



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 16, № 5, 2020

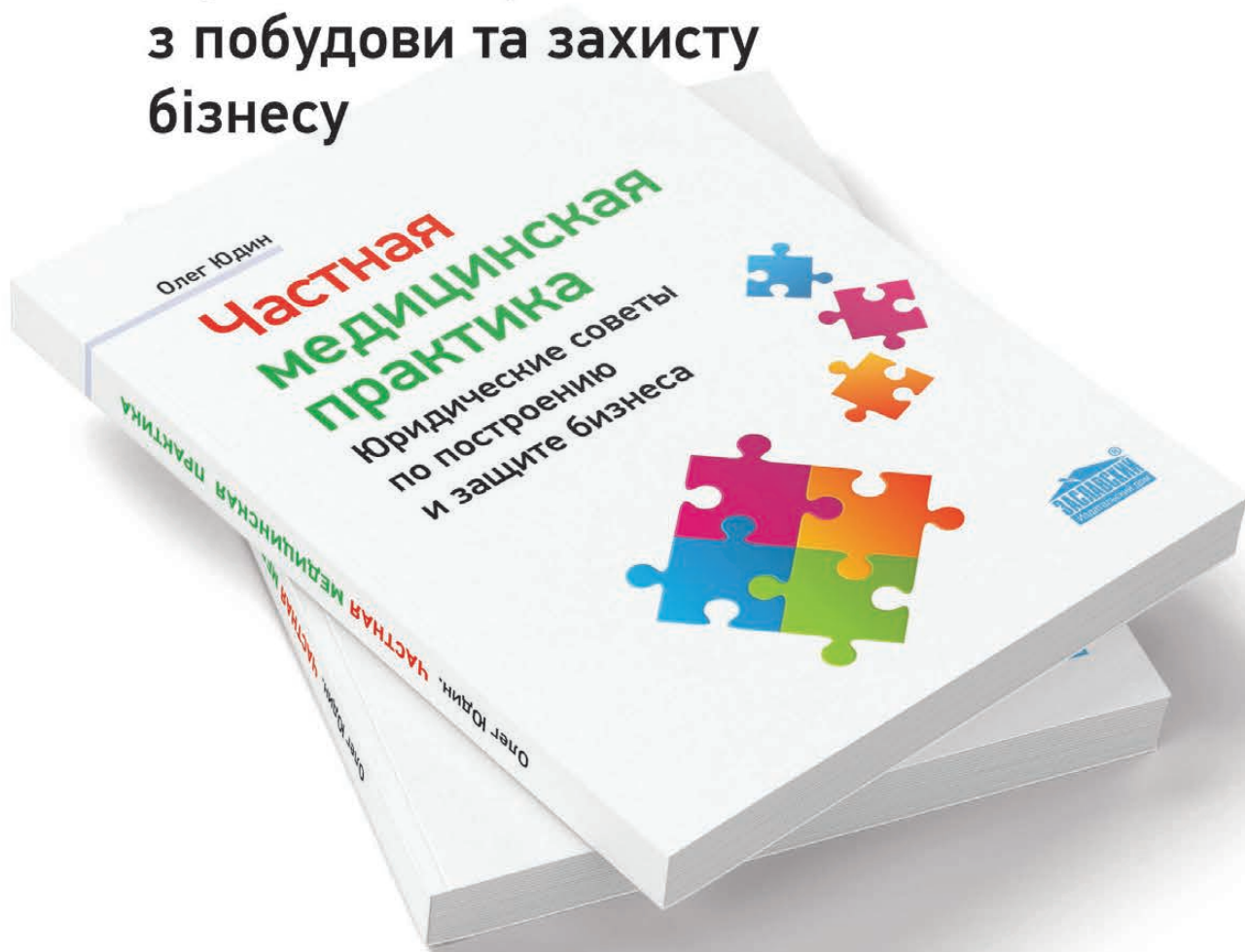
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

5

Олег Юдін

Приватна медична практика

Юридичні поради
з побудови та захисту
бізнесу



А чи знаєте ви:

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

Про це і багато іншого ви дізнаєтеся із цієї книги.

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

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

Буковинський державний медичний університет



**Міжнародний
ендокринологічний журнал**

**Международный
эндокринологический журнал**

**International
journal of endocrinology**

Mìžnarodnij endokrinologìčnij žurnal

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал

Заснований у вересні 2005 року

Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 16, № 5, 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, № 5, 2020

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією
Купрінченко 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 27.08.2020 р., протокол № 1

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. 10,23
Тираж 3000 прим. Зам. 2020-іє-109.

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)

Большова О.В. (Київ)

Бондаренко В.О. (Харків)

Вернигородський В.С.
(Вінниця)

Власенко М.В. (Вінниця)

Генделека Г.Ф. (Одеса)

Гончарова О.А. (Харків)

Дідушко О.М.
(Івано-Франківськ)

Зелінська Н.Б. (Київ)

Івашук О.І. (Чернівці)

Караченцев Ю.І. (Харків)

Кирилюк М.Л. (Київ)

Козаков О.В. (Харків)

Комісаренко Ю.І. (Київ)

Корпачов В.В. (Київ)

Кравченко В.І. (Київ)

Кравчун Н.О. (Харків)

Лучицький Є.В. (Київ)

Маньковський Б.М. (Київ)

Мітченко О.І. (Київ)

Пасечко Н.В. (Тернопіль)

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)

Урбанович А.М. (Львів)

Хижняк О.О. (Харків)

Юзвенко Т.Ю. (Київ)

Алімов А.В. (Ташкент,
Республіка Узбекистан)

Дєдов І.І. (Москва,
Російська Федерація)

Мельниченко Г.А. (Москва,
Російська Федерація)

Мохоорт Т.В.
(Мінськ, Білорусь)

Свириденко Н.Ю. (Москва,
Російська Федерація)

Шестакова М.В. (Москва,
Російська Федерація)

Prof. Agaçi F.
(Тірана, Албанія)

Prof. Alekna V.
(Вільнюс, Литва)

Prof. Czupryniak L.
(Варшава, Польща)

Prof. Holick M.
(Бостон, США)

Prof. Mascarenhas R.
(Лісабон, Португалія)

Prof. Mota M.
(Крайова, Румунія)

Prof. Papanas N.
(Александруполіс, Греція)

Prof. Radzevičienė L.
(Каунас, Литва)

Prof. Standl E.
(Мюнхен, Німеччина)

Prof. Tkáč I.
(Кошице, Словаччина)

Prof. Yki-Järvinen H.
(Гельсінкі, Фінляндія)

Prof. Zimmet P.
(Мельбурн, Австралія)

Відповідальні секретарі:

Павлунік Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

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

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



International Journal of Endocrinology

Міжнародний ендокринологічний журнал

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 16, № 5, 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» (27.08.2020, Protocol № 1)

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 10,23
Circulation 3000. Order 2020-iej-109.*

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	6	Appeal of Editor-in-Chief	6
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Шляхтич С.Л., Савосько І.І., Лисова З.Г.</i> Уміст селену, антитіл до рецептора ТТГ і їх кореляційні зв’язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою автоімунною офтальмопатією	9	<i>Yu. V. Buldyhina, G. M. Terekhova, S. L. Shlyakhtych, I. I. Savosko, Z. H. Lysova</i> The content of selenium, antibodies to TSH receptor and their correlation in patients with Graves’ disease complicated by autoimmune ophthalmopathy	9
<i>Архипкіна Т.Л., Бондаренко В.О., Гончарова О.А., Любимова Л.П.</i> Рівень вітаміну D і показники вуглеводного обміну у жінок із синдромом полікістозних яєчників	15	<i>T. L. Arkhyapkina, V. A. Bondarenko, O. A. Goncharova, L. P. Lyubimova</i> Vitamin D level and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome	15
<i>Бондаренко В.О., Хижняк О.О., Мінухін А.С., Скорняков Є.І., Дорош О.Г., Ніколаєв Р.С., Саніна Є.М.</i> Рівні вітаміну D, статевих гормонів та стан еректильної функції у чоловіків молодого та середнього віку	23	<i>V. O. Bondarenko, O. O. Khyzhnyak, A. S. Minukhin, E. I. Skorniyakov, O. G. Dorosh, R. S. Nikolaev, E. M. Sanina</i> Levels of vitamin D, sex hormones and erectile function in young and middle-aged men	23
<i>Пашковська Н.В., Абрамова Н.О.</i> Використання Оксиліку у комплексному лікуванні хворих на автоімунний тиреоїдит	29	<i>N. V. Pashkovska, N. O. Abramova</i> Oxylyc use in the comprehensive treatment of patients with autoimmune thyroiditis	29
<i>Камінський О.В.</i> Ультразвукове дослідження прищитоподібних залоз. Методологія, клінічна оцінка	33	<i>O. V. Kaminskyi</i> Parathyroid ultrasonography: methodology, clinical evaluation	33
<i>Барабаш Н.Є., Сімонова Є.В., Тихонова Т.М., Нечвоглод О.М., Швець О.В.</i> Обґрунтування застосування натуральних засобів у лікуванні автоімунного тиреоїдиту з різними ступенями гіпотиреозу	47	<i>N. Ye. Barabash, Ye. V. Simonova, T. M. Tykhonova, O. M. Nechvohlod, O. V. Shvets</i> Reasons for the prescription of natural remedies in the treatment of autoimmune thyroiditis with different degrees of hypothyroidism	47

Барабаш Н.Є., Сімонова Є.В., Тихонова Т.М.,
Нечвоглод О.М., Швець О.В.
Обґрунтування застосування
натуральних засобів у лікуванні
автоімунного тиреоїдиту
з різним ступенем гіпотиреозу 54

N.Ye. Barabash, Ye.V. Simonova, T.M. Tykhonova,
O.M. Nechvohlod², O.V. Shvets³
Reasons for the prescription of natural
remedies in the treatment of autoimmune
thyroiditis with different degrees
of hypothyroidism 54

Огляд літератури

Literature Review

Гончарова О.А.
Післяпологовий тиреоїдит:
проблеми прогнозування
й моніторингу 61

Урманова Ю.М., Миртукхтаева М.Б.
Маркеры агрессивности течения
неактивных аденом гипофиза
с инвазивным ростом.
Обзор литературы 68

Xhardo E., Agaçi F.
Психосоціальні аспекти
цукрового діабету 74

O.A. Goncharova
Postpartum thyroiditis:
problems of prognosis
and monitoring 61

Yu.M. Urmanova, M.B. Mirtukhtaeva
Markers of aggressiveness
of non-functional pituitary
adenomas with invasive growth.
Literature review 68

Xhardo E., Agaçi F.
Psychosocial aspects
of diabetes mellitus 74

Клінічний випадок

Clinical Case

Sen S., Bhattacharjee S., Ghosh I.,
Thakkar D.B., Hajra S., Dasgupta P.
Феохромоцитома без артеріальної гіпертензії:
рідкісний клінічний випадок
із коротким оглядом літератури 79

Sen S., Bhattacharjee S., Ghosh I.,
Thakkar D.B., Hajra S., Dasgupta P.
Normotensive incidental pheochromocytoma:
report of a rare case
with a brief review of literature 79

Вимоги до оформлення статей 85

Медична книга 87

Requirements for the articles 85

Medical book 87

Шановні читачі!



Констатуємо невпевненість, розгубленість і нерозуміння того, що відбувається в сучасному світі. Намагаємося це пояснити то епідемією, то світовим тероризмом, то занепадом моралі та іншими 5G. Загалом до всіх світових проблем додалася ще й когнітивна катастрофа.

Україна — територія йодного дефіциту, здебільшого помірного ступеня тяжкості. Це було відомо ще на початку XX століття, а ліквідація ендемічного зоба як найвідомішого прояву йодного дефіциту розглядалася як одна з перемог системи охорони здоров'я в СРСР. Знову згадується приклад Швейцарії з успішним впровадженням масового йодування солі, адже «альпійський кретин» був такою ж визначною пам'яткою, як і Женевське озеро й засніжені гори.

Йодний дефіцит, який нікуди не зникає, нагадав про себе після аварії на Чорнобильській АЕС (ЧАЕС), коли буквально через 5 років у рази збільшилася захворюваність на рак щитоподібної залози (ЩЗ) у дітей в Україні, Білорусі та західних областях Російської Федерації. Хто б міг подумати, що нехтування профілактикою йодного дефіциту, давним-давно вивченою, простою і зрозумілою, буде покарано таким жорстоким чином.

У цьому плані можна провести аналогію між прогресуючою епідемією COVID-19 і наслідками аварії на ЧАЕС. Радіоактивний йод зі зруйнованого реактора, як хвороботворний вірус, швидко поширився на величезні території. Йодний дефіцит у регіонах поблизу ЧАЕС став чинником підвищеного захвату радіоактивного йоду щитоподібними залозами дітей і через декілька років призвів до значного збільшення захворюваності в них на рак ЩЗ. Зрозуміло, що оптимальне споживання йоду різко знижує ризик розвитку ураження ЩЗ. Цей факт можна прирівняти до вакцинації. У Японії, де відсутній йодний дефіцит (здебільшого за рахунок унікальних особливостей харчування населення), після аварії на АЕС у Фукусімі будь-якого значимого приросту захворюваності на рак ЩЗ не спостерігалось, навіть без проведення екстреної йодної профілактики відразу після аварії.

На жаль, цей урок залишився не вивченим в Україні, де так і не прийнятий закон про профілактику захворювань, спричинених йодною недостатністю. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) і Глобальної мережі з йоду, у 2019 році в 134 державах світу було визначене оптимальне забезпечення харчування населення йодом, і тільки в 25 країнах зберігався йод-

ний дефіцит. На превеликий жаль, у число цих країн входить і Україна. Успіх в усуненні дефіциту йоду в харчуванні в переважній більшості країн був досягнутий шляхом йодування солі, включно із сіллю, яка використовується в харчовій промисловості. Для цього необхідний нормативний документ: в одних країнах було достатньо наказу міністра охорони здоров'я, в інших — постанови уряду, прийняття відповідного закону.

Важлива перевага йодованої солі — низька ціна. Додаткові витрати при йодуванні солі (ціна йодату калію, контроль якості) збільшують її ціну приблизно на 10–15 %. До того ж якісна й недорога йодована сіль виробляється в Україні. Безумовно, епідемія COVID-19 завдає серйозного удару по всій глобальній економіці. Може вирости ціна на йодат калію (це спостерігалося і 10 років тому), бо у світі мало виробників йоду, а фактичним монополістом є Чилі. До того ж можна очікувати логістичних проблем з поставками імпортованого йодату калію на підприємства соляної промисловості.

Слід усвідомлювати, що йодний дефіцит — це не індивідуальна проблема конкретного громадянина чи громадянки, а проблема всього населення країни, пов'язана з природною нестачею цього мікроелемента у воді та їжі. І вирішуватися вона повинна на популяційному рівні. Таким же чином, як для профілактики дизентерії, черевного тифу та інших інфекційних захворювань хлорується вся водопровідна вода. І тільки у виняткових випадках, там, де немає безпечних джерел водопостачання, для індивідуального знезараження води використовуються хімічні дезінфектанти. До речі, найбільш популярні з них, рекомендовані ВООЗ, створені на основі йоду.

Ще раз нагадаю, що ідіосинкразія (йодизм) виникає лише у відповідь на порівняно великі, так звані фармакологічні, дози йоду, які обчислюються десятками або сотнями міліграмів. Рекомендоване добове споживання йоду становить 150–250 мікрограмів, тобто на 2–3 порядки менше. Така кількість йоду називається фізіологічною і є нешкідливою, що підтверджено відповідними документами ВООЗ.

Для того щоб йодована сіль, в одному грамі якої міститься всього 40 мкг йоду, завдала шкоди ЩЗ, її треба щоденно упродовж тривалого часу споживати в кількості не менше за 100 г (а це абсурд). Тому обмеження споживання йодованої солі для певної категорії населення можна порівняти з рекомендацією мати в кожній квартирі два окремих крани: один для хлорованої, а другий — для неочищеної води.

Українці споживають утричі менше йоду, ніж необхідно, законопроекти щодо поетапного впровадження йодування солі відсутні. Тому годі й сподіватися на розв'язання проблеми йодного дефіциту в Україні в найближчє десятиліття. Дефіцит йоду призводить до багатьох тяжких патологій: від невиношування вагітності до хвороби Альцгеймера. Дефіцит йоду має й соціальні наслідки. Так, він може посилювати девіантну поведінку підлітків і бути однією з причин низької успішності школярів. Тому замініть звичайну сіль йодованою і додавайте її в готові охолоджені страви, щоби йод не випаровувався через нагрівання. Природні джерела йоду — морепродукти, насамперед морська

капуста. Жоден інший продукт не містить стільки йоду. Рекомендую також час від часу перевіряти рівень тиреоїдного гормону в крові.

Вітання читачам журналу з Хотина!

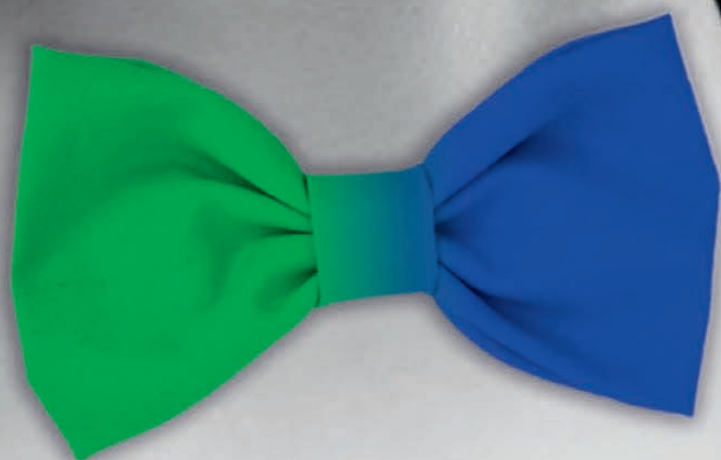
Змінити обстановку навколо себе й побачити нове місце з його історією та притаманною лише йому атмосферою — чи не найкращий варіант відпочити. На правому березі Дністра, у Чернівецькій області, розташовується невеличке містечко Хотин. Саме тут знаходиться одне із семи чудес України — середньовічна фортеця, яка збереглася до наших днів. Вона вражає високими 40-метровими стінами, 65-метровою криницею і чудовою панорамою Дністра. За Середньовіччя Хотинська фортеця була частиною єдиної оборонної системи, яка складалася з дев'яти фортець. Нині з них збереглися лише три: Хотинська, Сорокська в Молдові та Сучавська в Румунії. Хотинська фортеця була збудована в XIII столітті й функціонувала до XVIII століття. За цей час будівля пережила різні періоди та зберегла у своїй архітектурі стилі різних епох. Столітні муростоять незворушно, наче старезні свідки нашої історії. Тут мимоволі поринаєш у 1621 рік. Саме тоді відбулася битва двох держав, двох цивілізацій, двох світів. А ще це історична пам'ять про двох полководців, для яких ця битва стала останньою. Хотинська війна між Османською імперією та Річчю Посполитою своїми гігантськими масштабами вражала сучасників. На захист Речі Посполитої від ворога піднялися також козаки Війська Запорозького. На фронтах війни за Центральну Європу зішлись збройні сили, сформовані на різних цивілізаційних, військово-організаційних і матеріально-технічних засадах. Ця війна прославила також запорозьких козаків і їхнього гетьмана Петра Конашевича-Сагайдачного. Перемога під Хотиним врятувала Західну Європу від вторгнення яничар.

Заснована ще у X столітті князем Володимиром Святославичем як Хотинський форт, фортеця почала набувати свого нинішнього вигляду лише з XIII сторіччя. Саме за наказом Данила Галицького замість старої дерев'яної була збудована кам'яна фортеця. Тоді вона вважалася чи не найміцнішою в Східній Європі. Опинялася вона у складі і Галицько-Волинської держави, і Угорського королівства, і Молдовського князівства, була під владою Османської імперії, а також Російської. Нові правителі постійно добудовували фортецю, тож нині вона є мультикультурною.

До речі, віднедавна Хотинська фортеця змінила свій вигляд, зберігши дух давнини та історії. У 2015 році історико-архітектурний заповідник завершив втілення транскордонного проекту «Середньовічні перлини: Хотин, Сучава, Сороки», який фінансувався Євросоюзом у рамках спільної програми Румунія — Україна — Молдова.

З побажанням читачам пошуку, творчого запалу, не відкладати на примарне завтра те, що принесе вам радість вже сьогодні,

головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків ■



ЦЕФОСЕЛЕН – ЩИТОВИДНА БЕЗ ПРОБЛЕМ

«Цефоселен чистий»
(Cefoselen pure)

100 мкг селену органічного,
60 капсул

«Цефоселен Йод чистий»
(Cefoselen Iodum pure)

100 мкг селену органічного,
150 мкг йоду
(профілактична доза),
60 капсул



Відвідайте наш сайт, щоб дізнатися більше
systempharm.com.ua

УДК 616.441-008.63

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212739

Булдигіна Ю.В.¹, Терехова Г.М.¹, Шляхтич С.Л.², Савосько І.І.¹, Лисова З.Г.¹
¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

² Київський центр ендокринної хірургії, КМКЛ № 3, м. Київ, Україна

Уміст селену, антитіл до рецептора ТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою автоімунною офтальмопатією

Резюме. Актуальність. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених ролі селену в патогенезі автоімунних захворювань щитоподібної залози, це питання залишається актуальним і сьогодні. Так, опитування ендокринологів України у 2019 році показало, що третина лікарів хотіли б мати більше інформації стосовно цієї проблеми. Вплив дефіциту селену на перебіг автоімунної офтальмопатії (АО) при хворобі Грейвса (ХГ) останнім часом також привертає увагу дослідників і практикуючих лікарів. Існують повідомлення про негативний кореляційний зв'язок між рівнями селену й концентрацією антитіл до рецептора тиреотропного гормону гіпофіза (АТ-рТТГ) і більш швидке відновлення стану еутиреозу при поєднанні анти-тиреоїдної терапії з препаратами селену. У той же час інші дослідження не підтверджують наявності такого зв'язку і вказують на відсутність зниження антитиреоїдних антитіл на тлі лікування селеновмісними препаратами. Такі протиріччя стали підставою для проведення нашого дослідження. **Мета дослідження:** вивчити вміст селену, АТ-рТТГ і їх кореляційні зв'язки в пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою автоімунною офтальмопатією. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 124 пацієнти із хворобою Грейвса і АО (110 жінок і 14 чоловіків), середній вік яких становив $48,62 \pm 10,26$ року, а тривалість хвороби — $3,1 \pm 2,2$ року. Усі пацієнти були розподілені на дві групи: перша група — 47 пацієнтів із ХГ без АО; друга група — 77 пацієнтів із ХГ і АО. Контрольну групу становили 30 здорових жінок віком від 28 до 56 років (середній вік $45,90 \pm 3,42$ року). У всіх хворих було досліджено вміст селену, ТТГ, АТ-рТТГ. **Результати.** Рівень селену в крові 124 пацієнтів із ХГ становив $48,00 \pm 3,64$ мкг/л проти $76,09 \pm 4,81$ мкг/л у контрольній групі ($P < 0,05$). З'ясовано, що в цілому по групі селенодефіцит різного ступеня відзначався в 72,58 % пацієнтів із ХГ. Помірний селенодефіцит спостерігали в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виражений селенодефіцит спостерігався в 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. Не було виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії ($P > 0,05$). Рівні селену були знижені в пацієнтів з ХГ і АО до $42,92 \pm 5,58$ мкг/л, у групі без АО — до $51,11 \pm 4,77$ мкг/л ($P > 0,05$). Як у групі з АО, так і в групі без АО спостерігали вірогідне зниження рівня селену порівняно з показником групи контролю ($P < 0,05$). Не отримано підтвердження того припущення, що селенодефіцит може бути самостійним чинником розвитку АО, оскільки рівні селену не відрізнялись між групами хворих з АО та без неї. Також не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену та рівнями АТ-рТТГ і ТТГ як у хворих без АО, так і у хворих з АО. **Висновки.** Селенодефіцит різного ступеня спостерігається в 72,58 % обстежених пацієнтів із ХГ. Помірний селенодефіцит встановлено в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виражений селенодефіцит діагностовано в 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО. Не виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії, а також не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену в крові й рівнями ТТГ і АТ-рТТГ. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. З огляду на ці результати не слід призначати селеновмісні препарати без індивідуального контролю рівня селену в крові.

Ключові слова: хвороба Грейвса; автоімунна офтальмопатія; селен

Вступ

Протягом останнього десятиліття зростає інтерес лікарів-ендокринологів до досліджень, пов'язаних із визначенням ролі селену й селенопротеїнів у розвитку автоімунних тиреопатій, а також доцільності й ефективності використання селеновмісних препаратів у їх лікуванні [1–4].

Найбільша кількість існуючих досліджень була присвячена вивченню селенодефіциту при автоімунному тиреодиті (АІТ) [5–8]. Результати багатьох з них продемонстрували кореляцію між рівнями селену й антитиреоїдних антитіл при АІТ. Перше дослідження впливу селеновмісних препаратів на перебіг АІТ було проведено у ФРН 15 років тому. Встановлено, що прийом селеніту натрію в дозі 200 мкг на добу протягом трьох місяців сприяє зниженню рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО), а також покращанню ехоструктури щитоподібної залози (ЩЗ) [1]. Надалі зниження титру антитиреоїдних антитіл при використанні селеновмісних препаратів у хворих на АІТ спостерігала значна кількість дослідників. У 2016 році J. Wichman та співавт. провели метааналіз 16 контрольованих досліджень, присвячених ефективності лікування АІТ селеновмісними препаратами [9]. Було оцінено ефективність застосування селеновмісних препаратів через 3, 6 і 12 місяців від початку лікування АІТ. Результати аналізу продемонстрували значне зниження рівнів антитиреоїдних антитіл (як АТ-ТПО, так і антитіл до тиреоглобуліну) через 12 місяців безперервного лікування селеновмісними препаратами.

Вважається, що селеновмісні ферменти та їх антиоксидантна властивість змінюють перебіг автоімунних процесів при захворюваннях ЩЗ за рахунок таких механізмів: 1) інгібуючий ефект на експресію молекул HLA-DR на тиреоцитах; 2) зниження концентрації антитіл до рецептора тиреотропного гормону гіпофіза (АТ-рТТГ) і АТ-ТПО; 3) запобігання дисрегуляції клітинно-опосередкованого імунітету й В-клітинної функції; 4) нейтралізація реактивної форми кисню й гальмування процесів редокс-контролю, необхідних для активації, диференціації і дії лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів, що беруть участь як у гострому, так і в хронічному запаленні орбіти при автоімунній офтальмопатії (АО); 5) гальмування експресії прозапальних цитокінів; 6) інгібування простагландину й синтезу лейкотрієну [10].

Проблема селенодефіциту при хворобі Грейвса (ХГ) та АО також привернула увагу дослідників в останнє десятиріччя. Існують повідомлення про негативний кореляційний зв'язок між рівнями селену й концентрацією АТ-рТТГ і більш швидке відновлення стану еутиреозу при поєднанні антитиреоїдної терапії з препаратами селену [11–13]. Також виявлено, що рівень селену більш низький у пацієнтів із ХГ і АО, а це, на думку авторів, може вказувати на те, що дефіцит селену є незалежним чинником ризику розвитку АО [14].

Спираючись на клінічні дослідження, у 2016 році Європейська тиреоїдна асоціація і Європейська група з вивчення офтальмопатії Грейвса (EUGOGO) прийняли клінічні настанови щодо включення такої схеми в

лікування АО [15]. Серед різноманітних рекомендацій експерти пропонують призначення препаратів селену в дозі 200 мкг на добу протягом шести місяців хворим із легкою АО, оскільки це покращує перебіг хвороби і якість життя й запобігає прогресуванню АО до більш тяжких форм.

Попри велику кількість повідомлень про негативний кореляційний зв'язок між рівнями селену й антитиреоїдних антитіл, а також про ефективність застосування селеновмісних сполук у комплексному лікуванні автоімунних тиреопатій є дослідження, які не підтверджують такої залежності. Так, S.A. Eskes et al. [16] повідомили, що при лікуванні селеновмісними препаратами еутиреїдних хворих з АІТ на тлі зростання рівня селену в сироватці крові пацієнтів не відбувалось змін рівнів тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоїдних гормонів та АТ-ТПО.

На сьогодні в Україні надзвичайно мало даних про наявність/відсутність селенодефіциту в населення загалом і хворих із патологією ЩЗ зокрема. Тому питання доцільності використання селеновмісних препаратів надзвичайно цікавить як науковців, так і практикуючих лікарів. У наших попередніх дослідженнях, виконаних у ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» щодо ролі селенодефіциту при АО на тлі ХГ, встановлено, що в більшості пацієнтів із ХГ (незалежно від наявності АО) спостерігається виражений селенодефіцит, який потребує призначення селеновмісних препаратів. Не було виявлено різниці між рівнями селену залежно від наявності АО. З огляду на той факт, що в третини пацієнтів із ХГ і АО дефіцит селену був відсутній, зроблено висновок, що призначення селеновмісних препаратів таким хворим недоцільне без індивідуального контролю рівня селену [17]. Також було вивчено вміст селену в крові пацієнтів з ХГ до і після споживання селеновмісних препаратів з метою визначення оптимальних доз і тривалості лікування останніми. Встановлено, що до початку лікування у хворих спостерігався селенодефіцит.

Усім хворим, у яких був еутиреоз на тлі антитиреоїдної терапії, призначали селеновмісні препарати (Цефоселен чистий у добовій дозі 200 мкг) тривало, після чого здійснювали контрольне дослідження вмісту селену в крові через 3 і 6 місяців безперервного лікування. При дослідженні вмісту селену через 3 місяці лікування виявлено, що його рівень вірогідно збільшувався й досягав нижньої межі референтних значень. При контролі рівня селену в крові через 6 місяців його рівень збільшувався до нижньої межі референтних значень і становив $75,02 \pm 9,78$ мкг/л (медіана 78), що вірогідно перевищувало початкові показники. Отже, тримісячний курс споживання селеновмісних препаратів може бути недостатнім для відновлення нормального рівня селену у хворих на ХГ у поєднанні із селенодефіцитом, що вимагає продовження лікування селеновмісними препаратами (Цефоселен чистий у добовій дозі 200 мкг) ще на наступні три місяці з індивідуальним контролем рівня селену або призначення більших добових доз препарату [18].

Необхідно зазначити, що наші дослідження були проведені на невеликій групі хворих і не включали вивчення кореляції рівня селену в сироватці хворих з ХГ з АТ-рТТГ, тому **метою нашого нинішнього дослідження** стало вивчення вмісту селену, АТ-рТТГ і їх кореляційних зв'язків у пацієнтів із хворобою Грейвса, ускладненою автоімунною офтальмопатією.

Матеріали та методи

У дослідження були включені 124 пацієнти з ХГ, із них 110 (88,71 %) жінок і 14 (11,29 %) чоловіків. Вік пацієнтів був у межах від 19 до 72 років і в середньому становив $48,62 \pm 10,26$ року. Тривалість хвороби становила від чотирьох місяців до 7,6 року, у середньому $3,1 \pm 2,2$ року. У всіх хворих зафіксовано стан еутиреозу на тлі анти tireoїдної терапії. Контрольну групу становили 30 здорових жінок віком від 28 до 56 років (середній вік $45,90 \pm 3,42$ року).

У всіх хворих було досліджено вміст селену, ТТГ, АТ-рТТГ. Дослідження виконано в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Визначення вмісту селену проводилось флуориметричним методом на спектрофлуориметрі Hitachi MPF-4 з необхідною чутливістю (приблизно 0,0004 мкг/мл Se) і незначною похибкою вимірювань (2 %).

Даний метод визначення селену ґрунтується на утворенні сполуки селену з 2,3-діамінонафтену — 4,5-бензопіазоселену. Ця сполука флуоресцює під дією ультрафіолетового випромінювання й може бути екстрагована з кислих водних розчинів толуолом, декаліном, циклогексаном. Останній є найбільш прийнятним, оскільки в ньому практично не розчиняється 2,3-діамінонафтен, у той же час його комплекс із селеном добре екстрагується. Максимум світлопоглинання розчину 4,5-бензопіазоселену в циклогексані спостерігається при 378 нм, а максимум флуоресценції — при 520 нм. У наших дослідженнях для виділення сполук селену біологічний матеріал розщепляли сумішшю азотної і хлорної кислот при нагріванні до 100 °С.

При аналізі вмісту селену в крові пацієнтів із ХГ за нормальні значення приймалися рівні в діапазоні 75–120 мкг/л, помірним дефіцитом ми вважали значення в межах 50–75 мкг/л, а рівень < 50 мкг/л відповідав вираженому селенодефіциту.

Визначення ТТГ, вільного тироксину (T_4), вільного трийодтироніну (T_3) сироватки крові здійснювали в лабораторії відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Ко-

місаренка НАМН України» методом хемілюмінесцентного імуноаналізу на аналізаторі Cobas фірми 411 Roshe Diagnostics GmbH, ФРН. Референтні значення для ТТГ становили 0,27–4,20 мкОд/мл, для T_4 — 0,93–1,71 нг/дл, для T_3 — 2,02–4,43 пг/мл.

Дослідження рівня стимулюючих АТ-рТТГ у крові як основного маркера автоімунного процесу при ХГ здійснювали методом імуноферментного аналізу (нормальними вважаються показники АТ-рТТГ, що не перевищують 1,5 МО/л).

Протягом дослідження дотримувались принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (від 04.04.1997), GCP (1996), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду про участь у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (протокол № 1 від 05.02.2019).

Статистичний аналіз отриманих результатів виконували методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення подані як $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою параметричного методу Пірсона.

Результати

Визначення рівня селену у 124 пацієнтів із ХГ продемонструвало, що дефіцит цього мікроелемента спостерігався в 72,58 % пацієнтів із ХГ, при цьому його середній рівень у крові становив $48,00 \pm 3,64$ мкг/л, що було вірогідно нижче ($P < 0,05$) за показники контрольної групи здорових осіб, у яких рівень селену становив $76,09 \pm 4,81$ мкг/л. Індивідуальний аналіз показав коливання цього показника в пацієнтів із ХГ від 1,5 до 142 мкг/л.

Надалі всі пацієнти були розділені на дві групи: перша група — хворі на ХГ без АО (47 осіб); друга — хворі на ХГ з АО (77 осіб).

Клінічний ступінь тяжкості АО класифікували за допомогою NOSPECS. Із 77 осіб з АО 26, 35 і 16 пацієнтів мали клас 2b, 3a-b і 4a-b відповідно.

Було проаналізовано рівні селену в кожній з груп, а також його кореляційні зв'язки з такими показниками, як ТТГ і АТ-рТТГ. Отримані результати подані в табл. 1, 2.

Таблиця 1. Рівні селену в пацієнтів із ХГ з АО та без АО, n (%)

Рівень селену	Група 1 (n = 47)	Група 2 (n = 77)	P
Нормальний, 75–120 мкг/л	11 (23,40)	23 (29,87)	0,56
Помірний селенодефіцит, 50–75 мкг/л	7 (14,89)	12 (15,58)	0,88
Виражений селенодефіцит, < 50 мкг/л	29 (61,70)	42 (54,55)	0,55

Таблиця 2. Порівняння рівнів селену, ТТГ та АТ-рТТГ у пацієнтів із ХГ залежно від наявності аутоімунної офтальмопатії

Показники	Група 1 (n = 47)	Група 2 (n = 77)	Група контролю (n = 30)	P ₁ , P ₂
Селен, мкг/л	42,92 ± 5,58	51,11 ± 4,77	76,09 ± 4,81	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05
ТТГ, МО/л	0,56 ± 0,16	1,72 ± 0,40	1,86 ± 0,27	P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05
АТ-рТТГ, МО/л	9,29 ± 1,27	11,06 ± 1,03	0,54 ± 0,07	P ₁ > 0,05 P ₂ < 0,05

Примітка: P₁ — різниця показників у групах ХГ без АО і ХГ з АО за t-критерієм Стьюдента; P₂ — різниця показників з контрольною групою за t-критерієм Стьюдента.

Таблиця 3. Кореляція показників за критерієм Пірсона (параметричним)

Показники	АТ-рТТГ	ТТГ	Селен
АТ-рТТГ	1,0	-0,17	0,10
ТТГ	-0,17	1,0	-0,09
Селен	0,10	-0,09	1,0

Примітка: r = 0,19; P < 0,05.

Як видно з табл. 1, помірний селенодефіцит спостерігався в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виражений селенодефіцит відзначався в 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. Не було виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії (P > 0,05).

