Passaro G., Gasbarrini A., Landolfi R., Montalto M. Modulation of microbiota as treatment for intestinal inflammatory disorders: an update. *World Journal of Gastroenterology*. 2016. Vol. 22, issue 32. P. 7186-7202. PMID: 27621567. PMCID: PMC4997632. DOI: 10.3748/wjg.v22.i32.7186.
38. Blander J.M., Longman R.S., Iliev I.D., Sonnenberg G.F., Artis D. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nature Immunology*. 2017. Vol. 18, issue 8. P. 851-860. PMID: 28722709. PMCID: PMC5800875. DOI: 10.1038/ni.3780.
39. Passos M., Moraes-Filho J.P. Intestinal microbiota in digestive diseases. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2017. Vol. 54. № 3. P. 255-262. DOI: 10.1590/s0004-2803.201700000-31.
40. Farhadi A., Banan A., Fields J., Keshavarzian A. Intestinal barrier: an interface between health and disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2003. Vol. 18, issue 5. P. 479-497. PMID: 12702039. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03032.x.
41. Feng T., Elson C.O. Adaptive immunity in the host-microbiota dialog. *Mucosal Immunology*. 2011. Vol. 4, issue 1. P. 15-21. PMID: 20944557. PMCID: PMC4557730. DOI: 10.1038/mi.2010.60.
42. Hooper L.V., Macpherson A.J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nature Reviews Immunology*. 2010. Vol. 10, issue 3. P. 159-169. PMID: 20182457. DOI: 10.1038/nri2710.
43. Chairatana P., Nolan E.M. Defensins, lectins, mucins, and secretory immunoglobulin A: microbe-binding biomolecules that contribute to mucosal immunity in the human gut. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2017. Vol. 52, issue 1. P. 45-56. PMID: 27841019. PMCID: PMC5233583. DOI: 10.1080/10409238.2016.1243654.
44. Mukherjee S., Hooper L.V. Antimicrobial defense of the intestine. *Immunity*. 2015. Vol. 42, issue 1. P. 28-39. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.12.028.
45. Litwińczuk M., Szydelko J., Szydelko M. The role of gut microbiota in patients with autoimmune thyroid diseases — current status and future perspectives. *Journal of Education, Health and Sport*. 2019. Vol. 9, issue 9. P. 816-827. eISSN 2391-8306. DOI: 10.5281/zenodo.3460391. URL: <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/7506>.
46. Richards J.L., Yap Y.A., McLeod K.H., MacKay C.R., Marino E. Dietary metabolites and the gut microbiota: an alternative approach to control inflammatory and autoimmune diseases. *Clinical & Translation Immunology*. 2016. Vol. 5, issue 5. e82. PMID: 27350881. PMCID: PMC4910123. DOI: 10.1038/cti.2016.29.
47. Shi N., Li N., Duan X., Niu H. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system. *Military Medical Research*. 2017. 4. 14. PMID: 28465831. PMCID: PMC5408367. DOI: 10.1186/s40779-017-0122-9.
48. Geremia A., Biancheri P., Allan P., Corazza G.R., Di Sabatino A. Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*. 2014. Vol. 13, issue 1. P. 3-10. PMID: 23774107. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.06.004.
49. Fasching P., Stradner M., Graninger W., DeJaco C., Fessler J. Therapeutic potential of targeting the Th17/Treg axis in autoimmune disorders. *Molecules*. 2017. Vol. 22, issue 1. E134. PMID: 28098832. PMCID: PMC155880. DOI: 10.3390/molecules22010134.
50. McGuckin M.A., Linden S.K., Sutton P., Florin T.H. Mucin dynamics and enteric pathogens. *Nature Reviews Microbiology*. 2011. Vol. 9, issue 4. P. 265-278. PMID: 21407243. DOI: 10.1038/nrmicro2538.
51. Kelsall B. Recent progress in understanding the phenotype and function of intestinal dendritic cells and macrophages. *Mucosal Immunology*. 2008. Vol. 1, issue 6. P. 460-469. PMID: 19079213. PMCID: PMC4780321. DOI: 10.1038/mi.2008.61.
52. Van Wijk F., Cheroutre H. Mucosal T cells in gut homeostasis and inflammation. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2010. Vol. 6, issue 4. P. 559-566. PMID: 20594129. PMCID: PMC2976609. DOI: 10.1586/eci.10.34.
53. Tomasello G., Tralongo P., Amoroso F. [et al.]. Dysmicrobism, Inflammatory Bowel Disease And Thyroiditis: Analysis of the Literature. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. 2015. Vol. 29, issue 2. P. 265-272. PMID: 26122213.
54. Weil Z.M., Borniger J.C., Cisse Y.M., Abi Salloum B.A., Nelson R.J. Neuroendocrine control of photoperiodic changes in immune function. *Frontiers Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 37. P. 108-118. DOI: 10.1016/j.yfrne.2014.10.001.
55. Rodriguez Y., Rojas M., Gershwin M.E., Anaya J.M. Tick-borne diseases and autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2018. Vol. 88, issue 22. P. 21-42. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.11.007.
56. Vojdani A. A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity. *Autoimmune Diseases*. 2014. Vol. 2014. Article ID 437231. DOI: 10.1155/2014/437231.
57. Campbell A.W. Pesticides: our children in jeopardy. *Alternative Therapies in Health and Medicine*. 2013. Vol. 19. № 1. P. 8-10. PMID: 23341422.
58. Dolan K.T., Chang E.B. Diet, gut microbes, and the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Molecular Nutrition Food Research*. 2017. Vol. 61, issue 1. PMID: 27346644. PMCID: PMC5331923. DOI: 10.1002/mnfr.201600129.
59. Kellman R. Hashimoto's Thyroiditis: We Can Win This Battle! URL: https://www.huffpost.com/entry/hashimotos-thyroiditis-we_2_b_7118690.
60. Petru G., Stunzner D., Lind P., Eber O., Mose J.R. Antibodies to *Yersinia enterocolitica* in immunogenic thyroid diseases. *Acta Medica Austriaca*. 1987. Vol. 14, issue 1. P. 11-14. PMID: 3618088.
61. Desaillood R., Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virology Journal*. 2009. 6. 5. PMID: 19138419. PMCID: PMC2654877. DOI: 10.1186/1743-422X-6-5.
62. Fasano A., Shea-Donohue T. Mechanisms of Disease: the role of intestinal barrier function in the pathogenesis of gastrointestinal autoimmune diseases. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2005. Vol. 2. P. 416-422. PMID: 16265432. DOI: 10.1038/ncpgasthep0259.
63. Mindd Foundation Autoimmune Thyroid Disease Begins with the Diet, Not in the Thyroid. URL: <https://mindd.org/autoimmune-thyroid-disease-begins-diet/>.

Отримано/Received 15.05.2020

Рецензовано/Revised 29.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 09.06.2020 ■

Information about authors

Viktor Shidlovskiy, MD, Professor of the Department of Surgery 1 with Urology, Minimally Invasive Surgery and Neurosurgery named after Professor L.Ya. Kovalchuk, State Institution of Higher Education "I. Horbachevsky Ternopil National Medical University", Ternopil, Ukraine; ORCID iD: <http://orcid.org/0000-0001-8869-5780>

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

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

Larysa Sydorchuk, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Family Medicine, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-9279-9531>

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

Шидловский В.А.¹, Шидловский А.В.¹, Шеремет М.И.², Сидорчук Л.П.², Паньків І.В.²

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

² Буковинський державний медичний університет, г. Чернівці, Україна

Тиреоидит Хашимото: современные взгляды на патогенез (обзор литературы)

Резюме. Во всем мире отмечается постоянный рост заболеваемости аутоиммунным тиреоидитом Хашимото. Этиология и патогенетические механизмы его развития неизвестны. Считается, что причиной может быть растущая антигенная нагрузка на иммунную систему со стороны триггеров внешней среды, таких как характер и качество пищи, дисбактериоз кишечника, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции. В результате действия нескольких этих факторов или одного из них иммунная система кишечника теряет способность идентифицировать антигены, поступающие с пищей, и ошибочно начинает вырабатывать антитела к тканям организма. Ведущая роль в развитии этого процесса отводится дисбактериозу кишечника. В обзоре проведен анализ данных литературы относительно значения дисбактериоза и иммунной системы кишечника в развитии аутоиммунитета и тиреоидита Хашимото. Естественная микрофлора кишечника находится в тесной и постоянной связи с иммунной системой слизистой оболочки. Иммунная система ограничивает вторжение в ткани стенки кишечника большого разнообразия микробов, а среди них и потенциальных патогенов, которые могут попадать с пищей. Несмотря на иммунные барьеры, бактерии могут найти пути для перехода через эпителиальный слой.

В таком случае запускаются механизмы уничтожения бактерий — фагоцитоз и элиминация макрофагами. Дисбактериоз кишечника приводит к аутоиммунным заболеваниям и изменяет привычные режимы процессов пищеварения и всасывания, функционирования слизистой оболочки и иммунной системы. Дисбактериоз кишечника вызывает нарушение функциональной плотности его слизистой оболочки. Сущность этого процесса заключается в том, что количество белка, заполняющего пространство между энтероцитами и склеивающего их между собой, образуя таким образом защитный барьер, при дисбактериозе уменьшается. Данный процесс регулируется специфическим белком зонулином, который в физиологических условиях регулирует всасывание пищевых ингредиентов и создает выборочную проходимость молекул. При дисбактериозе уменьшается выборочная проницаемость стенки кишечника, сквозь нее начинают проходить токсины, продукты неполного гидролиза и другие антигены, создающие нагрузку на иммунную систему. Эти процессы способствуют возникновению пищевой непереносимости, аллергии и развитию аутоиммунитета.

Ключевые слова: тиреоидит Хашимото; патогенез; дисбактериоз кишечника; иммунная система; обзор

V.A. Shidlovskiy¹, A.V. Shidlovskiy¹, M.I. Sheremet², L.P. Sydorchuk², I.V. Pankiv²

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

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Hashimoto's thyroiditis: modern views on the pathogenesis (literature review)

Abstract. There is a steady increase in the incidence of Hashimoto's autoimmune thyroiditis worldwide. The etiology and pathogenetic mechanisms of its development are unknown. It is believed that the cause may be increasing and rapidly changing antigenic load on the immune system by environmental triggers such as the nature and quality of food, intestinal dysbacteriosis, bacterial, viral and fungal infections. Due to the action of several of these factors or one of them, the intestinal immune system loses the ability to identify antigens that come with food and mistakenly begins to produce antibodies to body tissues. Leading importance in the development of this process is given to intestinal dysbacteriosis. The review analyzes the literature data on the importance of dysbacteriosis and the intestinal immune system in the development of autoimmunity and Hashimoto's thyroiditis. The natural intestinal microflora is in close and constant contact with the immune system of the mucous membrane. The immune system limits the invasion of intestinal wall tissues by a wide variety of microbes, including potential pathogens that can be ingested with food. Despite immune barriers, bacteria can find ways to cross

the epithelial layer. In this case, the mechanisms of bacterial destruction are triggered — phagocytosis and elimination by macrophages. Intestinal dysbacteriosis leads to autoimmune diseases and changes the usual modes of digestion and absorption, the functioning of the mucous membrane and the immune system. Intestinal dysbacteriosis causes a violation of the functional density of its mucous membrane. The essence of this process is that the amount of protein that fills the space between the enterocytes and binds them together, thus forming a protective barrier, is reduced in dysbacteriosis. This process is regulated by a specific protein zonulin, which under physiological conditions regulates the absorption of food ingredients and creates a selective permeability of molecules. In dysbacteriosis, the selective permeability of the intestinal wall is lost. Toxins, products of incomplete hydrolysis and other antigens that create a load on the immune system begin to pass through it. These processes lead to food intolerance, allergies and the development of autoimmunity.

Keywords: Hashimoto's thyroiditis; pathogenesis; intestinal dysbacteriosis; immune system; review

Нечай О.П., Квітка Д.М., Ліщинський П.О., Мазур О.В., Паламарчук В.О.

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

Молекулярно-генетичні дослідження в діагностиці диференційованого тиреоїдного раку: огляд літератури

Резюме. Доопераційна діагностика диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ) залишається актуальною проблемою. При цитологічній оцінці тиреоїдних вузлів в 5–20 % випадків неможливо чітко розмежувати доброякісну і злоякісну патологію, що особливо актуально при категорії Bethesda III і IV. Щоб не пропустити рак і диференціювати процес, у 50–70 % випадків все ще проводять діагностичні гемі-/тиреоїдектомії з лімфодисекцією. Операція спричинює певні фінансові витрати і потенційний ризик для хворого. З метою оптимізації діагностики ДРЩЗ останніми роками в клінічній практиці використовуються методи молекулярно-генетичного аналізу. Даний метод дозволяє виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком онкоутворення і прогнозувати якість і активність процесу. При необхідності визначає обсяг оперативного втручання — від гемітиреоїдектомії в разі мікрокарциноми зі сприятливим прогнозом до — в іншому випадку — тиреоїдектомії з лімфаденектомією. Розуміння процесів онкогенезу тиреоїдних пухлин з використанням молекулярно-генетичного тестування дозволяє лікарю аргументовано надавати пацієнту інформацію про можливу наявність ДРЩЗ, його форму, агресивність, можливий спадковий характер, знижує кількість діагностичних хірургічних втручань при сумнівному результаті цитології (до 69 %). З огляду на великий обсяг накопиченої інформації про різновиди мутацій тиреоїдних вузлів, найближчим часом слід очікувати математичного комп'ютерного моделювання стратифікації ризику виявлення ДРЩЗ, його агресивності і подальшої персоналізованої терапії хворого.

Ключові слова: диференційований рак щитоподібної залози; діагностика; молекулярно-генетичні дослідження; огляд

Діагностика на доопераційному етапі найбільш поширеного (94 %) диференційованого раку щитоподібної залози (ДРЩЗ), що має папілярну (ПРЩЗ) та фолікулярну (ФРЩЗ) форми, залишається актуальною проблемою. Коли вузли щитоподібної залози (ЩЗ) оцінюють за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), у 5–20 % випадків неможливо розмежувати доброякісні та злоякісні вузли через невизначену цитологію [1].

Згідно з системою Bethesda [2], невизначена цитологія включає дві різні категорії: Bethesda III та Bethesda IV. За даними подальших спостережень, рівні показників раку в цих категоріях перебувають в межах від 6 до 48 % для Bethesda III і від 14 до 34 % для Bethesda IV

[3]. Цей широкий діапазон ризику раку передбачає, що діагностичні гемі-/тиреоїдектомії все ще проводяться з метою розмежування доброякісних і злоякісних вузлів.

На жаль, у 50–70 % пацієнтів з невизначеною цитологією проводиться діагностична операція. Звісно, хірургічне втручання надає хворим певні ризики, а у разі злоякісних уражень операція другої стадії часто супроводжується додатковими витратами та ризиками для пацієнтів [4–6].

Отримання цитологічного висновку підозри на рак є приводом до виконання оперативного втручання, а при доведенні РЩЗ вже впродовж 30 років виконується надмірне радикальне лікування. Ще в 80-х роках E.L. Mazzaferri та R.L. Young повідомили про перева-

ги тотальної тиреоїдектомії, лікування радіоактивним йодом і супресивними дозами препаратів тиреоїдних гормонів [7]. Ця стратегія добре себе зарекомендувала, рівень виживаності був значно вищим, ніж при інших формах раку на той час. Тому ендокринологи довго почували себе комфортно, діючи згідно з цим алгоритмом. Страх лікаря та хворого не пропустити рак призводить до зростання числа невиправданих операцій. В свою чергу, як відомо, при виконанні оперативного втручання є можливим виникнення неспецифічних і специфічних ускладнень, подальша потреба хворого у призначенні замісної терапії та ін.

Однак нещодавні проспективні та ретроспективні клінічні дослідження продемонстрували, що багато пацієнтів не отримують користі від цієї уніфікованої стратегії лікування ДРЩЗ, а останні рекомендації щодо раку ЩЗ рекомендують стратифікувати ризик пацієнтів для визначення різних терапевтичних стратегій [8]. У багатьох країнах повідомляється про швидке збільшення захворюваності на РЩЗ зі стабільною смертністю від нього. Вважають, що це зростання пов'язане здебільшого з вищою частотою виявлення дрібних папілярних карцином ЩЗ, включаючи папілярні мікрокарциноми (ПМК) (пухлина ≤ 10 мм) [9]. Деякі дослідники припускають, що ПМК часто є гіпердіагностованими та гіперлікованими [10]. В Японії проводиться активне спостереження за пацієнтами з ПМК з низьким рівнем ризику, що було розпочато Kuma Hospital (Kobe) у 1993 р. та досі триває [11].

Відомо, що сучасна медицина розвивається у напрямку індивідуалізованої терапії, що базується на точній діагностиці. Інструментом такої діагностики є виявлення можливих генетичних порушень, що зумовлюють виникнення захворювання. В цьому ракурсі знання молекулярно-генетичних механізмів, пошук і впровадження визначення нових онкомаркерів дозволять з високою ймовірністю запідозрити або встановити діагноз РЩЗ, прогнозувати ступінь агресивності перебігу захворювання. На відміну від медулярного РЩЗ, що становить близько 5 % у структурі онкопатології [12], для якого на сьогодні існують маркери (кальцитонін) та відомі патогенетичні механізми розвитку захворювання (RET-протоонкогенні трансформації), для ПРЩЗ і ФРЩЗ таких вірогідних генетичних маркерів не встановлено.

Вперше деякі молекулярні маркери, зокрема BRAF і TERT, були рекомендовані для вираховування ризику разом з клінічними та цитологічними даними. Однак, безумовно, найближчим часом розуміння молекулярного патогенезу РЩЗ забезпечить нові молекулярні маркери та інструменти. Класичний погляд на патогенез РЩЗ визначає карциноми ЩЗ як пухлини, що накопичують мутації. Останні впливають на прогресування через процес дедиференціації, спочатку породжуючи добре диференційовані карциноми, зокрема ПРЩЗ і ФРЩЗ. В подальшому прогресуюче зниження диференціації призводить до недиференційованих або анапластичних карцином ЩЗ [13, 14].

В літературі з'явилися повідомлення про причетність певних генів (BRAF, KRAS, NRAS, HRAS, PI3K) до розвитку новоутворень і онкотрансформації за рахунок ак-

тивації сигнальних каскадних шляхів клітини з подальшим впливом на фактори канцерогенезу (проліферація, диференціювання клітин, адгезія й ангиогенез). Один або декілька сигнальних каскадних шляхів, зокрема мітоген-активна протеїнкіназа для RAS- та BRAF-мутації, Ras-Raf-MAR-кіназний шлях, NF-кіназний шлях для RAS/MARK-мутації, PI3K-AKT-шлях, мають причетність до розвитку пухлинної трансформації. Вид пухлини залежить від соматичної мутації та функціональних змін, що кодуються мікро-РНК (міРНК). МіРНК — це родина малих РНК, що складаються з 21–25 нуклеотидів, які негативно регулюють експресію генів на пост-транскрипційному рівні. МіРНК демонструють часові та просторові регульовані процеси експресії під час різноманітних розвивальних і фізіологічних процесів. Їх відкриття додає нового виміру нашому розумінню складних регуляторних мереж генів [15]. Доведено, що існує різний рівень прояву експресії міРНК у звичайній і пухлинній тканинах, а збільшений рівень експресії багатьох міРНК сприяє розвитку проліферації та розповсюдженню клітин пухлини. Так, типова міРНК-21 через активацію сигнального EGFR/AKT-шляху сприяє прогресуванню пухлини [16].

Експресія міРНК-384 (miR-384) зменшена при ПРЩЗ, особливо при пухлинах з метастазами в лімфатичні вузли або з більшими розмірами новоутворення. В своєму дослідженні Y. Wang та співавт. показали, що ектопічна надрегуляція miR-384 значно пригнічувала прогресування ПРЩЗ, а інгібіція miR-384 мала протилежні ефекти. Більше того, було підтверджено, що ген PRKACB є таргетом miR-384. Таким чином, miR-384 є супресором пухлини при прогресуванні ПРЩЗ шляхом прямого таргетування 3'-UTR гена PRKACB [17].

Інше дослідження продемонструвало, що експресія міРНК miR-299-5p була пов'язана зі статтю та екстратиреоїдним поширенням, а підвищений рівень miR-299-5p пригнічував міграцію та інвазію клітин ВСПАР. Естрогеновий рецептор (ER) є прямим таргетом miR-299-5p. Рівень експресії ER був значно вищим у тканинах ПРЩЗ і був пов'язаний з міграцією та інвазією клітин ПРЩЗ. Посилена експресія ER може погіршити індуковане miR-299-5p інгібування міграції та інвазії. Як ключовий фактор шляху, пов'язаного з інвазією ПРЩЗ, Gli1 може поєднуватися з ER і може регулюватися miR-299-5p. Автори цього дослідження припускають, що miR-299-5p може брати участь у міграції та інвазії ПРЩЗ і може бути потенційним терапевтичним таргетом для пацієнтів з агресивними пухлинами при ПРЩЗ [18].

Відомо, що міРНК-338-3p (miR-338-3p) задіяні у розвитку пухлини та прогресуванні багатьох видів раку. Функцію цієї міРНК та механізм, що лежить в основі її дії при РЩЗ, вивчали G.Q. Suі та співавт. у експериментах *in vitro* та *in vivo*. Було з'ясовано, що miR-338-3p була регульована в тканинах раку ЩЗ та клітинних лініях. Експресія miR-338-3p була суттєво пов'язана з клінічною стадією та метастазами раку ЩЗ в лімфатичні вузли. Вимушена експресія miR-338-3p пригнічувала проліферацію ракових клітин ЩЗ, клоногенність, міграцію та інвазію *in vitro*. Більше того, AKT3, відомий онкоген, був підтверджений як пряма мішень

miR-383-3p в клітинах РЩЗ. Про це свідчить той факт, що ектопічна експресія miR-383 пригнічувала експресію AKT3 та її нисхідний шлях (шлях AKT). Крім того, пригнічення AKT3 за допомогою siRNA імітувало вплив ектопічної miR-383-3p на ріст та інвазію клітин РЩЗ. На відміну від цього, перебільшена експресія AKT3 послаблювала інгібіторний ефект, індукований перенапруженням miR-383-3p у клітинах РЩЗ. Ці результати свідчать про те, що miR-383-3p функціонує як новий пухлинний супресор, який блокує ріст клітин РЩЗ через таргетування AKT3 [19]. В літературі повідомляється, що рівні експресії miR-29b-1-5p, miR-31-5p, miR-138-1-3p, miR-139-5p, miR-146b-5p, miR-155, miR-204-5p, miR-222-3p, miR-375, miR-551b-3p змінюються при розвитку онкологічного процесу, відіграючи роль біомаркерів. Їх дослідження дозволяє зрозуміти процеси, що відбуваються в тиреоїдному вузлі, та знизити до 69 % кількість діагностичних хірургічних втручань [20, 21].