При порівнянні рівнів селену між групами 1 і 2, а також з результатами контрольної групи були отримані такі результати: рівні селену були знижені в пацієнтів із ХГ до 42,92 ± 5,58 мкг/л у першій групі і до 51,11 ± 4,77 мкг/л — у другій групі (P > 0,05). Як в групі 1, так і в групі 2 спостерігалось вірогідне зниження рівня селену порівняно з показником групи контролю — 76,09 ± 4,81 мкг/л (P < 0,05). Рівні ТТГ та АТ-рТТГ не відрізнялись в обох групах (P > 0,05).

Надалі було проведено аналіз кореляційних зв'язків між досліджуваними показниками параметричним методом Пірсона (табл. 3). У результаті математичного аналізу не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену в крові й рівнями ТТГ та АТ-рТТГ (табл. 3).

Обговорення

Отже, виявлено що селенодефіцит різного ступеня відзначається в 72,58 % пацієнтів із ХГ. Нормальний рівень селену виявлено лише у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО.

Не отримано підтвердження того, що дефіцит селену може бути самостійним чинником розвитку АО, оскільки рівні селену не відрізнялись між групами хворих.

Також не було встановлено кореляційних зв'язків між рівнями селену з АТ-рТТГ і ТТГ як у хворих без АО, так і у хворих з АО.

Можливо, позитивний ефект селеновмісних препаратів, рекомендованих EUGOGO, при лікуванні м'яких форм офтальмопатії має місце завдяки іншим

механізмам дії, а не за рахунок зменшення рівня анти-тиреоїдних антитіл, як це вважається.

Певні протиріччя в даних літератури, а також отримані нами результати вказують на необхідність продовження досліджень з вивчення ролі селену в розвитку аутоімунних захворювань щитоподібної залози й АО.

Висновки

1. Селенодефіцит різного ступеня спостерігається в 72,58 % обстежених пацієнтів із ХГ.
2. Помірний селенодефіцит відзначається в 14,89 % пацієнтів без АО і 15,58 % пацієнтів з АО. Виражений селенодефіцит встановлено у 61,70 % хворих без АО і 54,55 % хворих з АО.
3. Не виявлено різниці в рівнях селену між групами залежно від наявності офтальмопатії (P > 0,05), а також не встановлено кореляційних зв'язків між рівнем селену в крові й рівнями ТТГ та АТ-рТТГ.
4. Нормальний рівень селену виявлено у 23,40 % хворих без АО і 29,87 % хворих з АО. Враховуючи ці результати, не слід призначати селеновмісні препарати таким хворим без індивідуального контролю рівня селену в крові.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Gärtner R., Gasnier B.C., Dietrich J.W. et al. Selenium supplementation in patients with autoimmune thyroiditis decreases thyroid peroxidase antibodies concentrations. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. № 4. P. 1687-1691.

2. Hu S., Rayman M.P. Multiple nutritional factors and the risk of Hashimoto's thyroiditis. Thyroid. 2017. Vol. 27. № 5. P. 597-610.

3. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: From pathophysiology to treatment. Int. J. Endocrinol. 2017. ID 1297658.

4. Köhrle J. Selenium and the thyroid. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. Vol. 22. № 5. P. 392-401.
5. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). *Эндокринология.* 2014. Т. 19. № 2. С. 149-155.
6. Rayman M.P. Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease. *Proc. Nutr. Soc.* 2019. Vol. 78. № 1. P. 34-44.
7. Krysiak R., Okopien B. The effect of levothyroxine and selenomethionine on lymphocyte and monocyte cytokine release in women with Hashimoto's thyroiditis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 2206-2215.
8. Wang W., Mao J., Zhao J. et al. Decreased thyroid peroxidase antibody titer in response to selenium supplementation in autoimmune thyroiditis and the influence of a selenoprotein P gene polymorphism: a prospective, multicenter study in China. *Thyroid.* 2018. Vol. 28. № 12. P. 1674-1681.
9. Wichman J., Winther K.H., Bonnema S.J., Hegedüs L. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016. Vol. 26. № 12. P. 1681-1692.
10. Dhamasena A. Selenium supplement at ion in thyroid associated ophtalmopathy: an update. *Int. J. Ophthalmol.* 2014. Vol. 7. № 2. P. 365-375.
11. Vrca V.B., Skreb F., Cepelak I., Mayer L. Supplementation with antioxidants in the treatment of Graves' disease: the effect on the extracellular antioxidative parameters. *Acta Pharm.* 2004. Vol. 54. № 2. P. 79-89.
12. Wertenbruch T., Willenberg H. S., Sagert C. et al. Serum selenium levels in patients with remission and relapse of Graves' disease. *Med. Chem.* 2007. Vol. 3. № 3. P. 281-284.
13. Calissendorff J., Mikulski E., Larsen E.H., Möller M. A prospective investigation of Graves' disease and selenium: thyroid hormones, auto-antibodies and self-rated symptoms. *Eur. Thyroid J.* 2015. Vol. 4. № 2. P. 93-98.
14. Пашиковська Н.В. Селен та автоімунні захворювання щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. Т. 13. № 1. С. 33-38.
15. Bartalena L., Baldeschi L., Boboridis K. et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* 2016. Vol. 5. № 1. P. 9-26.
16. Eskes S.A., Ender E., Fliers E. et al. Selenite supplementation in euthyroid subjects with thyroid peroxidase antibodies. *Clin. Endocrinol (Oxf.).* 2014. Vol. 80. № 3. P. 444-451.
17. Булдыгіна Ю.В., Терехова Г.М., Федько Т.В. та ін. До питання селенодефіциту у пацієнтів з хворобою Грейвса, ускладненою аутоімунною офтальмопатією: огляд літератури та власні дослідження. *Офтальмологічний журнал.* 2019. № 2. С. 50-54.
18. Булдыгіна Ю.В., Терехова Г.М., Страфун Л.С. та ін. «Білі плями» у питанні селенодефіциту: про місце селеновмісних препаратів у лікуванні патології щитоподібної залози. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2020. Т. 16. № 2. С. 117-123.

Отримано/Received 03.08.2020

Рецензовано/Revised 10.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 19.08.2020 ■

Information about authors

Yu. Buldyhina, PhD, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
G. Terekhova, PhD, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
S. Shlyakhtich, Kyiv City Center of Endocrine Surgery, Kyiv, Ukraine
I. Savosko, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine
Z. Lysova, Department of general endocrine pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Будыгіна Ю.В.¹, Терехова Г.М.¹, Шляхтыч С.Л.², Савосько І.І.¹, Лисова З.Г.¹

¹ ГУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України», г. Київ, Україна

² Київський центр ендокринної хірургії, КГКБ № 3, г. Київ, Україна

Содержание селена, антител к рецептору ТТГ и их корреляционные связи у пациентов с болезнью Грейвса, осложненной аутоиммунной офтальмопатией

Резюме. Актуальность. Несмотря на большое количество исследований, посвященных роли селена в патогенезе аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, этот вопрос остается актуальным и сегодня. Так, опрос эндокринологов Украины в 2019 году показал, что 33 % врачей хотели бы иметь больше информации об этой проблеме. Влияние селенодефицита на течение аутоиммунной офтальмопатии (АО) при болезни Грейвса (БГ) также привлекает внимание исследователей и практикующих врачей в последнее десятилетие. Существуют сообщения о негативной корреляционной связи между уровнями селена и концентрацией антител к рецептору тиреотропного гормона гипофиза (АТ-рТТГ) и более быстром восстановлении эутиреоза при комбинированной антигипертиреотической терапии с препаратами селена. В то же время другие исследования не подтверждают такую связь и указывают на отсутствие снижения уровня антигипертиреотических

антител на фоне лечения селеносодержащими препаратами. Такие противоречия стали основанием для проведения нашего исследования. **Цель исследования:** изучить содержание селена, ТТГ и АТ-рТТГ, а также корреляционные связи между ними у пациентов с болезнью Грейвса, осложненной аутоиммунной офтальмопатией. **Материалы и методы.** В исследование включены 124 пациента с БГ (110 женщин и 14 мужчин), средний возраст которых составил $48,62 \pm 10,26$ года, а длительность болезни — $3,1 \pm 2,2$ года. Все пациенты были разделены на две группы: первая группа — 47 пациентов с БГ без АО; вторая группа — 77 пациентов с БГ и АО. Контрольную группу составили 30 здоровых женщин в возрасте от 28 до 56 лет (средний возраст $45,90 \pm 3,42$ года). У всех больных исследовано содержание селена, ТТГ, АТ-рТТГ. **Результаты.** Уровень селена в крови 124 пациентов с БГ составил $48,00 \pm 3,64$ мкг/л против $76,09 \pm 4,81$ мкг/л в контрольной группе ($P < 0,05$). Выясне-

но, что в целом по группе селенодефицит разной степени имел место у 72,58 % пациентов. Умеренный селенодефицит наблюдали у 14,89 % пациентов без АО и 15,58 % пациентов с АО. Выраженный селенодефицит выявлен у 61,70 % больных без АО и 54,55 % больных с АО. Нормальный уровень селена имел место у 23,40 % больных без АО и у 29,87 % с АО. Не выявлено различий в уровнях селена между группами в зависимости от наличия офтальмопатии ($P > 0,05$). Уровни селена были понижены у пациентов с БГ и АО до $42,92 \pm 5,58$ мкг/л, в группе без АО — до $51,11 \pm 4,77$ мкг/л ($P > 0,05$). Как в группе пациентов с АО, так и в группе без АО наблюдалось достоверное снижение уровня селена по сравнению с показателем контрольной группы ($P < 0,05$). Не получено подтверждения предположения, что селенодефицит может быть самостоятельным фактором развития АО, поскольку уровни селена не отличались между группами больных с АО и без нее. Также не установлено корреляционных связей между уровнем селена и уровнями АТ-рТТГ и ТТГ как у больных без АО, так и у больных с АО.

Выводы. Селенодефицит различной степени имеет место у 72,58 % обследованных пациентов с БГ. Умеренный селенодефицит установлен у 14,89 % пациентов без АО и 15,58 % пациентов с АО. Выраженный селенодефицит имел место у 61,70 % больных без АО и 54,55 % больных с АО. Не выявлено различий в уровнях селена между группами в зависимости от наличия офтальмопатии, а также не установлено корреляционных связей между уровнем селена в крови и уровнями ТТГ и АТ-рТТГ. Нормальный уровень селена выявлен у 23,40 % больных без АО и 29,87 % пациентов с АО. С учетом этих результатов нецелесообразно назначать селеносодержащие препараты без индивидуального контроля уровня селена в крови.

Ключевые слова: болезнь Грейвса; аутоиммунная офтальмопатия; селен

Yu. V. Buldyhina¹, G. M. Terekhova¹, S. L. Shlyakhtych², I. I. Savosko¹, Z. H. Lysova¹

¹State Institution "V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

²Kyiv Center for Endocrine Surgery, KCCH 3, Kyiv, Ukraine

The content of selenium, antibodies to TSH receptor and their correlation in patients with Graves' disease complicated by autoimmune ophthalmopathy

Abstract. Background. Despite the large number of studies devoted to the role of selenium in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases, this issue remains relevant today. So, according to a survey of endocrinologists in Ukraine, conducted in 2019, 33 % of doctors would like to have more information about this problem. The influence of selenium deficiency on the course of autoimmune ophthalmopathy (AO) in Graves' disease (GD) has also attracted the attention of researchers and medical practitioners in the last decade. There are reports of a negative correlative relationship between selenium levels and the concentration of antibodies to the pituitary TSH receptor (TSHR-Ab) and more rapid recovery of euthyroidism when combining antithyroid therapy with selenium preparations. At the same time, other studies do not confirm this connection and indicate that there is no decrease in the level of antithyroid antibodies during treatment with selenium-containing drugs. Such contradictions became the basis for our research. The purpose of the study was to investigate the content of selenium, TSH, and TSHR-Ab, as well as the correlation links between them in patients with Graves' disease complicated by autoimmune ophthalmopathy. **Materials and methods.** The study included 124 patients with Graves' disease (110 women and 14 men), the average age was 48.62 ± 10.26 years, and the average duration of the disease was 3.1 ± 2.2 years. All patients were divided into 2 groups: the first group — 47 patients with GD without AO; the second group — 77 patients with GD and AO. The control group consisted of 30 healthy women aged 28 to 56 years (mean age 45.90 ± 3.42 years). The blood content of selenium, TSH, TSHR-Ab was studied in all patients. **Results.** The selenium level in the blood of 124 patients with GD was 48.00 ± 3.64 µg/l versus 76.09 ± 4.81 µg/l in the control group ($P < 0.05$). It was found that in the group as a whole, selenium deficiency of varying degrees occurred in 72.58 % of patients. Moderate selenium deficiency was observed in 14.89 % of patients without AO and

in 15.58 % of patients with AO. Severe selenium deficiency was detected in 61.70 % of patients without AO and in 54.55 % of patients with AO. Normal selenium levels were observed in 23.40 % of patients without AO and 29.87 % with AO. There were no differences in selenium levels between the groups, depending on the presence of AO ($P > 0.05$). When comparing selenium levels between the groups of patients with and without AO, as well as with the results of the control group, the following results were obtained: selenium levels were reduced in patients with GD and AO to 42.92 ± 5.58 µg/l and up to 51.11 ± 4.77 µg/l in the group without AO ($P > 0.05$). Both in the group of patients with AO and in the group without AO, a significant decrease in selenium level was observed in comparison with the indicator of the control group ($P < 0.05$). There was no confirmation of the assumption that selenium deficiency can be an independent factor in the development of AO since the selenium levels did not differ between the groups of patients with AO and without it. Also, no correlation links were established between the levels of selenium with TSHR-Ab and TSH, both in patients without AO and in patients with AO. **Conclusions.** Selenium deficiency of varying degree occurs in 72.58 % of examined GD patients. Moderate selenium deficiency was observed in 14.89 % of patients without AO and in 15.58 % of AO patients. Severe selenium deficiency occurred in 61.70 % of patients without AO and 54.55 % with AO. There were no differences in selenium levels between the groups, depending on the presence of AO ($P > 0.05$), and there was established no correlation between the blood levels of selenium and the level of TSH and TSHR-Ab. Normal selenium levels were found in 23.40 % of patients without AO and in 29.87 % of AO patients. Considering these results, it is inexpedient to prescribe selenium-containing drugs without individual monitoring of selenium levels in the blood.

Keywords: Graves' disease; autoimmune ophthalmopathy; selenium

УДК 618.11-006.2:577.161.2

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212740

Архипкіна Т.А.¹, Бондаренко В.О.¹, Гончарова О.А.², Любимова Л.П.¹
¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Рівень вітаміну D і показники вуглеводного обміну у жінок із синдромом полікістозних яєчників

Резюме. Актуальність. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) залишається актуальною проблемою гінекологічної ендокринології, а його частота становить приблизно 11–17 % серед жінок репродуктивного віку та досягає 75 % у структурі ендокринної неплідності. Існують докази, що вітамін D впливає на обмін вуглеводів, а його недостатність або дефіцит підвищують ризик розвитку порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу. **Мета:** визначити зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну в жінок із синдромом полікістозних яєчників. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок віком від 19 до 26 років: 30 жінок із діагнозом класичного фенотипу СПКЯ; 30 здорових жінок із нормальною менструальною та репродуктивною функцією. Досліджували вміст вітаміну D, сексстероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), імунореактивного інсуліну (IPI), індекс НОМА-IR, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС). Залежно від концентрації вітаміну D обстежених було розподілено на підгрупи: перша — 22 хворі на СПКЯ з вітаміном D ≤ 30 нг/мл (середній рівень — $12,9 \pm 0,2$ нг/мл); друга — 8 хворих із рівнем вітаміну D ≥ 30 нг/мл ($31,4 \pm 0,3$ нг/мл); третя — 12 здорових жінок з вітаміном D ≤ 30 нг/мл ($24,2 \pm 0,3$ нг/мл); четверта — 18 здорових обстежених із рівнем вітаміну D ≥ 30 нг/мл ($35,6 \pm 0,3$ нг/мл). **Результати.** Встановлено, що в загальній групі хворих на СПКЯ середній рівень вітаміну D ($21,4 \pm 0,4$ нг/мл) був вірогідно нижчим ($P < 0,001$) порівняно з показником групи здорових жінок ($29,6 \pm 0,3$ нг/мл). У хворих на СПКЯ низькі концентрації вітаміну D супроводжувались більш високими рівнями глюкози ($P < 0,001$), IPI ($P < 0,001$), індексу НОМА-IR ($P < 0,001$) та зниженням ССЗГ ($P < 0,001$). Встановлено негативний асоціативний зв'язок вітаміну D з ІМТ ($r = -0,399$; $P < 0,05$), ОТ/ОС ($r = -0,612$; $P < 0,001$), концентрацією IPI ($r = -0,502$; $P < 0,001$), показником індексу НОМА-IR ($r = -0,571$; $P < 0,001$), рівнем ССЗГ ($r = -0,694$; $P < 0,001$). **Висновки.** Показано роль абдомінального ожиріння у формуванні дефіциту вітаміну D, який посилює порушення вуглеводного обміну, а саме збільшує гіперінсулінемію, інсулінорезистентність та знижує продукцію сексстероїдзв'язуючого глобуліну у хворих на СПКЯ.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників; вітамін D; інсулінорезистентність; сексстероїдзв'язуючий глобулін

Вступ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) залишається актуальною проблемою гінекологічної ендокринології, а його частота становить приблизно 11–17 % серед жінок репродуктивного віку та досягає 75 % у структурі ендокринної неплідності [1]. Уявлення про патогенез СПКЯ змінюються із накопиченням знань

про механізми розвитку хвороби. У даний час загальноновизнаним є трактування СПКЯ як гетерогенної ендокринопатії із широкою клінічною та біохімічною варіабельністю [2]. З 2002 року, за критеріями American Association of Clinical Endocrinologists, СПКЯ став вважатися фактором ризику розвитку метаболічного синдрому, поширеність якого серед даного контингенту

© «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: Архипкіна Тетяна Леонідівна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділення патології статевих залоз, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; контактний тел.: +38 (050) 302-07-13.

For correspondence: Tetiana Arkhipkina, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiy st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: tanya_arhipkina@hotmail.com; contact. tel.: +38 (050) 302-07-13.

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

жінок репродуктивного віку становить 35–40 % [3], а встановлення зв'язку СПКЯ з ожирінням, інсулінорезистентністю, гіперінсулінемією та дисліпидемією дозволило по-новому поглянути на деякі питання його патогенезу [4].

Останнім часом з'являються повідомлення про важому роль вітаміну D в патогенезі СПКЯ [5, 6]. Термін «вітамін D» об'єднує групу подібних за хімічною будовою форм вітаміну D, які належать до класу секостероїдів. Однак лише вітамін D₃ розглядається як «істинний» вітамін D, який надає різноманітні біологічні ефекти, чим і відрізняється від традиційних вітамінів. Наявність у клітинах різних органів і тканин ядерних рецепторів до вітаміну D дозволяє вважати його активним D-гормоном, який працює в межах ендокринної системи, а його функції полягають у здатності генерувати та модулювати біологічні реакції більш ніж у сотню тканинах-мішенях шляхом регуляції транскрипції генів, включаючи гени, які важливі для метаболізму глюкози та ліпідів, а також функції статевих залоз [7]. Вважається, що за допомогою транскрипції більше 300 генів вітамін D має вплив і на розвиток СПКЯ [8].

Існують докази, що вітамін D впливає на обмін вуглеводів, а його недостатність або дефіцит підвищують ризик розвитку порушення толерантності до глюкози, інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу [9]. Хоча механізми, за допомогою яких вітамін D може формувати ризик порушення вуглеводного обміну, ще не встановлені, існує кілька досліджень, які засвідчують, що, по-перше, вітамін D може стимулювати експресію рецепторів інсуліну і тим самим підвищувати чутливість до нього [10]; по-друге, низька концентрація вітаміну D призводить до зростання рівня паратиреоїдного гормону, який, як передбачається, бере участь у метаболізмі глюкози та знижує чутливість до інсуліну [11]. Крім того, дефіцит вітаміну D також може посилювати системне запалення, яке відіграє важливу роль у патогенезі інсулінорезистентності [12]. Нарешті, секреція інсуліну і резистентність до нього є кальційзалежними процесами, а рівень вітаміну D впливає на концентрацію кальцію та його потік через клітинні мембрани підшлункової залози та інсулінчутливих тканин [13]. Крім того, припускається, що інсулін є основним регулятором синтезу секреції секостероїдзв'язуючого глобуліну (ССЗГ), зниження якого в крові супроводжується гіперандрогенемією, ановуляцією та формуванням полікістозних яєчників, що стає підґрунтям для розвитку неплідності [14]. Тобто вітамін D може відігравати важливу роль у розвитку СПКЯ [15].

Останнім часом потенційні причини метаболічної дисрегуляції при СПКЯ стали приводом для інтенсивних наукових дискусій. На сьогодні пропонується розглядати вітамін D як одну із важливих ланок, якої бракувало для розуміння метаболічних порушень при СПКЯ. Однак результати проведених досліджень щодо вивчення взаємозв'язку статусу вітаміну D із виникненням інсулінорезистентності та метаболічних розладів у жінок зі СПКЯ залишаються суперечливими.

Мета: визначити зв'язок між рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну у жінок зі СПКЯ.

Матеріали та методи

У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» обстежено 60 жінок віком від 19 до 26 років. Тридцять жінок, яким на підставі критеріїв світового консенсусу Європейського товариства репродукції людини й ембріології та Американського товариства репродуктивної медицини (Роттердам, 2003) встановлений діагноз класичного фенотипу СПКЯ, увійшли до основної групи [16]. Контрольну групу становили 30 здорових жінок з нормальною менструальною та репродуктивною функцією.

В усіх обстежених визначали вміст вітаміну D у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою набору 25-OH Vitamin D (total) ELISA, Німеччина. Дослідження проводили в період з жовтня по лютий. До обстеження не було включено жінок, які отримували добавки вітаміну D та препарати, що мають вплив на метаболізм кальцію, фосфору, ліпідний спектр крові. Статус вітаміну D оцінювали залежно від вмісту 25(OH)D в крові: адекватними вважались рівні вітаміну D ≥ 30 нг/мл, недостатність — 20–30 нг/мл, дефіцит — < 20 нг/мл, виражений дефіцит — < 10 нг/мл [17].

Осіб, залучених у дослідження, залежно від отриманих результатів було розподілено на підгрупи: до першої підгрупи увійшли 22 хворі на СПКЯ з вітаміном D ≤ 30 нг/мл (середній рівень — $12,9 \pm 0,2$ нг/мл); друга підгрупа — 8 хворих із рівнем вітаміну D ≥ 30 нг/мл ($31,4 \pm 0,3$ нг/мл); третя підгрупа — 12 здорових жінок з вітаміном D ≤ 30 нг/мл ($24,2 \pm 0,3$ нг/мл); четверту підгрупу становили 18 здорових обстежених із рівнем вітаміну D ≥ 30 нг/мл ($35,6 \pm 0,3$ нг/мл).

Усім жінкам розраховували індекс маси тіла (ІМТ): маса тіла (кг)/довжина тіла (м²), оцінювали розподіл жирової тканини за співвідношенням окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС).

Для дослідження вуглеводного обміну в периферичній крові глюкозооксидазним методом за допомогою експрес-аналізатора Biosens визначали рівень глюкози натще. Визначення рівня імунореактивного інсуліну (ІРІ) проводили імуноферментним методом із використанням наборів фірми DRG (США) на аналізаторі StatFax 2100 виробництва США. Верифікацію інсулінорезистентності, незалежно від маси тіла, проводили шляхом визначення індексу НОМА-ІР, який обчислювали за формулою: $\text{НОМА-ІР} = (\text{глюкоза натще} \times \text{ІРІ натще})/22,5$, де показник НОМА-ІР вище 2,5 розцінювався як об'єктивний критерій ІР [18].

Визначення концентрації ССЗГ проводили імуноферментним методом з використанням тест-система фірми DSL, США.

Перед початком обстеження всі пацієнтки були проінформовані про характер клінічного дослідження та підписували інформовану згоду на участь. Клінічне дослідження проводилось із дотриманням передбачених у таких випадках заходів безпеки для здоров'я пацієнта, захисту його прав, людської гідності та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Єв-

ропи про права людини і біомедицини, відповідних законів України; дозволу комісії із біоетики (протокол № 4 засідання комісії з питань етики при Харківській медичній академії післядипломної освіти від 7 травня 2019 року).

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням пакета прикладних програм StatSoft Statistica 6.1. фірми Statsoft Inc. та Microsoft Office Excel. Для порівняння середніх значень величин застосовували параметричний t-критерій Стюдента. Кореляції кількісних змінних оцінювали з використанням коефіцієнта кореляції Пірсона. Статистично значущими вважали відмінності при рівні $P < 0,05$.

Результати

У результаті проведених нами досліджень встановлено, що в загальній групі хворих на СПКЯ середній рівень вітаміну D ($21,4 \pm 0,4$ нг/мл) був вірогідно нижчим ($P < 0,001$) порівняно з показником групи здорових жінок ($29,6 \pm 0,3$ нг/мл).

Відповідно до оцінки антропометричних параметрів, у пацієнток зі СПКЯ та рівнем вітаміну D ≤ 30 нг/мл середні значення ІМТ і коефіцієнту ОТ/ОС вірогідно ($P < 0,001$) перевищували відповідні показники хворих із рівнем вітаміну D ≥ 30 нг/мл та жінок контрольної групи (табл. 1). Встановлено негативний асоціативний зв'язок вітаміну D з ІМТ ($r = -0,399$; $P < 0,05$) та коефіцієнтом ОТ/ОС ($r = -0,612$; $P < 0,001$). Подібні дані отримані й при аналізі результатів обсте-

ження здорових жінок, а саме недостатність вітаміну D супроводжувалась вірогідно ($P < 0,05$) вищим значенням ІМТ та існувала негативна кореляція ($r = -0,562$; $P < 0,001$) між даними показниками. Водночас у здорових жінок не доведено існування зв'язку ($r = -0,174$; $P > 0,05$) між вітаміном D та співвідношенням ОТ/ОС (табл. 2).

Дослідження вуглеводного обміну показало, що в жодної з обстежених гіркемія не виходила за межі діапазону її фізіологічних коливань (не перевищувала показник $5,6$ ммоль/л). Однак у хворих на СПКЯ за наявності недостатності вітаміну D спостерігалось вірогідне підвищення рівнів глюкози натще щодо пацієнток із нормальним рівнем вітаміну D ($P < 0,001$) та жінок контрольної групи ($P < 0,001$). Не встановлено кореляційної залежності між показниками глюкози та вітаміну D (табл. 2).

Рівні ІРІ в сироватці крові натще в хворих на СПКЯ перебували в діапазоні від $8,3$ до $32,8$ мкМО/мл і в середньому істотно перевищували значення здорових жінок ($P < 0,001$). Звертало увагу, що в пацієнток із вітаміном D ≤ 30 нг/мл середня концентрація ІРІ була також вірогідно вищою ($P < 0,001$) й при порівнянні з пацієнтками, які мали нормальний рівень вітаміну D ($P < 0,001$). Крім того, у жінок зі СПКЯ та вітаміном D ≤ 30 нг/мл середній показник індексу НОМА-ІР вірогідно перевищував ($P < 0,001$) як показник хворих із вітаміном D ≥ 30 нг/мл ($P < 0,001$), так і середнє значення обстежених контрольної групи ($P < 0,001$). Проведений кореляцій-

Таблиця 1. Антропометричні й метаболічні показники обстежених жінок залежно від рівня вітаміну D ($\bar{X} \pm S_{\bar{x}}$)

Показник	Хворі на СПКЯ		Контрольна група	
	Вітамін D ≤ 30 нг/мл	Вітамін D ≥ 30 нг/мл	Вітамін D ≤ 30 нг/мл	Вітамін D ≥ 30 нг/мл
	N = 22	N = 8	N = 12	N = 18
Вік, роки	$24,3 \pm 0,5$	$24,4 \pm 0,4$	$23,2 \pm 0,6$	$22,9 \pm 0,9$
ІМТ, кг/м ²	$27,8 \pm 0,5^{1,3}$	$24,5 \pm 0,6$	$23,9 \pm 0,5^2$	$21,9 \pm 0,6$
ОТ/ОС	$0,83 \pm 0,01^{1,3}$	$0,78 \pm 0,01$	$0,73 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,02$
Глюкоза, ммоль/л	$5,06 \pm 0,03^{1,3}$	$4,61 \pm 0,04$	$4,43 \pm 0,04$	$4,25 \pm 0,03$
ІРІ, мкОД/мл	$17,4 \pm 0,4^{1,3}$	$15,7 \pm 0,4$	$14,9 \pm 0,2^2$	$10,2 \pm 0,2$
НОМА-ІР, ум.од.	$3,9 \pm 0,2^{1,3}$	$3,2 \pm 0,1$	$2,9 \pm 0,2^2$	$1,9 \pm 0,2$
ССЗГ, ммоль/л	$35,70 \pm 0,94^{1,3}$	$44,8 \pm 0,9$	$59,60 \pm 1,14^2$	$65,3 \pm 1,2$

Примітки: ¹ — значущість відмінностей між хворими на СПКЯ з вітаміном D ≤ 30 нг/мл та D ≥ 30 нг/мл; ² — значущість відмінностей між здоровими жінками з вітаміном D ≤ 30 нг/мл та ≥ 30 нг/мл; ³ — значущість відмінностей між хворими на СПКЯ та здоровими жінками з вітаміном D ≤ 30 нг/мл.

Таблиця 2. Кореляція вітаміну D з різними показниками в обстежених жінок

Показник	Хворі на СПКЯ, n = 30		Контрольна група, n = 30	
	r	P	r	P
ІМТ	-0,399	< 0,05	0,569	< 0,001
ОТ/ОС	-0,612	< 0,001	-0,174	> 0,05
Глюкоза	0,295	> 0,05	0,201	> 0,05
ІРІ	-0,502	< 0,01	0,313	> 0,05
НОМА-ІР	-0,571	< 0,001	0,299	> 0,05
ССЗГ	-0,694	< 0,001	0,184	> 0,05

Примітки: r — коефіцієнт кореляції; P — вірогідність похибки коефіцієнта кореляції.

ний аналіз підтвердив наявність у жінок зі СПКЯ прямої асоціації ІМТ із концентрацією ІРІ натще ($r = 0,385$; $P < 0,05$) й індексом НОМА-ІР ($r = 0,394$; $P < 0,05$) та довів існування негативного асоціативного зв'язку між вітаміном D та концентрацією ІРІ ($P < 0,001$), показником індексу НОМА-ІР ($P < 0,001$) (табл. 2). Отримані дані вказують на тісний зв'язок між станом вітаміну D та вуглеводного обміну за наявності СПКЯ. Тим часом не встановлено існування кореляційної залежності між рівнем вітаміну D та показниками вуглеводного обміну у жінок контрольної групи.

У розвитку метаболічних і гормональних порушень у жінок зі СПКЯ велике значення має вміст у крові ССЗГ. Проведене обстеження показало, що середні рівні ССЗГ у хворих на СПКЯ, незалежно від концентрації вітаміну D, були вірогідно ($P < 0,001$) нижчими за показники здорових жінок. Статистично значуще зменшення ССЗГ спостерігалось також незалежно від наявності або відсутності інсулінорезистентності, однак необхідно зазначити, що більш низькі рівні ССЗГ ($P < 0,05$) реєструвались при поєднанні надлишкової маси тіла та інсулінорезистентності. Встановлено існування негативної кореляційної залежності між ССЗГ та ІМТ ($r = -0,783$; $P < 0,001$), ІРІ ($r = -0,595$; $P < 0,001$), індексом НОМА-ІР ($r = -0,638$; $P < 0,001$) та рівнем вітаміну D ($r = -0,694$; $P < 0,001$), (рис. 1, 2).

Обговорення

Незважаючи на зростаюче число досліджень, де оцінюється статус вітаміну D у хворих на СПКЯ, досі відсутні переконливі докази, які б демонстрували причинно-наслідковий зв'язок між ними. Отримані нами дані показують, що недостатність вітаміну D існує як у хворих на СПКЯ, так і в здорових жінок, проте за умов СПКЯ дефіцит більш виражений. Згідно з літературними джерелами, цей дефіцит може бути пов'язаний із декількома аспектами СПКЯ, одним з яких є надлишкова маса тіла [19], що й було підтверджено у нашому дослідженні встановленою негативною кореляційною залежністю між рівнем вітаміну D у сироватці крові та ІМТ як у хворих на СПКЯ ($P < 0,05$), так і у здоро-

вих жінок ($P < 0,001$). Однак необхідно зазначити, що значну роль в патогенетичному ланцюгу формування СПКЯ відіграє не лише надлишкова маса тіла, але й абдомінальний тип розподілу жирової тканини, який супроводжується підвищеним ризиком метаболічної дисфункції. Водночас вже доведено, що за нормальної маси тіла також існує тенденція до абдомінальної кумуляції жиру, тобто до наявності «прихованого ожиріння» [20]. Встановлений зв'язок між коефіцієнтом ОТ/ОС та вітаміном D у хворих на СПКЯ підтверджує значення надлишкової маси тіла та «прихованого ожиріння» у формуванні дефіциту вітаміну D за умов СПКЯ.

Як ключові компоненти в патофізіології СПКЯ як у жінок з надлишковою, так і з нормальною масою тіла розглядаються також резистентність до інсуліну з компенсаторною гіперінсулінемією [21]. Припускається, що ризик майбутньої гіперглікемії і резистентності до інсуліну може бути пов'язаний із гіповітамінозом D [22, 23]. Наші дані демонструють, що в хворих на СПКЯ низькі концентрації вітаміну D супроводжуються більш високими рівнями глюкози, ІРІ та індексу НОМА-ІР, а також існує негативна асоціація між зазначеними показниками.

Дані літератури вказують на високу прогностичну значущість зниження рівня ССЗГ у розвитку СПКЯ [24]. Вважається, що низька концентрація ССЗГ є сурогатним маркером інсулінорезистентності та надлишку андрогенів і дозволяє прогнозувати підвищену схильність до розвитку метаболічного синдрому [25]. Підтвердженням цього є доведене у роботі значне зниження рівнів ССЗГ у хворих на СПКЯ та встановлена кореляція між ССЗГ й ІМТ, ІРІ й індексом НОМА-ІР. Крім того, ми виявили значний негативний зв'язок рівня ССЗГ із вмістом вітаміну D, що вказує на роль останнього у формуванні СПКЯ та притаманних йому метаболічних порушень.

Отже, виходячи з вищевикладеного, порушення регуляції метаболізму вітаміну D може бути як наслідком СПКЯ, так і одним із численних факторів, що сприяють його формуванню, а дефіцит вітаміну D є поширеним супутнім проявом СПКЯ.

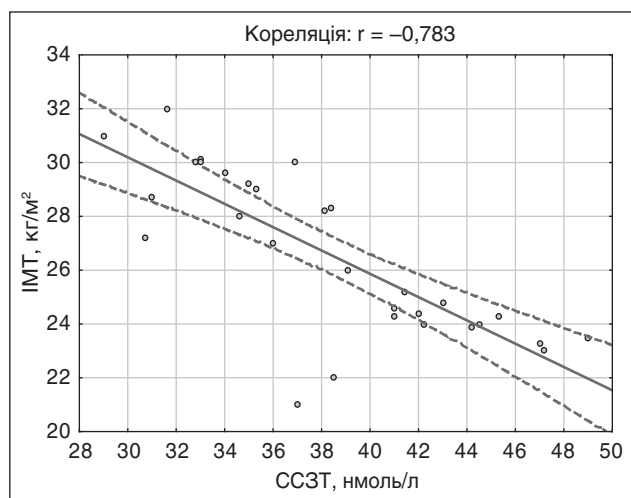


Рисунок 1. Зв'язок концентрації ССЗГ з ІМТ у жінок зі СПКЯ

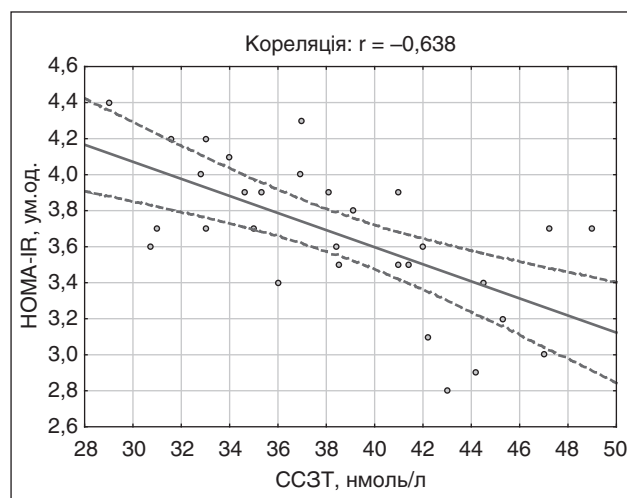


Рисунок 2. Зв'язок концентрації ССЗГ з НОМА-ІР у жінок зі СПКЯ

Висновки

1. У пацієнок зі СПКЯ підвищені індекс маси тіла та показник співвідношення окружність талії/окружність стегон поєднуються зі зниженою концентрацією вітаміну D, що свідчить про роль абдомінального розподілу жирової тканини як фактора ризику розвитку дефіциту вітаміну D.