Ракова геноміка показує, що для багатьох типів раку тільки невелика кількість генів, пов'язаних з раком, зазнає мутаційних змін з високою частотою. Однак багато інших генів, пов'язаних з раком, виявляються мутованими на значно нижчих частотах. Ця колекція низькочастотних мутацій отримала назву «довгий хвіст» [22] та відображена на рис. 1.

Мутації в драйверних генах BRAF, NRAS, KRAS та RET становлять понад 80 % генетичних подій. Решта 20 % генетичних подій були розподілені по більш ніж 30 низькочастотних генах (так званий «довгий хвіст»). Соматичні зміни кількості копій, що теж розцінюються як драйвери, в цей графік не включені.

Ініціація та прогресування РЩЗ містить безліч генетичних змін, серед яких найбільш вивченими є мутації, що призводять до активації сигнальних шляхів MAPK та PI3K-AKT. Активація MAPK має вирішальне значення для розвитку ПРЩЗ. Змінені гени, що впливають на цей шлях, включають мутації у внутрішньоклітинних перетворювачах сигналу RAS і BRAF та перебудови в рецепторі клітинної мембрани тирозинкінази RET (RET/PTC), що взаємовиключає ці мутації [23].

Вважається, що активація PI3K/AKT є критичною для розвитку ФРЩЗ через мутації в RAS, інактивацію мутацій в гені, супресії пухлини PTEN або активацію мутацій в PIK3CA та AKT1. Деякі пацієнти з ПРЩЗ та ФРЩЗ можуть прогресувати до радіоїод-рефрактерного метастатичного захворювання, і ці пухлини особливо збагачуються мутаціями BRAF і RAS, що співіснують з PIK3CA або AKT1 [24].

Прогресування РЩЗ та зниження дедиференціації до низькодиференційованого та анапластичного передбачає низку додаткових мутацій, що впливають на інші сигнальні шляхи клітин, такі як p53 та Wnt/ β -катенін. При ПРЩЗ 80 % подій драйвера (переважно соматичних точкових мутацій) були сконцентровані у чотирьох генах (BRAF, NRAS, KRAS та RET), а решта були дисперговані в інших генах, щонайменше 31. Одним із них є EIF1AX/EIF1AX — рибосомний білок, що бере участь у трансляції білка і здається перспективним та інтригуючим геном, відповідальним за розвиток раку [25].

Протягом останніх років в патогенезі РЩЗ було ідентифіковано онкогенну конверсію клітинних сигнальних шляхів, що містять мітоген-активовану протеїнкіназу (MAPK) та фосфатидилінозитол-3-кіназу/протеїнкіназу B (AKT) [26].

BRAF (MAP3K), RAS (невеликий GTP-зв'язуючий білок) та RET (рецептор тирозинкінази) є драйверами сигнального каскаду MAPK. Вони становлять особливий інтерес для дослідників протягом останніх 13 років [27, 28].

Частота мутацій BRAF змінюється залежно від гістологічного підтипу та географічної локації від 28 до 83 % [29, 30].

Молекулярні тести з використанням експресії генів та/або мутаційного аналізу були розроблені для зменшення потреби в діагностичній операції щодо невизначених (Bethesda III/IV) вузлів ЩЗ [31]. Протягом багатьох років було запропоновано декілька молекулярних тестів, оскільки були введені різні генетичні мутаційні панелі [31]. Щодо них повідомлялося, що негативне прогностичне значення (NPV) та позитивне прогностичне значення (PPV) становлять від 56 до 100 %

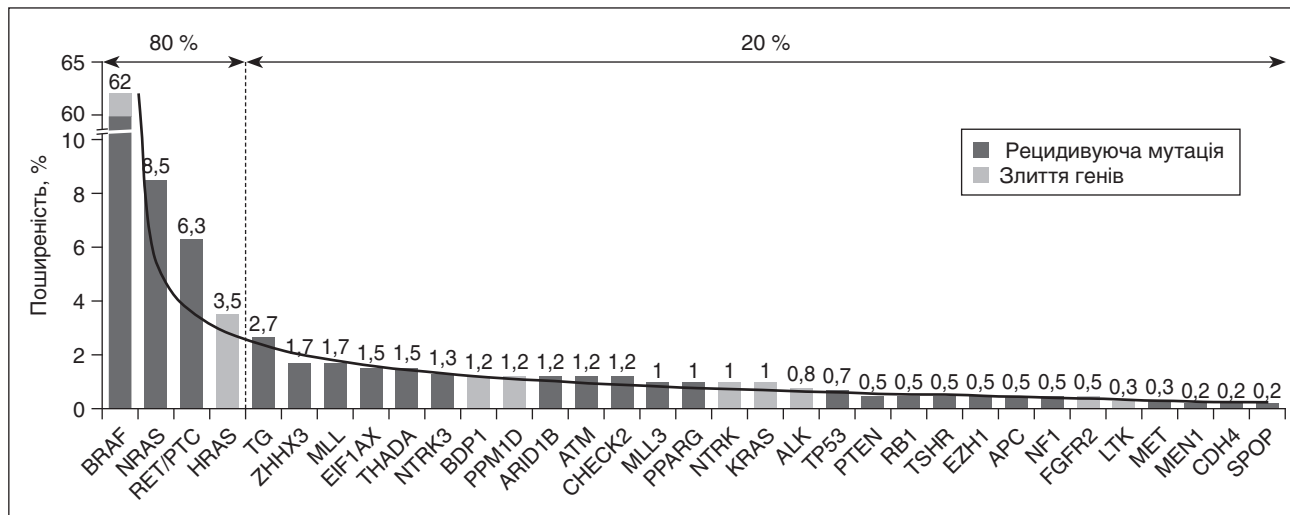


Рисунок 1. Ракові гени та «довгий хвіст»

та від 19 до 100 % відповідно, а найбільш успішними є Thyroseq та класифікатор експресії генів AFIRMA (GEC). Перша версія Thyroseq включала панель 7 генів (BRAF, H-K-N-RAS, RET/PTC1-3, PAX8/PPAR γ) [32] з повідомленою чутливістю близько 65 % [32–34]. Подальші версії мігрували на платформи послідовності наступного покоління (NGS) і включали 13-генну (ThyroSeq v1) [35] і 56-генну панель (ThyroSeq v2) зі значним збільшенням чутливості та специфічності [36, 37]. Остання версія Thyroseq, v3, Nikiforov і Baloch [37] — це цільовий тест NGS, що оцінює точкові мутації, злиття генів, зміни кількості копій та аномальну експресію генів у 112 генах, пов'язаних з РЩЗ. При використанні останньої версії Thyroseq у нещодавньому проспективному та багатоцентровому валідаційному дослідженні [38] щодо 286 цитологічних невизначених вузлів, що надійшли до хірургічного втручання, було повідомлено про 94 % чутливості та 82 % специфічності при NPV 97 % та позитивному прогностичному значенні (PPV) 66 %. Ці дані можуть усунути діагностичну операцію у 61 % пацієнтів з невизначеними вузлами.

AFIRMA GEC — це тест на основі мікроматриці з власним алгоритмом, здатним диференціювати доброякісні вузли від злоякісних на основі схеми експресії месенджерної РНК. Чутливість становить приблизно 90 %, але специфічність є більш низькою [33, 39, 40]. Нещодавно класифікатор геномного секвенування (GSC) AFIRMA замінив оригінальний GEC. Це тест на основі РНК-послідовності, що містить 12 класифікаторів. Вони складаються з 10 196 генів та 7 додаткових компонентів, щоб виключити ураження прищитоподібної залози та медулярного раку ЩЗ, та містять аналіз мутацій BRAFV600E, RET/PTC1 або RET/PTC3 та конкретних змін ураження клітин Гюртле. Порівняно з GEC GSC має кращу специфічність і зменшує кількість гістологічних доброякісних зразків, класифікованих як підозрілі. Початкове дослідження валідації показало підвищення специфічності на 36 % порівняно з GEC з чутливістю близько 91 % [41]. R.M. Harrell та співавт. [42] продемонстрували, що GSC здатний ідентифікувати менш цитологічно визначені вузли як підозрілі порівняно з GEC. Це дозволяє припустити, що GSC додатково зменшує операцію шляхом поліпшення специфічності. У недавньому незалежному дослідженні M. Endo et al. [43] порівнювали GEC з GSC та продемонстрували, що GSC має значно більшу доброякісну відповідь (76,2 проти 48,1 %), PPV (60,0 проти 33,3 %) та специфічність (94,3 проти 61,4 %), ніж GEC, в категоріях Bethesda III та IV. Зокрема, відсоток доброякісних випадків GEC був значно вищим в пухлинах зі зміною клітин Гюртле (88,8 проти 25,7 %).

Підбиваючи підсумки, можна сказати, що і ThyroSeq, і AFIRMA досягли високої чутливості та достатньої специфічності. Це доводить їх функціональну здатність у тестуванні тиреоїдних пухлин. Основною проблемою є обмежена кількість досліджень та високі витрати, що залишаються обмеженням у використанні у всьому світі. Наразі немає даних, які б віддавали перевагу одному молекулярному тесту, а не іншому, і потрібні нові дані довгострокових результатів досліджень.

Нещодавній прогрес у розумінні молекулярного патогенезу РЩЗ надає обґрунтоване сподівання на розробку більш ефективних стратегій лікування цього захворювання. В основному це є результатом ідентифікації молекулярних змін, включаючи генетичні й епігенетичні зміни сигнальних шляхів, зокрема шляху RAS — RAF — MEK — MAPK — ERK (шлях MAPK) та шляху PI3K — AKT, що модулюють медицину тиреоїдного раку.

Висновки

Молекулярно-генетичне тестування тиреоїдної пухлини відображає розвиток онкологічного процесу, тим самим до 69 % знижує кількість діагностичних хірургічних втручань за сумнівними результатами цитології.

Розуміння молекулярно-генетичних змін, що відбуваються в тиреоїдній пухлині, дозволить лікарю аргументовано надати хворому інформацію про ймовірність або наявність РЩЗ, його агресивність та можливий спадковий характер, прогноз захворювання з визначенням подальшого плану ведення хворого: спостереження або оперативне лікування (в обсязі гемі-або тиреоїдектомії, обсяг лімфодисекції).

З огляду на великий обсяг накопичуваної інформації щодо різновидів варіантів мутацій, які виявляються в тиреоїдній пухлині, найближчим часом слід очікувати математичного комп'ютерного моделювання стратифікації ризику виявлення РЩЗ, його агресивності та подальшої персоналізованої терапії хворих.

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

Внесок авторів у підготовку статті: Паламарчук В.О., Мазур О.В., Квітка Д.М. — концепція та дизайн дослідження; Ліщинський П.О., Нечай О.П. — збір та обробка матеріалу; Мазур О.В., Квітка Д.М. — написання тексту; Паламарчук В.О., Ліщинський П.О., Нечай О.П. — редактування.

Список літератури

1. Baloch Z.W., Fleisher S., LiVolsi V.A., Gupta P.K. Diagnosis of "follicular neoplasm": a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn. Cytopathol.* 2002. 26. 41-4. doi: 10.1002/dc.10043.
2. Cibas E.S., Ali S.Z. The 2017 Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2017. 27. 1341-6. doi: 10.1089/thy.2017.0500.
3. Bongiovanni M., Spitale A., Faquin W.C., Mazzucchelli L., Baloch Z.W. The bethesda system for reporting thyroid cytopathology: a meta-analysis. *Acta Cytol.* 2012. 56. 333-9. doi: 10.1159/000339959.
4. Vriens D., Adang E.M., Netea-Maier R.T., Smit J.W., de Wilt J.H., Oyen W.J. et al. Cost-effectiveness of FDG-PET/CT for cytologically indeterminate thyroid nodules: a decision analytic approach. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. 3263-74. doi: 10.1210/jc.2013-3483.
5. McHenry C.R., Slusarczyk S.J. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery.* 2000. 128. 994-8. doi: 10.1067/msy.2000.110242.
6. Jeannon J.P., Orabi A.A., Bruch G.A., Abdalsalam H.A., Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int. J. Clin. Pract.* 2009. 63. 624-9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01875.x.

7. Mazzaferri E.L., Young R.L. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am. J. Med.* 1981. 70. 511-518. doi: 10.1016/0002-9343(81)90573-8.
8. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C., Doherty G.M., Mandel S.J., Nikiforov Y.E. et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2016. 26. 1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020.
9. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* 2011. 61(2). 69-90. doi: 10.3322/caac.20107.
10. Choi Y.M., Kim W.G., Kwon H. et al. Changes in standardized mortality rates from thyroid cancer in Korea between 1985 and 2015: Analysis of Korean national data. *Cancer.* 2017. 123(24). 4808-14. doi: 10.1002/ncr.30943.
11. Miyauchi A., Ito Y., Oda H. Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid.* 2018. 28(1). 23-31. doi: 10.1089/thy.2017.0227.
12. Lee C.R., Lee S., Son H., Ban E., Kang S.W., Lee J. et al. Medullary thyroid carcinoma: a 30-year experience at one institution in Korea. *Ann. Surg. Treat. Res.* 2016. 91(6). 278-287. doi: 10.4174/ast.2016.91.6.278.
13. Riesco-Eizaguirre G., Santisteban P. New insights in thyroid follicular cell biology and its impact in thyroid cancer therapy. *Endocr. Relat. Cancer.* 2007. 14. 957-977. doi: 10.1677/ERC-07-0085.
14. Haugen B.R., Sherman S.I. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocrine Reviews.* 2013. 34. 439-455. doi: 10.1210/er.2012-1038.
15. He L., Hannon G. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat. Rev. Genet.* 2004. 5. 522-531. <https://doi.org/10.1038/nrg1379>.
16. Zhang K.L., Zhou X., Han L., Chen L.Y., Chen L.C., Shi Z.D. et al. MicroRNA-566 activates EGFR signaling and its inhibition sensitizes glioblastoma cells to nimotuzumab. *Mol. Cancer.* 2014. 13. 63. doi: 10.1186/1476-4598-13-63.
17. Wang Y., Wang B., Zhou H., Zhang X., Qian X., Cui J. MicroRNA-384 Inhibits the Progression of Papillary Thyroid Cancer by Targeting PRKACB. *Biomed. Res. Int.* 2020. 2020. 4983420. Published 2020 Jan 9. doi: 10.1155/2020/4983420.
18. Wang Z., He L., Sun W. et al. miRNA-299-5p regulates estrogen receptor alpha and inhibits migration and invasion of papillary thyroid cancer cell. *Cancer Manag. Res.* 2018. 10. 6181-6193. doi: 10.2147/CMAR.S182625.
19. Sui G.Q., Fei D., Guo F. et al. MicroRNA-338-3p inhibits thyroid cancer progression through targeting AKT3. *Am. J. Cancer. Res.* 2017. 7(5). 1177-1187. PMID: 28560065.
20. Labourier E., Shifrin A., Busseniers A.E. et al. Molecular Testing for miRNA, mRNA, and DNA on Fine-Needle Aspiration Improves the Preoperative Diagnosis of Thyroid Nodules With Indeterminate Cytology. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(7). 2743-2750. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-1158>
21. Hu Y., Wang H., Chen E., Xu Z., Chen B., Lu G. Candidate microRNAs as biomarkers of thyroid carcinoma: a systematic review, meta-analysis, and experimental validation. *Cancer Med.* 2016. 5(9). 2602-2614. doi: 10.1002/cam4.811.
22. Riesco-Eizaguirre G., Santisteban P. Endocrine Tumours: Advances in the molecular pathogenesis of thyroid cancer: lessons from the cancer genome. *European J. Endocrinol.* 2016. 175(5). 203-217. doi: 10.1530/EJE-16-0202.
23. Melillo R.M., Castellone M.D., Guarino V. et al. The RET/PTC-RAS-BRAF linear signaling cascade mediates the motile and mitogenic phenotype of thyroid cancer cells. *J. Clin. Investigat.* 2005. 115. 1068-1081. doi: 10.1172/JC1200522758.
24. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanism of thyroid cancer. *Nature Reviews. Cancer.* 2013. 13. 184-199. doi: 10.1038/nrc3431.
25. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell.* 2014. 159. 676-690. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.
26. Nikiforova M.N., Kimura E.T., Gandhi M. et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003. 88(11). 5399-404. doi: 10.1210/jc.2003-030838.
27. Frattini M., Ferrario C., Bressan P. et al. Alternative mutations of BRAF, RET and NTRK1 are associated with similar but distinct gene expression patterns in papillary thyroid cancer. *Oncogene.* 2004. 23(44). 7436-40.
28. Gertz R.J., Nikiforov Y., Rehrauer W., McDaniel L., Lloyd R.V. Mutation in BRAF and Other Members of the MAPK Pathway in Papillary Thyroid Carcinoma in the Pediatric Population. *Arch Pathol Lab. Med.* 2016. 140(2). 134-9. doi: 10.5858/arpa.2014-0612-OA.
29. Kim M.H., Bae J.S., Lim D.J., Lee H., Jeon S.R., Park G.S., Jung C.K. Quantification of BRAF V600E alleles predicts papillary thyroid cancer progression. *Endocr. Relat. Cancer.* 2014. 21(6). 891-902. doi: 10.1530/ERC-14-0147.
30. Vuong H.G., Altibi A.M., Abdelhamid A.H. et al. The changing characteristics and molecular profiles of papillary thyroid carcinoma over time: a systematic review. *Oncotarget.* 2017. 8(6). 10637-10649. doi: 10.18632/oncotarget.12885.
31. Paschke R., Cantara S., Crescenzi A. et al. European Thyroid Association guidelines regarding thyroid nodule molecular fine-needle aspiration cytology diagnostics. *Eur. Thyroid J.* 2017. 6. 115-29. doi: 10.1159/000468519.
32. Nikiforov Y.E., Ohori N.P., Hodak S.P. et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. 3390-7. doi: 10.1210/jc.2011-1469.
33. Alexander E.K., Kennedy G.C., Baloch Z.W. et al. Preoperative diagnosis of benign thyroid nodules with indeterminate cytology. *N. Engl. J. Med.* 2012. 367. 705-15. doi: 10.1056/NEJMoa1203208.
34. Nikiforov Y.E., Steward D.L., Robinson-Smith T.M. et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94. 2092-8. doi: 10.1210/jc.2009-0247.
35. Nikiforova M.N., Wald A.I., Roy S. et al. Targeted next-generation sequencing panel (ThyroSeq) for detection of mutations in thyroid cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98. 1852-60. doi: 10.1210/jc.2013-2292.
36. Nikiforov Y.E., Carty S.E., Chiosea S.I. et al. Highly accurate diagnosis of cancer in thyroid nodules with follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm cytology by ThyroSeq v2 next-generation sequencing assay. *Cancer.* 2014. 120. 3627-34. doi: 10.1002/ncr.29038.
37. Nikiforov Y.E., Baloch Z.W. Clinical validation of the ThyroSeq v3 genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate FNA cytology. *Cancer Cytopathol.* 2019. 127. 225-30. doi: 10.1002/cncy.22112.
38. Steward D.L., Carty S.E., Sippel R.S. et al. Performance of a multigene genomic classifier in thyroid nodules with indeterminate cytology: a prospective blinded multicenter study. *JAMA Oncol.* 2019. 5. 204-12. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.4616.
39. Vargas-Salas S., Martinez J.R., Urra S. et al. Genetic testing for indeterminate thyroid cytology: review and meta-analysis. *Endocr. Relat. Cancer.* 2018. 25. 163-77. doi: 10.1530/ERC-17-0405.

40. Alexander E.K., Schorr M., Klopfer J. et al. Multicenter clinical experience with the Afirma gene expression classifier. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99. 119–25. doi: 10.1210/jc.2013-2482.

41. Patel K.N., Angell T.E., Babiarz J. et al. Performance of a genomic sequencing classifier for the preoperative diagnosis of cytologically indeterminate thyroid nodules. *JAMA Surg.* 2018. 153. 817–24. doi: 10.1001/jamasurg.2018.1153.

42. Harrell R.M., Eyerly-Webb S.A., Golding A.C. et al. Statistical comparison of afirma gsc and afirma gec outcomes in a community

endocrine surgical practice: early findings. *Endocr. Pract.* 2019. 25. 161–4. doi: 10.4158/EP-2018-0395.

43. Endo M., Nabhan F., Porter K. et al. Afirma gene sequencing classifier compared with gene expression classifier in indeterminate thyroid nodules. *Thyroid.* 2019. 29. 1115–24. doi: 10.1089/thy.2018.0733.

Отримано/Received 28.04.2020

Рецензовано/Revised 19.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 08.06.2020 ■

Information about authors

Nechay Oleksandr, PhD, Head of the Department of pathology, 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, PhD, 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 Research Fellow at the Department of Pathology, 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>

Oleh Mazur, Junior Research Fellow at 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: mazov1991@gmail.com; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8540-9192>

Vladimir Palamarchuk, MD, 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: paldoc@i.ua; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9554-4817>

Нечай А.П., Квитка Д.М., Лищинский П.А., Мазур О.В., Паламарчук В.А.

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

Молекулярно-генетические исследования в диагностике дифференцированного тиреоидного рака: обзор литературы

Резюме. Дооперационная диагностика дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) остается актуальной проблемой. При цитологической оценке тиреоидных узлов в 5–20 % случаев невозможно четко разграничить доброкачественную и злокачественную патологию, что особенно актуально при категории Bethesda III и IV. Чтобы не пропустить рак и дифференцировать процесс, в 50–70 % случаев все еще проводят диагностические гемитиреоидэктомии с лимфодиссекцией. Операция несет определенные финансовые затраты и потенциальный риск для больного. С целью оптимизации диагностики ДРЩЖ в последние годы в клинической практике используются методы молекулярно-генетического анализа. Данный метод позволяет выявлять пациентов с повышенным риском онкообразования и прогнозировать качество и активность процесса, в случае необходимости определить объем оперативного вмешательства — от гемитиреоидэктомии в случае микрокарцино-

мы с благоприятным прогнозом до — в противном случае — тиреоидэктомии с лимфаденэктомией. Понимание процессов онкогенеза тиреоидных опухолей с использованием молекулярно-генетического тестирования позволяет врачу аргументированно предоставить пациенту информацию о возможном наличии ДРЩЖ, его форме, агрессивности, возможном наследственном характере, снижает количество диагностических хирургических вмешательств при сомнительном результате цитологии (до 69 %). Учитывая большой объем накопленной информации о разновидностях мутаций тиреоидных узлов, в ближайшее время следует ожидать математического компьютерного моделирования стратификации риска выявления ДРЩЖ, его агрессивности и дальнейшей персонализированной терапии больного.