2. Дефіцит вітаміну D посилює порушення вуглеводного обміну, які існують у жінок зі СПКЯ, а саме збільшує гіперінсулінемію, інсулінорезистентність та знижує продукцію сексстероїдів зв'язуючого глобуліну.

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

Список літератури

1. Дамдинова Л.В., Лещенко О.Я. Синдром поликистозных яичников — 80 лет исследований и новые направления в изучении данного вопроса (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. 15(111). 181-185. doi.org/10.12737/23421.
2. Мохорт Т.В., Велесевич Е.И., Юреня Е.В. и др. Синдром поликистозных яичников: что нового? (На основании рекомендаций Европейского общества эндокринологов). Медицинские новости. 2014. 12. 16-21.
3. Marshall J.C., Dunaif A. Should all women with PCOS be treated for insulin resistance? Fertil. Steril. 2012. 97(1). 18-22. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.036.
4. Сафи А.Т., Оразов М.Р., Калинин С.Ю. Синдром поликистозных яичников и дефицит витамина D. Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2018. 2. 55-61.
5. Lumme J., Sebert S., Pesonen P. et al. Vitamin D Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Population-Based Study. Nutrients. 2019. 11(11). 2831. doi: 10.3390/nu11112831.
6. Паньків І.В., Коритко О.О. Вміст вітаміну D, частота його недостатності й дефіциту в пацієнок із синдромом полікістозних яєчників. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2018. 14(6). 585-589. doi: 10.22141/2224-0721.14.6.2018.146069.
7. Niu Y.M., Wang Y.D., Jiang G.B. et al. Association Between Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms and Polycystic Ovary Syndrome Risk: A Meta-Analysis. Front Physiol. 2019. 9. 1902. doi: 10.3389/fphys.2018.01902.
8. Liu E., Meigs J.B., Pittas A.G. et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D is associated with markers of the insulin resistant phenotype in nondiabetic adults. J. Nutr. 2009. 139(2). 329-334. doi: 10.3945/jn.108.093831.
9. Larsson S., Jones H.A., Gransson O. et al. Parathyroid hormone induces adipocyte lipolysis via PKA-mediated phosphorylation of hormone-sensitive lipase. Cell Signal. 2016. 28(3). 204-213. doi: 10.1016/j.cellsig.2015.12.012.
10. Chagas C.E., Borges M.C., Martini L.A., Rogero M.M. Focus on vitamin D, inflammation and type 2 diabetes. Nutrients. 2012. 4(1). 52-67. doi: 10.3390/nu4010052.
11. Maestro B., Dávila N., Carranza M.C., Calle C. Identification of a Vitamin D Response Element in the Human Insulin Receptor Gene Promoter. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2003. 84(2-3). 223-230. doi: 10.1016/s0960-0760(03)00032-3.
12. Shojaeian Z., Sadeghi R., Latifnejad Roudsari R. Calcium and vitamin D supplementation effects on metabolic factors, men-

strual cycles and follicular responses in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. Caspian J. Intern. Med. 2019. 10(4). 359-369. doi: 10.22088/cjim.10.4.359.

13. Plymate S.R., Matej L.A., Jones R.E., Friedl K.E. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by insulin and prolactin. J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1988. 67. 460-464. doi: 10.1210/jcem-67-3-460.

14. He C., Lin Z., Robb S.W., Ezeamata A.E. Serum Vitamin D Levels and Polycystic Ovary syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2015. 7(6). 4555-4577. doi: 10.3390/nu7064555.

15. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases. 2018. 25(4). 377-81. http://www.rjdnmd.org/index.php/rjdnmd/article/view/530.

16. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E. et al. Синдром поликистозных яичников. Официальное заявление Европейского Общества Эндокринологов (European Society of Endocrinology, ESE). Репродуктивная эндокринология. 2015. 5(25). 32-51. doi: http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.

17. Holc M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrary H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. 96(7). 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

18. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985. 28(7). 412-419. doi: 10.1007/bf00280883.

19. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). Probl. Radiac. Med. Radiobiol. 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.

20. Гончарова О.А., Парцхаладзе В.И., Ильина И.М. Метаболическое ожирение при нормальной массе тела. Нерешенные вопросы диагностики. Эндокринология. 2013. 18(4). С. 50-54.

21. Caserta D., Adducchio G., Picchia S. et al. Metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome: an intriguing overlapping. Gynecol. Endocrinol. 2014. 30(6). 347-402. doi: 10.3109/09513590.2014.887673.

22. Forouhi N.G., Luan J., Cooper A. et al. Baseline serum 25-hydroxyvitamin D is predictive of future glycemic status and insulin resistance: the Medical Research Council Ely Prospective Study 1990-2000. Diabetes. 2008. 57. 2619-26257. doi: 10.2337/db08-0593.

23. Nikolova M.G., Boyanov M.A., Tsakova A.D. Correlations of Serum Vitamin D with Metabolic Parameters in Adult Outpatients with Different Degrees of Overweight / Obesity Coming from an Urban Community. Acta Endo (Buc.). 2018. 14(3). 375-383. doi: 10.4183/aeb.2018.

24. Moran L.J., Teede H.J., Noakes M. et al. Sex hormone binding globulin, but not testosterone, is associated with the metabolic syndrome in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. J. Endocrinol. Invest. 2013. 36. 1004-1010. doi: 10.3275/9023.

25. Deswal R., Yadav A., Dang A.S. Sex hormone binding globulin — an important biomarker for predicting PCOS risk: A systematic review and meta-analysis. J. Systems Biology in Reproductive Medicine. 2018. 64. 12-24. doi.org/10.1080/19396368.2017.1410591.

Отримано/Received 04.03.2020

Рецензовано/Revised 27.03.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.04.2020 ■

Information about authors

Tetiana Arkhyapkina, MD, PhD, Senior Research Fellow at the Department of Gonad Pathology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Volodymyr Bondarenko, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Gonad Pathology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>

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

Lidiya Lyubimova, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Архипкина Т.А.¹, Бондаренко В.А.¹, Гончарова О.А.², Любимова Л.П.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

² Харьковская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Уровень витамина D и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников

Резюме. Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) остается актуальной проблемой гинекологической эндокринологии, а его частота составляет примерно 11–17 % среди женщин репродуктивного возраста и достигает 75 % в структуре эндокринного бесплодия. Существуют доказательства, что витамин D влияет на обмен углеводов, а его недостаточность или дефицит повышают риск развития нарушения толерантности к глюкозе, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. **Цель:** определить связь между уровнем витамина D и показателями углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников. **Материалы и методы.** Обследовано 60 женщин в возрасте от 19 до 26 лет: 30 женщин с диагнозом классического фенотипа СПКЯ; 30 здоровых женщин с нормальной менструальной и репродуктивной функцией. Исследовали содержание витамина D, сексостероидсвязывающего глобулина (СССГ), иммунореактивного инсулина (ИРИ), индекс НОМА-IR, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии/окружность бедер (ОТ/ОБ). В зависимости от концентрации витамина D обследованные были разделены на подгруппы: первая — 22 больные СПКЯ с витамином D ≤ 30 нг/мл (средний уровень — $12,9 \pm 0,2$ нг/мл); вторая — 8 больных с уровнем витамина D ≥ 30 нг/мл ($31,4 \pm 0,3$ нг/мл);

третья — 12 здоровых женщин с витамином D ≤ 30 нг/мл ($24,2 \pm 0,3$ нг/мл); четвертая — 18 здоровых обследованных с уровнем витамина D ≥ 30 нг/мл ($35,6 \pm 0,3$ нг/мл). **Результаты.** Установлено, что в общей группе пациенток с СПКЯ средний уровень витамина D ($21,4 \pm 0,4$ нг/мл) был достоверно ниже ($P < 0,001$) по сравнению с показателем группы здоровых женщин ($29,6 \pm 0,3$ нг/мл). У больных с СПКЯ низкие концентрации витамина D сопровождалась более высокими уровнями глюкозы ($P < 0,001$), ИРИ ($P < 0,001$), индекса НОМА-IR ($P < 0,001$) и снижением СССР ($P < 0,001$). Установлена негативная ассоциативная связь витамина D с ИМТ ($r = -0,399$; $P < 0,05$), ОТ/ОБ ($r = -0,612$; $P < 0,001$), концентрацией ИРИ ($r = -0,502$; $p < 0,001$), показателем индекса НОМА-IR ($r = -0,571$; $P < 0,001$), уровнем СССР ($r = -0,694$; $P < 0,001$). **Выводы.** Показана роль абдоминального ожирения в формировании дефицита витамина D, который усиливает нарушения углеводного обмена, а именно увеличивает гиперинсулинемию, инсулинорезистентность и снижает продукцию сексостероидсвязывающего глобулина у женщин с СПКЯ. **Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников; витамин D; инсулинорезистентность; сексостероидсвязывающий глобулин

T.L. Arkhyapkina¹, V.A. Bondarenko¹, O.A. Goncharova², L.P. Lyubimova¹

¹V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Vitamin D level and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome

Abstract. Background. Polycystic ovary syndrome (PCOS) remains an urgent problem of gynecological endocrinology, and its frequency is approximately 11–17 % among women of reproductive age and reaches 75 % in the structure of endocrine infertility. There is evidence that vitamin D impacts carbohydrate metabolism, and its insufficiency or deficiency increases the risk of impaired glucose tolerance, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus (DM). The purpose of this study is to determine the relationship between vitamin D levels and indicators of carbohydrate metabolism in women with polycystic ovary syndrome. **Materials and methods.** Sixty women aged from 19 to 26 years were examined: 30 women with a diagnosis of the classical phenotype of PCOS; 30 healthy women with normal menstrual and reproductive function. We studied the content of vitamin D, sex steroid-binding globulin (SSBG), immunoreactive insulin (IRI), HOMA-IR index, body mass index (BMI), waist-hip ratio. Depending on the concentration of vitamin D, women were divided into subgroups: the first enrolled 22 patients with PCOS with vitamin D ≤ 30 ng/ml (average level 12.9 ± 0.2 ng/ml); the second included 8 patients with a level of vitamin D ≥ 30 ng/ml (31.4 ± 0.3 ng/ml); the third group consisted of

12 healthy women with vitamin D ≤ 30 ng/ml (24.2 ± 0.3 ng/ml); fourth group consisted of 18 healthy women with a level of vitamin D ≥ 30 ng/ml (35.6 ± 0.3 ng/ml). **Results.** It was found that in the basic group of PCOS patients, the average level of vitamin D (21.4 ± 0.4 ng/ml) was significantly lower ($P < 0.001$) compared to the group of healthy women (29.6 ± 0.3 ng/ml). In patients with PCOS, low concentrations of vitamin D were accompanied by higher levels of glucose ($P < 0.001$), IRI ($P < 0.001$), HOMA-IR index ($P < 0.001$), and a decreased level of SSBG ($P < 0.001$). A negative association of vitamin D with BMI ($r = -0.399$; $P < 0.05$), waist-hip ratio ($r = -0.612$; $P < 0.001$), IRI concentration ($r = -0.502$; $P < 0.001$), HOMA-IR index ($r = -0.571$; $P < 0.001$), the level of SSBG ($r = -0.694$; $P < 0.001$) was established. **Conclusions.** The results of the study demonstrate the role of abdominal obesity in the formation of vitamin D deficiency, which intensifies the carbohydrate metabolism disorders, increases hyperinsulinemia, insulin resistance and reduces the production of sex steroid-binding globulin in women with PCOS.

Keywords: polycystic ovary syndrome; vitamin D; insulin resistance; sex steroid-binding globulin

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 A. 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
- Сприятливий профіль безпеки⁴



Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Еутирокс®

Діяча 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 щитовидною залозою. Немає різниці між функціями ендогенного гормону і екзогенного левотироксину.
Показання. Еутирокс® 25–200 мкг. Лікування доброякісних захворювань щитовидної залози. Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба. Як замісна терапія при гіпотиреозі. Супресивна терапія раку щитовидної 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. **Противпоказання.** 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, псевдотумор

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, симпозиумах 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 577.161.2+577.175.6:616.69

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212741

Бондаренко В.О.¹, Хижняк О.О.¹, Мінухін А.С.², Скорняков Є.І.¹,
Дорош О.Г.¹, Ніколаєв Р.С.¹, Саніна Є.М.¹
¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна

² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Рівні вітаміну D, статевих гормонів та стан еректильної функції у чоловіків молодого та середнього віку

Резюме. Актуальність. Еректильна дисфункція (ЕД) при D-гіповітамінозі у чоловіків асоційована зі зниженням рівня тестостерону (Т) в крові. При цьому в сучасних дослідженнях відсутні дані щодо стану еректильної функції (ЕФ) залежно від змін показника відносної андрогенізації — величин співвідношення Т до естрадіолу (E_2) (T/E_2) за умов констатації дефіциту та недостатності вітаміну D. Немає порівняльних даних щодо стану ЕД у чоловіків молодого та середнього віку, особливо за наявності та відсутності цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). **Мета:** встановити особливості змін ЕФ залежно від рівнів 25-гідроксиколекальциферолу (25(OH)D) в крові та андрогенного стану в чоловіків молодого та середнього віку. **Матеріали та методи.** 47 осіб чоловічої статі віком 23–59 років були розподілені на три групи: перша група ($n = 20$) — чоловіки молодого віку ($32,3 \pm 1,1$ року); друга група ($n = 15$) — чоловіки середнього віку ($53,0 \pm 1,0$ року) без ЦД2; третя група ($n = 12$) — чоловіки, хворі на ЦД2, середнього віку ($54,0 \pm 1,1$ року). В крові імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів визначали вміст 25(OH)D (ELISA, Німеччина), загального Т («Алкор-Біо») та E_2 (DRG). Стан ЕФ визначали за допомогою опитувальника «Міжнародний індекс еректильної функції-5». Дослідження були проведені в осінньо-зимовий період 2019–2020 р. **Результати.** Вміст 25(OH)D у крові в чоловіків середнього віку незалежно від наявності або відсутності у них ЦД2 був суттєво менший порівняно з чоловіками першої групи. Доведено, що формування ЕД у чоловіків як молодого, так і середнього віку обумовлено зменшенням рівнів Т в крові та зниженням величин співвідношення T/E_2 . **Висновки.** Встановлено, що предиктором розвитку гіпотестостеронемії та порушень андроген-естрогенового балансу в чоловіків незалежно від віку, зокрема хворих на ЦД2, може бути зниження вмісту в крові 25(OH)D. **Ключові слова:** вітамін D; еректильна функція; естрадіол; тестостерон; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Останнім часом традиційні уявлення щодо значення вітаміну D в забезпеченні кальцій-фосфорного обміну та мінеральної щільності кісткової тканини поповнилися даними про його роль в регуляції репродуктивної та сексуальної функцій у чоловіків [1–3]. При цьому було показано, що за наявності D-гіповітамінозу відбуваються порушення як сперматогенезу, так і еректильної та еякуляторної складових копулятивного циклу [4–6]. Авторами було доведено, що еректильна дисфункція (ЕД) при D-гіповітамінозі

у чоловіків асоційована зі зниженням рівня тестостерону (Т) в крові [3, 7]. Однак у цих дослідженнях відсутні дані щодо стану еректильної функції (ЕФ) залежно від змін показника відносної андрогенізації — величин співвідношення тестостерону (Т) до естрадіолу (E_2) (T/E_2) [9] за умов констатації дефіциту та недостатності вітаміну D.

Немає й порівняльних даних щодо стану ЕД у чоловіків молодого та середнього віку, особливо за наявності та відсутності у них цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), з урахуванням рівня вітаміну D в крові.

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

Для кореспонденції: Хижняк Оксана Олегівна, доктор медичних наук, професор, голова клінічного відділу, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: oksana210562@gmail.com; контактний тел.: +38 (096) 579 82 50.

For correspondence: Oksana Khyzhnyak, MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Department, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskiy st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: oksana210562@gmail.com; contact phone: +38 (096) 579 82 50.

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

Мета роботи: встановити особливості змін ерекtilьної функції залежно від рівнів вітаміну D в крові та андрогенного статусу у чоловіків молодого та середнього віку.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням перебували 47 чоловіків віком 23–59 років, які проходили обстеження в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» з метою уточнення стану інкреторної, а у молодих осіб — і сперматогенної функцій яєчок.

Чоловіки були розподілені на три групи. Першу групу становили 20 осіб молодого віку (середній вік — $32,3 \pm 1,1$ року). В другу групу увійшли 15 чоловіків середнього віку ($53,0 \pm 1,0$ року), у яких були відсутні клінічні та лабораторні ознаки ЦД2, а до третьої групи зараховано 12 чоловіків, хворих на ЦД2, середнього віку ($54,0 \pm 1,1$ року).

Усім пацієнтам було проведено вимірювання індексу маси тіла (ІМТ) та визначення за допомогою наборів для імуноферментного аналізу рівнів у крові Т (набори фірми «Алкор-Біо»), E₂ (DRG) та вітаміну D (25(OH)D) (ELISA, Німеччина).

Стан ЕФ визначали за допомогою опитувальника «Міжнародний індекс ерекtilьної функції-5» (МІЕФ-5) [9].

Дослідження були проведені в осінньо-зимовий період 2019–2020 р. та здійснені з дотриманням принципів медичної етики та захисту прав пацієнтів, людської гідності та морально-етичних норм, відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини, відповідних законів України; дозволу комісії із біоетики (протокол

№ 3 засідання комісії з питань етики при ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України» від 20 червня 2019 року).

Статистичну обробку матеріалу проведено з обчисленням середнього арифметичного значення та його статистичної похибки ($M \pm m$). Нормальність розподілу змінних визначали за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Значущість розбіжностей між групами оцінювали методом χ^2 . Також розраховували коефіцієнт кореляції Пірсона (r). Розходження вважались статистично значущими, якщо $p \leq 0,05$.

Результати

Аналіз рівнів вітаміну D у крові показав, що в молодих осіб (перша група) середні значення його були вірогідно вищі порівняно з показниками у чоловіків середнього віку (табл. 1, 2). При цьому в пацієнтів як за наявності ЦД2, так і без нього вони суттєво не відрізнялись між собою.

Відомо, що вміст вітаміну D у крові залежить від ІМТ [10]. З огляду на те, що середні значення ІМТ в усіх трьох групах обстежених вірогідно не відрізнялись між собою, можна дійти висновку, що на зміни рівня холекальциферолу в крові при цьому дослідженні ІМТ не міг суттєво впливати. Ймовірно, існують інші фактори, які визначають більш високі концентрації вітаміну D у крові в осіб молодого віку. Одним із таких факторів може бути зменшення з віком рівня 7-дегідрохолестеролу в шкірі, який є попередником вітаміну D [11]. Є дані, що при андрогенному дефіциті також зменшується вміст вітаміну D у крові [4].

У пацієнтів середнього віку обох груп існують суттєві зменшення рівнів як абсолютної (рівень Т), так і відносної (співвідношення Т/E₂) андрогенізації чоло-

Таблиця 1. Досліджувані показники в обстежених чоловіків (M ± m)

Показник	Перша група, n = 20	Друга група, n = 15	Третя група, n = 12
Вік, років	32,3 ± 1,1	53,0 ± 1,0*	54,0 ± 1,1*
ІМТ, кг/м²	26,5 ± 1,0	27,4 ± 0,3	27,7 ± 0,4
МІЕФ-5, бали	21,1 ± 0,4	17,3 ± 0,9*	16,1 ± 1,1*
Тестостерон, нмоль/л	17,3 ± 1,2	12,2 ± 0,8*	11,5 ± 0,7*
Естрадіол, нмоль/л	0,19 ± 0,01	0,21 ± 0,01	0,23 ± 0,01*
Співвідношення Т/E ₂ , ум. од.	99,7 ± 9,2	58,7 ± 5,1*	52,8 ± 5,0*
Вітамін D, нмоль/л	55,3 ± 3,5	45,7 ± 2,6*	39,3 ± 2,7*

Примітка: * — вірогідність змін порівняно з показниками у першій групі (P < 0,05).

Таблиця 2. Частота відповідності нормі рівнів вітаміну D, тестостерону та величин МІЕФ-5 в обстежених пацієнтів (n, %)

Група	МІЕФ-5, бали		Вітамін D, нмоль/л		Тестостерон, нмоль/л	
	≥ 21,0	< 21,0	≥ 75,0	< 75,0	> 12,0	< 12,0
Перша, n = 20	15 (75,0)	5 (25,0)	4 (20,0)	16 (80,0)	15 (75,0)	5 (25,0)
Друга, n = 15	5 (33,3)	10 (66,7)	—	15 (100,0)	5 (33,3)	10 (66,7)
Третя, n = 12	2 (16,7)	10 (83,3)	—	12 (100,0)	3 (25,0)	9 (75,0)

Таблиця 3. Рівні вітаміну D у крові та гормональні показники в обстежених пацієнтів за наявності та відсутності еректильної дисфункції (M ± m)

Показник	Чоловіки молодого віку		Чоловіки середнього віку	
	МІЕФ-5			
	≥ 21,0 бала, n = 16	< 21,0 бала, n = 5	≥ 21,0 бала, n = 7	< 21,0 бала, n = 20
	61,7 ± 4,1	50,2 ± 1,7*	55,2 ± 3,1	38,1 ± 1,9*
Тестостерон, нмоль/л	18,8 ± 1,7	10,9 ± 0,8*	17,3 ± 0,7	10,0 ± 0,4*
Естрадіол, нмоль/л	0,18 ± 0,01	0,23 ± 0,02*	0,20 ± 0,01	0,23 ± 0,01*
Співвідношення Т/Е ₂ , ум. од.	106,5 ± 10,5	45,4 ± 4,0*	88,5 ± 4,3	44,8 ± 2,0*

Примітка: * — вірогідність змін порівняно з чоловіками із відповідними норми величинами МІЕФ-5 ($P < 0,05$).

вічого організму. В другій та третій групах відзначалося й зростання частоти андрогенного дефіциту, коли рівень Т у крові був менше 12,0 нмоль/л [12] порівняно з пацієнтами першої групи (табл. 2).

Так, рівень Т у крові відповідав нормі в молодих осіб у 70,0 % спостережень, тоді як тільки у 33,3 % чоловіків другої групи ($\chi^2 = 4,49$; $p < 0,05$) та у 25,0 % хворих на ЦД2 ($\chi^2 = 5,75$; $p < 0,05$). Водночас частота D-гіповітамінозу або зменшення рівня вітаміну D в крові менше 75,0 нмоль/л [13] у хворих середнього віку вірогідно не відрізнялись від показника у чоловіків молодого віку ($p > 0,05$).

Відповідно до зростання частоти гіпотестостеронемії збільшувалась й частота констатації ЕД у чоловіків середнього віку порівняно з молодими пацієнтами ($\chi^2 = 4,49$; $p < 0,05$ та $\chi^2 = 8,04$; $p < 0,01$ відповідно), коли сума балів МІЕФ-5 була менше 21,0 [8, 9]. Це вказує на те, що ЕФ насамперед залежить від рівня Т у крові та величин співвідношення Т/Е₂, а не від умісту вітаміну D. Підтвердженням цього є наявність позитивної кореляції між рівнем Т у крові та величинами МІЕФ-5 ($r = 0,302$; $p < 0,05$), а також величинами співвідношення Т/Е₂ та МІЕФ-5 ($r = 0,345$; $p < 0,05$) в загальній групі обстежених.

Між рівнями вітаміну D та величинами МІЕФ-5 така кореляція відсутня ($r = 0,198$; $p > 0,05$). Тим часом уміст вітаміну D в крові безпосередньо впливає на рівень відносної андрогенізації чоловічого організму. На це вказує наявність позитивної кореляційної залежності в загальній групі пацієнтів між рівнем холестерину в крові та величинами співвідношення Т/Е₂ ($r = 0,321$; $p < 0,05$). Зменшення величин Т/Е₂ при D-гіповітамінозі відзначають й інші дослідники [14].

Обговорення

У свою чергу, розподіл обстежених чоловіків на осіб із відповідними норми показниками ЕФ (МІЕФ-5 ≥ 21,0 бала) та її зниженням показав суттєве зменшення рівнів вітаміну D у останніх незалежно від віку (табл. 3). Це зменшення асоційоване зі зниженням рівнів абсолютної та відносної андрогенізації та зростанням вмісту Е₂ в крові. Наявність такої асоціації ще раз підтверджує, що D-гіповітаміноз може негативно впливати на стан інкреторної функції у чоловіків як молодого, так і середнього віку, порушення якої є предиктором розвитку ЕД [13, 15].

Крім того, є дані літератури, які свідчать, що зокрема у чоловіків, хворих на ЦД2, зі зниженням вмісту в крові вітаміну D менше 25,0 нмоль/л, існує порушення кавернозної гемодинаміки та ЕД на тлі зниженого рівня Т в крові [16].

Відповідно нормалізація вмісту вітаміну D в крові може сприяти посиленню секреції Т, зменшенню утворення Е₂ та зростанню величин співвідношення Т/Е₂, що сприяє стимуляції ЕФ у чоловіків [7].

Висновки

1. Вміст вітаміну D у крові в чоловіків середнього віку, незалежно від наявності або відсутності у них цукрового діабету 2-го типу, вірогідно менший порівняно з молодими чоловіками. При цьому частота D-гіповітамінозу в осіб молодого та середнього віку суттєво не відрізняється.

2. Формування еректильної дисфункції у чоловіків як молодого, так і середнього віку обумовлене зниженням рівнів абсолютної та відносної андрогенізації організму.

3. Предиктором розвитку гіпотестостеронемії та порушення андроген-естрогенового балансу в чоловіків незалежно від віку, зокрема хворих на цукровий діабет 2-го типу, може бути зниження вмісту в крові рівнів вітаміну D.

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

Список літератури

1. Kaminskyi O.V., Pankiv V.I., Pankiv I.V., Afanasyev D.E. Vitamin D content in population of radiologically contaminated areas in Chernivtsi oblast (pilot project). *Probl. Radiac. Med. Radiobiol.* 2018. 23. 442-451. doi: 10.33145/2304-8336-2018-23-442-451.
2. De Angelis C., Galdiero M., Pivonello C. et al. The role of vitamin D in male fertility: A focus on the testis. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. 18(3). 285-305. doi: 10.1007/S11754-017-9428-0.
3. Tirabassi G., Sudano M., Salvio G. et al. Vitamin D and Male Sexual Function: A Transversal and Longitudinal Study. *Int. J. Endocrinol.* 2018. 2018. Article ID 3720813. doi: 10.1155/2018/3720813.
4. Talib R.A., Khalafalla K., Cangüven Ö. The role of vitamin D supplementation on erectile function. *Turk. J. Urol.* 2017. 43(2). 105-111. doi: 10.5152/tud.2017.76032.

5. Krysiak R., Sz wajkosz A., Okopien B. The effect of low vitamin D status on sexual function and depressive symptoms in apparently healthy men: a pilot study. *Int. J. Impot. Res.* 2018. 30(5). 224-229. doi: 10.1038/s41443-018-0041-7.
6. Canat L., Degirmentere R.B., Atalay H.A. et al. Low serum vitamin D is associated with an increased likelihood of acquired premature ejaculation. *Int. Braz. J. Urol.* 2019. 45(3). 6212-628. doi: 10.1590/s1677-5538.IBJU.
7. Cangüven O., Talib R.A., El Ansari W. et al. Vitamin D treatment improves levels of sexual hormones, metabolic parameters and erectile foundation in middle-aged vitamin deficient men. *Aging. Male.* 2017. 20(1). 9-16. doi: 10.1080/13685538.2016.1271783.
8. Arkhypkina T.L., Bondarenko V.A., Goncharova O.A., Lyubimova L.P. Influence of metformin on the thyroid function and in the treatment of resistance to insulin in patients with polycystic ovaries syndrome. *Problems of Endocrine Pathology.* 2020. 2. 7-15. doi: 10.21856/j-PEP.2020.2.01 (in Ukrainian).
9. Rosen R.S., Capelleri J.C., Smith M.D. et al. Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int. J. Impot. Res.* 1998. 11(6). 319-326.
10. Lagunova Z., Porojnicu A.C., Lindberg F. et al. The dependency of vitamin D status on body mass index, gender, age and season. *Anticancer. Res.* 2009. 29(9). 3713-3720.
11. Tovstolytkina N. Vitamin D — is everything as simple as it seems? *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2019. 15(4). 63-67. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174821 (in Ukrainian).
12. Tak Y.J., Lee J.G., Kim Y.J., Park N.C., Kim S.S., Lee S. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and testosterone deficiency in middle-aged Korean men: a cross-sectional study. *Asian J. Androl.* 2015. 17. 324-8. doi: 10.4103/1008-682X.142137.
13. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96. 1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385.
14. Blomberg J., Gerner L.G., Andersson A.V. et al. Vitamin D deficiency and low ionized calcium are linked with semen quality and sex steroid levels in infertile men. *Human. Reprod.* 2016. 31(8). 1875-1885. doi: 10.1093/humrep/dew1952.
15. Farag Y.M., Guallar E., Zhao D., Kalyani R.R., Blaha M.J., Feldman D.I. et al. Vitamin D deficiency is independently associated with greater prevalence of erectile dysfunction: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2001–2004. *Atherosclerosis.* 2016. 252. 61-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.07.921.
16. Carreta N., de Kreutzenberg S.V., Valente U. et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes. *Endocrine.* 2016. 53(3). 831-838. doi: 10.1007/s12020-015-0851-z.

Отримано/Received 29.06.2020

Рецензовано/Revised 04.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 12.08.2020 ■

Information about authors

Volodymyr Bondarenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of the Gonads, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Oksana Khyzhnyak, MD, PhD, Professor, Head of the Clinical Department, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Andriy Minukhin, PhD, Associate Professor of the Department of Pathophysiology, National Pharmaceutical University of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Eugen Skornyakov, PhD, sexologist, consultative clinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Olena Dorosh, MD, PhD, Head Doctor of the clinic of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Roman Nikolaev, Research Fellow at the Department of Age Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Evgeniya Sanina, Junior Research Fellow at the Department of Age Endocrinology, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Бондаренко В.А.¹, Хижняк О.О.¹, Минухин А.С.², Скорняков Е.И.¹, Дорош Е.Г.¹, Николаев Р.С.¹, Санина Е.Н.¹

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины», г. Харьков, Украина

² Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Уровни витамина D, половых гормонов и состояние эректильной функции у мужчин молодого и среднего возраста

Резюме. Актуальность. Эректильная дисфункция (ЭД) при D-гиповитаминозе у мужчин ассоциирована со снижением уровня тестостерона (Т) в крови. При этом в современных исследованиях отсутствуют данные относительно состояния эректильной функции (ЭФ) в зависимости от изменений показателя относительной андрогенизации — величины соотношения Т к эстрадиолу (E_2) (T/E_2) при условии констатации дефицита и недостаточности витамина D. Нет сравнительных данных состояния ЭД у мужчин молодого и среднего возраста, особенно при наличии и отсутствии сахарного диабета 2-го типа (СД2). **Цель:** установить особенности изменений ЭФ в зависимости от уровней 25-гидрок-

сихолекальциферола (25(OH)D) в крови и андрогенного состояния у мужчин молодого и среднего возраста. **Материалы и методы.** 47 человек мужского пола в возрасте 23–59 лет были распределены на три группы: первая группа (n = 20) — мужчины молодого возраста ($32,3 \pm 1,1$ года); вторая группа (n = 15) — мужчины среднего возраста ($53,0 \pm 1,0$ года) без СД2; третья группа (n = 12) — мужчины, больные СД2, среднего возраста ($54,0 \pm 1,1$ года). В крови иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов определяли содержание 25(OH)D (ELISA, Германия), общего Т («Алкор-Био») и E_2 (DRG). Состояние ЭФ определяли с помощью опросника «Международный индекс эректильной

функции-5». Исследования проведены в осенне-зимний период 2019–2020 г. **Результаты.** Содержание 25(OH)D в крови у мужчин среднего возраста независимо от наличия или отсутствия у них СД2 было существенно меньше по сравнению с мужчинами первой группы. Доказано, что формирование ЭД у мужчин как молодого, так и среднего возраста обусловлено уменьшением уровней Т в крови и снижении

ем величин соотношения Т/Е₂. **Выводы.** Установлено, что предиктором развития гипотестостеронемии и нарушений андроген-эстрогенового баланса у мужчин независимо от возраста, в том числе больных СД2, может быть снижение содержания в крови 25(OH)D.

Ключевые слова: витамин D; эректильная функция; эстрадиол; тестостерон; сахарный диабет 2-го типа

V.O. Bondarenko¹, O.O. Khyzhnyak¹, A.S. Minukhin², E.I. Skorniyakov¹, O.G. Dorosh¹, R.S. Nikolaev¹, E.M. Sanina¹

¹ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Levels of vitamin D, sex hormones and erectile function in young and middle-aged men

Abstract. Background. Erectile dysfunction in men with vitamin D deficiency is associated with a decrease in testosterone levels in the blood. At the same time, in modern studies there is no data on the state of erectile function depending on changes in the relative androgenization-testosterone/estradiol ratio in terms of vitamin D deficiency and insufficiency. There are no comparative data on the state of erectile dysfunction in young and middle-aged men, especially in the presence and absence of type 2 diabetes mellitus (DM2). The purpose: to determine the features of erectile function changes in young and middle-aged men, depending on the androgenic state and the blood levels of 25-hydroxycholecalciferol (25(OH)D). **Materials and methods.** Forty-seven males aged 23–59 years were divided into three groups: group 1 (n = 20) — young men (32.3 ± 1.1 years); group 2 (n = 15) — middle-aged men (53.0 ± 1.0 years) without DM2; group 3 (n = 12) — middle-aged men (54.0 ± 1.1 years) with DM2. Using immunoassay com-

mercial kits, blood content of 25(OH)D (ELISA, Germany), total testosterone (Alkor-Bio) and estradiol (DRG) were measured. The state of erectile function was determined using the International Index of Erectile Function. The studies were carried out in the autumn-winter period of 2019–2020. **Results.** It was found that the blood levels of 25(OH)D in middle-aged men, regardless of the presence or absence of DM2, were significantly lower than that of men in group 1. It was proved that formation of erectile dysfunction in both young and middle-aged men is caused by a decrease in testosterone levels and in testosterone/estradiol ratio. **Conclusion.** It was found that the reduction of 25(OH)D blood levels can be a predictor of hypotestosteronemia and androgen-estrogen balance disorders in men irrespective of age, in particular in patients with DM2.

Keywords: vitamin D; erectile function; estradiol; testosterone; diabetes mellitus type 2

ОКСИЛІК



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

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



Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.

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

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

УДК 616.441-002-097-036.12+615.31

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212742

Пашковська Н.В., Абрамова Н.О.

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

Використання Оксиліку у комплексному лікуванні хворих на автоімунний тиреоїдит

Резюме. Актуальність. Хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ) — найбільш поширене автоімунне захворювання й основна причина гіпотиреозу. Патогенез АІТ пов'язаний із зниженням активності селеноензимів, які захищають щитоподібну залозу від оксидативного стресу, і, відповідно, посиленням автоімунних процесів, що пов'язано із дефіцитом селену в ендемічних зонах, до яких належать більшість регіонів України. **Мета дослідження:** вивчити ефективність призначення мінерально-вітамінного комплексу Оксилік у комплексному лікуванні автоімунного тиреоїдиту. **Матеріали та методи.** Обстежено й проліковано 56 пацієнтів віком від 26 до 54 років із гіпотиреозом на тлі АІТ. Для оцінки ефективності лікування пацієнти були методом рандомізації поділені на дві групи. Представники першої групи (26 осіб) отримували базисне лікування у вигляді замісної терапії препаратами левотироксину в адекватних дозах. Пацієнтам другої групи (30 осіб) на тлі базисної терапії левотироксином призначався комплексний засіб Оксилік по одній капсулі протягом трьох місяців. **Результати.** Встановлено позитивний вплив прийому комплексу Оксилік на показники тиреоїдного гомеостазу, що проявлялось вірогідним зростанням рівня вільного трийодтироніну на 150 % ($p < 0,05$) і співвідношення вільного трийодтироніну/вільного тироксину в 3,89 раза ($p < 0,05$) без вірогідної міжгрупової різниці. У пацієнтів основної групи встановлено зниження титрів антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) на 29,2 % ($p < 0,05$), тоді як у групі порівняння не відбулося статистично значущої зміни даного показника. Загалом зменшення рівня антитіл до ТПО на 25 % і більше досягнуто у 85,2 % хворих. У хворих на АІТ встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнем селену в сироватці венозної крові й титром антитіл до ТПО ($r = -0,368$, $p < 0,05$). **Висновки.** Оксилік можна рекомендувати як засіб для призначення пацієнтам з автоімунним тиреоїдитом.