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы; диагностика, молекулярно-генетические исследования; обзор

O.P. Nechay, D.M. Kvitka, P.O. Lishchynsky, O.V. Mazur, V.O. Palamarchuk

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

Molecular genetic studies in the diagnosis of differentiated thyroid cancer: literature review

Abstract. The preoperative diagnosis of differentiated thyroid cancer (DTC) remains an urgent problem. During cytological evaluation of thyroid nodes, it is impossible to distinguish clearly benign and malignant pathology in 5–20 % of cases, which is especially relevant for Bethesda III and IV. Due to fear of missing the cancer, diagnostic hemi-/thyroidectomy with lymph node dissection are still being carried out in 50–70 % of cases. The operation carries certain financial costs and a potential risk to the patient. In order to optimize the diagnosis of DTC, methods of molecular genetic analysis have been used in clinical practice during recent years. This method allows identifying patients at increased risk of cancer formation and predicting the nature and activity of the process. If necessary, it determines the volume of surgical intervention — from hemithyroidectomy in case of microcarcinoma with

a favorable prognosis to, otherwise, thyroidectomy with lymphadenectomy. Understanding the processes of oncogenesis of thyroid tumors using molecular genetic testing allows the doctor to reasonably provide information to the patient about the possible DTC, its form, aggressiveness, possible hereditary nature, and reduce the number (up to 69 %) of diagnostic surgical interventions with a dubious result of cytology. Given the large amount of accumulated information regarding the types of mutations of thyroid nodules and its continued rapid growth, in the near future we should expect mathematical computer modeling of the stratification of the risk of revealing DTC, its aggressiveness and further personalized therapy of the patient.

Keywords: differentiated thyroid cancer; diagnosis; molecular genetic studies; review

УДК 615.9:632.95:612.6:591.16

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208491

Яргин С.В.

Российский университет дружбы народов, г. Москва, Российская Федерация

Фитоэстрогены сои: эффективность в период менопаузы и возможные побочные эффекты

Резюме. Фитоэстрогены аналогичны эстрогенам в структурном и функциональном отношении, их основным пищевым источником служит соя. Фитоэстрогены используют в качестве заместительной терапии в период менопаузы. Их эффективность по сравнению с плацебо против связанных с менопаузой симптомов подвергалась сомнению в некоторых недавних обзорах. Соя входит в состав ряда пищевых продуктов, детского питания и кормов для животных. Фитоэстрогены и их активные метаболиты (эквол) могут сохраняться в продуктах животного происхождения. Соевый белок используется в пищевой промышленности. Нарушения функций репродуктивной системы человека вследствие обильного потребления соевых продуктов считаются редкими и слабо выраженными. Описаны единичные случаи феминизации, а также изменения гендерного поведения детей при обильном потреблении соевых продуктов. У животных фитоэстрогены влияют на фертильность, половое развитие и поведение. Их называют селективными модуляторами эндокринной системы. Априори нет оснований полагать, что польза от модуляции преобладает над нежелательными эффектами у всех потребителей сои. Феминизирующее действие может быть слабым, но статистически значимым в больших популяциях. Литература по фитоэстрогенам обширна, многие авторы рекомендуют их практическое использование. Однако в недавних обзорах был сделан вывод об отсутствии достаточных доказательств эффективности фитоэстрогенов как средств заместительной терапии в период климакса и менопаузы. Сообщалось также о побочных эффектах фитоэстрогенов. Имеются опасения, что массовое потребление сои неадаптированным к ней населением может оказать феминизирующее действие. Необходимы объективные исследования высокого качественного уровня, в том числе эксперименты на животных, с целью документации эндокринных эффектов.

Ключевые слова: фитоэстрогены; соя; менопауза; диета

Эта статья представляет собой актуализированную версию и продолжение ранее опубликованного сообщения на английском языке [1]. Фитоэстрогены (ФЭ) обладают структурным сходством с эстрадиолом и сродством к эстрогеновым рецепторам. Гормональная активность ФЭ выражена значительно слабее, чем у эндогенных и синтетических эстрогенов. Выделяют три основных класса ФЭ: изофлавоноиды (в том числе изофлавоны в соевых бобах), куместаны (в сое и клевере) и лигнаны (в кунжутном и льняном семени, некоторых злаках и сое). Основным пищевым источником

ФЭ служат соевые бобы (содержание ФЭ 1–2 мг/г) [2–6]. В пищевой промышленности широко используется соевый белок, который добавляют к мясным и прочим продуктам, иногда без соответствующей информации на этикетках [7].

ФЭ применяют в качестве заместительной терапии или дополнения к такой терапии в период менопаузы, однако гормональная активность ФЭ не мешает использованию сои в составе детского питания и других пищевых продуктов. Побочные эффекты ФЭ, их влияние на репродуктивную и эндокринную системы, по-

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

Для корреспонденции: Яргин Сергей Вадимович, кандидат медицинских наук, доцент, Российский университет дружбы народов, ул. Миклухо-Маклая, 6, г. Москва, 117198, Россия; e-mail: sjargin@mail.ru; контактный телефон: +7 495 9516788

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

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

видимому, недооцениваются [3, 6, 8]. У животных под воздействием ФЭ наблюдаются нарушения структуры и функции половой системы, например клеверная болезнь с развитием бесплодия у овец и гиперплазия молочных желез у крыс. Нарушения фертильности при кормлении красным клевером отмечены также у коров [3, 5, 9–13]. Репродуктивная функция животных восстанавливалась после отмены кормов с ФЭ [10, 13]. Что касается самцов, то нарушения развития половой системы и поведения отмечены у кроликов и крыс [14]. Дальнейшие примеры приведены в обзоре [6].

Феминизирующий эффект и нарушения репродуктивного здоровья у человека при потреблении сои возникают редко и являются слабовыраженными [13, 15, 16], однако при массовом потреблении сои эти явления могут быть статистически значимыми. Сообщалось об ассоциации обильного потребления соевых продуктов с нарушениями менструального цикла и дисфункциональными маточными кровотечениями, увеличением молочных желез и ранним менархе, изменением поведения детей, в том числе гендерного характера [3, 10, 13, 17–19]. Описаны единичные случаи гинекомастии и эректильной дисфункции у мужчин при потреблении соевых продуктов в больших количествах [20, 21]. Эпидемиологическое исследование выявило связь между потреблением сои и отсутствием беременностей и родов в течение жизни [22]. Предполагается, что ФЭ могут влиять на качество яйцеклеток и подготовку эндометрия к имплантации [23]. Отмечено антиандрогенное действие ФЭ при раке предстательной железы [24]. Наряду с эстрогенными наблюдались андрогенные эффекты ФЭ [25], что неудивительно, поскольку ФЭ являются случайными аналогами гормонов человека и их эффект заранее не предсказуем. Изофлавоны называют дисрапторами или селективными модуляторами эндокринной системы [3, 4, 15, 26]. Априори нет оснований полагать, что польза от подобной модуляции будет преобладать над нежелательными эффектами у всех потребителей сои, включая младенцев на соевом питании. Представления о ФЭ как о натуральной альтернативе гормональной терапии не обоснованы: для неадаптированных к сое популяций эти вещества фактически являются чужеродными.

Многие исследования, преимущественно из Восточной Азии, положительно характеризуют ФЭ, сообщая о снижении риска сердечно-сосудистых заболеваний, тромбозомболических осложнений, переломов, частоты и тяжести приливов жара в период климакса и менопаузы [5, 16, 27, 28], но доказательства расцениваются в целом как слабые [29, 30]. Представляется вероятным, что коренные жители Восточной Азии адаптированы к сое. В обзорах отмечаются значительные различия в качестве исследований и разноречивость полученных данных [31]. Сравнения проводили между жителями разных стран и континентов или между потребителями мясных продуктов и вегетарианцами, предполагая, что последние потребляют больше сои [32]. Информативность таких исследований ограничена ввиду множества известных и неизвестных мешающих факторов.

В ряде обзоров был сделан вывод, что эффективность ФЭ против приливов жара, вегетососудистых и других проявлений климактерического синдрома и периода менопаузы по сравнению с плацебо не доказана [33–37]. Уменьшению субъективной симптоматики, очевидно, способствует эффект плацебо. В контролируемых исследованиях только гормональная терапия убедительно доказала свою эффективность против связанных с менопаузой симптомов [37]. Не находят подтверждения сообщения о благоприятном действии соевого белка на сердечно-сосудистую систему и липидный профиль крови [7, 38].

В отличие от Восточной Азии эпидемиологические исследования в странах Запада не выявили снижения кардиоваскулярных рисков под воздействием изофлавонов и лигнанов (отмечен положительный эффект высоких доз лигнанов среди курильщиков). Клиническую эффективность ФЭ как средства профилактики ССЗ считают недоказанной [4]. Аналогичное мнение высказывается в отношении остеопороза [4, 39–43], хотя данные литературы разноречивы [44–46]. Согласно Европейскому агентству по безопасности пищевых продуктов (EFSA), имеющихся доказательств недостаточно для подтверждения эффективности соевых изофлавонов как средств для поддержания минерального состава и плотности костной ткани, а также против связанных с менопаузой вазомоторных симптомов [4]. Сообщалось о побочных эффектах и взаимодействиях ФЭ с различными лекарственными препаратами [3, 4, 17, 24, 47]. Отметим также, что соя относится к высокоаллергенным пищевым продуктам [4, 48].

Некоторые препараты ФЭ представляют собой смеси компонентов неизвестного происхождения и концентрации. Такие препараты могут оказывать нежелательное воздействие в зависимости от их состава и состояния пациента [49]. Дозировка смесей затруднительна. При использовании комбинированных препаратов, содержащих эстрогены и ФЭ [50], возможно конкурентное ингибирование, что может затруднить дозировку и увеличить требуемую дозу. Отметим также, что в некоторых генетически модифицированных сортах сои содержание ФЭ повышено. Наконец, использование сои в составе кормов для животных может привести к сохранению ФЭ и их гормонально активных метаболитов в продуктах животного происхождения. В первую очередь следует назвать эквол, образующийся из соевых изофлавонов под воздействием микрофлоры кишечника рогатого скота, свиней и домашней птицы [51].

В некоторых публикациях утверждения об эффективности ФЭ приводятся со ссылками на единичные источники сомнительной достоверности и тезисы конференций. Ссылки не всегда точны, например, в цитируемых источниках говорится (в переводе с английского): «Эти вещества, по-видимому, защищают от рака... В отношении рака предстательной железы и толстого кишечника эпидемиологические данные по ФЭ еще очень ограничены»; «Начинают накапливаться доказательства, что они могут за-

щищать от широкого круга заболеваний, в т.ч. рака кишечника, молочной и предстательной желез». Широкие обобщения иногда делаются без ссылок, например утверждая, что ФЭ обладают противомикробными, противовоспалительными и противораковыми свойствами. Вместе с тем необходимо отметить, что возможное снижение риска чувствительных к гормонам опухолей (в особенности толстой кишки) под воздействием ФЭ продолжает обсуждаться. Однако результаты клинических исследований остаются противоречивыми [52].

Наконец, на основании экспериментов с культурами клеток были сделаны выводы об антиатерогенном действии некоторых ФЭ [53, 54]. С помощью тех же методов получены свидетельства атерогенного эффекта сахароснижающих препаратов сульфонилмочевины (глибенкламид, глипизид, гликлазид), что не находит подтверждения в литературе [55–57].