Ключові слова: автоімунний тиреоїдит; селен; Оксилік

Вступ

Автоімунні тиреопатії є одними з найбільш поширених ендокринних захворювань. Щитоподібна залоза (ЩЗ) особливо сприйнятлива до автоімунних процесів унаслідок уразливості до дії екзо- й ендогенних чинників на тлі генетичної схильності.

Дослідження останніх років показали, що дефіцит селену асоціюється з підвищенням ризику розвитку й прогресування автоімунних захворювань ЩЗ, у той

час як призначення його сполук веде до покращання їх перебігу, що дозволило визначити селеномісні препарати як одні з найбільш перспективних для лікування тиреопатій автоімунного генезу.

Хронічний автоімунний тиреоїдит (АІТ) — найбільш поширене автоімунне захворювання й основна причина гіпотиреозу. Патогенез АІТ пов'язаний зі зниженням активності селеноензимів, що захищають ЩЗ від оксидативного стресу, і, відповідно, посиленням

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

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

For correspondence: N.V. Pashkovska, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com

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

автоімунних процесів, що пов'язано із дефіцитом селену в ендемічних зонах [1–5], до яких належать більшість регіонів України [6, 7].

Тому можна припустити, що недостатній вміст в організмі селену й вітамінів, які мають антиоксидантні властивості, значно погіршує прогноз і зменшує ефективність лікування хворих на АІТ. Крім того, гіпотиреоз, який є найчастішим ускладненням АІТ, сам по собі може призвести до поганого засвоєння організмом мінералів і вітамінів, оскільки гормони ЩЗ регулюють всі метаболічні процеси, включно з травним трактом.

Проте питання ефективності засобів, які містять селен, в поєднанні із зазначеними вітамінними засобами в комплексному лікуванні АІТ залишається поза увагою дослідників.

Нами вивчено ефективність призначення комплексного засобу Оксилік, що містить селен — 50 мкг, вітамін С (кислота аскорбінова) — 300 мг, вітамін Е (токоферол, дистилат із рослинної олії) — 36 мг, провітамін А (диспергований β-каротин) — 2 мг, лікопін (каротиноїди, ізольовані з екстракту томатів) — 2 мг, у хворих на АІТ.

Мета дослідження: вивчити ефективність призначення засобу Оксилік у комплексному лікуванні автоімунного тиреоїдиту.

Матеріали та методи

Обстежено й проліковано 56 пацієнтів віком від 26 до 54 років з гіпотиреозом на тлі АІТ. Для оцінки ефективності лікування пацієнти були методом рандомізації поділені на дві групи. Представники першої групи (26 осіб) отримували базисне лікування у вигляді замісної терапії препаратами левотироксину в адекватних дозах. Пацієнтам другої групи (30 осіб) на тлі базисної терапії левотироксином призначався комплексний засіб Оксилік по одній капсулі протягом трьох місяців.

Окрім загальноклінічних обстежень, у динаміці лікування визначалися рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (вТ₄) і вільного трийодтироніну (вТ₃), антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) у сироватці крові імуноферментним методом з використанням наборів фірми «Гранум» (Україна). Рівні ТТГ визначали за допомогою наборів фірми «Вектор-Бест» (Росія), вміст вТ₄ і вТ₃ — за допомогою наборів фірми «Гранум» (Україна) імунофермент-

Таблиця 1. Порівняльна характеристика показників функціонального стану щитоподібної залози, титру антитіл до тиреоїдної пероксидази й рівня селену в сироватці крові хворих на автоімунний тиреоїдит

Показники		Групи, кількість спостережень, вірогідність змін	
		Базисне лікування + Оксилік, М ± m, n = 30	Базисне лікування, М ± m, n = 26
ТТГ, мМО/л	До лікування	7,80 ± 0,17	8,20 ± 0,22
	Після лікування	3,80 ± 0,26 P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05	4,10 ± 0,34 P ₁ < 0,05
вТ ₃ , пмоль/л	До лікування	3,140 ± 0,246	2,980 ± 0,159
	Після лікування	7,850 ± 0,254 P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05	5,420 ± 0,236 P ₁ < 0,05
вТ ₄ , пмоль/л	До лікування	16,20 ± 2,53	15,30 ± 3,42
	Після лікування	10,60 ± 3,42 P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05	9,80 ± 3,56 P ₁ < 0,05
вТ ₃ /вТ ₄	До лікування	0,190 ± 0,012	0,200 ± 0,014
	Після лікування	0,740 ± 0,018 P ₁ < 0,05 P ₂ > 0,05	0,550 ± 0,012 P ₁ < 0,05
АТ-ТПО, МО/мл	До лікування	672,10 ± 38,61	652,60 ± 28,93
	Після лікування	476,80 ± 23,34 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05	594,87 ± 35,80 P ₁ > 0,05
Селен, мг/л	До лікування	58,80 ± 3,94	60,30 ± 4,28
	Після лікування	87,60 ± 3,54 P ₁ < 0,05 P ₂ < 0,05	61,70 ± 4,32 P ₁ > 0,05

Примітки: n — кількість пацієнтів в групі; P₁ — вірогідність змін щодо показників до лікування; P₂ — вірогідність змін щодо групи порівняння.

ним методом на аналізаторі імуноферментних реакцій «Уніплан».

Для вивчення ефективності периферичної конверсії тиреоїдних гормонів розраховували коефіцієнт vT_3/vT_4 (Кандор В.И., 1996). Рівень селену визначали атомно-сорбційним методом за допомогою атомно-сорбційного спектрометра PinAAcle 900T.

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

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

Обстеження проводили на початку й наприкінці 12-тижневого лікування. Позитивним результатом лікування вважали зниження титру антитіл до ТПО на 25 %.

Результати

Попри те, що в обстежених пацієнтів не було зареєстровано вираженого селенодефіциту, вміст селену в сироватці венозної крові майже в усіх обстежених був наближений до нижньої межі норми (референсні нормальні величини селену становили 50–120 мкг/л).

Результати проведеного лікування наведено в табл. 1.

У першій групі в результаті застосування Оксиліку на тлі замісної терапії левотироксином встановлено вірогідне зростання рівня селену в сироватці венозної крові на 50 % ($p < 0,05$).

В обох групах значення показників обміну тиреоїдних гормонів були вірогідно кращими після отриманого лікування, однак встановлено позитивний вплив прийому засобу Оксилік на показники тиреоїдного гомеостазу. Вони свідчили про покращення периферичної конверсії T_4 у T_3 , що проявлялось вірогідним зростанням рівня vT_3 на 150 % ($p < 0,05$) і співвідношення vT_3/vT_4 — у 3,89 рази ($p < 0,05$) без вірогідної міжгрупової різниці.

У пацієнтів основної групи встановлено зниження титрів антитіл до ТПО на 29,2 % ($p < 0,05$), тоді як у групі порівняння не відбулося статистично значущої зміни даного показника. Загалом зменшення рівня антитіл на 25 % і більше досягнуто у 85,2 % хворих.

Заслужовує на увагу той факт, що у хворих на АІТ встановлено негативні кореляційні зв'язки між рівнем селену в сироватці венозної крові й титром антитіл до ТПО ($r = -0,368$, $p < 0,05$).

Обговорення

Існують чимало досліджень, у яких хворим на АІТ призначались засоби, що містять селен, на тлі замісної терапії левотироксином, переважно в дозі 200 мкг/добу. Вони пригнічували систему HLA-DR ти-

реоцитів, сприяли вірогідному зниженню титру антитіл до ТПО, зниженню продукції інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) і С-реактивного протеїну (СРП) [8–10]. Також є відомості, що призначення селену регулює імунну відповідь шляхом впливу на фактори транскрипції, у тому числі NF- κ B, що регулює продукцію прозапальних цитокінів [11].

З огляду на те, що патогенез АІТ пов'язаний з активацією пероксидного окиснення ліпідів, перспективним є застосування антиоксидантів у комбінації із селеном на тлі замісної терапії. На користь цього свідчать результати досліджень останніх років. Так, доведено, що ізольоване призначення вітаміну С у дозі 500 мг протягом трьох місяців сприяє вірогідному зниженню титру анти-тиреоїдних антитіл у хворих на АІТ, так само як і прийом селену в дозі 200 мкг протягом того ж періоду [10].

Також показано, що вітамін А не лише має антиоксидантні властивості, але й сприяє покращенню периферичної конверсії тиреоїдних гормонів, із зниженням ТТГ, зростанням рівня активного гормону T_3 і зниженням малоактивного T_4 у жінок з ожирінням [11].

Висновки

1. Додаткове призначення комплексного засобу Оксилік по одній капсулі протягом трьох місяців призводить до вірогідного зниження титру антитіл до ТПО у хворих на АІТ, дозволяє покращити метаболізм тиреоїдних гормонів у периферичних органах, зменшуючи тканинний гіпотиреоз.

2. З огляду на власний досвід і результати аналізу джерел наукової літератури щодо безпеки Оксиліку, що містить селен — 50 мкг, вітамін С (кислота аскорбінова) — 300 мг, вітамін Е (токоферол, дистилат із рослинної олії) — 36 мг, провітамін А (диспергований β -каротин) — 2 мг, лікопін (каротиноїди, ізольовані з екстракту томатів) — 2 мг, по одній капсулі протягом трьох місяців можна рекомендувати як додатковий засіб хворим на АІТ.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Ventura M., Melo M., Carrilho F. *Selenium and Thyroid Disease: From Pathophysiology to Treatment*. Int. J. Endocrinol. 2017. 2017. 1297658. Published online 2017 Jan 31. doi: 10.1155/2017/1297658.
2. Santos L.R., Neves C., Melo M., Soares P. *Selenium and Selenoproteins in Immune Mediated Thyroid Disorders*. Diagnostics (Basel). 2018. 8(4). pii: E70. doi: 10.3390/diagnostics8040070.
3. Duntas L.H., Benvenga S. *Selenium: an element for life*. Endocrine. 2015. 48(3). 756–775. doi: 10.1007/s12020-014-0477-6.
4. Duntas L.H. *The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis*. Horm. Metab. Res. 2015. 47. 721–726. DOI 10.1055/s-0035-1559631.
5. Drutel A., Archambeaud F., Caron P. *Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians*. Clinical Endocrinology. 2013. 78(2). 155–164. doi: 10.1111/cen.12066.
6. Гончарова О.А., Караченцев Ю.И. *Аутоиммунная тиреоидная патология*. Киев: Издатель Заславский А.Ю., 2017. 212 с.

7. Пашковська Н.В. Селен та автоімунні захворювання щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2017. 13(1). 33-38.

8. Mao J., Pop V.J., Bath S.C., Vader H.L., Redman C.W., Rayman M.P. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to-moderate iodine deficiency. *European Journal of Nutrition*. 2016. 55(1). 55-61. DOI: 10.1007/s00394-014-0822-9.

9. Potnis P.A., Mitkus R., Elnabawi A., Squibb K., Powell J.L. Role of NF- κ B in the oxidative stress-induced lung inflammatory response to iron and selenium at ambient levels. *Toxicol. Res.* 2013. 2. 259-69. DOI: 10.1039/C3TX50012H.

10. Karimi F., Omrani G.R. Effects of selenium and vitamin C on the serum level of antithyroid peroxidase antibody in patients with autoimmune thyroiditis. *J. Endocrinol. Invest.* 2019. 42(4). 481-487. DOI: 10.1007/s40618-018-0944-7.

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

Отримано/Received 12.02.2020

Рецензовано/Revised 27.02.2020

Прийнято до друку/Accepted 28.02.2020 ■

Information about authors

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

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

Пашковская Н.В., Абрамова Н.А.

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

Использование препарата Оксилик в комплексном лечении больных с аутоиммунным тиреоидитом

Резюме. Актуальность. Хронический аутоиммунный тиреоидит (АИТ) — наиболее распространенное аутоиммунное заболевание и основная причина гипотиреоза. Патогенез АИТ связан со снижением активности селеноэнзимов, которые защищают щитовидную железу от оксидативного стресса и, соответственно, роста аутоиммунных процессов, что связано с дефицитом селена в эндемичных зонах, к которым относится большинство регионов Украины. **Цель исследования:** изучить эффективность назначения препарата Оксилик в комплексном лечении аутоиммунного тиреоидита. **Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 56 пациентов в возрасте от 26 до 54 лет с гипотиреозом на фоне АИТ. Для оценки эффективности лечения пациенты были методом рандомизации разделены на две группы. Представители первой группы (26 человек) получали базисное лечение в виде заместительной терапии препаратами левотироксина в адекватных дозах. Пациентам второй группы (30 человек) на фоне базисной терапии левотироксином назначалось комплексное средство Оксилик по од-

ной капсуле в течение трех месяцев. **Результаты.** Установлено положительное влияние приема препарата Оксилик на показатели тиреоидного гомеостаза, что проявлялось достоверным ростом уровня свободного трийодтиронина на 150 % ($p < 0,05$) и соотношения свободного трийодтиронина/свободного тироксина в 3,89 раза ($p < 0,05$) без достоверной межгрупповой разницы. У пациентов основной группы установлено снижение титров антител к тиреоидной пероксидазе (ТПО) на 29,2 % ($p < 0,05$), тогда как в группе сравнения не произошло статистически значимого изменения данного показателя. В целом снижение уровня антител к ТПО на 25 % и более достигнуто у 85,2 % больных. У больных АИТ установлены негативные корреляционные связи между уровнем селена в сыворотке венозной крови и титром антител к ТПО ($r = -0,368$, $p < 0,05$). **Выводы.** Препарат Оксилик можно рекомендовать как средство лечения больных с аутоиммунным тиреоидитом.

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит; селен; Оксилик

N.V. Pashkovska, N.O. Abramova

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Oxylyc use in the comprehensive treatment of patients with autoimmune thyroiditis

Abstract. Background. Chronic autoimmune thyroiditis (AIT) is one of the most common autoimmune diseases and the main cause of hypothyroidism. The pathogenesis of AIT is associated with a decrease in the activity of seleno-enzymes, which protect thyroid gland from oxidative stress and, accordingly, an increase in autoimmune processes, which is associated with a deficiency of selenium in endemic areas, including most regions of Ukraine. The purpose of the research was to study the effectiveness of Oxylyc in the comprehensive treatment of autoimmune thyroiditis. **Materials and methods.** Fifty-six patients aged 26 to 54 years with hypothyroidism on the background of AIT were examined and treated. To assess the effectiveness of treatment, patients were randomized into two groups. Representatives of the first group (26 people) received basic treatment in the form of replacement therapy with levothyroxine in adequate doses. Patients of the second group (30 people) received

Oxylyc (one capsule for 3 months on the background of therapy with levothyroxine). **Results.** A positive effect of Oxylyc on thyroid homeostasis was found, which manifested itself as a significant increase in free triiodothyronine level by 150 % ($p < 0.05$) and free triiodothyronine/free thyroxine ratio 3.89 times ($p < 0.05$) without significant intergroup difference. Patients of the main group showed a decrease in thyroid peroxidase antibodies titers by 29.2 % ($p < 0.05$), while in the comparison group there was no statistically significant change in this indicator. In general, a decrease in thyroid peroxidase antibodies levels by 25 % or more was achieved in 85.2 % of patients. Patients with AIT showed negative correlation between the level of selenium in the serum of venous blood and the titer of thyroid peroxidase antibodies ($r = -0.368$, $p < 0.05$). **Conclusions.** Oxylyc can be recommended for treatment of AIT with one capsule for 3 months.

Keywords: autoimmune thyroiditis; selenium; Oxylyc

УДК 612.4:616-008.9:616-001.28

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212743

Камінський О.В.

Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна

Ультразвукове дослідження прищитоподібних залоз. Методологія, клінічна оцінка

Резюме. Актуальність. Новим аспектом впливу іонізуючої радіації на організм людини є ураження прищитоподібних залоз в поєднанні з дисбалансом у системі вітаміну-гормона D, а також подальший розвиток вторинного гіперпаратиреозу у віддалені терміни опромінення (понад 20–30 років). **Мета:** дослідити стан прищитоподібних залоз в осіб, які зазнали опромінення внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (АЕС), розробити методологію клінічної оцінки ультразвукового дослідження (УЗД) цих залоз з урахуванням клінічних особливостей. **Матеріали та методи.** Оригінальне проспективне та ретроспективне дослідження є результатом клінічного спостереження стану прищитоподібних залоз понад 6000 пацієнтів протягом шести років, опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. **Результати.** Через 27–32 роки після опромінення нами виявлена висока частота гіперплазій прищитоподібних залоз в осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, перш за все в евакуйованих з 30-кілометрової зони відчуження та мешканців радіоактивно забруднених територій. Не встановлено прямої залежності між структурними змінами прищитоподібних залоз та їх функціональним станом. Нормальні незмінні прищитоподібні залози не візуалізуються при проведенні УЗД, хоча є наявними у пацієнтів, за умов відсутності напруження у системі кальцій-фосфорного обміну та вітаміну-гормона D, за структурою та ехогенністю повністю співпадають з тканиною щитоподібної залози. **Висновки.** При будь-якому виявленні прищитоподібних залоз необхідно оцінювати їх як зміну та гіперплазію, незалежно від розміру/об'єму, ступеня зміни ехогенності або однорідності/неоднорідності з обов'язковим подальшим визначенням гормонально-метаболічних показників (паратгормон, кальцій загальний/кальцій іонізований, 25(OH)D) та клінічною оцінкою отриманих даних.

Ключові слова: прищитоподібні залози; ультразвукове дослідження

Вступ

Україна є державою, населення якої постраждало внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) 26 квітня 1986 року. Значна кількість радіонуклідів, що потрапили в навколишнє середовище, спричинила зовнішнє та внутрішнє опромінення організму багатьох людей, визначила формування певних доз опромінення й розвиток низки патологічних станів [1].

Новим аспектом впливу іонізуючої радіації на організм людини є ураження прищитоподібних залоз

(ПЩПЗ) в поєднанні з дисбалансом у системі вітаміну-гормона D, а також подальший розвиток вторинного гіперпаратиреозу у віддалені терміни опромінення (понад 20–30 років) [2].

При аварії на ЧАЕС основними дозоутворюючими ізотопами були йод і цезій. Раніше було встановлено, що поглинуті ізотопи радіоактивного йоду, цезію та стронцію, що є тропними до клітин ПЩПЗ, або опромінення ділянки шиї сприяють їх дисфункції [3–9].

© «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: Камінський Олександр Валентинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу радіаційної ендокринології, Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України», вул. Ілленка, 53, м. Київ, 04050, Україна; e-mail: endocriner@gmail.com

For correspondence: Oleksiy Kaminskyi, MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Research Centre for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Ilyenka st., 53, Kyiv, 04050, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com

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

Прищитоподібні залози — головні патофізіологічні регулятори кальцій-фосфорного обміну, регулюють і впливають на нирки, кістки, серцево-судинну, нервову та інші системи. При цьому порушення стану ПЩПЗ все ще не настільки важливі та очевидні для багатьох лікарів і фахівців, оскільки ці питання лише нещодавно потрапили до поля зору науковців і клініцистів. Сьогодні вивчаються ці механізми, розробляються діагностичні та лікувальні підходи, особливо до гіперпаратиреозу й гіперплазії ПЩПЗ.

Ультразвукове дослідження (УЗД, сонографія) — сучасний діагностичний неінвазивний тест, що використовує високочастотні звукові хвилі для візуалізації тканин та органів у реальному часі. Воно є високоінформативним методом оцінки стану ПЩПЗ при їх гіперплазії, гіперпаратиреозах, аденомах та раку, що дозволяє своєчасно виявити структурні зміни, визначати ступінь тяжкості їх збільшення, висувати припущення щодо морфологічного варіанта змін. Виникає все більше наукових аргументів на користь виконання УЗД ПЩПЗ для клінічних потреб, у тому числі як скринінг та моніторинг, за умов обізнаності медичного персоналу [10, 11].

У відділі радіаційної ендокринології та клініці Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» апробовано та впроваджено такі підходи з 2015 р., а ультразвуковий скринінг ПЩПЗ проводиться переважній більшості пацієнтів разом із УЗД щитоподібної залози. Гіперплазія ПЩПЗ виявляється при УЗД, за даними наших досліджень, у 5–25 % дорослих осіб та у 25–70 % дітей [12]. Раніше продемонстровано, що одночасне використання УЗД і сцинтиграфії підвищує чутливість діагностики до рівня 81–98 % [10, 13].

Донедавна візуалізація змінених ПЩПЗ проводилась лише з метою передопераційної оцінки локалізації залоз при первинному або третинному гіперпаратиреозі, однак на сьогодні методика дозволяє отримувати додаткову кількісну та якісну інформацію про стан цих залоз з метою вибору адекватного методу лікування. Дослідження в динаміці (динамічне спостереження) важливе для контролю ефективності медикаментозного або хірургічного лікування, для обрання тактики лікування, в тому числі осіб, опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Ультразвуковий метод визнається дієвим методом вибору з огляду на його інформативність, неінвазивність, нешкідливість і доступність.

Мета дослідження — встановити стан прищитоподібних залоз в осіб, які зазнали опромінення внаслідок аварії на ЧАЕС, розробити методологію клінічної оцінки ультразвукового дослідження цих залоз з урахуванням клінічних особливостей.

Матеріали та методи

Дослідження є результатом клінічного спостереження протягом шести років стану ПЩПЗ у понад 6000 пацієнтів, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, або осіб з групи контролю, яким проводили

УЗД ПЩПЗ в стаціонарних або амбулаторних умовах (ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України»). При виявленні структурних змін оцінювали гормонально-метаболічні показники (паратгормон, кальцій загальний/кальцій іонізований, 25(OH)D).

Незважаючи на те, що зараз УЗД ПЩПЗ не стандартизовано, відсутні єдині клініко-діагностичні підходи, нами проведено вивчення ультразвукових характеристик і клінічних особливостей структурних змін. Це дозволило підвищити ефективність візуалізації ПЩПЗ та вдосконалити протокол УЗД. Раніше нами вже була опрацьована методика скринінгу та моніторингу ультразвукового дослідження ПЩПЗ [12].

Ультразвукове дослідження щитоподібної залози (ЩПЗ) проводили на апараті Nemio XG SSA-58A (Японія), з 2019 р. — на апараті VINNO E10 (КНР), у режимі реального часу з використанням лінійного мультисекторного датчика 7,5–15 МГц.

В окремому дослідженні [12] в умовах стаціонару ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини НАМН України» було обстежено 1348 осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, через 27–32 роки після дії іонізуючого випромінювання (учасники ліквідації наслідків аварії на ЧАЕС 1986–1990 років; евакуйовані з 30-кілометрової зони опромінення 26.04–05.05.1986 р.; опромінені внутрішньоутробно, народжені від 26.04.1986 до лютого 1987 р.).

Критеріями включення в дослідження були всі пацієнти, які проходили обстеження в клініці в умовах стаціонару або амбулаторно, незалежно від супутньої патології або її відсутності, яким проводилось УЗД щитоподібної залози та ПЩПЗ.

Гіперплазію ПЩПЗ (Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду (МКХ-10): E21.0 та E21.5) виявляли за допомогою УЗД на загальних принципах. Відомі окремі публікації та розрізнені думки щодо УЗД ПЩПЗ, зокрема топічної діагностики, розмірів, еволюції патологічних змін. У пересічного населення гіперплазія ПЩПЗ зазвичай виявляється при УЗД у 5–7 % осіб дорослого віку. Ми приймали за нормальні розміри ПЩПЗ до 5 мм, за формою «рисового зернятка», за ехогенністю — збіг з тканиною щитоподібної залози. За різними джерелами про нормальні розміри ПЩПЗ та патогістологічними дослідженнями, ПЩПЗ — епітеліальні тільця розмірами до 1,5–5 мм, масою 0,3–0,5 г.

Гіперпаратиреоз (МКХ-10: E21) є клініко-лабораторним станом, що діагностується за наявності підвищення рівня паратгормону у сироватці крові понад норму (10–65 пг/мл), а гіпаратиреоз (МКХ-10: E20) — при виявленні низького рівня. За клінічними проявами та лабораторними маркерами гіперпаратиреоз поділяють на первинний, вторинний і третинний. Первинний гіперпаратиреоз (МКХ-10: E21.0) діагностують при виявленні підвищеної концентрації паратгормону та іонізованого кальцію у сироватці крові при нормальній концентрації 25(OH)D (≥ 75 нмоль/л). Найбільш частим варіантом гіперпаратиреозу є вторинний (МКХ-10: E21.1), що діа-

гностується при підвищенні рівня паратгормону у сироватці крові на тлі нормального кальцію (1,05–1,35 ммоль/л) та низького вмісту 25(OH)D. Третинний гіперпаратиреоз (МКХ-10: E21.2) є наслідком своєчасно неусуненого дефіциту/нестачі вітаміну D та невилікуваного вторинного гіперпаратиреозу. За клінічними проявами й лабораторними маркерами збігається з первинним, але при низьких концентраціях 25(OH)D у сироватці крові.

Гормональні дослідження проводили у сертифікованих лабораторіях. Дослідження вмісту паратгормону, 25(OH)D, тиреотропного гормону у сироватці крові проводили за допомогою імунохімічного аналізатора ADVIA Centaur XP Architect i2000 SR компанії Siemens (Німеччина), LABLINE-022 компанії LABLINE (Австрія). Іонізований кальцій у крові визначали на аналізаторі електродів E-Lyte-5 PLUS.

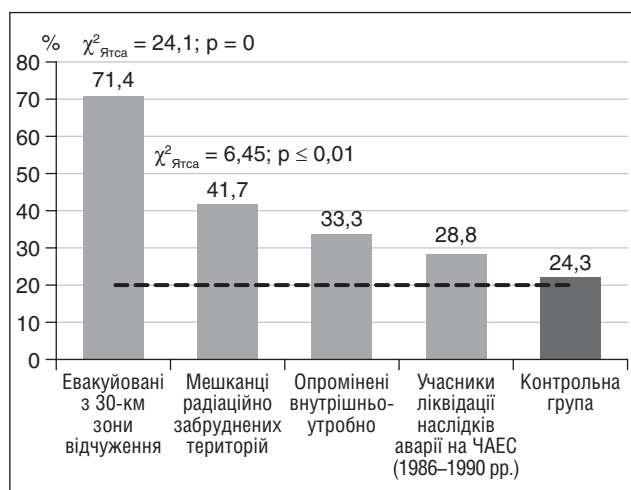


Рисунок 1. Частота виявлення гіперплазії прищитоподібних залоз, встановленої при проведенні ультразвукового дослідження, за групами дорослих осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС, порівняно з контролем (n = 1534 особи) [12]

Оскільки в більшості випадків гіперплазія ПЩПЗ і гіперпаратиреоз мають безсимптомний перебіг (за класичними уявленнями), є суб'єктивними ознаками, ми не досліджували скарги пацієнтів.

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 Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.) та Наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Етична експертиза

Проведення дослідження було схвалено локальним науковим етичним комітетом Державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України», м. Київ, Україна (протокол № 2 від 20.04.2019 р.). Кожний учасник отримував докладну інформацію щодо проведеного дослідження та давав письмову інформовану згоду на участь.

Статистичну обробку даних здійснювали за допомогою програми Statistica 6 з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв ($\chi^2_{\text{Ятса}}$), за допомогою середніх значень $M \pm m$, при вірогідних значеннях $p \leq 0,05$. Використовували програми Microsoft Excel для Windows, SPSS v.15 для Windows.

Результати

Через 27–32 роки після опромінення нами виявлена висока частота гіперплазій ПЩПЗ в осіб, опромінених внаслідок аварії на ЧАЕС (рис. 1), перш за все в евакуйованих з 30-кілометрової зони відчуження (71,4 %; $\chi^2_{\text{Ятса}} = 24,1$; $p = 0$) та мешканців радіоактивно забруднених територій (41,7 %; $\chi^2_{\text{Ятса}} = 6,45$; $p \leq 0,01$), без первинного гіперпаратиреозу [12].

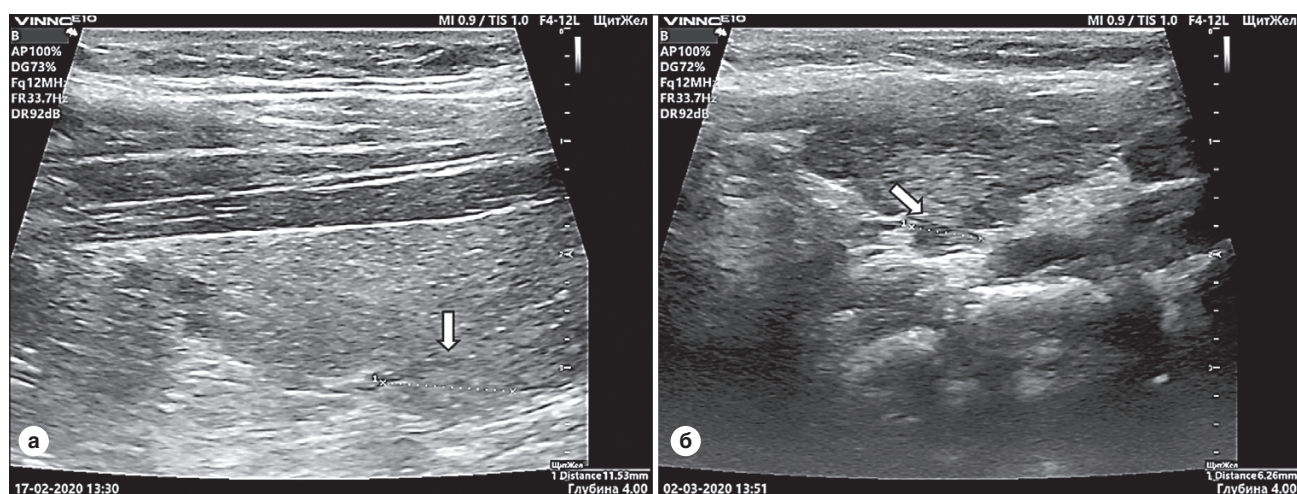


Рисунок 2. Мінімально змінена при УЗД прищитоподібна залоза, гіперплазована: а) мінімально змінена ПЩПЗ, ізоехогенна, гіперплазована (11,53 мм); б) малозмінена ПЩПЗ на тлі аутоімунного тиреоїдиту. В нормі ПЩПЗ не візуалізуються (збігаються за ехографічними показниками) та не відокремлюються від тканини щитоподібної залози

На сьогодні УЗД ПЩПЗ залишається нестандартним методом, оскільки незначна кількість фахівців є обізнаними, вміють відокремлювати тканини ПЩПЗ від ЩПЗ, відсутні єдині міжнародні клініко-діагностичні підходи. Тому нами проведено декілька еволюційних досліджень, що дозволили підвищити ефективність візуалізації ПЩПЗ, диференціювати їх від тканини ЩПЗ і вдосконалити бланк протоколу з УЗД.

При скануванні ПЩПЗ використовують датчики частотою 10–15 МГц, зазвичай мультимодальні, враховують такі стандартні ультразвукові клінічні характеристики:

- локалізація (верхні, нижні, атипове розташування);
- кількість;
- розмір/об'єм;
- контур;
- однорідність/неоднорідність;
- ехогенність;
- васкуляризація/кровообіг.

Важливо зазначити, що нормальні незмінені ПЩПЗ, за умов відсутності напруження у системі кальцій-фосфорного обміну і вітаміну-гормона D, за структурою та ехогенністю повністю співпадають з тканиною щитоподібної залози, тому не візуалізуються при проведенні УЗД, хоча є наявними у пацієнтів (рис. 2а).

Розташування

Усі ПЩПЗ можуть бути локалізовані у типовому положенні впритул до щитоподібної залози, а іноді можуть розташовуватися і будь-де (шия, середостіння, поруч з хребтом тощо). Частіше ПЩПЗ знаходяться поруч за капсулою щитоподібної залози на її задній поверхні, дві — на верхньому полюсі та дві — на нижньому (біля перешийку/трахеї, медіально), хоча можуть деколи розташовуватися всередині щитоподібної залози (виглядають як вузловий зоб).

Верхні ПЩПЗ часто розташовуються по задній стінці капсули часток щитоподібної залози, іноді на деякому віддаленні (рис. 3). ПЩПЗ розвиваються в ембріоні із 3–4 зябрових кишень, можуть бути розташовані атипично — ектопія. Існує дуже багато можливих місць розташування цих залоз — вони можуть також знаходитись у вилочковій залозі, поруч з основним судинно-нервовим пучком шиї, за стравоходом, на передній поверхні хребта. Виняткова варіабельність розташування є важливою особливістю ПЩПЗ, яку зобов'язані враховувати лікарі у топічній діагностиці та хірурги при плануванні втручань.

Нижні ПЩПЗ у нормі розташовуються на рівні від перешийку до полюсу частки щитоподібної залози. Локалізація нижніх ПЩПЗ дуже варіабельна,

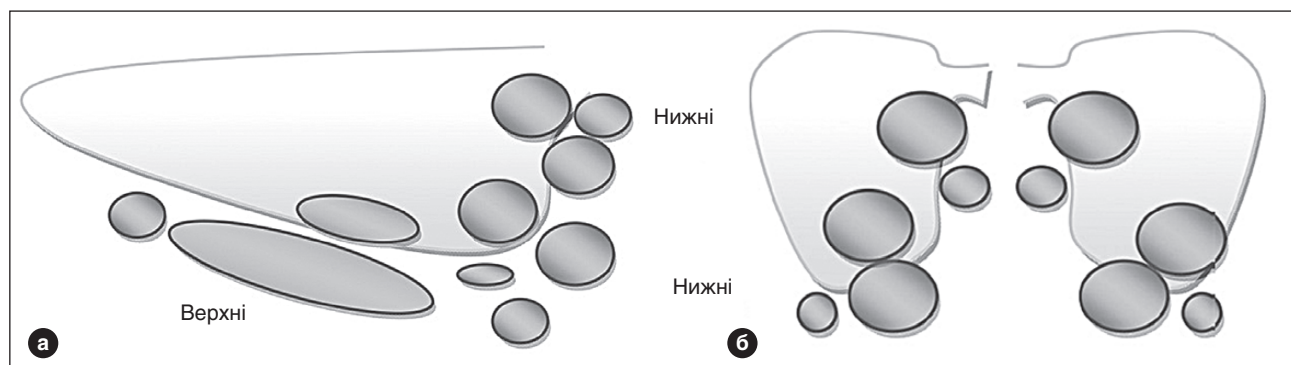


Рисунок 3. Схематичне зображення типового розташування прищитоподібних залоз (верхніх і нижніх) відносно щитоподібної залози при ультразвуковому дослідженні (Камінський О.В.®): а) поздовжня площина; б) поперечна площина

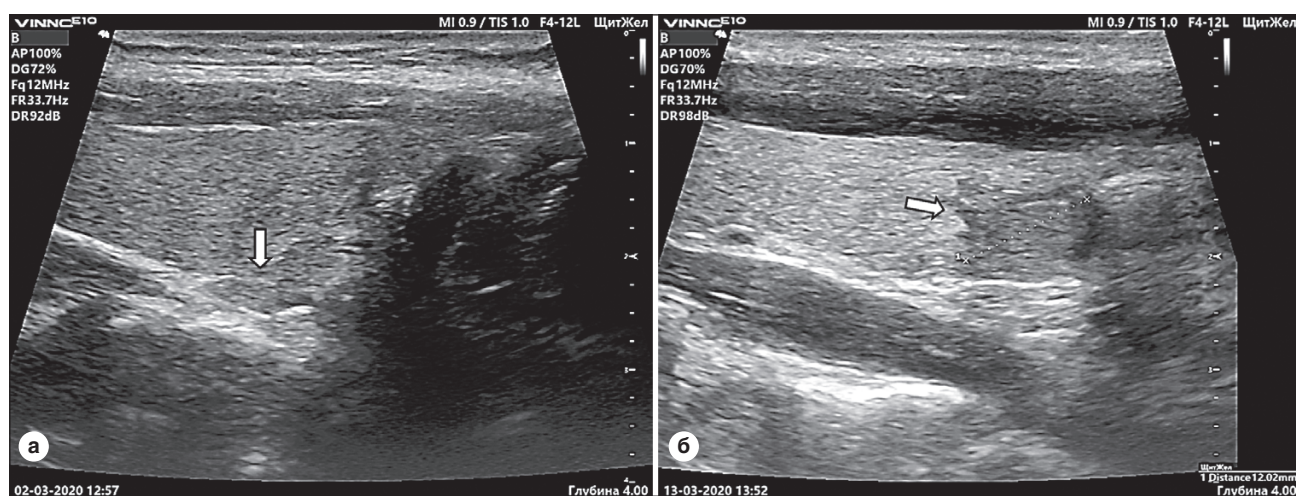


Рисунок 4. Атипичне розташування прищитоподібних залоз: а) типове положення незміненої (ізоechoгенної) верхньої ПЩПЗ; б) атипичне розташування гіпоechoгенної нижньої ПЩПЗ у щитоподібній залозі (50/50 %)

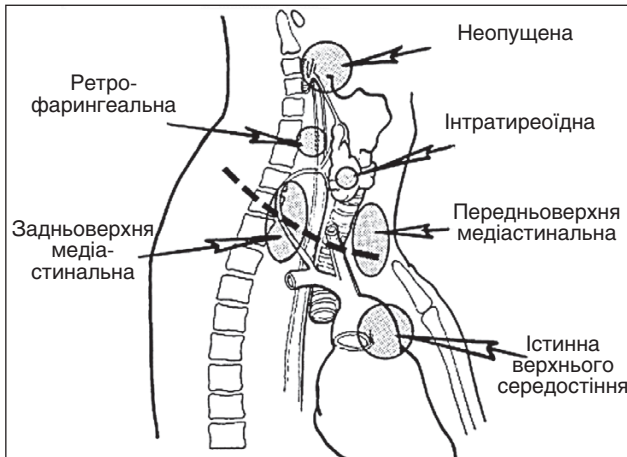


Рисунок 5. Ектопічне розташування прищитоподібних залоз [5]

однак найбільш часто вони візуалізуються біля нижніх полюсів щитоподібної залози. Збільшені ПЩПЗ можуть бути діагностовані нижче, зокрема у трахеоезофагеальному каналі (ектопія у 3–5 % випадків). При гіперплазії нижні ПЩПЗ можуть виявлятися у тканині щитоподібної залози (3–10 %) або у тимусі (рис. 4, 5).