На основании экспериментов с культурами клеток сообщалось об антиатеросклеротическом действии экстрактов грибов, в том числе используемых в кухне стран Восточной Азии, о статистически достоверном снижении атерогенности сыворотки больных сахарным диабетом после приема жира печени кальмара и мяса криля. Аналогичные свойства проявили также рыбные консервы и пищевые добавки.

Выводы

Литература об ФЭ обширна, многие авторы рекомендуют их практическое использование. Однако в недавних обзорах был сделан вывод об отсутствии достаточных доказательств эффективности ФЭ как средств заместительной терапии в период климакса и менопаузы. Сообщалось также о побочных эффектах ФЭ. Имеются опасения, что массовое потребление сои неадаптированным к ней населением может оказать феминизирующее действие. Необходимы объективные исследования высокого качественного уровня, в том числе эксперименты на животных, с целью документации эндокринных эффектов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Список литературы

1. Jargin S.V. Soy phytoestrogens: hormonal activity and impact on the reproductive system. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2020. 16(2). P. 156–160.
2. Плотникова Т.М., Анищенко А.М., Плотников М.Б. Фитоэстрогены: механизмы коррекции сердечно-сосудистых осложнений климактерического синдрома. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2017. № 1. С. 39–44.
3. Patisaul H.B. Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proc. Nutr. Soc.* 2017. № 76. P. 130–144.
4. Rietjens I.M.C.M., Louisse J., Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br. J. Pharmacol.* 2017. № 174. P. 1263–1280.

5. Desmawati D., Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced. J. Med. Sci.* 2019. № 7(3). P. 495–499.
6. Шепельская Н.Р., Проданчук Н.Г. Изофлавоноиды сои как ксеноэстрогены для человека. *Фундаментальные исследования*. 2011. № 9. С. 593–598.
7. Козлова О.И., Зорин С.Н., Мазо В.К. Метод непрямого иммуноферментного анализа для определения количества соевого белка в колбасных изделиях. *Вопросы питания*. 2011. № 2. С. 66–70.
8. Cederroth C.R., Zimmermann C., Nef S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2012. № 355. P. 192–200.
9. Jefferson W.N., Williams C.J. Circulating levels of genistein in the neonate, apart from dose and route, predict future adverse female reproductive outcomes. *Reprod. Toxicol.* 2011. № 31. P. 272–279.
10. Jefferson W.N., Patisaul H.B., Williams C.J. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction*. 2012. № 143(3). P. 247–260.
11. Селюкова Н.Ю., Карпенко Н.А., Коренева Е.М. и др. Фитоэстрогенизация самцов крыс для соматополового развития и фертильности их потомков. *Физиологический журнал*. 2014. № 2. С. 82–87.
12. Latendresse J.R., Bucci T.J., Olson G. et al. Genistein and ethinyl estradiol dietary exposure in multigenerational and chronic studies induce similar proliferative lesions in mammary gland of male Sprague-Dawley rats. *Reprod. Toxicol.* 2009. № 28. P. 342–353.
13. Testa I., Salvatori C., Di Cara G. et al. Soy-based infant formula. Are phyto-oestrogens still in doubt? *Front. Nutr.* 2018. № 5. P. 110.
14. Hashem N.M., Abo-Elhoud M.A., Nour El-Din A.N.M. et al. Prolonged exposure of dietary phytoestrogens on semen characteristics and reproductive performance of rabbit bucks. *Domest. Anim. Endocrinol.* 2018. № 64. P. 84–92.
15. Messina M. Soy and health update. evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients*. 2016. № 8(12). E754.
16. Rizzo G., Baroni L. Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. *Nutrients*. 2018. № 10. P. 1–51.
17. Rosenfeld C.S. Effects of phytoestrogens on the developing brain, gut microbiota, and risk for neurobehavioral disorders. *Front. Nutr.* 2019. № 6. P. 142.
18. Adgent M.A., Daniels J.L., Edwards L.J. et al. Early-life soy exposure and gender - role play behavior in children. *Environ. Health Perspect.* 2011. № 119. P. 1811–1816.
19. Adgent M.A., Daniels J.L., Rogan W.J. et al. Early-life soy exposure and age at menarche. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2012. № 26. P. 163–175.
20. Siepmann T., Roofeh J., Kiefer F.W., Edelson D.G. Hypogonadism and erectile dysfunction associated with soy product consumption. *Nutrition*. 2011. № 27. P. 859–862.
21. Martinez J., Lewi J.E. An unusual case of gynecomastia associated with soy product consumption. *Endocr. Pract.* 2008. № 14. P. 415–418.
22. Jacobsen B.K., Jaceldo-Siegl K., Knutsen S.F. et al. Soy isoflavone intake and the likelihood of ever becoming a mother: the Adventist Health Study-2. *Int. J. Womens Health*. 2014. № 6. P. 377–384.
23. Van Duursen M.B.M. Modulation of estrogen synthesis and metabolism by phytoestrogens in vitro and the implications for women's health. *Toxicol. Res. (Camb)*. 2017. № 6. P. 772–794.
24. Thelen P., Wuttke W., Seidlová-Wuttke D. Phytoestrogens selective for the estrogen receptor beta exert anti-androgenic effects

in castration resistant prostate cancer. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2014. № 139. P. 290-293.

25. Dean M., Murphy B.T., Burdette J.E. Phytosteroids beyond estrogens. Regulators of reproductive and endocrine function in natural products. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2017. № 442. P. 98-105.

26. Bennetau-Pelissero C. Risks and benefits of phytoestrogens. where are we now? *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2016. № 19. P. 477-483.

27. Sekikawa A., Ihara M., Lopez O. et al. Effect of S-equol and soy isoflavones on heart and brain. *Curr. Cardiol. Rev.* 2019. № 15. P. 114-135.

28. Taku K., Melby M.K., Kronenberg F. et al. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity. systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2012. № 19. P. 776-790.

29. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas.* 2010. № 66. P. 344-349.

30. Gold E.B., Leung K., Crawford S.L. et al. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2013. № 20. P. 305-314.

31. Franco O.H., Chowdhury R., Troup J. et al. Use of plant-based therapies and menopausal symptoms: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2016. № 315. P. 2554-2563.

32. Messina M., Messina V. The role of soy in vegetarian diets. *Nutrients.* 2010. № 2(8). P. 855-888.

33. Lethaby A.E., Brown J., Marjoribanks J. et al. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. № 4. CD001395.

34. Krebs E.E., Ensrud K.E., MacDonald R., Wilt T.J. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet. Gynecol.* 2004. № 104. P. 824-836.

35. Al-Azzawi F., Wahab M. Effectiveness of phytoestrogens in climacteric medicine. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010. № 1205. P. 262-267.

36. Eden J.A. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas.* 2012. № 72. P. 157-159.

37. Guidozzi F., Alperstein A., Bagratee J.S. et al. South African Menopause Society revised consensus position statement on menopausal hormone therapy, 2014. *S. Afr. Med. J.* 2014. № 104(8). P. 537-543.

38. Sirtori C.R., Arnoldi A., Johnson S.K. Phytoestrogens: end of a tale? *Ann. Med.* 2005. № 37. P. 423-438.

39. Ye C.F., Pan Y.M., Zhou H. Regulation of vitamin D receptor and Genistein on bone metabolism in mouse osteoblasts and the molecular mechanism of osteoporosis. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2018. № 32. P. 497-505.

40. Lagari V.S., Levis S. Phytoestrogens in the prevention of postmenopausal bone loss. *J. Clin. Densitom.* 2013. № 16. P. 445-449.

41. Gambacciani M., Levancini M. Management of postmenopausal osteoporosis and the prevention of fractures. *Panminerva Med.* 2014. № 56. P. 115-131.

42. Tempfer C.B., Bentz E.K., Leodolter S. et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil. Steril.* 2007. № 87. P. 1243-1249.

43. Coxam V. Phyto-oestrogens and bone health. *Proc. Nutr. Soc.* 2008. № 67. P. 184-195.

44. Arcoraci V., Atteritano M., Squadrito F. et al. Antiosteoporotic activity of genistein aglycone in postmenopausal women: evidence from a post-hoc analysis of a multicenter randomized controlled trial. *Nutrients.* 2017. № 9. P. 1-7.

45. Tit D.M., Bungau S., Iovan C. et al. Effects of the hormone replacement therapy and of soy isoflavones on bone resorption in postmenopause. *J. Clin. Med.* 2018. № 7. P. 1-13.

46. Chiavarini M., Naldini G., Fabiani R. The role of diet in osteoporotic fracture healing: a systematic review. *Curr. Osteoporos. Rep.* 2020. doi: 10.1007/s11914-020-00573-8.

47. This P., de Cremoux P., Leclercq G., Jacquot Y. A critical view of the effects of phytoestrogens on hot flashes and breast cancer risk. *Maturitas.* 2011. № 70. P. 222-226.

48. Wilson S., Blaschek K., de Mejia E. Allergenic proteins in soybean. processing and reduction of P34 allergenicity. *Nutr. Rev.* 2005. № 63. P. 47-58.

49. Leclercq G., de Cremoux P., This P., Jacquot Y. Lack of sufficient information on the specificity and selectivity of commercial phytoestrogens preparations for therapeutic purposes. *Maturitas.* 2011. № 68. P. 56-64.

50. Frigo P. News-Screen Menopause. *Phytotherapie bei klimakterischen Beschwerden. J. Gynakol. Endokrinol.* 2014. № 8(3). P. 28-29.

51. Setchell K.D., Clerici C. Equol: history, chemistry, and formation. *J. Nutr.* 2010. № 140. 1355S-62S. doi: 10.3945/jn.109.119776.

52. Viggiani M.T., Polimeno L., Di Leo A., Barone M. Phytoestrogens: dietary intake, bioavailability, and protective mechanisms against colorectal neoproliferative lesions. *Nutrients.* 2019. № 11(8). P. 1709. doi: 10.3390/nu11081709.

53. Nikitina N.A., Sobenin I.A., Myasoedova V.A. et al. Anti-atherogenic effect of grape flavonoids in an ex vivo model. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006. 141(6). 712-5. doi: 10.1007/s10517-006-0260-7. (in Russian).

54. Orekhov A.N., Sobenin I.A., Revin V.V., Bobryshev Y.V. Development of antiatherosclerotic drugs on the basis of natural products using cell model approach. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015. 2015. 463797. doi: 10.1155/2015/463797.

55. Terao Y., Ayaori M., Ogura M. et al. Effect of sulfonylurea agents on reverse cholesterol transport in vitro and vivo. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011. № 18(6). P. 513-30. doi: 10.5551/jat.7641.

56. De Dios S.T., Frontanilla K.V., Nigro J. et al. Regulation of the atherogenic properties of vascular smooth muscle proteoglycans by oral anti-hyperglycemic agents. *J. Diabetes Complications.* 2007. 21(2). 108-17. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2006.03.003.

57. Drzewoski J., Zurawska-Klis M. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor- α plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006. 22(10). 1921-6. doi: 10.1185/030079906X132424.

Получено/Received 11.05.2020

Рецензировано/Revised 24.05.2020

Принято в печать/Accepted 03.06.2020 ■

Information about author

Sergei V. Jargin, MD, Associate Professor, Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya st., 6, Moscow, 115184, Russia; e-mail: sjargin@mail.ru; contact phone: +7 495 9516788; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4731-1853>.

Яргін С.В.