ПЩПЗ оточені пухкою клітковиною ложа щитоподібної залози.

Кількість

Зазвичай у людини є чотири ПЩПЗ — по дві з кожної сторони щитоподібної залози (80 % випадків): дві верхні розташовані, як правило, на межі між верхньою і середньою третинами частки щитоподібної залози; дві нижні знаходяться біля нижнього полюсу частки щитоподібної залози, однак у 3–5 % [6], а за нашими даними — у 10 % пацієнтів може бути від однієї до 5–12 штук (рис. 6). Верхня пара ПЩПЗ зазвичай розташована поза капсулою щитоподібної залози на рівні перхондрального хряща гортані (за середніми сегментами щитоподібної залози) [3].

За даними [4], приблизно у 80–90 % випадків є 4 залози, у 5–10 % осіб визначається 5 залоз, а у 5 % випадків — 3 залози. Менш ніж у 5 % обстежуваних виявляються понад 5 ПЩПЗ.

Розмір

Нормальні гістологічно незмінені ПЩПЗ мають розмір від 3 до 6 міліметрів та масу близько 30–40 мг. Однак вважається, що незмінені ПЩПЗ неможливо від-

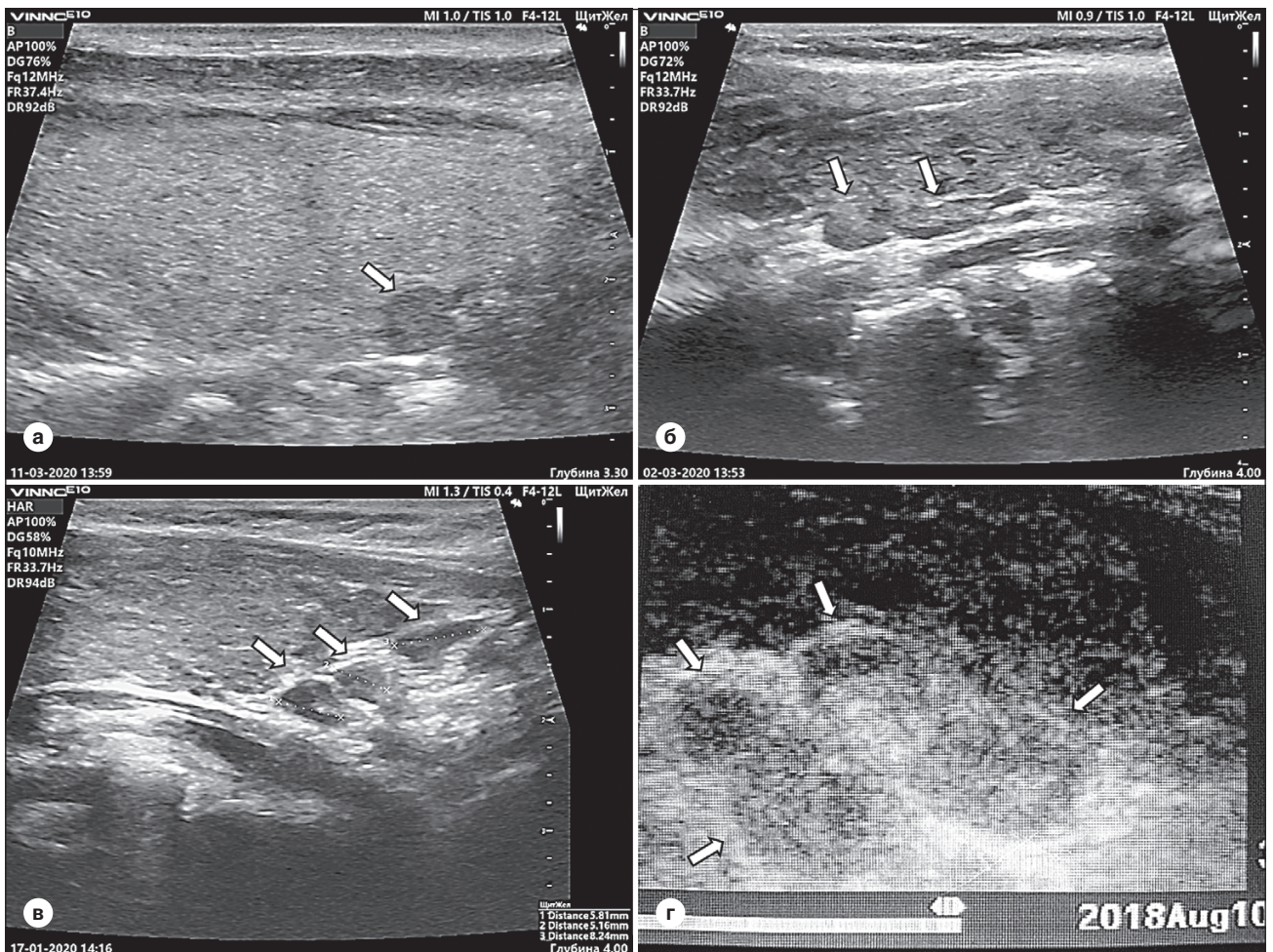


Рисунок 6. Варіабельність кількості прищитоподібних залоз при проведенні УЗД: а) одна гіпоехогенна верхня ПЩПЗ; б) дві верхні ізоехогенні ПЩПЗ поруч; в) три нижні ПЩПЗ поруч, з одного боку; г) чотири ПЩПЗ поруч, з одного боку

окремити від тканини щитоподібної залози за розмірами, структурою і ехогенністю — вони наявні, але не візуалізуються. Тобто в разі, коли ПЩПЗ виявляються при проведенні УЗД — вони є зміненими, тільки тоді вони ідентифікуються та вдається виміряти їх розмір/об'єм.

Єдиної думки щодо нормальних розмірів ПЩПЗ серед дослідників не існує, але наявні окремі думки деяких експертів. Більшість фахівців вважають за нормальні розміри ПЩПЗ до 5 або до 8 мм. Хоча не

існує надійного зв'язку між їх розміром і функційною спроможністю. Малі за розміром та незмінні ПЩПЗ (3–5 мм) можуть секретувати багато паратгормону, а великі неоднорідні — мати нормальну функцію.

Результати наших наукових досліджень і клінічних спостережень у дорослих і дітей протягом понад 6 років свідчать, що:

— у нормі ПЩПЗ не візуалізуються;

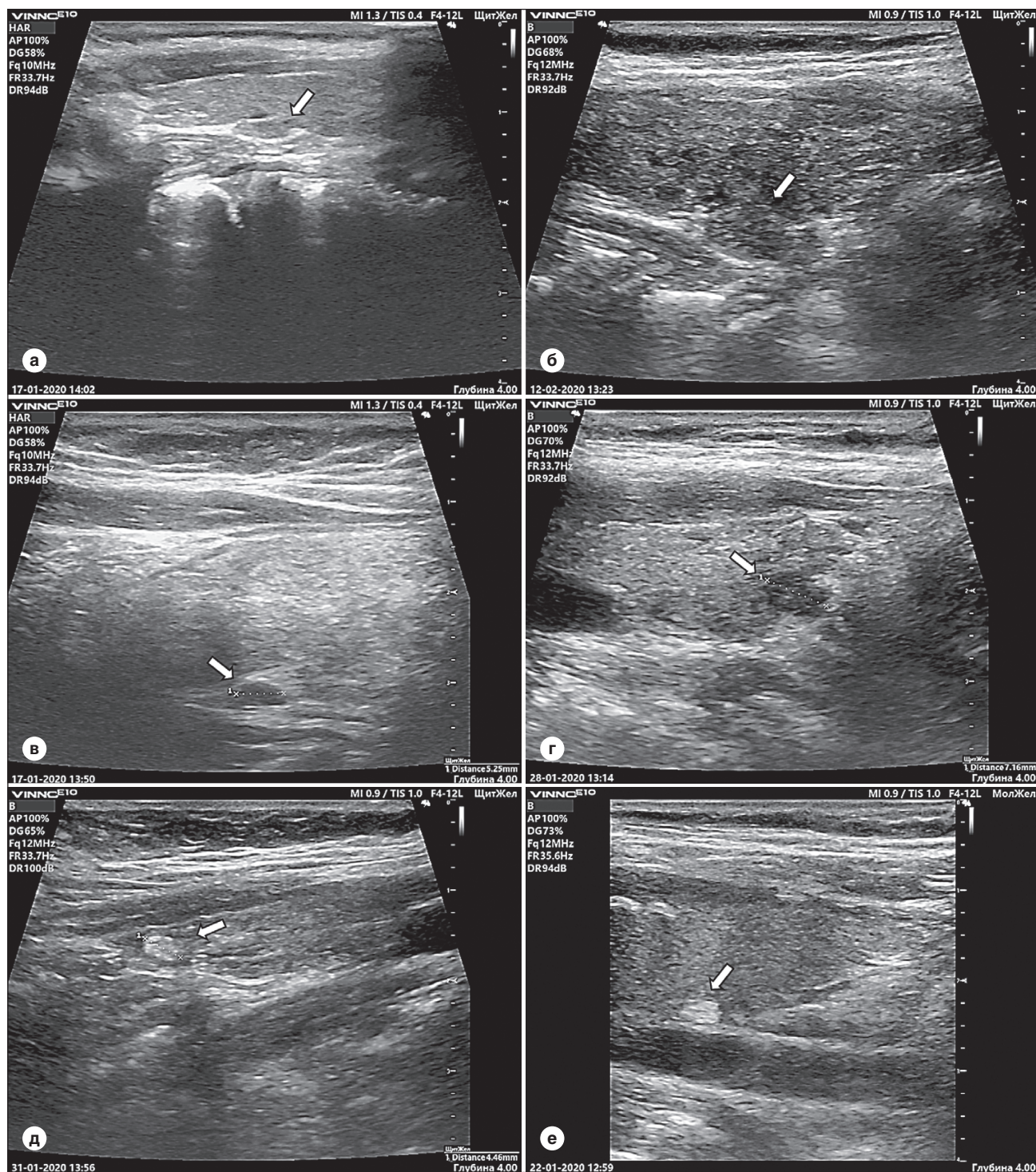


Рисунок 7. Варіанти зміненої ехогенності щитоподібних залоз: а) ізоехогенна ПЩПЗ. Нормальна ехогенність; б) ізоехогенна ПЩПЗ на тлі аутоімунного тиреоїдиту; в) гіпоехогенна верхня ПЩПЗ; г) гіпоехогенна нижня ПЩПЗ; д) гіперехогенна нижня ПЩПЗ; е) гіперехогенна верхня ПЩПЗ

— виявлення ПЩПЗ слід розцінювати як їх гіперплазію;
 — не існує прямої залежності між розміром ПЩПЗ та їх функціональним станом (малі (3–5 мм) можуть бути причиною гіперпаратиреозу, а великі (понад 15 мм) — нормально функціонувати);

— у дітей і підлітків напруження в системі кальцій-фосфорного обміну виявляється частіше при розмірі ПЩПЗ від 4 мм.

Умовно розміри ПЩПЗ, що визначаються при УЗД, можна розподілити:

— на малі — до 5 мм включно;

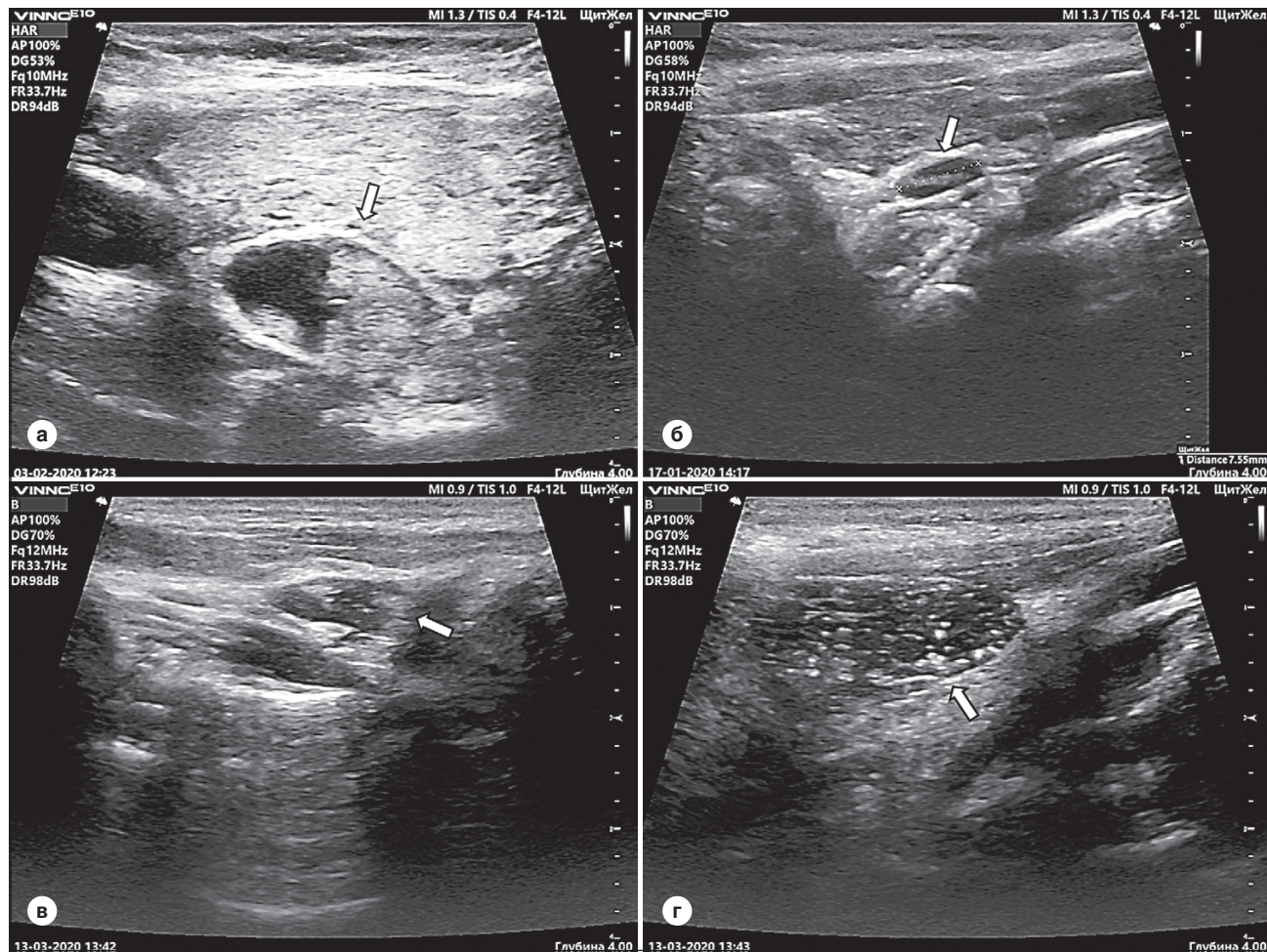


Рисунок 8. Незмінні та змінні прищитоподібні залози при УЗД: а) неоднорідна верхня ПЩПЗ (кістоподібна дегенерація); б) неоднорідна верхня ПЩПЗ (кістоподібна дегенерація); в) неоднорідна верхня ПЩПЗ; г) карцинома нижньої ПЩПЗ (множинні дрібні кальцифікати)

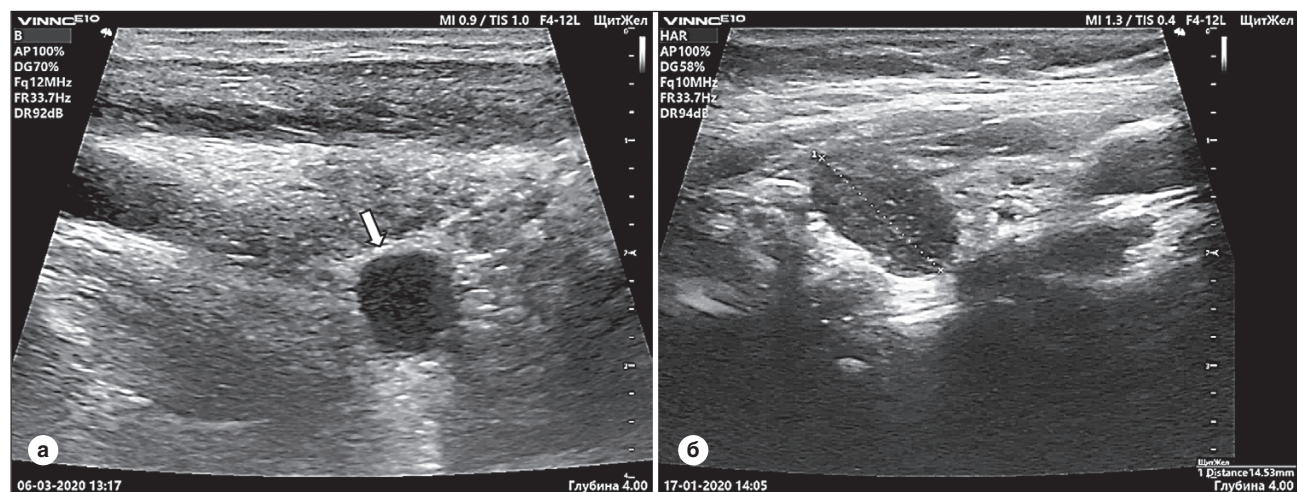


Рисунок 9. Аденома прищитоподібних залоз при УЗД: а) аденома верхньої правої ПЩПЗ; б) аденома нижньої лівої ПЩПЗ

- середні — 5,1–8 мм;
- великі — 8,1 мм та більше.

Ехогенність

У нормі ехогенність ПЩПЗ зазвичай співпадає з ехогенністю ЩПЗ та оточуючих тканин (рис. 2а, 7а, 7б). При розвитку хронічного аутоімунного тиреоїдиту знижується ехогенність щитоподібної залози та ПЩПЗ відповідно (рис. 6б, 6в, 7г).

При виявленні більшого ступеня гіпоехогенності ПЩПЗ, ніж щитоподібної залози, ці залози слід вважати патологічно зміненими, в більшості таких випадків діагностується гіперпаратиреоз та/або дефіцит вітаміну D, гіперплазія ПЩПЗ.

Не існує прямої залежності між ехогенністю ПЩПЗ та їх функціональним станом. Також може траплятися гіперехогенність ПЩПЗ (рис. 7).

Структура та структурні зміни у ПЩПЗ

Нормальні ПЩПЗ при УЗД є ізоехогенними щодо тканини щитоподібної залози та однорідними. Навіть при хірургічному втручанні їх складно відрізнити від тиреоїдної тканини і сусіднього жиру, хоча вони мають характерний гірчично-жовтий колір, тому їх виділення завдає певних технічних труднощів хірургу.

Якщо ПЩПЗ повністю або частково розташована у тканині щитоподібної залози, при проведенні УЗД її неможливо відрізнити від вузлового зоба, однак частіше ПЩПЗ в цих випадках розташована по її задній поверхні або медіально до трахеї (рис. 8). Гіпоехогенність ПЩПЗ спостерігається при поступовому формуванні аденоми або її гіперплазії, коли клітинний компонент ПЩПЗ починає переважати над стромою і жировою тканиною [3].

Не існує прямої залежності між структурними змінами (однорідністю) ПЩПЗ та їх функціональним станом.

За УЗД-картиною неможливо впевнено стверджувати: у пацієнта вже сформована аденома ПЩПЗ чи ні, нормальна її функція чи змінена. Однак є певні риси, що можуть певною мірою підказати лікарю клінічну стадію розвитку патологічного ланцюга.

Аденоми прищитоподібних залоз

Аденоми ПЩПЗ можуть мати нормальну функцію, гіперфункцію та будь-який ультразвуковий вигляд: однорідні/неоднорідні, гіпоехогенні/ізоехогенні/гіперехогенні, маленькі (до 5 мм)/великі тощо. Найчастіше аденоми ПЩПЗ є гіпоехогенними (значна гіпоехогенність аж до анехогенності), однорідними, округлими. Принциповим для аденоми ПЩПЗ є активація судинного кровотоку (кровопостачання), що виявляється при доплерографії (рис. 9, 10).

Кісти прищитоподібних залоз

Кісти ПЩПЗ при УЗД можуть бути від 1 мм до 10 см в діаметрі (рис. 11), завжди анехогенні. Справжні кісти ПЩПЗ трапляються рідко, але кістозна дегенерація паратиреоїдного доброякісного новоутворення спостерігається набагато частіше. Гістологічно первинні кісти вистилаються низьким кубоїдним епітелієм.

Гіперплазія прищитоподібних залоз

За відсутності патології ПЩПЗ вони не візуалізуються.

Гіперплазія ПЩПЗ є типовою клінічною ситуацією в значній кількості випадків при проведенні УЗД (10–40 % у дорослих, 20–70 % у дітей), коли фахівець ідентифікує наявні ПЩПЗ (рис. 12).

Зазвичай гіперплазія ПЩПЗ пов'язана з будь-яким напруженням у системі кальцій-фосфорного обміну, але частіше за все є наслідком довготривалих нестачі/дефіциту вітаміну D, має поступовий прогресуючий характер, а за відсутності своєчасного призначення адекватної дози вітаміну D перетворюється на аденому ПЩПЗ. Посилення проліферативних процесів у ПЩПЗ проходить кілька стадій: дифузна гіперплазія, рання вузлова гіперплазія, поліклональний вузловий ріст, моноклональний ріст (рис. 13).

Збільшення ПЩПЗ відбувається в разі нестачі вітаміну D, розвитку первинного або вторинного гіперпаратиреозу. Далі, за відсутності лікування, ці зміни прогресують у дифузну поліклональну гіперплазію, яка в подальшому трансформується до моноклональної [13].

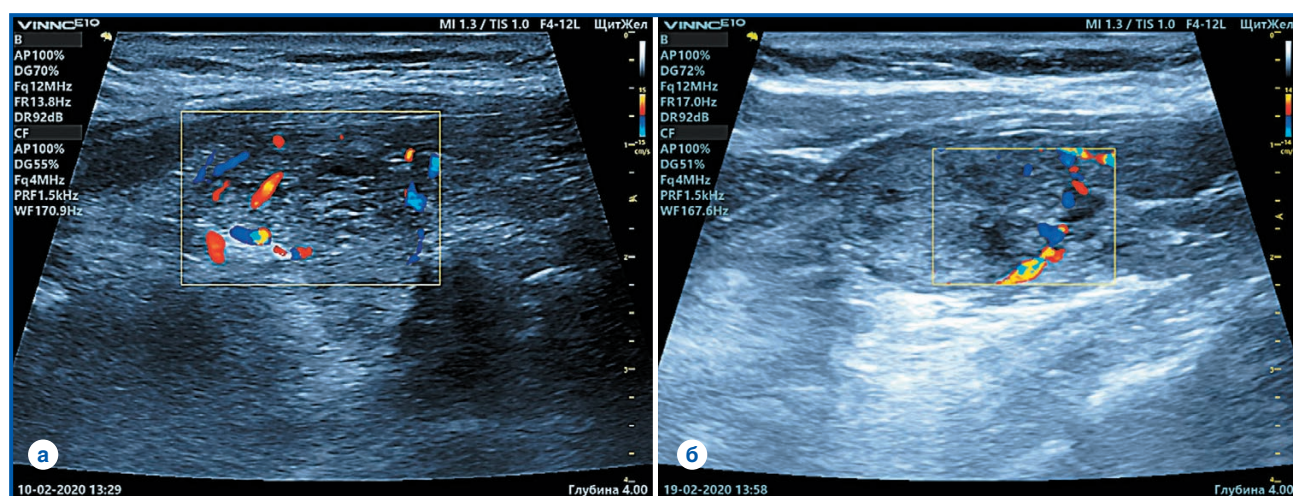


Рисунок 10. Підвищення кровопостачання в аденомі прищитоподібної залози: а) аденома ПЩПЗ (ізоехогенна); б) аденома ПЩПЗ

Вузлова (аденоматозна) гіперплазія супроводжується дуже високими рівнями паратиреоїдного гормону й ознаками тяжкого ураження кісток, майже не реагує на медикаментозну терапію, потребує хірургічного лікування.

Сонографічно неможливо відрізнити аденоми ПЩПЗ від їх гіперплазії, якщо відсутні додаткові

включення (кістозна порожнина, кальцинація, часточковість або ін.). Здебільшого гіперплазовані (змінені) ПЩПЗ мають однорідну будову, проте зрідка виявляється неоднорідна структура залози з наявністю фіброзу, кальцифікатів та/або рідинних включень.

Додатково застосовують, при потребі, кольорову доплерографію. При первинному гіперпаратиреозі з

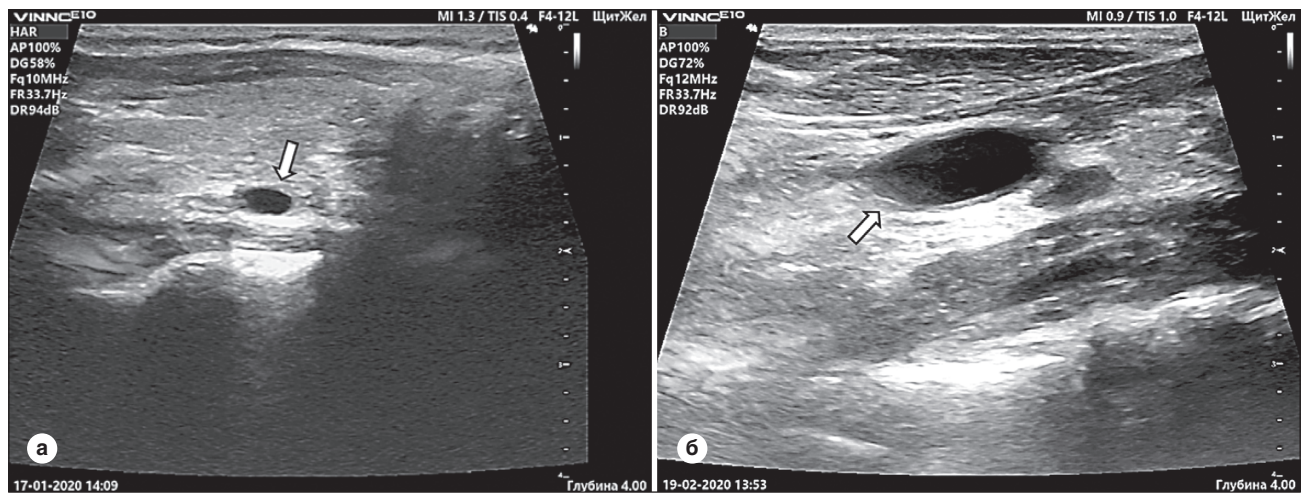


Рисунок 11. Кісти прищитоподібних залоз при УЗД: а) кіста верхньої ПЩПЗ; б) кіста ПЩПЗ

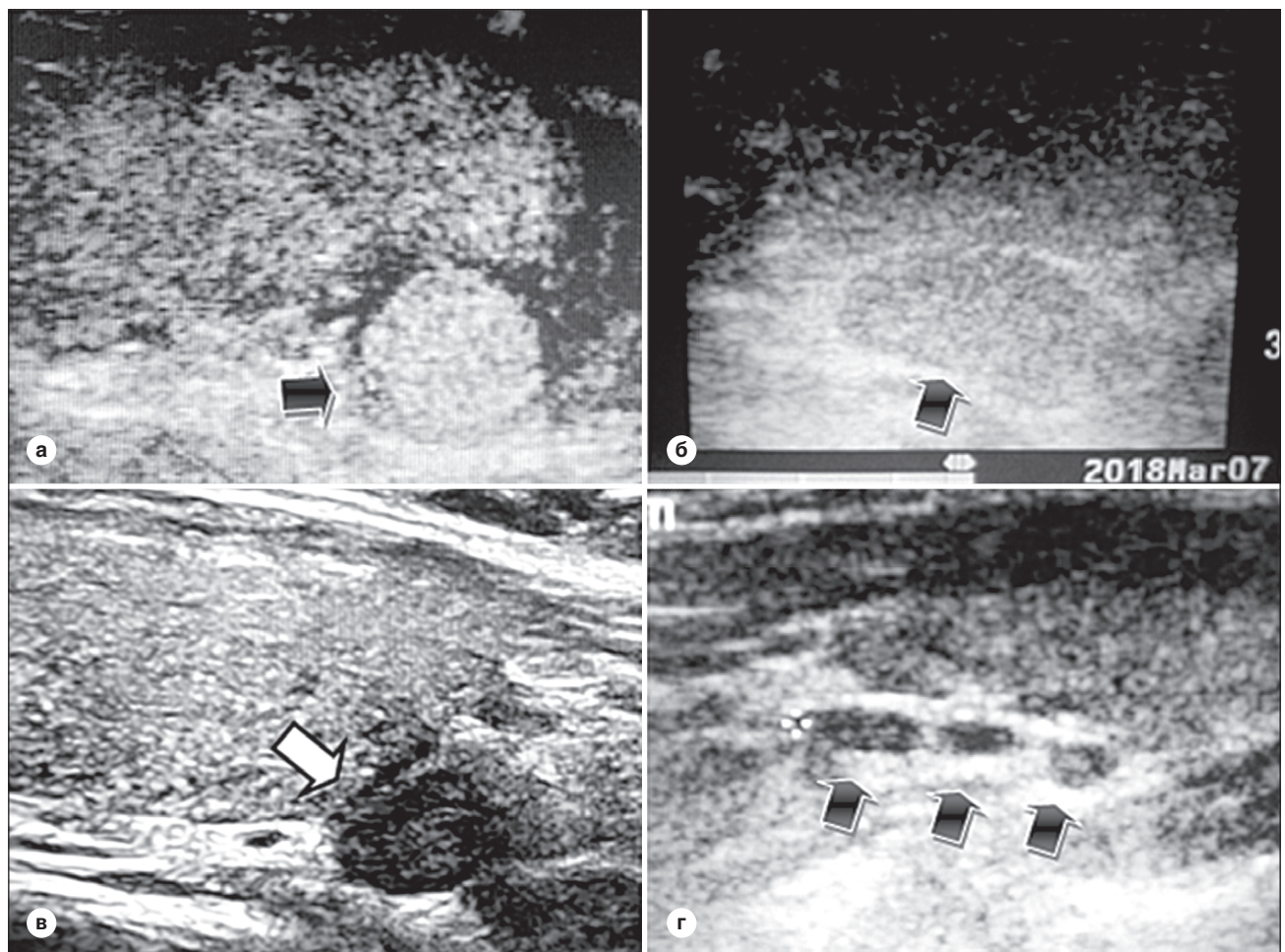


Рисунок 12. Приклади виявлення гіперплазії прищитоподібних залоз при ультразвуковому дослідженні: а) одна гіперплазована верхня ПЩПЗ (аденома), ізоехогенна; б) одна гіперплазована верхня ПЩПЗ, ізоехогенна; в) одна гіперплазована нижня ПЩПЗ, гіпоехогенна; г) три гіперплазовані нижні ПЩПЗ, гіпоехогенні

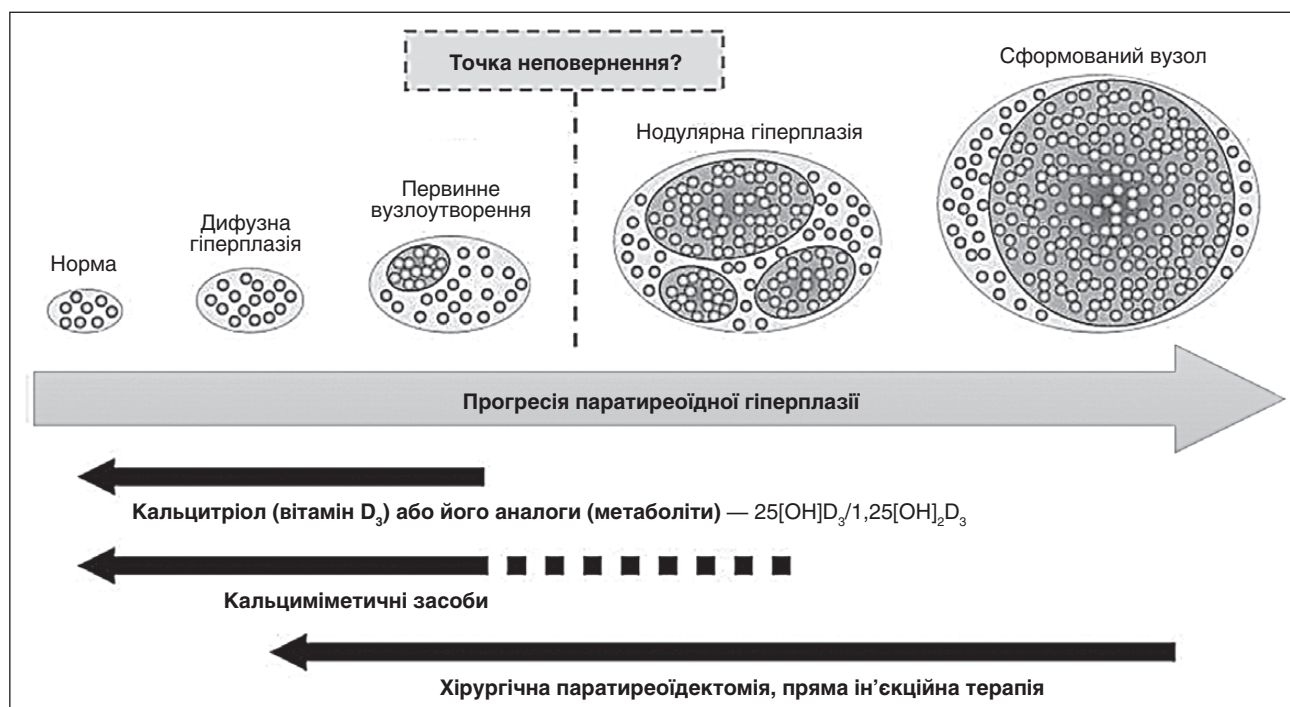


Рисунок 13. Історія прогресування гіперплазії прищитоподібних залоз та сучасна терапевтична стратегія (адаптовано за Goto S. et al. [14])

аденомою часто виявляють гіперваскуляризацію, що є патогномонічною ознакою (рис. 10).

Застосування соноеластографії при УЗД ПЩПЗ не має доказової клінічної ефективності, як і при дослідженні щитоподібної залози, її висновки не повинні бути використані.

Обговорення

Таким чином, УЗД є важливим допоміжним клінічним методом візуалізації, що дозволяє відносно ефективно виявляти змінені або гіперплазовані ПЩПЗ при обізнаності та достатній кваліфікації медичного персоналу. УЗД може використовуватися для діагностики, скринінгу патології ПЩПЗ та оцінки ефективності лікування при динамічному спостереженні пацієнтів, в тому числі у доопераційній підготовці та після хірургічного втручання.

Особливо важливе значення УЗД ПЩПЗ має для виявлення їх гіперплазії та порушень функціонального стану в осіб, постраждалих внаслідок аварії на ЧАЕС, або пацієнтів, опромінених при медичних маніпуляціях, в яких існує більш висока ймовірність патологічних змін ПЩПЗ навіть через багато років (понад 25–30 років).

У нормальному незміненому стані ПЩПЗ при УЗД не візуалізуються, їх ехогенність і структура повністю співпадають з тканиною щитоподібної залози. За наявності будь-яких субклінічної напруженості або помірних/значних порушень у системі кальцій-фосфорного обміну, наприклад нестачі/дефіциту вітаміну D, ПЩПЗ починають поступово змінюватися та візуально диференціюватися за розміром, структурою, ехогенністю, вони стають візуалізованими. При проведенні гормонально-метаболических досліджень у ~60–90 % таких випадків виявляються зниження рівня 25(OH)D,

підвищення концентрації паратгормону на 10–30 % в сироватці крові.

У разі несвоєчасного виявлення гіперплазії ПЩПЗ та/або супутньої їх дисфункції поступово формується нодулярна гіперплазія ПЩПЗ, а потім упродовж декількох років розвивається аденома ПЩПЗ зі стійким гіперпаратиреозом, спочатку чутливим до терапії вітаміном 25(OH)D, а згодом — резистентним до нього. Вузлової (аденоматозної) гіперплазії супроводжується дуже високими рівнями паратиреоїдного гормону й ознаками тяжкого ураження кісток, майже не реагує на медикаментозну терапію, потребує хірургічного лікування. Своєчасне/раннє виявлення гіперплазії або дисфункції ПЩПЗ і довготривала терапія вітаміном 25(OH)D в ефективних дозах (2000–6000 МО/добу) з подальшим контролем (УЗД, лабораторний, клінічний) у більшості пацієнтів призводять до зникнення гіперпаратиреозу, зменшення розмірів і структурних змін у ПЩПЗ.

Висновки

1. В осіб, опромінених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, через 27–32 роки виявлена висока частота гіперплазій прищитоподібних залоз, перш за все в евакуйованих з 30-кілометрової зони відчуження (71,4 %; $p = 0$) та мешканців радіоактивно забруднених територій (41,7 %; $p \leq 0,01$), без ознак первинного гіперпаратиреозу.

2. УЗД прищитоподібних залоз є дієвим діагностичним методом первинного скринінгу та поступового моніторингу клінічної ефективності лікування гіперплазії прищитоподібних залоз і всіх типів гіперпаратиреозу, що супроводжуються змінами розмірів, об'ємів, структури цих залоз.

3. При проведенні УЗД прищитоподібних залоз враховують такі стандартні ультразвукові характеристики: локалізація (верхні, нижні, атипове положення), кількість, розмір/об'єм, контур, однорідність/неоднорідність, ехогенність, васкуляризація/кровообіг.

4. Нормальні незмінні прищитоподібні залози не візуалізуються при проведенні УЗД, хоча є наявними у пацієнтів, за умов відсутності напруження у системі кальцій-фосфорного обміну і вітаміну-гормона D, за структурою та ехогенністю повністю співпадають з тканиною щитоподібної залози.

5. При будь-якому виявленні прищитоподібних залоз необхідно оцінювати їх зміни незалежно від розміру/об'єму, ступеня зміни ехогенності або однорідності/неоднорідності з обов'язковим подальшим визначенням гормонально-метаболічних показників (паратгормон, кальцій загальний/кальцій іонізований, 25(OH)D) та клінічної оцінки отриманих даних.

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

Список літератури

1. Hatch M., Cardis E. Somatic health effects of Chernobyl: 30 years on. *Eur. J. Epidemiol.* 2017. 32(12). 1047-1054. doi: 10.1007/s10654-017-0303-6.
2. Boehm B.O., Rosinger S., Belyi D., Dietrich J.W. The parathyroid as a target for radiation damage. *N. Engl. J. Med.* 2011. 365(7). 676-678. doi: 10.1056/NEJMc1104982.
3. Ferlin G., Conte N., Borsato N. et al. Parathyroid scintigraphy with ¹³¹Cs and ²⁰¹Tl. *J. Nucl. Med. Allied Sci.* 1981. 25(3). 119-123.
4. Ferlin G., Borsato N., Perelli R. Positive ¹³¹Cesium scanning in parathyroid adenoma. *Eur. J. Nucl. Med.* 1977. 2(3). 153-154. doi: 10.1007/BF00257272.
5. Gomez D.L., Shulman D.I. Hyperparathyroidism two years after radioactive iodine therapy in an adolescent male. *Case Rep. Pediatr.* 2014. 2014. 163848. doi: 10.1155/2014/163848.

6. Rosen I.B., Strawbridge H.G., Bain J. A case of hyperparathyroidism associated with radiation to the head and neck area. *Cancer.* 1975. 36(3). 1111-1114. doi: 10.1002/1097-0142(197509)36:3<1111::aid-cnrcr2820360341>3.0.co;2-9.
7. Tisell L.E., Carlsson S., Fjalling M. Hyperparathyroidism subsequent to neck irradiation. *Cancer.* 1985. 56(7). 1529-1533. doi: 10.1002/1097-0142(19851001)56:7<1529::aid-cnrcr2820560710>3.0.co;2-d.
8. Fujiwara S., Sposto R., Ezaki H. et al. Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiat. Res.* 1992. 130(3). 372-378.
9. Avinash S., Gupta R., Mohindroo N.K. et al. Effect of radiotherapy on thyroid and parathyroid gland functions. *Sch. J. App. Med. Sci.* 2017. 5(4). 1499-1503.
10. Vulpio C., Bossola M. Parathyroid ultrasonography in renal secondary hyperparathyroidism: an overlooked and useful procedure. *Semin. Dial.* 2016. 29(5). 347-349. doi: 10.1111/sdi.12521.
11. Sukan A., Reyhan M., Aydin M. et al. Preoperative evaluation of hyperparathyroidism: the role of dual-phase parathyroid scintigraphy and ultrasound imaging. 2008. 22(2). 123-131. doi: 10.1007/s12149-007-0086-z.
12. Kaminskyi O.V., Kopylova O.V., Afanasyev D.E., Logonovsky K.M., Talko V.V., Muraveva I.M. et al. Hyperparathyroidism and parathyroid lesions in the ChNPP accident survivors. *Problems of Radiation Medicine and Radiobiology.* 2019. 24. 380-394. doi: 10.33145/2304.8336.2019.24.380.394.
13. Shafiei B., Hoseinzadeh S., Fotouhi F. et al. Preoperative ^{99m}Tc-sestamibi scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant nodular goiter: comparison of SPECT-CT, SPECT, and planar imaging. *Nucl. Med. Commun.* 2012. 33(10). 1070-1076. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835710b6.
14. Goto S., Komaba H., Fukagawa M. Pathophysiology of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease: preclinical and clinical basis for parathyroid intervention. *NDT Plus.* 2008. 1(3). 2-8. doi: 10.1093/ndtplus/sfn079.

Отримано/Received 04.08.2020

Рецензовано/Revised 21.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 26.08.2020 ■

Information about author

Oleksiy Kaminskyi, MD, PhD, DSc, Senior Research Fellow, Head of Radiation Endocrinology Department, State Institution "National Research Centre for Radiation Medicine of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocriner@gmail.com; ORCID id: <https://orcid.org/0000-0001-6692-2137>

Каминский А.В.

Государственное учреждение «Национальный научный центр радиационной медицины Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев, Украина

Ультразвуковое исследование паращитовидных желез. Методология, клиническая оценка

Резюме. Актуальность. Новым аспектом влияния ионизирующей радиации на организм человека является поражение паращитовидных желез в сочетании с дисбалансом в системе витамина-гормона D, а также дальнейшее развитие вторичного гиперпаратиреоза в отдаленные сроки облучения (более 20–30 лет). **Цель:** исследовать состояние паращитовидных желез у лиц, подвергшихся облучению в результате аварии на Чернобыльской атомной электростанции (АЭС), разработать методологию клинической оценки ультразвукового исследова-

ния (УЗИ) этих желез с учетом клинических особенностей. **Материалы и методы.** Оригинальное проспективное и ретроспективное исследование является результатом клинического наблюдения состояния паращитовидных желез более 6000 пациентов в течение шести лет, облученных в результате аварии на Чернобыльской АЭС. **Результаты.** Через 27–32 года после облучения нами выявлена высокая частота гиперплазии паращитовидных желез у лиц, облученных в результате аварии на ЧАЭС, прежде всего у эвакуированных из

30-километровой зоны отчуждения и жителей радиоактивно загрязненных территорий. Не установлено прямой зависимости между структурными изменениями паращитовидных желез и их функциональным состоянием. Нормальные паращитовидные железы не визуализируются при проведении ультразвукового исследования, хотя в наличии у пациентов, при отсутствии напряжения в системе кальций-фосфорного обмена и витамина-гормона D, по структуре и экзогенности полностью совпадают с тканью щитовидной железы. **Выводы.**

При любом обнаружении паращитовидных желез необходимо оценивать их как изменение и гиперплазию, независимо от размера/объема, степени изменения экзогенности или однородности/неоднородности с обязательным последующим определением гормонально-метаболических показателей (паратгормон, кальций общий/кальций ионизированный, 25(OH)D) и клинической оценкой полученных данных.

Ключевые слова: паращитовидные железы; ультразвуковое исследование

O. V. Kaminskyi

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

Parathyroid ultrasonography: methodology, clinical evaluation

Abstract. Background. Parathyroid glands are the principal pathophysiological regulators of calcium-phosphorus metabolism, regulating and affecting kidneys, bones, both with cardiovascular, nervous, and other systems. Impaired parathyroid glands in combination with an imbalance in vitamin D system followed by the development of secondary hyperparathyroidism in the long term (more than 20–30 years) are the new aspects of the impact of ionizing radiation on the human body. The purpose was the investigation of the condition of parathyroid glands in people exposed to ionizing radiation as a result of the Chernobyl NPP (ChNPP) accident, elaboration of a methodology for clinical evaluation of parathyroid ultrasound data, taking into account clinical features. **Materials and methods.** The original prospective and retrospective study was a result of clinical observation of parathyroid glands state over 6 years in more than 6,000 patients irradiated as a result of the ChNPP accident. **Results.** 27–32 years after irradiation, we detected a high frequency of hyperplasia of the parathyroid glands in

people irradiated as a result of the Chernobyl accident, primarily in those evacuated from the 30-kilometer exclusion zone and residents of radioactively contaminated areas. There is no direct relationship between structural changes in the parathyroid glands and their functional state. Normal unchanged parathyroid glands are not visualized on diagnostic ultrasound although being present in patients in the absence of load in the system of calcium-phosphorus metabolism and vitamin D hormone. Parathyroid glands in their structure and echogenicity completely coincide with the thyroid tissue. **Conclusions.** In any case of parathyroid glands detection, they should be assessed as parathyroid glands lesion and hyperplasia, regardless of size and/or volume, degree of echogenicity, or homogeneity/heterogeneity. Subsequent testing of hormonal and metabolic parameters (assay of serum parathyroid hormone, total calcium and ionized calcium, 25(OH)D), and clinical evaluation of the data obtained are mandatory.

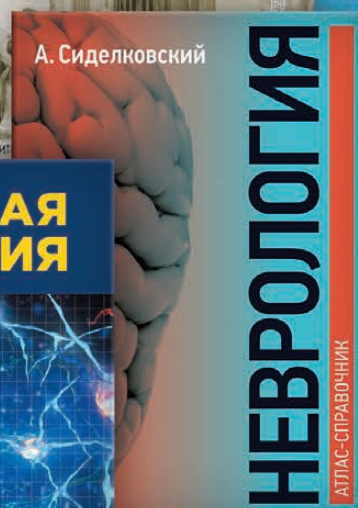
Keywords: parathyroid glands; ultrasound examination



АКСИМЕД

НАУКОВИЙ ПОТЕНЦІАЛ, ВТІЛЕНИЙ В УСПІШНУ ПРАКТИЧНУ ДІЯЛЬНІСТЬ

Ліцензія МОЗ України, серія АГ, № 599/054 від 21.11.2011 р.



АКСИМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ТИРЕОС™

Комплексний підхід
в усуненні проявів
ГІПОТИРЕОЗУ!



Покращує функціональний стан щитовидної залози
за рахунок стимуляції синтезу
тироксину (T4) і трийодтироніну (T3).

Форсколін
Гуггулстерони
Флавоноїди
L-тирозин



Органічний йод
Апігенін
Селен
Кверцетин

www.shivmed.com



SHIVMED® - ЗДОРОВ'Я ВІД ПРИРОДИ

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Барабаш Н.Є.¹, Сімонова Є.В.¹, Тихонова Т.М.¹, Нечвоглад О.М.², Швець О.В.³
¹ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

² Приватне підприємство «Консультативна поліклініка», м. Харків, Україна

³ Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня № 8» Запорізької міської ради, м. Запоріжжя, Україна

Обґрунтування застосування натуральних засобів у лікуванні автоімунного тиреоїдиту з різними ступенями гіпотиреозу

Резюме. Актуальність. Автоімунний тиреоїдит (АІТ) — найчастіша причина гіпофункції щитоподібної залози. Якщо тактика лікування маніфестного гіпотиреозу шляхом призначення замісної гормональної терапії є доволі однозначною, то питання щодо лікування пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом залишається відкритим. **Мета:** визначення ефективності застосування комбінованого натурального препарату Тіреос при лікуванні АІТ без порушення функції на стадії субклінічного гіпотиреозу як монотерапії і в комплексній терапії маніфестного гіпотиреозу — в комбінації з левотироксином. **Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих на АІТ віком $48,26 \pm 13,52$ року, розподілених на три групи. До першої групи залучено 20 хворих на АІТ без порушення функції, до другої групи включено 16 хворих з уперше виявленим субклінічним гіпотиреозом, до третьої групи — 13 хворих, які попередньо отримували терапію L-тироксином з приводу маніфестного гіпотиреозу. Усім пацієнтам було призначено Тіреос по 1 капсулі двічі на добу на період 3 місяці як монотерапію (хворим першої і другої груп) або на додачу до замісної гормональної терапії (хворі третьої групи). **Результати.** При оцінці скарг виявлено, що через 3 місяці прийому препарату слабкість і швидку втомлюваність відзначали вірогідно менше хворих в усіх трьох групах ($p < 0,05$). Також вірогідно рідше після тримісячної терапії Тіреосом виявлялася скарга на сухість і випадіння волосся у хворих перших двох груп ($p < 0,05$). У результаті лікування сухість шкіри вірогідно зменшилась у хворих лише першої обстежуваної групи ($p = 0,024$). У хворих з уперше виявленим субклінічним гіпотиреозом визначено вірогідну динаміку рівня тиреотропного гормону (ТТГ). У хворих на маніфестний гіпотиреоз додавання Тіреосу до L-тироксину дозволило вірогідно зменшити рівень ТТГ і підвищити показник вільного тироксину без зміни дози замісної гормональної терапії. Усі обстежувані хворі добре переносили прийом препарату за відсутності будь-яких побічних реакцій. **Висновки.** За наявності субклінічного й маніфестного гіпотиреозу на тлі автоімунного тиреоїдиту цілком виправданим є використання комбінованого натурального засобу Тіреос. Препарат показав клінічно значущий позитивний ефект, що проявлявся в покращенні самопочуття й показників гормонального статусу хворих як у монотерапії при субклінічному гіпотиреозі, так і в комбінації з L-тироксином — при маніфестному. Попередні результати щодо здатності Тіреосу пригнічувати автоімунний процес у щитоподібній залозі потребують подальшого уточнення із залученням більшої кількості хворих і продовженням курсу лікування.

Ключові слова: щитоподібна залоза; автоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; лікування; Тіреос

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) на сьогодні є одним з найбільш поширених ендокринних захворювань як в Україні, так і в усьому світі. Унаслідок автоімунної агресії проти тканини щитоподібної залози (ЩЗ) розвивається дифузне ущільнення органа, його лімфocитарна інфільтрація як результат дії високого титру антитиреоїдних антитіл. Зазначене призводить до деструкції фолікулярних клітин ЩЗ і, як результат, до загибелі структурно-функціональних одиниць, розвитку гіпотиреозу. Саме потенційний розвиток гіпотиреозу на тлі автоімунної агресії обумовлює важливість вчасного виявлення АІТ і проведення заходів щодо профілактики порушення функції ЩЗ.

АІТ — поліетіологічне захворювання. У його розвитку відіграють роль як генетичні фактори, так і чинники зовнішнього середовища. АІТ, який перебігає без порушення функції ЩЗ, не має самостійного клінічного значення. Лише на етапі, коли його хронічний перебіг призводить до відхилень у нормальній роботі ЩЗ і розвитку гіпотиреозу, хворі потребують ретельної уваги лікаря з метою своєчасного призначення адекватної терапії, що дозволяє звести до мінімуму патологічний вплив нестачі тиреоїдних гормонів на функціонування практично всіх органів і систем організму.

АІТ є найчастішою причиною гіпофункції ЩЗ, яка виявляється приблизно в 5 % дорослого населення [1] і уражає в першу чергу центральну нервову й серцево-судинну системи, опорно-руховий апарат, гастроінтестинальний тракт, репродуктивну вісь, а у дитячому віці порушує психосоматичний розвиток.

Основними труднощами в діагностиці гіпотиреозу є неспецифічність симптомів і їх висока поширеність при інших соматичних і психічних захворюваннях. Необхідно звернути увагу на наявність так званого синдрому неендокринної патології. Наприклад, зниження загального трийодтироніну (T_3) може виявлятися при ішемічній хворобі серця й стенокардії; зниження загального тироксину (T_4) спостерігається в реанімаційних пацієнтів і хворих, які постійно отримують терапію глюкокортикоїдами; підвищення T_4 може супроводжувати цироз печінки, вірусні гепатити й психічні розлади. Між тим одночасне лабораторне визначення вільного T_4 (T_4 в), вільного T_3 (T_3 в) і тиреотропного гормону (ТТГ) дозволяє провести диференціальну діагностику неендокринної патології і порушень функціонального стану ЩЗ.

Субклінічний гіпотиреоз являє собою стан, який можна діагностувати лише лабораторно — при підвищенні рівня ТТГ від 4,0 до 10 мМО/л у поєднанні з нормальними рівнями власне тиреоїдних гормонів і відсутністю будь-яких клінічних проявів гіпотиреозу. Такі хворі можуть мати певні скарги, проте вони не є специфічними для гіпотиреозу й не дозволяють поставити попередній діагноз, спираючись лише на клінічну картину.

Ведення пацієнтів із маніфестним гіпотиреозом доволі однозначне й передбачає застосування препаратів левотироксину як замісної терапії. У той же

час тактика лікування субклінічного гіпотиреозу відзначається індивідуальним підходом до призначення замісної терапії. Остання застосовується у випадку зростання ТТГ у динаміці спостереження на тлі високих титрів антитиреоїдних антитіл. Варто також зауважити, що замісна гормональна терапія субклінічного гіпотиреозу в пацієнтів літнього віку (61–80 років) може бути небезпечною внаслідок розвитку побічних ефектів з огляду на наявність коморбідної патології. Серед цих ефектів варто згадати відчуття серцебиття, тахікардію, аритмії, стенокардію. Крім того, левотироксин протипоказаний хворим на гострий інфаркт міокарда (що вказано в офіційній інструкції із застосування препарату), хоча наявність супутнього гіпотиреозу ускладнює перебіг судинних катастроф і негативно позначається на ефективності невідкладної терапії, що проводиться.

Відповідно до настанов Європейської тиреоїдної асоціації (ЕТА) терапія хворих на субклінічний гіпотиреоз й досі залишається дискусійним питанням [2]. З одного боку, гіпотиреоз сам по собі потребує замісної гормональної терапії. У літературі навіть є опис клінічного випадку гіпотиреоїдної коми, що розвинулась у хворої на субклінічний гіпотиреоз [3]. З іншого боку, є численні свідчення того, що менеджмент субклінічного гіпотиреозу відрізняється від маніфестного, і необхідність призначення препаратів левотироксину при рівні ТТГ менше ніж 10 мМО/мл залишається на розгляд лікаря-ендокринолога. Так, А. Grossman зі співавторів на основі спостереження за майже 2000 пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом стверджують, що лікування левотироксином асоційоване зі значно підвищеним ризиком смерті у хворих віком понад 65 років [4]. Підтримуючи цю точку зору, G.E. Bekkering зі співавторів після ретельного аналізу переваг і недоліків призначення замісної гормональної терапії субклінічного гіпотиреозу протягом 1,5-річного спостереження за хворими дійшли висновку, що таким пацієнтам не показане призначення левотироксину [5].

Усе вищезгадане викликає необхідність пошуку альтернативних лікарських засобів, які можна було б використовувати як у ситуаціях, коли неможливо призначити терапію левотироксином, так і за умови субклінічного гіпотиреозу, коли абсолютних показань до замісної гормональної терапії ще немає, але постає питання профілактики погіршення стану хворих і переходу субклінічного гіпотиреозу в маніфестний.

Протягом існування людства були винайдені і до сьогодні застосовуються лікарські рослини, компоненти яких позитивно впливають на функціонування багатьох органів і систем. Від синтетичних лікарських засобів їх відрізняють майже повна відсутність побічних ефектів і протипоказань для використання. Деякі трави та спеції, які люди вживають у їжу, також мають корисні для здоров'я якості.

Останніми роками значно зросла зацікавленість медиків лікарськими рослинами, особливо тими, що застосовуються в традиційних медичних системах Індії, таких як аюрведа, йога, натуропатія, юнані, сидха,

гомеопатія, сова ригпа, з огляду на їх багатовікову історію і визнання в усьому світі [6]. Вважається, що препарати, отримані з рослин, набагато безпечніші й демонструють неабияку ефективність при лікуванні різних недуг. Народні лікарські традиції відіграють визначну роль у взаємодії людини й довкілля.

Поширеність дисфункції ЩЗ в усьому світі зростає зі страхітливою швидкістю. В Індії протягом багатьох століть при лікуванні хворих на зоб широко застосовуються рослинні препарати [7]. Серед них гідне місце посів Тіреос — комбінація рослинних і натуральних компонентів [8].

Основним компонентом Тіреосу є бакопа монері (250 мг в одній капсулі), що містить алкалоїди, флавоноїди, бакозиди, сапоніни, апігенін, кверцетин, стероли. В експерименті на мишах було показано, що бакопа в дозі 200 мг/кг протягом 15 діб приводила до збільшення концентрації T_4 на 41 % [9], тобто стимулювала секреторну активність ЩЗ. При цьому концентрація T_3 у сироватці крові суттєво не змінилася. Додатково до стимулюючого впливу на секрецію гормонів ЩЗ бакопа монері має антиоксидантну активність [10].

Другим за вмістом компонентом препарату Тіреос є гугул (*Commiphora mukul*) (200 мг в одній капсулі). Експериментальними дослідженнями на мишах [9] також доведений стимулюючий вплив гугулстеронів — активного інгредієнта смоли, що продукується стеблом рослини — на функцію ЩЗ. Крім цього, даний компонент дає місцевий протинабряковий ефект, проявляє антиоксидантну, гіполіпідемічну активність і посилює трансформацію T_4 у T_3 в печінці, тим самим підвищуючи концентрацію активних гормонів у сироватці крові і за механізмом зворотного зв'язку знижуючи рівень ТТГ, тобто сприяє компенсації гіпотиреозу [11]. Варто зауважити, що компоненти препарату, крім власного позитивного впливу, потенціюють дію один одного.

Лапчатка біла (інші назви — перстач білий, п'ятилижник) — унікальна за своїм складом рослина, що використовується для лікування різноманітних хвороб. В одній капсулі Тіреосу знаходиться 50 мг лапчатки, яка містить елементарний йод, аніон йодистої кислоти, мікро- і макроелементи (Mn, Cu, Zn, Se, Co, Fe, Si тощо). Щодо функції ЩЗ унікальність цієї рослини полягає в тому, що вона може використовуватися для компенсації обміну речовин як при гіпо-, так і при гіпертиреозі. Це можливо завдяки біологічно активній сполуці альбінину, що міститься в підземній частині рослини й проявляє тиреотропну активність [12].

Ефект колеусу (*Coleus forskohlii*), якого в капсулі Тіреосу 30 мг, опосередкований його похідним форсколіном, що здатен безпосередньо (минаючи рецептори) активувати аденілатциклазу й підвищувати рівень циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) у клітині. цАМФ є важливим вторинним посередником у внутрішньоклітинних сигнальних каскадах, які забезпечують дію багатьох гормонів і нейромедіаторів, а також він необхідний для міжклітинної взаємодії в осі «гіпоталамус — гіпофіз — ЩЗ» для забезпечення нега-

тивного зворотного зв'язку. Отже, форсколін із колеусу покращує функцію ЩЗ, імітуючи дію ТТГ шляхом підвищення рівня цАМФ.

Як відомо, для синтезу тиреоїдних гормонів необхідними компонентами є незамінна амінокислота тирозин і йод. В одній капсулі Тіреосу міститься 70 мг L-форми тирозину — L-тирозину і джерело йоду — ламінарія солодка (20 мг). Ці два компоненти Тіреосу безпосередньо беруть участь у синтезі тироксину й трийодтироніну.

Піпалі (*Piper longum*) і марич (*Piper nigrum*), яких у кожній капсулі Тіреосу по 10 мг, дають ефект завдяки алкалоїду піперину. За рахунок пригнічення ферментів детоксикації, що розщеплюють ліки (наприклад, CYP3A4), і збільшення всмоктування лікарських речовин у кишечнику піперин підвищує біодоступність інших компонентів Тіреосу. Крім того, сам піперин має гіполіпідемічний ефект, особливо важливий у хворих на гіпотиреоз із супутніми захворюваннями серцево-судинної системи.

У роботі ЩЗ особливу роль відіграє селен, що впливає на синтез тиреоїдних гормонів опосередковано через селенопротеїни [13–17]. Головним чином на тиреоїдний статус діють селеновмісні дейодинази, які переводять неактивну форму тиреоїдних гормонів (T_4) в активну (T_3) шляхом видалення одного атома йоду із зовнішнього кільця [18]. Але цим не обмежується роль селену в роботі ЩЗ. Так, селенопротеїн глутатіонпероксидаза захищає ЩЗ від оксидативного стресу [19]. Саме з огляду на ці ефекти 50 мкг селену включено до складу капсули Тіреосу.

Отже, лікарські рослини, амінокислоти й мінерали, що містяться в препараті Тіреос, беруть участь у покращенні роботи ЩЗ завдяки вмісту безпосередніх попередників синтезу гормонів і різноманітних компонентів, які синергічно дають свої ефекти.

Отже, на сьогодні залишається відкритим питання щодо терапії пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом на тлі АІТ, адже в консенсусі немає однозначної позиції з цього приводу. Крім того, при замісному гормональному лікуванні маніфестного гіпотиреозу, коли при контрольному обстеженні рівень ТТГ знаходиться близько верхньої межі референтних значень, перед лікарем постає питання про підвищення дози левотироксину, що за вказаних умов може призвести до передозування й розвитку відповідних симптомів. Щодо цього перспективним видається використання Тіреосу з огляду на його потенційну ефективність у лікуванні гіпотиреозу.

З урахуванням усього вищезазначеного стосовно відсутності єдиної точки зору щодо лікування АІТ і субклінічного гіпотиреозу цілком обґрунтованим є проведення дослідження щодо оцінки ефективності комбінованого натурального засобу Тіреосу з огляду на його склад.

Отже, **метою** даного дослідження було визначити ефективність призначення препарату Тіреос при лікуванні АІТ без порушення функції на стадії субклінічного гіпотиреозу як монотерапії і при лікуванні маніфестного гіпотиреозу — в комбінації з левотироксином.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 49 хворих на АІТ, середній вік — 48,26 ± 13,52 року. АІТ діагностувався за наявності підвищеного титру антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТ-ТПО) і змін дифузного характеру за даними ультразвукової діагностики (УЗД) ЩЗ. Усіх хворих було розподілено на три групи. До першої групи залучено 20 хворих на АІТ без порушення функції, до другої групи включено 16 хворих з уперше виявленим субклінічним гіпотиреозом, до третьої групи — 13 хворих, які попередньо отримували терапію левотироксином із приводу маніфестного гіпотиреозу. Усім пацієнтам було призначено Тіреос по 1 капсулі двічі на добу на період 3 місяці в монотерапії (хворим першої і другої груп) або на додачу до існуючої замісної гормональної терапії (особам третьої групи). Клінічну характеристику хворих наведено в табл. 1.

Обстеження хворих включало оцінку скарг (у першу чергу слабкості, швидкої втомлюваності, сухості шкіри, випадіння й ламкості волосся і нігтів, збільшення ваги), анамнезу захворювання (тривалість захворювання на АІТ і гіпотиреоз, попередня терапія), даних об’єктивного обстеження (у тому числі динаміки ваги та індексу маси тіла, стану шкірних покривів і наявності набряків). Лабораторне й інструментальне обстеження включало звичайний набір тестів, доступний лікарю в умовах поліклінічної практики: ТТГ, Т₄ вільний, Т₃ вільний, АТ-ТПО, УЗД ЩЗ. Усі обстеження проводились на першому візиті й повторно оцінювались через 3 місяці після завершення курсу терапії.

При статистичному аналізі даних перевірку розподілу кількісних ознак на відповідність закону Гауса проводили, розраховуючи показники асиметрії та ексцесу. Формування баз даних виконано в програмі Excel. Отримані дані клінічних і гормонально-імунологічних досліджень проаналізовано методами параметричної і непараметричної статистики. Поглиблене визначення статистично значущих відмінностей між групами здійснювалося за допомогою критерію Вілкоксона (W). Для оцінки асоціації між ознакою і групами, що порівнювались, використовувався критерій χ^2 з урахуванням числа ступенів свободи (df). Отримані результати подані у вигляді n; M ± m; Me [Min-Max], де n — кількість спостережень, M — середнє арифметичне, m — середнє відхилення, Me — медіана, Min — мінімальне значення показника у вибірці, Max — максимальне значення показника у вибірці.

Результати

Ефективність терапії Тіреосом оцінювалася окремо для кожної групи з урахуванням даних, отриманих до початку лікування і через 3 місяці лікування.

На першому етапі проводився аналіз скарг.

Незважаючи на те, що скарги на слабкість, швидку втомлюваність, сухість шкіри, сухість і випадіння волосся є більш характерними для хворих на некомпенсований гіпотиреоз, вони відзначалися доволі часто в усіх обстежуваних хворих. Через 3 місяці терапії слабкість і швидку втомлюваність відзначали вірогідно менше хворих в усіх трьох групах: у першій групі — p = 0,0000 (df = 1; χ^2 = 11,396), у другій групі — p = 0,013 (df = 1;

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих на АІТ

Група хворих	Середній вік, роки	Розподіл за статтю	Тривалість захворювання на АІТ, роки
Перша (n = 20)	49,80 ± 3,17	Ж. — 18 Ч. — 2	1,43 ± 0,49
Друга (n = 16)	49,12 ± 2,89	Ж. — 15 Ч. — 1	1,45 ± 0,72
Третя (n = 13)	44,31 ± 4,23	Ж. — 11 М. — 2	6,01 ± 1,79

Таблиця 2. Динаміка гормональних показників у хворих на АІТ

Група хворих	ТТГ, мМО/л		Т ₄ вільний, пмоль/л	
	Початковий рівень	Після лікування	Початковий рівень	Після лікування
Перша (n = 20)	1,57 [0,04–3,70]	1,18 [0,40–2,80]	13,19 [1,01–17,07]	15,22 [2,12–23,01]
	P > 0,05		P > 0,05	
Друга (n = 16)	6,20 [4,20–9,36]	3,90 [0,70–6,90]	11,90 [0,87–22,23]	11,15 [1,01–28,10]
	P = 0,003		P > 0,05	
Третя (n = 13)	3,58 [1,35–8,13]	1,90 [0,80–15,00]	10,90 [2,00–15,49]	15,5 [1,36–19,60]
	P = 0,033		P = 0,015	

$\chi^2 = 6,125$), у третій групі — $p = 0,044$ ($df = 1$; $\chi^2 = 4,062$). Також вірогідно рідше після тримісячної терапії Тіреосом виявлялася скарга на сухість і випадіння волосся у хворих перших двох груп: $p = 0,034$ ($df = 1$; $\chi^2 = 4,514$) у пацієнтів першої групи та $p = 0,031$ ($df = 1$; $\chi^2 = 4,664$) в осіб, що були залучені до другої групи. У той же час у хворих на АІТ із маніфестним гіпотиреозом, які отримували терапію Тіреосом на тлі попередньо призначеної замісної гормональної терапії левотироксином, виявлено лише тенденцію до зменшення поширеності проблем із волоссям: $p < 0,1$ ($df = 1$; $\chi^2 = 2,462$). У результаті лікування сухість шкіри вірогідно зменшилась у хворих лише першої обстежуваної групи ($df = 1$; $\chi^2 = 5,104$; $p = 0,024$).

Отже, вірогідна позитивна динаміка скарг продемонстрована саме в першій групі (пацієнти без порушення функції ЩЗ).

На другому етапі аналізувалися показники гормонального статусу (дані в динаміці наведені в табл. 2).

У хворих першої групи гормональні показники суттєво не змінилися, що пов'язано з первинно нормальними їх рівнями в цієї когорти хворих і відсутністю впливу досліджуваного препарату на незмінену функцію ЩЗ.

У хворих на вперше виявлений субклінічний гіпотиреоз визначено вірогідну динаміку ТТГ, що було очікуваним результатом використання Тіреосу. При цьому необхідно зауважити, що до лікування ТТГ $> 4,0$ мМО/л визначався в усіх хворих другої групи, у той час як після прийому Тіреосу — у 7 хворих (43,75 %).

Обговорення

У хворих із маніфестним гіпотиреозом додавання Тіреосу до левотироксину дозволило вірогідно зменшити рівень ТТГ і підвищити показник T_4 вільного без зміни дози замісної гормональної терапії, що, імовірно, пов'язано з прямим стимулюючим впливом компонентів препарату на функцію ЩЗ.

Мірюю активності автоімунного процесу у ЩЗ вважається титр АТ-ТПО, початковий рівень яких був підвищений у всіх обстежуваних хворих. У динаміці спостереження зменшення цього показника виявлено у 85 % хворих, проте ступінь позитивного впливу Тіреосу на автоімунну агресію проти нормальних тиреоїдних клітин потребує подальшого вивчення із залученням більшої кількості хворих і подовженням періоду спостереження.

Важко судити про динаміку структурних змін у ЩЗ за даними УЗД у зв'язку з неможливістю вірогідного покращання стану органа за 3 місяці прийому препарату. Теоретичний аналіз комплексного впливу компонентів Тіреосу на більшість ланок патогенезу АІТ дозволяє припустити ймовірність його позитивного впливу не лише на функцію, але й безпосередньо на тканину ЩЗ.

Усі обстежувані хворі добре переносили прийом препарату. Протягом 3 місяців використання Тіреосу не виявлено жодних побічних ефектів або симптомів передозування.

Висновки

1. За наявності субклінічного й маніфестного гіпотиреозу на тлі АІТ цілком виправданим є використання комбінованого натурального засобу з комплексним механізмом дії, що має ефект стимуляції функції ЩЗ, — Тіреосу.

2. Препарат Тіреос компанії SHIVMED виробництва Lactonova nutripharm (Індія) показав клінічно значущий позитивний ефект при АІТ, що проявлявся в покращанні самопочуття, а також показників гормонального статусу хворих як у монотерапії при субклінічному гіпотиреозі, так і в комбінації з левотироксином — при маніфестному.

3. Попередні результати щодо здатності Тіреосу пригнічувати автоімунний процес у ЩЗ потребують подальшого уточнення із залученням більшої кількості хворих і подовженням курсу лікування більше ніж 3 місяці.