Російський університет дружби народів, м. Москва, Російська Федерація

Фітоестрогени сої: ефективність у період менопаузи та можливі побічні ефекти

Резюме. Фітоестрогени аналогічні естрогенам у структурному та функціональному відношенні, їх основним харчовим джерелом є соя. Фітоестрогени використовують як замісну терапію в період менопаузи. Їх ефективність порівняно з плацебо в корекції пов'язаних з менопаузою симптомів піддавалася сумніву в деяких недавніх оглядах. Соя входить до складу багатьох харчових продуктів, дитячого харчування і кормів для тварин. Фітоестрогени та їх активні метаболіти (еквол) можуть зберігатися в продуктах тваринного походження. Соевий білок використовується в харчовій промисловості. Порушення функцій репродуктивної системи людини внаслідок надмірного споживання соєвих продуктів вважаються рідкісними і слабо вираженими. Описані поодинокі випадки фемінізації, а також зміни гендерної поведінки дітей при надмірному споживанні соєвих продуктів. У тварин фітоестрогени впливають на фертильність, статевий розвиток і пове-

дінку. Їх називають селективними модуляторами ендокринної системи. Априорі немає підстав вважати, що користь від модуляції переважає небажані ефекти у всіх споживачів сої. Фемінізуюча дія може бути слабкою, але статистично значущою у великих популяціях. Література щодо фітоестрогенів обширна, багато авторів рекомендують їх практичне використання. Однак у недавніх оглядах був зроблений висновок про відсутність достатніх доказів ефективності фітоестрогенів як засобів замісної терапії в період клімаксу і менопаузи. Повідомлялося також про побічні ефекти фітоестрогенів. Наявні побоювання, що масове споживання сої неадаптованим до неї населенням може надати фемінізуючу дію. Необхідні об'єктивні дослідження високого якісного рівня, зокрема експерименти на тваринах, з метою встановлення ендокринних ефектів.

Ключові слова: фітоестрогени; соя; менопауза; дієта

S.V. Jargin

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, the Russian Federation

Soy phytoestrogens: efficiency in menopause and potential side effects

Abstract. Phytoestrogens are present in certain edible plants being most abundant in soy; they are structurally and functionally analogous to estrogens. These substances are used for compensation of hormone deficiency in menopause. Some recent reviews concluded that there is no convincing evidence in favor of relieving menopausal symptoms by phytoestrogens compared to placebo. Soy is used as ingredient of infant food and other foodstuffs as well as animal fodder, so that residual phytoestrogens and their active metabolites such as equol can remain in meat products. Soy protein is broadly used by the food industry. Derangements of the reproductive system in humans under the impact of phytoestrogens are regarded to be rare and mild. There have been singular reports on modified gender-related behavior in children and feminization in consequence of abundant soy consumption. In animals, the intake of phytoestrogens was reported to impact fertility, sexual develop-

ment and behavior. Phytoestrogens are named disruptors or selective modulators of the endocrine system. There are no reasons to assume that beneficial effects of such modulation would outweigh harm in all soy consumers. Feminizing effects in humans may be subtle but statistically significant in large populations. The literature on phytoestrogens is extensive; many authors recommend their practical use. However, in recent reviews, it was concluded about insufficient evidence on the effectiveness of phytoestrogens as a means for replacement therapy during menopause. Side effects of phytoestrogens have also been reported. There are fears that mass consumption of soybeans by a population not adapted to it may have a feminizing effect. Objective studies of a high quality level, including animal experiments, are needed to document endocrine effects.

Keywords: phytoestrogens; soy; menopause; diet

УДК 737.1

DOI: 10.22141/2224-0721.16.4.2020.208492

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

Історія вивчення цукрового діабету в дзеркалі нумізматики

Резюме. Галузь історичної науки нумізматики (від латинського «numisma» — монета) зародилася в XIX столітті, стала тісно пов'язаною з економікою, політикою, культурою й правом і містить тематичне вивчення монет, медалей та плакет. Найкраще історію ендокринології ілюструють різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія, або паранумізматики), а монета стала прообразом пам'ятної (меморіальної) медалі. У цій роботі подано каталог понад 100 нумізматичних матеріалів (у тому числі деяких унікальних, уперше наведених), відображено етапи вивчення цукрового діабету, методів діагностики й лікування хвороби. Наявні посилання на значні історичні події, згадуються короткі біографії медиків, які зробили неоціненний внесок у формування цієї наукової дисципліни.

Ключові слова: медицина; ендокринологія; цукровий діабет; історія; нумізматики; екзонумія

Вступ

Слово «нумізматики» походить від латинського «numisma» (монета), що означає «звичай, який встановився, громадський порядок, традиція, правова норма». У зв'язку з цим «монета» (одиниця вартості, металевий грошовий знак) стала похідним поняття «повна міра, законна норма». Нумізматики, що зародилася в XIX столітті, є галуззю історичної науки, пов'язаною з економікою, політикою, культурою і правом [1]. До нумізматичних матеріалів належать монети, медалі й плакети (від французького «плакета» — «пластинка», «плак» — «тонкий шматочок металу»).

Зараз понад 20 000 монет і пам'ятних медалей становлять галузь медичної нумізматики [2]. На перших монетах із медичною тематикою містилися бог Асклепій зі своїм посохом, змія та кадуцей [3]. Якнайкраще ілюструють історію ендокринології різні форми медальєрного образотворчого мистецтва (екзонумія, або паранумізматики) [4–6]. Перший винахід металевої монети із засвідчуючими зображеннями й написами відбувся у двох сусідніх регіонах Еллади — у Лідійському царстві на західному узбережжі Малої Азії (685 р. до Р.Х.) та на острові Егіна в Греції (між півостровом Пелопоннес і Аттикою). Підкреслимо, що медицину

було відображено вже на античних монетах Стародавніх Греції та Риму [7–9]. Ендокринологічні аспекти були відображені на нумізматичних матеріалах також в епоху Античності. Наприклад, збільшену щитоподібну залозу у короля Аріарата IV показано на монетах Каппадокії ще в 188 році до н.е. [10].

Метою даної роботи стала оцінка вивчення цукрового діабету, віддзеркаленого на нумізматичних матеріалах. Уперше проаналізовано понад 100 монет, медалей та плакет, що за багато років склали певний каталог, із коротким описом історичних подій. Умовними позначками стали: [○] — монета, [●] — медаль, [●*] — медаль із підвіскою, [■] — плакета.

Цукровий діабет має довгу історію, що йде в глиб століть [11–13]. У папірусах Кахуна (~2000 р. до Р.Х.) та Еберса (1500 р. до Р.Х.) є уривки, що описують хворих із надмірною спрагою й рясним сечовипусканням [14]. Приблизно в V столітті до нашої ери відомий індійський лікар і письменник Сушрута (800 до Р.Х. — ?) (рис. 1, 2), що вийшов із давньої знаменитої медичної школи в Каші (нині Бенарес), у своїй роботі «Самхіта» визначив гіпотетично діабет, використовуючи термін «мадхумеха» (медоподібна сеча), і вказав не лише на солодкий смак сечі, але й на відчуття липкості на до-

© «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: Синяченко Олег Володимирович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, Донецький національний медичний університет, вул. Привокзальна, 27, м. Лиман, Донецька обл., 84404, Україна, e-mail: synyachenko@ukr.net; контактний тел.: (050) 471 47 58.

For correspondence: Oleh Synyachenko, Corresponding member of the NAMS of Ukraine, MD, PhD, Professor, Donetsk National Medical University, Privokzalna st., 27, Lyman, Donetsk region, 84404, Ukraine; e-mail: synyachenko@ukr.net; phone: +38(050) 471 47 58.

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

тик та її здатність притягувати мурах [15]. У II столітті давньогрецький лікар часів ранньої Римської імперії, представник школи пневматиків Аретей (~80–135) (рис. 3), який народився в Каппадокії, навчався у відомій Ефеській медичній школі, надав перший точний опис такого захворювання, придумавши термін «діабет» (від грецького дієслова διαβαίνω (*diabainō*), що означає «стан, через який проходить рідина»).

Давньоримський медик Гален Клавдій (~129–201) (рис. 4–24), який народився у Пергамі (Мала Азія), вивчав медицину в Платона й Аристотеля, враховуючи наявність поліурії, називав діабет «діареєю сечовипускання» («діарея сечі»). У XI столітті видатний середньовічний перський учений-енциклопедист, лікар і філософ, уродженець Афшана (поблизу Бухари) Авіценна (Абу Алі Хусейн ібн Абдаллах ібн Сіна) (980–1037) (рис. 25–43) у своєму «Каноні лікарської науки» («Кітаб ал-Переддєн ґіт-тіббу») описав діабет і як його ускладнення згадав гангрену ніг та сексуальну дисфункцію [16]. Уродженець іспанської Кордови, видатний єврейський лікар Маймонід Мойсей бен Маймонд (Рамбам) (1135/38–1204) (рис. 44–53) докладно описав при цукровому діабеті симптоми ацидозу з пропозицією лікувати його соком редьки [17].

Видатний французький медик, засновник ендокринології, уродженець Сен-Жульєна, випускник Паризького університету Бернар Клод (1813–1878) (рис. 54–65) уводив виноградний цукор в яремну вену собаки. Отримуючи потім кров із сонної артерії, довів, що печінка зберігає нерозчинну у воді крохмалісту речовину, яку назвав глікогеном. Глікоген перетворюється в глюкозу й виділяється в кров, а саме її надлишок викликає цукровий діабет [14]. Відомий англійський фізіолог Старлінг Ернест Генрі (1866–1927) (рис. 66, 67), який народився та навчався в Лондоні, відкрив секретин і ввів у науку поняття «гормон» (1905 р.). Український вчений, уродженець села Максимівка на Чернігівщині, який закінчив Житомирську класичну гімназію і медичний факультет Київського університету Св. Володимира, Підвисоцький Володимир Валеріанович (1857–1913) (рис. 68, 69) першим представив мікроскопічну будову підшлункової залози у хворих на цукровий діабет [18]. Експериментальні дослідження цукрового діабету на собаках виконав румунський відомий учений, уродженець Бухареста, випускник Паризького університету Паулеску Ніколає (1869–1931) (рис. 70, 71), який, до речі, відкрив гормон панкреатин [19].