4. На тлі тримісячного використання Тіреосу жодних побічних ефектів визначено не було.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Chiovato L., Magri F., Carlé A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv. Ther.* 2019. 36(2). 47-58. DOI: 10.1007/s12325-019-01080-8.
2. Wilmar M. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur. Thyroid J.* 2015. 4. 143-148. DOI: 10.1159/000438909.
3. Mallipedhi A., Vali H., Okosieme O. Myxedema coma in a patient with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2011. 21(1). DOI: 10.1089/thy.2010.0175.
4. Grossman A., Feldhamer I., Meyerovitch J. Treatment with levothyroxine in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 50. 65-68. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.11.010.
5. Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L. et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019. 365. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.2019.012006>.
6. Kottaimuthu R. Ethnobotany of the Valaiyans of Karandamalai, Dindigul District, Tamil Nadu, India. *Ethnobotanical Leaflets.* 2008. 12. 195-203.
7. Bharthi V., Kavaya N., Shubhashree M.N., Bhat S. Herbal approach to management of thyroid disease — a review. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine.* 2017. 3(1). 51-55.
8. Neupane N., Kaur M., Prabhakar P.K. Treatment of Hashimoto's thyroiditis with herbal medication. *International Journal of Green Pharmacy.* 2017. 11(3). 343-347. DOI: 10.22377/ijgp.v11i03.1140.
9. Kar A., Bharti S. Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002. 81(2). 281-285. DOI: 10.1016/S0378-8741(02)00048-X.
10. Tripathi S., Pathak A.K., Choudhary M., Joshi D.K., Mahdi A.A. Bacopa monneira (brahmi) modulate altered thyroid hormones in Aluminum induced alzheimer's like rat model. *Int. Res J. Pharm. App. Sci.* 2013. 3(2). 51-53. URL: www.ijrpas.com.

11. Stansbury J., Saunders P., Winton D. Promoting health thyroid function with iodine, bladderwrack, guggul and iris. *J. Restorative Med.* 2012. 1. 83-90.
 12. Каминский А.В., Киселева И.А., Теплая Е.В. Клинические возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении больных с патологией щитовидной железы. *Врачебное дело.* 2013. 8. 99-108.
 13. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 1297658. DOI: 10.1155/2017/1297658.
 14. Drutel A., Francoise A., Philippe C.D. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin. Endocrinol.* 2013. 78(2). 155-164. DOI: 10.1111/cen.12066.
 15. Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). *Эндокринология.* 2014. 19(2). 149-155.
 16. Guastamacchia E., Giagulli V.A., Licchelli B., Triggiani V. Selenium and iodine in autoimmune thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2015. 15(4). 288-92. DOI: 10.2174/1871530315666150619094242.
 17. Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015. 47(10). 721-6. DOI: 10.1055/s-0035-1559631.
 18. Гончарова О.А., Ильина И.М. Селенодефицит и возрастозависимая патология (в фокусе дейодиназы). *Международный эндокринологический журнал.* 2015. 4(68). 87-92.
 19. Шестакова Т.П. Использование селена в медицинской практике. *ПМЖ.* 2017. 22. 1654-1659.
- Отримано/Received 05.08.2020
Рецензовано/Revised 20.08.2020
Прийнято до друку/Accepted 25.08.2020 ■

Information about authors

N.Ye. Barabash, MD, PhD, Associate professor at the Department of internal medicine, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

Y.V. Simonova, MD, Assistant at the Department of internal medicine, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: e.simonova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9637-6050>

T.M. Tykhonova, MD, PhD, Senior researcher, Head of the Department of Internal Medicine, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: t.tykhonova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

O.M. Nechvohlod, MD, endocrinologist, Private Enterprise "Consultative Polyclinic", Kharkiv, Ukraine, e-mail: olga.nechvohlod@gmail.com

O.V. Shvets, MD, endocrinologist, Municipal Non-profit Enterprise "City Hospital 8" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia, Ukraine, e-mail: elenochka_5@ukr.net

Барабаш Н.Е.¹, Симонова Е.В.¹, Тихонова Т.М.¹, Нечвоглад О.Н.², Швець Е.В.³

¹ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

² Частное предприятие «Консультативная поликлиника», г. Харьков, Украина

³ Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская больница № 8» Запорожского городского совета, г. Запорожье, Украина

Обоснование использования натуральных средств в лечении аутоиммунного тиреоидита с разными степенями гипотиреоза

Резюме. Актуальность. Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной гипофункции щитовидной железы. Если тактика лечения манифестного гипотиреоза путем назначения заместительной гормональной терапии довольно однозначна, то вопрос по лечению пациентов с субклиническим гипотиреозом остается открытым. **Целью** данного исследования было определить эффективность использования комбинированного натурального препарата Тиреос при лечении аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции на стадии субклинического гипотиреоза в качестве монотерапии и в комплексной терапии манифестного гипотиреоза — в комбинации с L-тироксинами. **Материалы и методы.** Обследовано 49 больных аутоиммунным тиреоидитом в возрасте $48,26 \pm 13,52$ года, разделенных на три группы. В первую группу включены 20 больных аутоиммунным тиреоидитом без нарушения функции, во вторую группу — 16 больных с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом, в третью группу — 13 больных, предварительно получавших терапию L-тироксинами по поводу манифестного гипотиреоза. Всем пациентам был назначен Тиреос по 1 капсуле два раза в сутки на период 3 месяца в качестве монотерапии (больным первой и второй групп) или в дополнение к заместительной гормональной терапии (больным третьей группы). **Результаты.** При оценке жалоб выявлено, что через 3 месяца приема препарата слабость и быструю утомляемость отмечали достоверно меньше больных во всех трех группах ($p < 0,05$). Также достоверно реже

после трехмесячной терапии Тиреосом регистрировалась жалоба на сухость и выпадение волос у больных первых двух групп ($p < 0,05$). В результате лечения сухость кожи доказанно уменьшилась у больных только первой обследуемой группы ($p = 0,024$). У больных с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом определена достоверная позитивная динамика ТТГ. У лиц с манифестным гипотиреозом добавление Тиреоса к терапии L-тироксинами позволило существенно снизить уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и повысить показатель свободного тироксина без изменения дозы заместительной гормональной терапии. Все обследуемые больные хорошо переносили прием препарата, какие-либо побочные реакции отсутствовали. **Выводы.** При наличии субклинического и манифестного гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита полностью оправданным является использование комбинированного натурального препарата Тиреос. Он показал клинически значимый положительный эффект, который проявлялся в улучшении самочувствия и показателей гормонального статуса больных как в монотерапии при субклиническом гипотиреозе, так и в комбинации с L-тироксинами — при манифестном. Предварительные результаты по эффективности Тиреоса в подавлении аутоиммунного процесса в щитовидной железе требуют дальнейшего уточнения с привлечением большего числа больных и удлинением курса лечения.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунный тиреоидит; гипотиреоз; терапия; Тиреос

N.Ye. Barabash¹, Ye.V. Simonova¹, T.M. Tykhonova¹, O.M. Nechvohlod², O.V. Shvets³

¹ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² Private Enterprise "Consultative Polyclinic", Kharkiv, Ukraine

³ Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital 8" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia, Ukraine

Reasons for the prescription of natural remedies in the treatment of autoimmune thyroiditis with different degrees of hypothyroidism

Abstract. Background. Autoimmune thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism. If the therapy of overt hypothyroidism by prescribing hormone replacement therapy is quite clear, then the problem of treating the patients with subclinical hypothyroidism remains open. The purpose of this study was to determine the effectiveness of using the combined natural drug Thyreos in the treatment of autoimmune thyroiditis without thyroid dysfunction, at the stage of subclinical hypothyroidism as monotherapy and in the comprehensive therapy of overt hypothyroidism in the combination with L-thyroxine. **Materials and methods.** Forty-nine patients aged 48.26 ± 13.52 years with autoimmune thyroiditis were examined. All individuals were divided into 3 groups. Group 1 included 20 patients with autoimmune thyroiditis without thyroid dysfunction, group 2 consisted of 16 people with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, and group 3 included 13 patients, who previously received L-thyroxine therapy for overt hypothyroidism. All patients were prescribed Thyreos 1 capsule twice a day for a period of 3 months as monotherapy (groups 1 and 2) or in addition to hormone replacement therapy (group 3). **Results.** When evaluating complaints, it was found that after 3 months of taking the drug, weakness and rapid fatigue were observed in a significantly smaller number of patients in all three groups ($p < 0.05$). Complaints of dryness and

hair loss in individuals of the first two groups ($p < 0.05$) were also probably less frequent after 3 months of therapy with Thyreos. As a result of treatment, dry skin was significantly reduced in patients of only the first examined group ($p = 0.024$). In people with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, a significant dynamics of thyroid-stimulating hormone level was determined. In patients with overt hypothyroidism, the supplementation of Thyreos to L-thyroxine significantly reduced thyroid-stimulating hormone content and increased free thyroxine level without changing the dose of hormone replacement therapy. All examined individuals tolerated the drug well, without any adverse reactions. **Conclusions.** In the presence of subclinical and overt hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis, the use of a combined natural remedy Thyreos is quite justified. The drug showed a clinically significant positive effect, which manifested itself in the improvement of well-being and hormonal status parameters of patients, both as monotherapy in subclinical hypothyroidism and in combination with L-thyroxine — in overt one. Preliminary results of Thyreos effect on the suppression of the autoimmune process in the thyroid gland need further clarification with the involvement of more patients and extension of treatment.

Keywords: thyroid gland; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; treatment; Thyreos

UDC 616.441-008.64-085.322.03

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212744

N. Ye. Barabash¹, Ye. V. Simonova¹, T. M. Tykhonova¹, O. M. Nechvohlod², O. V. Shvets³
¹ V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

² Private Enterprise "Consultative Polyclinic", Kharkiv, Ukraine

³ Municipal Non-Profit Enterprise "City Hospital 8" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia, Ukraine

Reasons for the prescription of natural remedies in the treatment of autoimmune thyroiditis with different degrees of hypothyroidism

Abstract. Background. Autoimmune thyroiditis is the most common cause of hypothyroidism. If the therapy of overt hypothyroidism by prescribing hormone replacement therapy is quite clear, then the problem of treating the patients with subclinical hypothyroidism remains open. The purpose of this study was to determine the effectiveness of using the combined natural drug Thyreos in the treatment of autoimmune thyroiditis without thyroid dysfunction, at the stage of subclinical hypothyroidism as monotherapy and in the comprehensive therapy of overt hypothyroidism in the combination with L-thyroxine. **Materials and methods.** Forty-nine patients aged 48.26 ± 13.52 years with autoimmune thyroiditis were examined. All individuals were divided into 3 groups. Group 1 included 20 patients with autoimmune thyroiditis without thyroid dysfunction, group 2 consisted of 16 people with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, and group 3 included 13 patients, who previously received L-thyroxine therapy for overt hypothyroidism. All patients were prescribed Thyreos 1 capsule twice a day for a period of 3 months as monotherapy (groups 1 and 2) or in addition to hormone replacement therapy (group 3). **Results.** When evaluating complaints, it was found that after 3 months of taking the drug, weakness and rapid fatigue were observed in a significantly smaller number of patients in all three groups ($p < 0.05$). Complaints of dryness and hair loss in individuals of the first two groups ($p < 0.05$) were also probably less frequent after 3 months of therapy with Thyreos. As a result of treatment, dry skin was significantly reduced in patients of only the first examined group ($p = 0.024$). In people with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, a significant dynamics of thyroid-stimulating hormone level was determined. In patients with overt hypothyroidism, the supplementation of Thyreos to L-thyroxine significantly reduced thyroid-stimulating hormone content and increased free thyroxine level without changing the dose of hormone replacement therapy. All examined individuals tolerated the drug well, without any adverse reactions. **Conclusions.** In the presence of subclinical and overt hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis, the use of a combined natural remedy Thyreos is quite justified. The drug showed a clinically significant positive effect, which manifested itself in the improvement of well-being and hormonal status parameters of patients, both as monotherapy in subclinical hypothyroidism and in combination with L-thyroxine — in overt one. Preliminary results of Thyreos effect on the suppression of the autoimmune process in the thyroid gland need further clarification with the involvement of more patients and extension of treatment.

Keywords: thyroid gland; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism; treatment; Thyreos

© «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: Барабаш Надія Євгенівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри внутрішньої медицини, медичний факультет, Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, пров. Балакірева, 5, м. Харків, 61103, Україна, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com, тел. +38 (066) 187 46 23.

For correspondence: Nadiya Barabash, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Medical Faculty, V.N. Karazin Kharkiv National University, Balakireva lane, 5, Kharkiv, 61103, Ukraine, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com, phone +38 (066) 187 46 23.

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

Introduction

Autoimmune thyroiditis (AIT) is currently one of the most common endocrine diseases in Ukraine and around the world. As a result of autoimmune aggression against thyroid tissue it is developed diffuse compaction of the organ, its lymphocytic infiltration due to the high titers of antithyroid antibodies. This leads to the destruction of thyroid follicular cells and, as a result of the death of structural and functional units, hypothyroidism. The potential development of hypothyroidism on the background of autoimmune aggression determines the importance of early detection of AIT and carrying out some measures to prevent thyroid dysfunction.

AIT is a polyetiological disease. Both genetic and environmental factors play a role in its development. AIT without dysfunction of the gland has no clinical significance. Only at the stage when its chronic course leads to abnormalities in the thyroid gland function and the development of hypothyroidism, patients need careful medical attention in order to timely prescribe adequate therapy to minimize the pathological impact of thyroid deficiency on the functioning of almost all organs and systems. AIT is the most common cause of thyroid hypofunction, occurring in approximately 5 % of the adult population [1] and affects, first of all, the central nervous and cardiovascular systems, musculoskeletal system, gastrointestinal tract, reproductive axis, and in childhood — disrupts psycho-somatic development.

The main difficulties in the diagnosis of hypothyroid goiter are the nonspecificity of symptoms and their high prevalence in other somatic and mental diseases. It is necessary to pay attention to the presence of the so-called syndrome of non-endocrine pathology. For example, a decrease in total triiodothyronine (T_3) may occur in coronary heart disease and angina; decrease in total thyroxine (T_4) occurs in resuscitation patients and patients who are constantly receiving glucocorticoid therapy; increased T_4 may be accompanied by cirrhosis of the liver, viral hepatitis and mental disorders. Meanwhile, simultaneous laboratory determination of free T_4 (T_4b), free T_3 (T_3b) and thyroid-stimulating hormone (TSH) allows for differential diagnosis of non-endocrine pathology and thyroid dysfunction.

Subclinical hypothyroidism is a condition that can be diagnosed only in the laboratory — with an increase in TSH levels from 4.0 to 10 mIU/l in combination with normal levels of thyroid hormones and the absence of any clinical manifestations of hypothyroidism. Such patients may have some complaints, but they are not specific to hypothyroidism and do not allow a preliminary diagnosis based solely on the clinical picture.

Management of patients with overt hypothyroidism is quite unambiguous and includes the use of levothyroxine drugs as a replacement therapy. At the same time, the feature of the treatment of subclinical hypothyroidism is the individual approach to the appointment of replacement therapy. The latter is used in case of an increase TSH level in the dynamics of observation on the background of high titers of antithyroid antibodies. It should also be noted that hormone replacement therapy of subclinical hypothyroidism in elderly patients (61–80 years) may be dangerous due to the development of side effects at the presence of comorbid pathology. The heartbeat, tachycardia, arrhythmia, angina

are among these effects. In addition, according to the drug instruction, L-thyroxine is contraindicated in patients with acute myocardial infarction, although the presence of concomitant hypothyroidism complicates the course of vascular catastrophes and adversely affects the effectiveness of emergency therapy.

According to the European Thyroid Association (ETA), the treatment of patients with subclinical hypothyroidism still remains a debatable issue [2]. On the one hand, hypothyroidism requires hormone replacement therapy. There is even a clinical case of hypothyroid coma developed in a patient with subclinical hypothyroidism [3]. On the other hand, there are multiple evidences that the management of subclinical hypothyroidism differs from the overt one, and the need for L-thyroxine at a TSH level of less than 10 mIU/ml is at the discretion of the endocrinologist. Thus, A. Grossman and co-authors, based on the observation of nearly 2,000 patients with subclinical hypothyroidism, claim that L-thyroxine treatment is associated with a significantly increased risk of death in patients over 65 years of age [4]. Supporting this view, G.E. Bekkering and co-authors after careful analysis of the advantages and disadvantages of hormone replacement therapy prescribing for subclinical hypothyroidism during 1.5 years of follow-up, concluded that such patients are not indicated for L-thyroxine [5].

All the above reasons the search for alternative drugs that could be used in situations where it is impossible to prescribe L-thyroxine therapy as well as in cases of subclinical hypothyroidism, when there are no absolute indications for hormone replacement therapy. Simultaneously there is a question of prevention of deterioration and the transition of subclinical hypothyroidism to overt one.

During the existence of humankind medicinal plants, the components of which have a positive effect on the functioning of many organs and systems were invented and are still used. They are distinguished from synthetic drugs by the almost complete absence of side effects and contraindications for use. Some herbs and spices that people eat also have good health benefits.

In recent years, physicians have become much more interested in medicinal plants, especially those used in traditional Indian medical systems, including Ayurveda, Yoga, Naturopathy, Yunani, Siddha, Homeopathy, Sowa Rigpa, in relation to their centuries-old history and worldwide recognition [6]. It is believed that drugs derived from plants are much safer and show great effectiveness in the treatment of various diseases. Folk medicinal traditions play a significant role in the interaction of man and the environment.

The prevalence of thyroid dysfunction is growing worldwide at an alarming rate. In India for many centuries in the treatment of goiter people are widely used herbal medicines [7]. Among them, a worthy place was occupied by Thyreos — a combination of plant and natural components [8].

The main component of Thyreos is Bacopa Monneri (250 mg in one capsule), which contains alkaloids, flavonoids, bacosides, saponins, apigenin, quercetin, sterols. In an experiment on mice, it was shown that bacopa at a dose of 200 mg/kg for 15 days led to an increase in T_4 concentration by 41 % [9], i.e. stimulated the secretory activity of the thyroid gland. The concentration of T_3 in the serum did not

change significantly. In addition to stimulating the secretion of thyroid hormones, *Vacopa Monneri* has an antioxidant activity [10].

The second dose component of the drug Thyreos is Guggul (*Commiphora mukul*) (200 mg in one capsule). Experimental studies in mice [9] also proved the stimulating effect of guggulsterone — the active ingredient of the resin produced by the plant stem — on thyroid function. In addition, this component has a local anti-edematous effect, antioxidant, hypolipidemic activity and enhances the transformation of T_4 to T_3 in the liver, thereby increasing the concentration of active hormones in the serum and, through the feedback mechanism, reducing TSH levels [11]. That is, it helps to compensate for hypothyroidism. It should be noted that the components of the drug, in addition to self properties, potentiate the effect of each other.

Potentilla alba (also known as foxglove, five-leaf clover) is a unique plant used to treat of various diseases. One capsule of Thyreos contains 50 mg of potentilla, which contains elementary iodine, iodic acid anion, micro- and macro-elements (Mn, Cu, Zn, Se, Co, Fe, Si, etc.). It is unique that this plant can be used to compensate of metabolism in hypo- and hyperthyroidism both. This is possible due to the biologically active compound of albinin, which is located in the underground part of the plant and exhibits thyroid-stimulating activity [12].

The effect of *Coleus* (*Coleus forskohlii*), 30 mg in a capsule of Thyreos, is mediated by its derivative forskolin, which is able to activate directly (bypassing the receptors) adenylate cyclase and increase the level of cyclic adenosine monophosphate (cAMP) in the cell. cAMP is an important secondary mediator in the intracellular signaling cascades, which provide the action of many hormones and neurotransmitters, as well as is necessary for intercellular interaction in the hypothalamic — pituitary — thyroid axis to provide negative feedback. Thus, forskolin from *coleus* improves thyroid function by mimicking the action of TSH by increasing cAMP levels.

It is well known that the essential amino acids tyrosine and iodine are necessary for the synthesis of thyroid hormones. One capsule of Thyreos contains 70 mg of the L-form of tyrosine — L-tyrosine — and a source of iodine — *Laminaria sugary* (20 mg). These two components of Thyreos are directly involved to the synthesis of thyroxine and triiodothyronine.

Piper (*Piper longum*) and *marich* (*Piper nigrum*), 10 mg in each capsule of Thyreos, have their effect due to the alkaloid piperine. Owing to the inhibition of detoxification enzymes that break down drugs (eg, CYP3A4), and increased intestinal absorption of drugs piperine increases the bioavailability of other components of Thyreos. In addition, piperine itself has a hypolipidemic effect, especially important in patients with hypothyroidism with concomitant diseases of the cardiovascular system.

Selenium plays a special role in the thyroid gland activity. It influences on the synthesis of thyroid hormones indirectly through selenoproteins [13–17]. Selenium-containing deiodinases, which convert the inactive form of thyroid hormones (T_4) to the active one (T_3) by removing one iodine atom from the outer ring, mainly affect thyroid status [18]. But this does not limit the role of selenium in the thyroid gland. Thus, the

selenoprotein glutathione peroxidase protects the thyroid gland from oxidative stress [19]. 50 mcg of selenium is included in the Thyreos capsule considering these effects.

Thus, medicinal plants, amino acids and minerals contained in the drug Thyreos, take part in the improving of the thyroid gland functioning due to the content of direct precursors of hormone synthesis and various components that synergistically have their effects.

So, the question of the treatment of patients with subclinical hypothyroidism on the background of AIT remains open, because there is no unequivocal position in the consensus on this issue. In addition, in the replacement hormonal treatment of overt hypothyroidism, when the TSH level is close to the upper limit of the reference values, the doctor is faced with the problem of increasing the dose of L-thyroxine, which under these conditions can lead to overdose and the development of symptoms. In this aspect, the use of Thyreos seems promising considering its potential effectiveness in the treatment of hypothyroidism.

In respect that there is the lack of a single point of view on the treatment of AIT and subclinical hypothyroidism, it is reasonable to conduct a study to evaluate the effectiveness of the combined natural remedy Thyreos in terms of its composition.

Accordingly, the **purpose of this study** was to determine the effectiveness of the drug Thyreos in the treatment of AIT without dysfunction, at the stage of subclinical hypothyroidism as a single therapy and in the treatment of overt hypothyroidism in combination with L-thyroxine.

Material and methods

49 patients with AIT were under observation, mean age 48.26 ± 13.52 years. AIT was diagnosed on the background of the presence of elevated titers of thyroid peroxidase antibodies (AbTPO) and diffuse changes during ultrasound examination (US). All patients were divided into 3 groups. Group 1 included 20 patients with AIT without dysfunction, group 2 included 16 patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, group 3 included 13 patients who had previously received L-thyroxine therapy for overt hypothyroidism. All patients were prescribed Thyreos 1 capsule twice a day for a period of 3 months as a single therapy (patients of 1st and 2nd groups) or in addition to existing hormone replacement therapy (persons of 3rd group). The clinical characteristics of patients are shown in table 1.

Examination of patients included assessment of complaints (primarily, weakness, fatigue, dry skin, hair loss and brittleness, weight gain), medical history (duration of AIT and hypothyroidism, previous therapy), objective examination data (including the dynamics of weight and body mass index, the condition of the skin and the presence of edema). Laboratory and instrumental examination included the usual set of tests available to the doctor in every outpatient department: TSH, T_4 free, T_3 free, AbTPO, thyroid US. All examinations were performed at the first visit and re-evaluated 3 months after completion of therapy.

In the statistical analysis of the data, the verification of the distribution of quantitative characteristics for compliance with Gauss's law was performed by calculating the indicators of asymmetry and excess. Database formation are performed in Excel. The established data of clinical and

hormonal-immunological researches are analyzed by methods of parametric and nonparametric statistics. An in-depth determination of statistically significant differences between groups was performed using the Wilcoxon criterion (W). To assess the association between the trait and the compared groups, the criterion χ^2 was used, taking into account the number of degrees of freedom (df). The results obtained are presented in the tables as n; $M \pm m$; Me [Min-Max], where n is the number of observations, M is the arithmetic mean, m is the mean deviation, Me is the median, Min is the minimum value of the indicator in the sample, Max is the maximum value of the indicator in the sample.

Results

The effectiveness of Thyreos therapy was evaluated separately for each group, taking into account the data obtained before treatment and after 3 months of treatment.

At the first stage, the analysis of complaints was conducted.

Although complaints of weakness, fatigue, dry skin, dryness and hair loss are more prevalent in patients with uncompensated hypothyroidism, they were quite common in all examined patients. After 3 months of therapy, weakness and rapid fatigue were observed in a significantly smaller number of patients in all three groups: in the 1st group — $p = 0.0000$ ($df = 1$; $\chi^2 = 11.396$), in the 2nd group — $p = 0.013$ ($df = 1$; $\chi^2 = 6.125$), in the 3rd group — $p = 0.044$ ($df = 1$; $\chi^2 = 4.062$). After 3 months of therapy with Thyreos also there was probably less patients with complaint of dryness and hair loss in first two groups: $p = 0.034$ ($df = 1$; $\chi^2 = 4.514$) in patients from 1st group and $p = 0.031$ ($df = 1$; $\chi^2 = 4.664$) in persons who were involved in the 2nd group. At the same time, in patients with AIT with overt hypothyroidism who received therapy with Thyreos on the background of previously pre-

scribed hormone replacement therapy with L-thyroxine, there was only a tendency to reduce the prevalence of hair problems: $p < 0.1$ ($df = 1$; $\chi^2 = 2.462$). As a result of treatment, dry skin was significantly reduced in patients of only the 1st study group ($df = 1$; $\chi^2 = 5.104$; $p = 0.024$). Thus, the probable positive dynamics of complaints is demonstrated in the 1st group (without thyroid dysfunction).

In the second stage, the indicators of hormonal status were analyzed (data are presented in table 2).

Discussion

In patients of the 1st group, hormonal parameters did not change significantly, which is due to their initially normal levels in this cohort of patients and the lack of effect of the study drug on unchanged thyroid function.

In patients with newly diagnosed subclinical hypothyroidism, significant dynamics of TSH was determined, which was the expected result of the use of Thyreos. It should be noted that before the treatment of TSH > 4.0 mIU/l was determined in all patients of the 2nd group, while after taking thyroid — in 7 patients (43.75 %).

In patients with overt hypothyroidism, the addition of Thyreos to L-thyroxine significantly reduced TSH levels and increased T_4 -free levels without hormone replacement therapy, which is probably due to the direct stimulatory effect of the drug components on thyroid function.

A measure of the activity of the autoimmune process in the thyroid gland is the titer of AbTPO, the initial level of which was increased in all examined patients. In the dynamics of observation, a decrease in this indicator was found in 85 % of patients, but the degree of positive effect of Thyreos on autoimmune aggression against normal thyroid cells requires further study involving a larger number of patients and extending the observation period.

Table 1. Clinical characteristics of patients with AIT

Group	Average age, years	Sex	Duration of AIT, years
Group 1 (n = 20)	49.80 $\pm$ 3.17	F — 18 M — 2	1.43 $\pm$ 0.49
Group 2 (n = 16)	49.12 $\pm$ 2.89	F — 15 M — 1	1.45 $\pm$ 0.72
Group 3 (n = 13)	44.31 $\pm$ 4.23	F — 11 M — 2	6.01 $\pm$ 1.79

Table 2. Dynamics of hormonal parameters in patients with AIT

Group	TSH, mIU/l		T_4 free, pmol/l	
	Initial level	After treatment	Initial level	After treatment
Group 1 (n = 20)	1.57 [0.04–3.7]	1.18 [0.4–2.8]	13.19 [1.01–17.07]	15.22 [2.12–23.01]
	$P > 0.05$		$P > 0.05$	
Group 2 (n = 16)	6.20 [4.20–9.36]	3.90 [0.70–6.90]	11.90 [0.87–22.23]	11.15 [1.01–28.10]
	$P = 0.003$		$P > 0.05$	
Group 3 (n = 13)	3.58 [1.35–8.13]	1.90 [0.80–15.00]	10.90 [2.00–15.49]	15.50 [1.36–19.60]
	$P = 0.033$		$P = 0.015$	

It is difficult to judge the dynamics of structural changes in the thyroid gland according to US due to the inability to significantly improve the condition of the body for 3 months of taking the drug. Theoretical analysis of the complex effect of the components of Thyreos on most links of the pathogenesis of AIT suggests the possibility of its positive effect not only on function but also directly on the thyroid tissue.

All examined patients tolerated the drug well. No side effects or symptoms of overdose were observed during 3 months of use of Thyreos.

Conclusions

1. In the presence of subclinical and overt hypothyroidism on the background of AIT the use of a combined natural remedy with a complex mechanism of action, which has the effect of stimulating thyroid function — Thyreos is quite justified.

2. SHIVMED's Thyreos drug, Lactonova nutripharm company production, showed a clinically significant positive effect in AIT, manifested as improved well-being and hormonal status of patients, both in single therapy in case of subclinical hypothyroidism and in combination with L-thyroxine in overt one.

3. Preliminary results on the effect of Thyreos suppression of the autoimmune process in the thyroid gland need further refinement with the involvement of more patients and extension of treatment for more than 3 months.

4. On the background of three months use of Thyreos, no side effects were identified.

Conflicts of interests. Not declared.

References

- Chiovato L., Magri F., Carl A. Hypothyroidism in context: where we've been and where we're going. *Adv. Ther.* 2019. 36(2). 47-58. DOI: 10.1007/s12325-019-01080-8.
- Wilmar M. Guidance in subclinical hyperthyroidism and subclinical hypothyroidism: are we making progress? *Eur. Thyroid J.* 2015. 4. 143-148. DOI: 10.1159/000438909.
- Mallipedhi A., Vali H., Okosieme O. Myxedema coma in a patient with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2011. 21(1). DOI: 10.1089/thy.2010.0175.
- Grossman A., Feldhamer I., Meyerovitch J. Treatment with levothyroxine in subclinical hypothyroidism is associated with increased mortality in the elderly. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 50. 65-68. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.11.010.
- Bekkering G.E., Agoritsas T., Lytvyn L. et al. Thyroid hormones treatment for subclinical hypothyroidism: a clinical practice guideline. *BMJ.* 2019. 365. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l2006>.
- Kottaimuthu R. *Ethnobotany of the Valaiyans of Karandamalai, Dindigul District, Tamil Nadu, India. Ethnobotanical Leaflets.* 2008. 12. 195-203.
- Bharthi V., Kavaya N., Shubhashree M.N., Bhat S. Herbal approach to management of thyroid disease — a review. *Journal of Ayurvedic and Herbal Medicine.* 2017. 3(1). 51-55.
- Neupane N., Kaur M., Prabhakar P.K. Treatment of Hashimoto's thyroiditis with herbal medication. *International Journal of Green Pharmacy.* 2017. 11(3). 343-347. DOI: 10.22377/ijgp.v11i03.1140.
- Kar A., Bharti S. Relative efficacy of three medicinal plant extracts in the alteration of thyroid hormone concentrations in male mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 2002. 81(2). 281-285. DOI: 10.1016/S0378-8741(02)00048-X.
- Tripathi S., Pathak A.K., Choudhary M., Joshi D.K., Mahdi A.A. *Bacopa monneira (brahmi) modulate altered thyroid hormones in Aluminum induced alzheimer's like rat model. Int. Res J. Pharm. App. Sci.* 2013. 3(2). 51-53. URL: www.irjpas.com.
- Stansbury J., Saunders P., Winton D. Promoting health thyroid function with iodine, bladderwrack, guggul and iris. *J. Restorative Med.* 2012. 1. 83-90.
- Каминский А.В., Киселева И.А., Теплая Е.В. Клинические возможности применения лапчатки белой в профилактике и лечении больных с патологией щитовидной железы. *Врачебное дело.* 2013. 8. 99-108.
- Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. 1297658. DOI: 10.1155/2017/1297658.
- Drutel A., Francoise A., Philippe C.D. Selenium and the thyroid gland: more good news for clinicians. *Clin. Endocrinol.* 2013. 78(2). 155-164. DOI: 10.1111/cen.12066.
- Гончарова О.А. Селен и щитовидная железа (обзор литературы и данные собственных исследований). *Эндокринология.* 2014. 19(2). 149-155.
- Guastamacchia E., Giagulli V.A., Licchelli B., Triggiani V. Selenium and iodine in autoimmune thyroiditis. *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2015. 15(4). 288-92. DOI: 10.2174/1871530315666150619094242.
- Duntas L.H. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 2015. 47(10). 721-6. DOI: 10.1055/s-0035-1559631.
- Гончарова О.А., Ильина И.М. Селенодефицит и возрастозависимая патология (в фокусе дейодиназы). *Международный эндокринологический журнал.* 2015. 4(68). 87-92.
- Шестакова Т.П. Использование селена в медицинской практике. *ПМЖ.* 2017. 22. 1654-1659.

Received 05.08.2020

Revised 20.08.2020

Accepted 25.08.2020 ■

Information about authors

N.Ye. Barabash, MD, PhD, Associate professor at the Department of internal medicine, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: barabash.nadezhda@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9807-2683>

Y.V. Simonova, MD, Assistant at the Department of internal medicine, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: e.simonova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9637-6050>

T.M. Tykhonova, MD, PhD, Senior researcher, Head of the Department of Internal Medicine, School of Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: t.tykhonova@karazin.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9196-9113>

O.M. Nechvohlod, MD, endocrinologist, Private Enterprise "Consultative Polyclinic", Kharkiv, Ukraine, e-mail: olga.nechvohlod@gmail.com

O.V. Shvets, MD, endocrinologist, Municipal Non-profit Enterprise "City Hospital 8" of Zaporizhzhia City Council, Zaporizhzhia, Ukraine, e-mail: elenochka_5@ukr.net

Барабаш Н.Є.¹, Сімонова Є.В.¹, Тихонова Т.М.¹, Нечвоглад О.М.², Швець О.В.³

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²Приватне підприємство «Консультативна поліклініка», м. Харків, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Міська лікарня № 8» Запорізької міської ради, м. Запоріжжя, Україна

Обґрунтування застосування натуральних засобів у лікуванні аутоімунного тиреоїдиту з різним ступенем гіпотиреозу

Резюме. Актуальність. Аутоімунний тиреоїдит (АІТ) — найчастіша причина гіпофункції щитоподібної залози. Якщо тактика лікування маніфестного гіпотиреозу шляхом призначення замісної гормональної терапії є доволі однозначною, то питання щодо лікування пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом залишається відкритим. **Мета:** визначення ефективності застосування комбінованого натурального препарату Тиреос при лікуванні АІТ без порушення функції на стадії субклінічного гіпотиреозу як монотерапії і в комплексній терапії маніфестного гіпотиреозу — в комбінації з левотироксिनим. **Матеріали та методи.** Обстежено 49 хворих на АІТ віком $48,26 \pm 13,52$ року, розподілених на три групи. До першої групи залучено 20 хворих на АІТ без порушення функції, до другої групи включено 16 хворих з уперше виявленим субклінічним гіпотиреозом, до третьої групи — 13 хворих, які попередньо отримували терапію L-тироксिनим з приводу маніфестного гіпотиреозу. Усім пацієнтам було призначено Тиреос по 1 капсулі двічі на добу на період 3 місяці як монотерапію (хворим першої і другої груп) або на додачу до замісної гормональної терапії (хворі третьої групи). **Результати.** При оцінці скарг виявлено, що через 3 місяці прийому препарату слабкість і швидку втомлюваність відзначали вірогідно менше хворих в усіх трьох групах ($p < 0,05$). Також вірогідно рідше після тримісячної терапії Тиреосом ви-

являлася скарга на сухість і випадіння волосся у хворих перших двох груп ($p < 0,05$). У результаті лікування сухість шкіри вірогідно зменшилась у хворих лише першої обстежуваної групи ($p = 0,024$). У хворих з уперше виявленим субклінічним гіпотиреозом визначено вірогідну динаміку рівня тиреотропного гормону (ТТГ). У хворих на маніфестний гіпотиреоз додавання Тиреосу до L-тироксину дозволило вірогідно зменшити рівень ТТГ і підвищити показник вільного тироксину без зміни дози замісної гормональної терапії. Усі обстежувані хворі добре переносили прийом препарату за відсутності будь-яких побічних реакцій. **Висновки.** За наявності субклінічного й маніфестного гіпотиреозу на тлі аутоімунного тиреоїдиту цілком виправданим є використання комбінованого натурального засобу Тиреос. Препарат показав клінічно значущий позитивний ефект, що проявлявся в покращенні самопочуття й показників гормонального статусу хворих як у монотерапії при субклінічному гіпотиреозі, так і в комбінації з L-тироксिनим — при маніфестному. Попередні результати щодо здатності Тиреосу пригнічувати аутоімунний процес у щитоподібній залозі потребують подальшого уточнення із залученням більшої кількості хворих і продовженням курсу лікування.