25 [●]



26 [●]



27 [●]



28 [○]



29 [●]



30 [●]



31 [●]



32 [●]



33 [●]



34 [●]



35 [●]



36 [●]



37 [●]



38 [●]



39 [■]



40 [■]



41 [●]



42 [●]



43 [●]



44 [●]



45 [●]



46 [●]



47 [●]



48 [●]



49 [○]



50 [●]



51 [■]



52 [○]



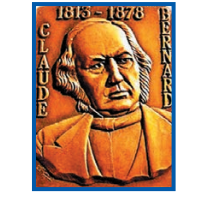
53 [●]



54 [●]



55 [●]



56 [■]



57 [■]



58 [●]



59 [●]



60 [●]



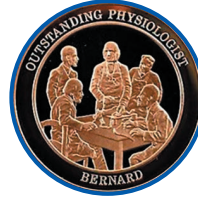
61 [●]



62 [●]



63 [●]



64 [●]



65 [●]



66 [●]



67 [●]



68 [●]



69 [●*]



70 [●]



71 [●]



72 [●]



73 [●]



74 [■]



75 [●]



76 [●]



77 [●]



78 [●]



79 [●]



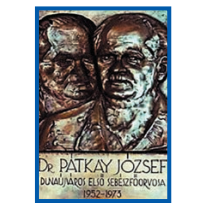
80 [●]



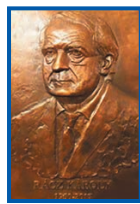
81 [●]



82 [●*]



83 [■]



84 [■]



85 [●]



86 [●]



87 [●]



88 [●]



89 [●]



90 [●]



91 [●]



92 [●]



93 [●]



94 [●]



95 [●]



96 [●]



97 [●]



98 [●]



99 [●]



100 [●]



101 [●]



102 [●]



103 [●]



104 [●]



105 [●]



106 [●]



107 [●]

В аргентинському Буенос-Айресі народився і навчався фізіолог Усай Бернардо Альберто (1887–1971) (рис. 72, 73), який довів роль передньої частки гіпофіза в метаболізмі глюкози при цукровому діабеті, досліджував дію глюкози та інсуліну на клітини. Патогенетичний зв'язок з іншими гормонами залоз внутрішньої секреції вивчали уродженець Темзи Діттон (Велика Британія), бельгійський цитолог, випускник Льовенського університету, лауреат Нобелівської премії 1974 року Дюв Кристіан (1917–2013) (рис. 74 (праворуч)), уродженець Нансі, де закінчив місцевий університет, французький лікар Парізо Жак (1992–1967) (рис. 75) та швейцарський ендокринолог, випускник Гарвардського університету Ренольд Альберт Ернст (1923–1988) (рис. 76), а уродженці австро-угорської (на той час) Праги, випускники Карлова університету в Празі, які працювали у США, біохіміки, подружжя Корі — Герті Тереза (1896–1957) (рис. 77) і лауреат Нобелівської премії Корі Карл Фердінанд (1896–1984) (рис. 78) визначили цикл вуглеводів (цикл Корі), виділили глюкозо-1-фосфат, відкрили роль фосфорилази й фосфоглюкомутази при цукровому діабеті, довели значення метаболізму глікогену в регуляції рівня глікемії.

Клініко-генетичні дослідження при цукровому діабеті виконували німецький лікар, уродженець Берліна, випускник Боннського і Берлінського університетів Наунін Бернхард (1839–1926) (рис. 79–81), уродженець Омська Російської імперії, випускник Московського університету Шервинський Василь Дмитрович (1850–1941) (рис. 82), керівник угорського протидіабетичного центру в місті Дунайварош Паткай Йозеф (рис. 83) та уродженець Будапешта, випускник університету Земельвейса Рач Каролі (1950–2017) (рис. 84). Організаторами науково-дослідних центрів в Україні (Харків, Київ), де розроблялись проблеми цукрового діабету, були знаменитий вчений-біохімік Данилевський Олександр Якович (1838–1923) (рис. 85), який народився, навчався і працював у Харкові, та видатний ендокринолог-патофізіолог, уродженець селища Черняхів на Київщині, випускник Харківського медичного інституту Комісаренко Василь Павлович (1907–1993) (рис. 86, 87).

Звичайно, нова ера вивчення цукрового діабету настала з того часу, як був синтезований інсулін та почалося використання його з лікувальною метою (рис. 88) [20]. Це пов'язано з іменами лауреатів Нобелівської премії 1923 року Ф. Бантінга та Дж. Маклеода, а також Ч. Беста. Бантінг Фредерік Грант (1891–1941) (рис. 89–91, рис. 92–95 (ліворуч)) народився у канадському Алістоні (провінція Онтаріо), закінчив університет в Торонто, де також навчався уродженець Уест-Пембрука (США) Бест Чарльз Герберт (1899–1978) (рис. 92–95 (праворуч)). Шотландський учений Маклеод Джон Джеймс Рікард (1876–1935) (рис. 96, 97) народився в Клуні, закінчив університети Абердіна та Кембриджа. У даний час видається медаль Бантінга за наукові досягнення в дослідженні цукрового діабету [21]. Методики визначення інсуліну в крові хворих на цукровий діабет розробив французький ендокринолог, уродженець Драгіньяна Ваге Жан (1911–2003) (рис. 98).

На рис. 99–107 подано пам'ятні медалі форумів ендокринологів, на яких обговорювались питання діагностики, патогенезу і лікування цукрового діабету (Велика Британія, Іспанія, Португалія, Угорщина, Франція, Швеція).

На завершення відзначимо, що вивчення ендокринології обов'язково включає поглиблене знайомство з її історією. У зв'язку з цим наведемо слова шотландського філософа Т. Карлейля (1795–1881): «Історія світу — це біографія великих людей». Як казав англійський письменник Р.Л. Стівенсон (1850–1894), «спогади — це чарівні одяги, які від вживання не зношуються», а О. Уайльд (1854–1900) стверджував: «Єдиний наш борг перед історією — це постійно її переписувати».

Звернення до матеріалів нумізматики дозволяє нам побачити минуле ендокринології в новому своєрідному ракурсі.

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

Список літератури

1. Kunzmann R. *Der Heilige Eligius, sein Leben und Werk und seine Spuren in der Numismatik* [The Saint Eligius, his life and work and his traces in numismatics]. Schweiz. Arch. Tierheilkd. 2014. 156(1). 13–16. doi: 10.1024/0036-7281/a000541
2. Pearn J. Enduring biographic heritage — medical numismatics. J. Med. Biogr. 2019. 27(2). 108–15. doi: 10.1177/0967772016676784.
3. Mayer R. L'histoire d'une médaille (partie 1) [The history of a medal (part 1)]. Rev. Med. Brux. 2011. 32(5). 485–487.
4. Allen C.R. A Survey of Medical Numismatics: Medicina in Nummis. JAMA. 1981. 246(20). 2347–2349. doi:10.1001/jama.1981.03320200033021
5. Tiser H. Tematika naseho oboru v mincovni a medailové razbě [Themes in our profession on coins and medals]. Cesk Gynekol. 1986. 51(3). 195–199.
6. Bonté F. La numismatique dans la presse médicale nord-américaine [Numismatics in North-American medical periodicals]. Rev. Hist. Pharm. (Paris). 1990. 37(284). 69–73.
7. Popkin R.J. Samuel Higley. N. Engl. J. Med. 1964. 271(6). 310–311. DOI: 10.1056/NEJM196408062710611.
8. Hart G.D. Ancient coins and medicine. Can. Med. Assoc. J. 1966. 94(2). 77–89. PMID: 5329970. PMCID: PMC1935216.
9. Gemmill C.L. Medical numismatic notes. 8. Coins of Cyrene. Bull. NY Acad. Med. 2013. 49(1). 81–4.
10. Tekiner H., Erkiletioglu H., Kelestimur F. Endocrinology and art. King Ariarathes IV of Cappadocia: coins reveal enlarged thyroid (188 BC). J. Endocrinol. Invest. 2015. 38(2). 261–2. doi: 10.1007/s40618-014-0208-0.
11. Hughes A.F. A history of endocrinology. J. Hist. Med. Allied Sci. 1977. 32(3). 292–313. doi: 10.1093/jhmas/xxxii.3.292.
12. Alfaro-Martínez J.J. Historical figures at the office of endocrinology. Endocrinol. Nutr. 2014. 61(7). 382–8. doi: 10.1016/j.endonu.2014.02.007.
13. Cianfarani S. Endocrine history. Horm. Res. Paediatr. 2018. 89(4). 211–2. doi: 10.1159/000487425.
14. Karamanou M., Protogerou A., Tsoucalas G., Androutsos G., Poulakou-Rebelakou E. Milestones in the history of diabetes mellitus: The main contributors. World J. Diabetes. 2016. 7(1). 1–7. doi: 10.4239/wjd.v7.i1.1.

15. Raveenthiran V. Knowledge of ancient Hindu surgeons on Hirschsprung disease: evidence from Sushruta Samhita of circa 1200–600 BC. *J. Pediatr. Surg.* 2011. 46(11). 2204–8. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.07.007.

16. Minaee B., Abbassian A., Nasrabadi A.N., Rostamian A. Prognostic factors of sciatica in the Canon of Avicenna. *Rheumatol. Int.* 2013. 33(12). 3095–6. doi: 10.1007/s00296-012-2574-2.

17. Massry S.G. Maimonides: physician and nephrologist. *Am. J. Nephrol.* 1994. 14(4–6). 307–12. doi: 10.1159/000168739.

18. Kapronczay K., Szemkeő E. Vladimir Valerjanovics Podvisockij (1857–1913) [Vladimir Valerianovich Podvysovskii (1857–1913)]. *Orv. Hetil.* 1973. 114(14). 814–815.

19. Dhungat J.P. Nicolae Paulescu and Insulin. *J. Assoc. Physicians India.* 2017. 65(8). 114–5.

20. Lestrade H. Le 75e anniversaire de la découverte de l'insuline [The 75th anniversary of the discovery of insulin]. *Diabetes Metab.* 1997. 23(1). 112–117.

21. Accili D. Insulin action research and the future of diabetes treatment: the 2017 Banting medal for scientific achievement lecture. *Diabetes.* 2018. 67(9). 1701–9. doi: 10.2337/dbi18-0025.

Отримано/Received 01.06.2020

Рецензовано/Revised 15.06.2020

Прийнято до друку/Accepted 17.06.2020 ■

Information about authors

O.V. Syniachenko, MD, PhD, Professor, Corresponding member of NAMS of Ukraine, Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Lyman, Head of Department of Internal medicine 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine

M.V. Iermolaieva, MD, PhD, Professor, Department of Internal medicine 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine

K.V. Liventsova, PhD, Associate Professor, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine

S.M. Verzilov, PhD, Associate Professor, Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

Синяченко О.В., Ермолаева М.В., Ливенцова Е.В., Верзилов С.Н.

Донецкий национальный медицинский университет, г. Лиман, Украина

История изучения сахарного диабета в зеркале нумизматики

Резюме. Отрасль исторической науки нумизматика (от латинского «numisma» — монета) зародилась в XIX столетии и стала тесно связанной с экономикой, политикой, культурой и правом, включает тематическое изучение монет, медалей и плакет. Лучше всего историю эндокринологии иллюстрируют разные формы медальерного образотворческого искусства (экзонумия, или паранумизматика), а монета стала прообразом памятной (мемориальной) медали. В настоящей работе представлен каталог более

100 нумизматических материалов (в том числе некоторых уникальных, впервые приведенных), отражены этапы изучения сахарного диабета, методов диагностики и лечения болезни, имеются ссылки на значимые исторические события, упоминаются краткие биографии медиков, внесших неоценимый вклад в формирование этой научной дисциплины.

Ключевые слова: медицина; эндокринология; сахарный диабет; история; нумизматика; экзонумия

O.V. Syniachenko, M.V. Yermolaieva, K.V. Liventsova, S.M. Verzilov

Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine

History of studying the diabetes mellitus in the mirror of numismatics

Abstract. The branch of historical science of numismatics (from the Latin *numisma* — coin) originated in the 19th century and became closely connected with economics, politics, culture and law, it includes a thematic study of coins, medals and plaques. Best of all, the history of endocrinology is illustrated by various forms of the medallion educational art (exonumia, or paranumismatics), and the coin became the prototype of the memorial medals. This work presents a catalog of more than 100 numismatic materials

(including some unique, first cited), reflects the stages of development of the study of diabetes mellitus, methods for diagnosing and treating diseases. There are links to significant historical events, brief biographies of physicians are mentioned who have made an invaluable contribution into the formation of this scientific discipline.

Keywords: medicine; endocrinology; diabetes mellitus; history; numismatics; exonumia

**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	Акромегалія і гігантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскіна. — 152 с.	162,00
301100	Акромегалія і гігантизм: монографія / Ю.І. Караченцев, О.О. Хижняк і 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 діабетика 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 / Мкртумян 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

**Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВАМЕД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA**



АКСІМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

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



AKSİMED
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

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