Ключові слова: щитоподібна залоза; аутоімунний тиреоїдит; гіпотиреоз; лікування; Тиреос

Барабаш Н.Е.¹, Симонова Е.В.¹, Тихонова Т.М.¹, Нечвоглад О.Н.², Швец Е.В.³

¹ Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

² Частное предприятие «Консультативная поликлиника», г. Харьков, Украина

³ Коммунальное некоммерческое предприятие «Городская больница № 8» Запорожского городского совета, г. Запорожье, Украина

Обоснование использования натуральных средств в лечении аутоиммунного тиреоидита с разной степенью гипотиреоза

Резюме. Актуальность. Аутоиммунный тиреоидит является наиболее частой причиной гипотиреоза щитовидной железы. Если тактика лечения манифестного гипотиреоза путем назначения заместительной гормональной терапии довольно однозначна, то вопрос по лечению пациентов с субклиническим гипотиреозом остается открытым. **Целью** данного исследования было определить эффективность использования комбинированного натурального препарата Тиреос при лечении аутоиммунного тиреоидита без нарушения функции на стадии субклинического гипотиреоза в качестве монотерапии и в комплексной терапии манифестного гипотиреоза — в комбинации с L-тироксинами. **Материалы и методы.** Обследовано 49 больных аутоиммунным тиреоидитом в возрасте $48,26 \pm 13,52$ года, разделенных на три группы. В первую группу включены 20 больных аутоиммунным тиреоидитом без нарушения функции, во вторую группу — 16 больных с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом, в третью группу — 13 больных, предшествующей получавших терапию L-тироксинами по поводу манифестного гипотиреоза. Всем пациентам был назначен Тиреос по 1 капсуле два раза в сутки на период 3 месяца в качестве монотерапии (больным первой и второй групп) или в дополнение к заместительной гормональной терапии (больным третьей группы). **Результаты.** При оценке жалоб выявлено, что через 3 месяца приема препарата слабость и быструю утомляемость отмечали достоверно меньше больных во всех трех группах ($p < 0,05$). Также достоверно реже после трехмесячной

терапии Тиреосом регистрировалась жалоба на сухость и выпадение волос у больных первых двух групп ($p < 0,05$). В результате лечения сухость кожи доказанно уменьшилась у больных только первой обследуемой группы ($p = 0,024$). У больных с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом определена достоверная позитивная динамика ТТГ. У лиц с манифестным гипотиреозом добавление Тиреоса к терапии L-тироксинами позволило существенно снизить уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и повысить показатель свободного тироксина без изменения дозы заместительной гормональной терапии. Все обследуемые больные хорошо переносили прием препарата, какие-либо побочные реакции отсутствовали. **Выводы.** При наличии субклинического и манифестного гипотиреоза на фоне аутоиммунного тиреоидита полностью оправданным является использование комбинированного натурального препарата Тиреос. Он показал клинически значимый положительный эффект, который проявлялся в улучшении самочувствия и показателей гормонального статуса больных как в монотерапии при субклиническом гипотиреозе, так и в комбинации с L-тироксинами — при манифестном. Предварительные результаты по эффективности Тиреоса в подавлении аутоиммунного процесса в щитовидной железе требуют дальнейшего уточнения с привлечением большего числа больных и удлинением курса лечения.

Ключевые слова: щитовидная железа; аутоиммунный тиреоидит; гипотиреоз; терапия; Тиреос

Краще світове обладнання та міжнародний контроль якості досліджень сприяють отриманню точних результатів



Понад **295** лабораторних центрів у більш як **120** населених пунктах по всій Україні¹

¹Станом на 01.10.2020

Повна автоматизація процесів — щосекунди ми виконуємо лабораторний тест*



*За 70-годинного робочого тижня

SMS-сповіщення та відправка результатів аналізів на e-mail

315 000 клієнтів лабораторія обслуговує щомісяця

ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ



Тиреоїдні тестування:
 Пероксидаза щитоподібної залози (ТЗ)
 Тиреоглобулін (ТГ)
 Тиреоглобулін, антитіла (АТТГ)
 Тиреотропний гормон (ТТГ)
 Тироксин вільний (Т₄ віль.)
 Тироксин загальний (Т₄ заг.)
 Триiodотиронін вільний (Т₃ віль.)
 Триiodотиронін загальний (Т₃ заг.)
 Панет № 1, "Тиреоїдний з АМС"
 Панет № 2, "Тиреоїдний" (3 п.
 Панет № 3, "Скринінг" на р.

1 000 досліджень у прайсі
1 900 000 тестів виконується щомісяця

УДК 616.441-002-02-08

DOI: 10.22141/2224-0721.16.5.2020.212745

Гончарова О.А.

Харківська медична академія післядипломної освіти, м. Харків, Україна

Післяпологовий тиреоїдит: проблеми прогнозування й моніторингу

Резюме. Вагітність супроводжується значними гормональними й імунними коливаннями, спрямованими на забезпечення зростання та розвитку плода, а також імунотолерантності вагітної жінки до білкових компонентів плода. У післяпологовому періоді може розвинути зворотний синдром, що супроводжується загостренням старих і появою нових гормональних та аутоімунних захворювань. До їх числа належить післяпологовий тиреоїдит (ППТ), або післяпологова дисфункція щитоподібної залози. У поданому огляді із сучасних позицій наведені чинники ризику розвитку ППТ, головні ризики для жінки, пов'язані з цим захворюванням, подано клінічний випадок ППТ, запропоновано варіант алгоритму моніторингу жінок із чинниками ризику ППТ, складений з урахуванням даних літератури та власного досвіду. Післяпологовий тиреоїдит — синдром транзиторної (а в деяких випадках — перманентної) тиреоїдної дисфункції, що розвивається впродовж першого року (як правило, через 3–4 місяці) після пологів або абортів. За своєю суттю це аутоімунний процес у щитоподібній залозі, якому притаманні зміни гуморальної і клітинної ланок імунітету. Захворювання характеризується трифазовим перебігом: транзиторний тиреотоксикоз тривалістю 1,5–2 місяці; еутиреоїдний стан упродовж 1–1,5 місяців із подальшим зниженням функції щитоподібної залози, що триває до 3–4 місяців. Загальна тривалість ППТ становить 19–32 тижні. Проте такий алгоритм перебігу ППТ зустрічається десь у 22 % випадків, у 30 % спостерігається лише ізольований гіпертиреоз, а в 48 % — гіпотиреоз. Встановлено, що хоча в більшості випадків через рік після пологів функція щитоподібної залози нормалізується, у подальшому підвищується ризик розвитку стійкого гіпотиреозу. Частота ППТ перебуває в досить широких межах у різних регіонах світу — від 1,1 % у Таїланді до 21,1 % у Канаді. У середньому він виявляється у 5–9 % загальної популяції жінок післяпологового періоду, в Європі — у 3,3–8,7 %.

Ключові слова: післяпологовий тиреоїдит; чинники ризику; моніторинг; огляд

Післяпологовий тиреоїдит (ППТ) являє собою синдром транзиторної (а в деяких випадках — перманентної) тиреоїдної дисфункції, що розвивається впродовж першого року (як правило, через 3–4 місяці) після пологів або абортів. За своєю суттю це аутоімунний процес у щитоподібній залозі (ЩЗ), якому притаманні зміни

гуморальної і клітинної ланок імунітету. Захворювання характеризується трифазовим перебігом: транзиторний тиреотоксикоз тривалістю 1,5–2 місяці; еутиреоїдний стан упродовж 1–1,5 місяців із подальшим зниженням функції ЩЗ, що триває до 3–4 місяців. Загальна тривалість ППТ становить 19–32 тижні. Проте

© «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: Гончарова Ольга Аркадіївна, доктор медичних наук, професор кафедри ендокринології, Харківська медична академія післядипломної освіти, вул. Амосова, 58, м. Харків, 61176, Україна; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; контактний тел.: +380503233913

For correspondence: O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Amosova st., 58, Kharkiv, 61176, Ukraine; e-mail: oagoncharova18@gmail.com; contact phone: +380503233913

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

такий алгоритм перебігу ППТ зустрічається десь у 22 % випадків, у 30 % спостерігається лише ізольований гіпертиреоз, а в 48 % — гіпотиреоз [1–3]. Встановлено, що хоча в більшості випадків через рік після пологів функція ЩЗ нормалізується, у подальшому підвищується ризик розвитку стійкого гіпотиреозу [4, 5].

Частота ППТ перебуває в досить широких межах у різних регіонах світу — від 1,1 % у Таїланді до 21,1 % у Канаді [2, 6]. У середньому він виявляється у 5–9 % загальної популяції жінок післяпологового періоду, в Європі — у 3,3–8,7 % [5, 7, 8].

Які головні ризики для пацієнтів несе ця хвороба?

На першому етапі — етапі тиреотоксикозу, перебіг якого, як правило, відповідає клінічній картині дифузного токсичного зоба (ДТЗ) легкого або середнього ступеня тяжкості й характеризується відсутністю специфічної симптоматики, у жінки можливий розвиток серцево-судинної недостатності, що навіть вимагає госпіталізації. Ці напади обумовлені надлишком тиреоїдних гормонів, що частіше не встановлюється через неспецифічні клінічні прояви даного етапу ППТ. При дослідженні в таких пацієнток поряд із помірними симптомами тиреотоксикозу виявляються нормальні розміри ЩЗ або помірне дифузне її збільшення, відсутні автоімунна офтальмопатія й претибіальна мікседема, очні симптоми вказують на посилення тону симпатичної нервової системи. За таких даних справжня причина серцево-судинної патології зазвичай не встановлюється.

На етапі гіпотиреозу, що розвивається на тлі притаманної для ППТ деструкції тканини ЩЗ, недостатність гормонів ЩЗ у 20–40 % випадків може призвести до постійного маніфестного гіпотиреозу впродовж 3–12 років [9, 10].

Прикладом може стати наступна історія хвороби. Хвора Б., 41 року, мешканка Одеси, перебувала на обстеженні й лікуванні в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» у 2004, 2009–2011, 2013 рр. із приводу автоімунного тиреоїдиту (АІТ), дифузного зоба II ступеня, гіпотиреозу тяжкої форми. У віці 26 років (1995 р.) з приводу гострої серцево-судинної недостатності була госпіталізована в кардіологічне відділення Одеської міської лікарні швидкої допомоги, де було діагностовано нейроциркуляторну дистонію за кардіальним типом. На тлі терапії (рибоксин, аспаркам, кокарбоксилаза, анальгін, димедрол) загальний стан хворої покращився, однак у подальшому загальна слабкість, задишка, тяжкість у ділянці серця поступово наростали, виникли сухість шкіри, головний біль, запори. Через 2 роки за місцем проживання самостійно здала аналізи, у тому числі на тиреотропний гормон (ТТГ), рівень якого становив 28,4 мМО/мл. Тоді хвора вперше звернулась до ендокринолога. Їй було призначено препарати левотироксину, замість яких пацієнтка впродовж 7 років приймала БАДи. Лише у 2002 році при випадковому ультразвуковому дослідженні (УЗД) були виявлені зміни в ЩЗ і був уперше діагностований АІТ, дифузний зоб II ступеня, гіпотиреоз і призначений L-тироксин у початковій дозі 100 мкг/добу. У подальшому дозу пре-

парату поступово підвищували до 175 мкг/добу. У клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» у пацієнтки встановлено гіпотиреоїдну кардіопатію, серцеву недостатність ПА, гіпотиреоїдну енцефалопатію II ступеня з лікворною гіпертензією, мігренозними пароксизмами на тлі АІТ, дифузного зоба II ступеня, гіпотиреозу тяжкої форми.

Аналізуючи дану історію хвороби, слід звернути увагу на те, що захворювання розвивалося чітко за стереотипом післяпологового тиреоїдиту: розпочалося через 5 місяців після пологів, маніфестацією стала серцево-судинна недостатність (проте в лікарні швидкої допомоги на ці моменти не звернули уваги й не дослідили тиреоїдний статус), через 2 роки розвинувся гіпотиреоз, який набув постійної тяжкої форми. Не було оцінено дані сімейного анамнезу — наявність тиреоїдної патології в рідної сестри та матері. Усе це свідчить про недостатню обізнаність лікарів стосовно ППТ. З огляду на досить серйозні ризики, пов'язані із ППТ, існує необхідність у ранній ідентифікації контингентів ризику з метою профілактики й адекватного лікування тиреоїдної патології в післяпологовому періоді.

На сьогодні формування профілактичних програм традиційно спирається на визначення чинників ризику (ЧР) патології, до яких відносять стани, що асоціюються з підвищенням частоти захворювання.

Серед можливих ЧР ППТ виділяють генетичні й негенетичні. Взагалі генетичні чинники відіграють значну роль у розвитку автоімунної тиреоїдної патології [2, 11, 12]. До таких генів відносять систему МНС класу I — HLA-A1, -BW62, -CW7, а також класу II — DR3, -DR4, -DR5. При цьому встановлено асоціацію ППТ з іншими маніфестаціями автоімунної відповіді. Так, L. Mannetti [13] виявив у 5 разів частішу появу пігуїтарних автоантитіл у жінок із ППТ порівняно зі здоровим контролем. Також показано, що поліморфізм CTLA-4, а саме присутність G-алелі у жінок із ППТ, визначає більш високий титр антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) і схильність до розвитку стійкого гіпотиреозу.

За результатами численних цілеспрямованих спостережень складено перелік негенетичних факторів, які можна вважати можливими ЧР ППТ.

Як надлишок, так і дефіцит йоду може порушити толерантність до тиреоїдних антигенів, особливо в схильних до тиреоїдної патології осіб [14]. Після введення йодної профілактики спостерігали збільшення вперше виявлених випадків лімфоцитарного тиреоїдиту й наявності антитиреоїдних антитіл в ендемічних зонах [15–17].

Що стосується інфекцій, то на сьогодні єдиним інфекційним агентом, відносно якого встановлено асоціацію з АІТ, є вірус гепатиту С [18].

Радіація, як натуральна, так і та, що використовується в медицині, визнана ЧР розвитку тиреоїдної патології. Крім безпосереднього впливу радіоактивного опромінення на ЩЗ, що спричиняє гіпотиреоз, вузловутворення, онкопатологію, воно впливає на продукцію автоантитіл із розвитком АІТ [19].

Деякі медикаменти індукують автоімунні порушення в ЩЗ із розвитком ППТ. До їх числа включено лігій, амідарон, інтерферон альфа, інтерлейкін-2, препарати антиретровірусної терапії. Усі вони сприяють підвищенню рівнів антитіл до ТПО [20, 21].

Низка захворювань безпосередньо впливають на імунну систему й визначають високий ризик ППТ. Їх перелік містить ДТЗ в анамнезі, цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, сімейну історію тиреоїдної патології або ЦД. Встановлено, що частота ППТ у жінок із ЦД 1-го типу досягає 25 % [22], із системним вовчаком — 14 % [23, 24], із ППТ в анамнезі — 70 % [25], і є чимало даних відносно ролі абортів в строки між 12-м і 16-м тижнями гестації [2].

У Консенсус рекомендацій, адаптований Американською тиреоїдною асоціацією (АТА) [20, 26], включені такі ЧР ППТ: вік понад 30 років, індекс маси тіла (ІМТ) > 40 кг/м²; тиреоїдна патологія в анамнезі, симптоматика тиреоїдної дисфункції або наявність зоба; позитивні титри антитіл до ТПО, передчасні пологи; радіаційний вплив на ділянку голови й шиї; сімейний анамнез тиреоїдної патології, використання медикаментів (наведені вище), проживання в місцевості з йодним дефіцитом.

В. Nonchev et al. оцінили прогностичну значущість ЧР розвитку післяпологової дисфункції ЩЗ (ПДЩЗ) у 100 жінок з еутиреозом на початок вагітності, із яких ПДЩЗ розвилася у 45. Обстеження проведено в термін 6–14 тижнів гестації, а також через 2–7 місяців після пологів. Воно включало аналіз даних анамнезу, у тому числі акушерського, родинного й власного, щодо тиреоїдної патології і будь-якої автоімунної патології, характеристики тиреоїдного статусу, рівень антитиреоїдних антитіл, дані УЗД ЩЗ, групу крові й резус-фактор жінки, її ІМТ. Багатофакторний аналіз логістичної регресії ідентифікував як найважливіші незалежні ЧР розвитку ПДЩЗ наявність позитивних антитіл до ТПО у період ранньої вагітності, сімейний анамнез тиреоїдної патології, паління й низький ІМТ до вагітності [27].

Обізнаність лікарів відносно ЧР ППТ дасть змогу цілеспрямовано обстежувати жінок у післяпологовому періоді й формувати групи високого ризику розвитку цієї патології. Такі дані повинні знайти відображення в медичній картці жінки. Вони є показаннями для тестування стану ЩЗ на етапі вагітності, а також у післяпологовому періоді.

АТА розробила рекомендації відносно моніторингу функції ЩЗ у ці періоди [5, 20, 26, 28]. Наявність гормональної дисфункції ЩЗ до вагітності потребує обов'язкової консультації ендокринолога.

Слід враховувати, що перебіг ДТЗ, який існував до вагітності, відзначається тенденцією до зменшення клінічних симптомів тиреотоксикозу у вагітних, але після пологів може розвинути рецидив захворювання. ППТ і його клінічна симптоматика розвивається через 5–8 або більше тижнів після пологів у вигляді тиреотоксичної стадії. Диференціювати її від первинного або рецидивного ДТЗ можна за відсутністю при ППТ тиреотоксичної офтальмопатії, претибіальної мікседеми, а також антитіл до рецептора ТТГ [3].

Підвищення ТТГ понад 10 мМО/л відповідає стадії гіпотиреозу ППТ. Метою лікування на цій стадії є зниження ТТГ до рівнів 0,4–4,4 мМО/л шляхом призначення левотироксину. З огляду на клінічні прояви і те, що тривалість гіпотиреоїдної фази ППТ іноді становить 1–2 роки, слід обов'язково контролювати рівні ТТГ у крові кожні 5–6 місяців [5]. Однак у 20–25 % хворих із ППТ гіпотиреоз продовжує прогресувати й набуває стійкої форми. Вони потребують постійного використання препаратів тиреоїдних гормонів.

Враховуючи достатню обізнаність відносно імуногенезу ППТ, характеру перебігу й чинників ризику його розвитку, а також наявність певної активності в розробці терапевтичних підходів, слід визнати, що слабкою ланкою залишаються скринінг і моніторинг хворих на ППТ. Нині відбуваються дебати відносно доцільності й можливого алгоритму скринінгу на тиреоїдну дисфункцію серед вагітних жінок [29–31]. Дис-

Таблиця 1. Алгоритм моніторингу жінок із чинниками ризику післяпологового тиреоїдиту

Етапи		Що досліджувати	Обґрунтування
1	Планування вагітності, консультація ендокринолога	ТТГ, Т ₄ вільний, антитіла до ТПО	Визначається, чи існує тиреоїдна патологія, яка її активність. Рекомендації стосовно ведення вагітності [33]
2	6–14-й тижні вагітності	ТТГ, антитіла до ТПО	Контроль ЧР ПДЩЗ [27]
3	32-й тиждень вагітності	ТТГ, Т ₄ вільний, антитіла до ТПО	Контроль тиреоїдного статусу й можливих ризиків під час пологів
4	8–12-й тижні після пологів	ТТГ, якщо він знижений — антитіла до рецептора ТТГ, Т ₃ вільний, Т ₄ вільний, УЗД ЩЗ	Діагностика гіпертиреоїдної фази ППТ і диференціальна діагностика з ДТЗ (первинним або рецидивним) [25]
5	На стадії гіпотиреозу	ТТГ кожні 5–6 місяців лікування L-тироксинам	Встановлення відсутності необхідності в тиреоїдних препаратах [22]
6	Прийняття рішення щодо відміни тиреоїдних препаратів	ТТГ, Т ₄ вільний, антитіла до ТПО, УЗД ЩЗ	За умов високих титрів антитіл до ТПО впродовж подальших 5–10 років — один раз на рік [23]. Саме в цей термін є ризик розвитку стійкого гіпотиреозу [5, 34]

кується питання щодо того, у кого проводити скринінг на тиреоїдну патологію: в усіх вагітних або тільки в групах ризику. При опитуванні американських лікарів 42 % респондентів повідомили, що проводять тотальний скринінг вагітних, 43 % — тільки в групах ризику, а 17 % не проводять його зовсім. Європейські лікарі проводять скринінг у групах ризику [32]. До кінця не з'ясовано питання щодо термінів, у які потрібно проводити скринінгові дослідження.

З урахуванням фізіологічних змін тиреоїдної функції у вагітних і в післяпологовому періоді, встановленого стереотипу ініціації і перебігу ППТ, основних ризиків для жінки, пов'язаних з цією патологією, і при цьому — недостатньої обізнаності лікарів відносно ППТ нами сформовано можливий варіант алгоритму моніторингу жінок із чинниками ризику цієї патології (табл. 1).

Існує думка, що в жінок із високими титрами антитіл до ТПО є високий ризик розвитку постійного гіпотиреозу [9]. Водночас наявність асоціативних зв'язків між підвищенням антитіл до ТПО та розвитком ППТ обґрунтовує необхідність розробки методів зниження високих титрів антитіл до ТПО. Проте поки що не запропоновано універсального методу такої профілактики ППТ [2]. Так, у двох рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях призначення йоду та L-тироксину вагітним із підвищенням антитіл до ТПО позитивного ефекту не дало. Навпаки, призначення йоду навіть викликає посилення тиреоїдної дисфункції [20]. В іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні [35] призначення вагітним жінкам селену значно знизило титри антитіл до ТПО та ризик розвитку ППТ. Але поки такі дані не будуть підтверджені іншими дослідниками, призначення селену не включається в офіційні документи як метод профілактики ППТ.

Наш власний досвід стосується дослідження імунотропної дії селену в жінок постменопаузного періоду, хворих на АІТ [36]. Призначення їм упродовж двох місяців селеномісного препарату цефасель у дозі 100 мкг/добу сприяло зниженню рівня антитіл до ТПО на 63,3 %. Крім того, встановлено позитивну динаміку з боку показників клітинного імунітету, а саме підвищення активності супресорної ланки, що зменшує активацію Т-хелперів, а також знижує активацію В-клітин, як наслідок, знижує вироблення антитіл (рис. 1).

Жодних ускладнень від селенотерапії нами не виявлено. Слід зазначити, що на сьогодні препарати селену широко призначають в тривалому режимі хворим з онкопатологією (у зв'язку із встановленою позитивною дією в таких хворих). Це дало змогу дослідити динаміку тих чи інших параметрів у великих когортах таких хворих із супутнім ЦД. При порівнянні отриманих даних у європейських країнах (Франція, Німеччина) і США було встановлено, що позитивний вплив селену на параметри, пов'язані із ЦД, більшою мірою спостерігався в європейських країнах. Припускають, що активність препаратів селену залежить від наявності в місцевості селенодефіциту: у європей-

ських країнах він існує, а в США — відсутній. Нами проведено дослідження ступеня забезпеченості селеном у низці областей України за рівнем цього елементу в волоссі жінок з АІТ (табл. 2).

Встановлено, що в більшості обстежених жінок — мешканок різних областей України спостерігається дефіцит селену. Цей факт обумовлює правомірність використання в таких контингентів селеномісних препаратів з метою запобігання ППТ і його лікування.

Проте за останні декілька років з'явилося чимало публікацій, у яких наведені докази за і проти призначення селену в періоді вагітності [38, 39]. З одного боку, можна припустити, що завдяки протизапальній, імунотропній та антиоксидантній дії селену його призначення вагітним жінкам даватиме позитивний ефект. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні R. Negro et al. у вагітних з наявністю антитіл до ТПО виявили зниження титрів антитіл до ТПО, покращення екоструктури ЩЗ і зниження частоти ППТ [35]. M. Ventura et al. у 2017 р. подали огляд стану досліджень за проблемою селену й тиреоїдної патології. У ньому констатується, що призначення селену вагітним позитивно впливає на тиреоїдну функцію і може бути визнане ефективним втручанням [34, 39]. Визначено, коли саме призначення селену потенційно допоможе запобігти таким ускладненням вагітності, як аборт,

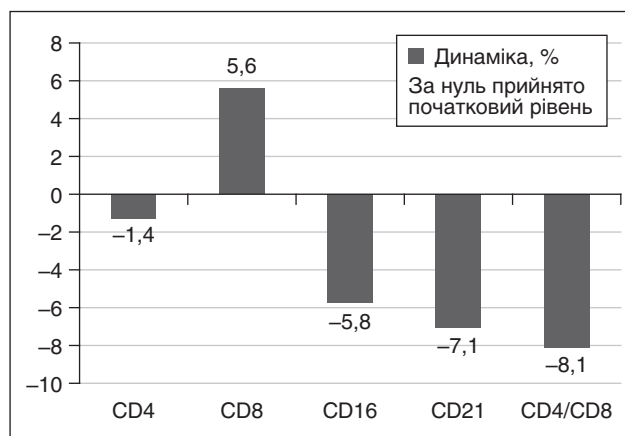


Рисунок 1. Динаміка показників клітинної ланки імунітету в жінок із АІТ на тлі терапії препаратом цефасель

Таблиця 2. Частота селенодефіциту (за рівнем селену у волоссі) в деяких областях України [37]

Територія (рік обстеження)	Частота виявленого селенодефіциту (%)
Суми (2012)	61,7
Одеса (2013)	73,9
Харків (2014)	96,8
Харківська область (2016)	93,3
Запорізька область (2017)	93,8
Дніпро (2017)	66,7

Таблиця 3. Аргументи за і проти використання селену у вагітних

За	Проти
1. Селеновий статус може позитивно впливати на розвиток мозку плода. 2. Позитивна динаміка антитіл до ТПО. 3. Зменшення ризику ускладнень вагітності у зв'язку з існуючою в жінки аутоімунною патологією ЩЗ (аборт, передчасні пологи). 4. Можлива профілактика ППТ, стійкого гіпотиреозу на тлі ППТ	1. Відносно вузький терапевтичний індекс селену і ризик, пов'язаний із передозуванням. 2. Нема чітких доказів ефективності селену на етапі планування вагітності щодо функції ЩЗ і титрів антитіл до ТПО. 3. Відсутність чітко доведених ефектів при аутоімунній тиреоїдній патології і вагітності, а також потенційно небажані ефекти селену

передчасні пологи, прееклампсія, гестаційний діабет, ППТ, загострення АІТ і ДТЗ упродовж післяпологового року [40, 41]. Однак залишаються невирішеними питання, чи всі перераховані ситуації справді пов'язані із селеном, а якщо так, то через які механізми. У більшості досліджень не визначався рівень селену перед його використанням і після нього.

Крім того, до кінця не визначено ризику, пов'язані з надлишком отриманого селену. Спостерігається нелінійне (інвертне) співвідношення між концентрацією селену в матері й нейропсихологічним розвитком дитини: рівень селену в матері вище за 86 мкг/л може мати нейротоксичний вплив на дитину [42].

На сьогодні, незважаючи на дані, що підтверджують ефективність селенотерапії у вагітних з метою запобігання цілій низці патологічних станів з боку тиреоїдної патології, існують досі не вирішені питання, які потребують подальшого дослідження. Тільки після його проведення можливе отримання офіційного дозволу щодо використання селену у вагітних. Перелік аргументів за і проти використання селену у вагітних подано в табл. 3.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

- De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97. 2543-2565.
- Argatska A.B., Nonchev B.I. Postpartum thyroiditis. *Folia Medica.* 2014. 56(3). 145-151.
- Glinoer D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr. Rev.* 1997. 18. 404-433.
- Soldin O.P. When thyroidologists agree to disagree: Comments on the 2012 Endocrine Society Pregnancy Postpartum Thyroiditis. *Folia Medica.* 2014. 56(3). 145-151.
- Negro R., Formoso G., Mangieri T. et al. Levothyroxine treatment in euthyroid pregnant women with autoimmune thyroid disease: effects on obstetrical complications. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91. 2587-2591.

- Dong A.C., Stagnaro-Green A. Differences in diagnostic criteria mask the true prevalence of thyroid disease in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2019. 29. 278-289.
- Lazarus J.H., Premawardhana LDKE. Screening for thyroid disease in pregnancy. *J. Clin. Pathol.* 2005. 58. 449-452.
- Бирюкова Е.В. Современный взгляд на роль селена в физиологии и патологии щитовидной железы. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология.* 2017. 1. 8.
- Sergi M., Tomlinson G., Feig D.S. Changes suggestive of postpartum thyroiditis in women with established hypothyroidism: incidence and predictors. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2015. 83(3). 389-393.
- Гончарова О.А. Пути совершенствования профилактики послеродового тиреоидита (обзор и собственные данные). *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2016. 4(76). 54-60.
- Zaletel K., Krhin B., Gaberscek S. et al. Association of CT60 cytotoxic T lymphocyte antigen-4 gene polymorphism with thyroid autoantibody production in patients with Hashimoto's and postpartum thyroiditis. *J. Clin. and Exp. Immunology.* 2010. 161. 41-47.
- de Farias C.R., Cardoso B.R., de Oliveira G.M., de Mello Guazzelli I.C., Catarino R.M., Chammas M.C. et al. A randomized controlled, double-blind study of the impact of selenium supplementation on thyroid autoimmunity and inflammation with focus on the GPx1 genotypes. *J. Endocrinol. Invest.* 2015. 38. 1065-1074.
- Manetti L., Parkes A.B., Lupi I. et al. Serum pituitary antibodies in normal pregnancy and in patients with postpartum thyroiditis: a nested case-control study. *Eur. J. Endocrinol.* 2008. 159(6). 805-809.
- Duan J., Kang J., Deng T., Yang X., Chen M. Exposure to DBP and High Iodine Aggravates Autoimmune Thyroid Disease Through Increasing the Levels of IL-17 and Thyroid-Binding Globulin in Wistar Rats. *Toxicological Sciences.* 2018. 163(1). 196-205. URL: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfy019>.
- Katagiri R., Yuan X., Kobayashi S., Sasaki S. Effect of excess iodine intake on thyroid diseases in different populations: A systematic review and meta-analyses including observational studies. *PLoS One.* 2017. 12(3). e0173722. doi: 10.1371/journal.pone.0173722.
- Leung A.M., Braverman L.E. Iodine-induced thyroid dysfunction. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity.* 2012. 19(5). 414-419. doi: 10.1097/med.0b013e3283565bb2.
- Pedersen I.B., Knudsen N., Carle A., Vejbjerg P., Jorgensen T., Perrild H. et al. A cautious iodization programme bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2011. 75. 120-126.
- Goyal G., Panag K.M.D.S., Garg R. Prevalence of thyroid disorders in hepatitis C virus positive patients on interferon and antiviral therapy. *International Journal of Applied and Basic Medical Research.* 2016. 6(4). 245-248. doi: 10.4103/2229-516X.192587.
- Nagayama Y. Radiation-related thyroid autoimmunity and dysfunction. *J. Radiat. Res.* 2018. 59(2). ii98-ii107. doi: 10.1093/jrr/rrx054.
- Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. *Thyroid.* 2011. 21(10). 1081-1125.
- De Groot L.J., Jameson J.L. *Endocrinology Adult and Pediatric: The Thyroid Gland E-Book.* 2015. 2700.
- Tingi E., Syed A.A., Kyriacou A., Mastorakos G., Kyriacou A. Benign thyroid disease in pregnancy: A state of the art review. *Journal of Clinical Translational Endocrinology.* 2016. 6. 37-49.

23. Stagnaro-Green A. Approach to the Patient with Postpartum Thyroiditis. *J. Clinical Endocrinology Metab.* 2012. 97(2). 334-342.
24. Pashkovska N.V. Selenium and autoimmune thyroid disorders. *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2017. 13(1). DOI: 10.22141/2224-0721.13.1.2017.96753.
25. Di Bari F., Granese R., Le Donne M., Vita R., Benven-ga S. Autoimmune Abnormalities of Postpartum Thyroid Diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2017. 8. 166. doi: 10.3389/fen-do.2017.00166.
26. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid.* 2017. 27(3). 315-389.
27. Nonchev B.I., Argatska A.V., Pehlivanov B.K., Orbetzova M.M. Risk factors for postpartum thyroid dysfunction in euthyroid women prior to pregnancy. *Folia Medica.* 2017. 59(2). 190-196. doi: 10.1515/folmed-2017-0027.
28. Vaidya B., Anthony S., Bilous M. et al. Brief report: detection of thyroid dysfunction in early pregnancy: universal screening or targeted high-risk case finding? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(1). 203-207.
29. Moon H.W., Chung H.J., Park C.M. et al. Establishment of trimester-specific reference intervals for thyroid hormones in Korean pregnant women. *Ann. Lab. Med.* 2015. 5(2). 198-204.
30. Springer D., Zima T., Limanova Z. Reference intervals in evaluation of maternal thyroid function during the first trimester of pregnancy. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. 160. 791-797.
31. Hyer S.L. Caring for women with thyroid disorders in pregnancy. *British Journal of Midwifery.* 2018. 26(7). 434-439. doi.org/10.12968/bjom.2018.26.7.434.
32. Vaidya B., Hubalewska-Dydejczyk A., Laurberg P. et al. Treatment and screening of hypothyroidism in pregnancy: results of a European survey. *European Journal of Endocrinology.* 2012. 16. 649-654.
33. Stagnaro-Green A., Pearce E. Thyroid disorders in pregnancy. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2012. 8(11). 650-658.
34. Mao J., Pop V.J., Bath S.C., Vader H.L., Redman C.W., Rayman M.P. Effect of low-dose selenium on thyroid autoimmunity and thyroid function in UK pregnant women with mild-to moderate iodine deficiency. *Eur. J. Nutr.* 2016. 55. 55-61.
35. Negro R., Greco G., Mangieri T., Pezzarossa A., Dazzi D., Hassan H. The influence of selenium supplementation on postpartum thyroid status in pregnant women with thyroid peroxidase autoantibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92. 1263-1268.
36. Гончарова О.А., Караченцев Ю.И. Аутоиммунная тиреоидная патология. Киев: Издатель Заславский А.Ю., 2017. 212 с.
37. Гончарова О.А. Обоснование необходимости коррекции селенового статуса при лечении тиреопатии у населения Украины (обзор литературы и собственные наблюдения). *Эндокринология.* 2018. 4. 22-28.
38. Hubalewska-Dydejczyk A., Duntas L., Gilis-Januszewska A. Pregnancy, thyroid, and the potential use of selenium. *Hormones.* 2020. 19. 47-53. doi.org/10.1007/s42000-019-00144-2.
39. Ventura M., Melo M., Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int. J. Endocrinol.* 2017. Article ID 1297658. 9 p. URL: <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>.
40. Tara F., Maamouri G., Rayman M.P., Ghayour-Mobarhan M., Sahebkar A., Yazarlu O. et al. Selenium supplementation and the incidence of preeclampsia in pregnant Iranian women: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Taiwan J. Obstet. Gynecol.* 2010. 49(2). 181-187.
41. Pieczyńska J., Grajeta H. The role of selenium in human conception and pregnancy. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2015. 29. 31-38.
42. Amorós R., Murcia M., Ballester F., Broberg K., Iñiguez C., Rebagliato M. et al. Selenium status during pregnancy: Influential factors and effects on neuropsychological development among Spanish infants. *Sci Total. Environ.* 2018. 610-611. 741-749.

Отримано/Received 13.05.2020

Рецензовано/Revised 25.05.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.06.2020 ■

Information about author

O. Goncharova, MD, PhD, Professor at the Department of endocrinology, Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: oaggoncharova18@gmail.com; contact phone: +380503233913

Гончарова О.А.

Харьковская академия последипломного образования, г. Харьков, Украина

Послеродовой тиреоидит: проблемы прогнозирования и мониторинга

Резюме. Беременность сопровождается значительными гормональными и иммунными колебаниями, направленными на обеспечение роста и развития плода, а также иммунотолерантности беременной женщины к белковым компонентам плода. В послеродовом периоде может развиваться возвратный синдром, который сопровождается обострением старых и появлением новых гормональных и аутоиммунных заболеваний. К их числу относится послеродовой тиреоидит (ПРТ), или послеродовая дисфункция щитовидной железы. В обзоре с современных позиций представлены факторы риска развития ПРТ, главные риски для женщины, связанные с этим заболеванием, приводится клинический случай ПРТ, предложен вариант алгоритма мониторинга женщин с

факторами риска ПРТ, составленный с учетом данных литературы и собственного опыта. ПРТ — синдром транзиторной (а в некоторых случаях — перманентной) тиреоидной дисфункции, которая развивается в течение первого года (как правило, через 3–4 месяца) после родов или аборта. По своей сути это аутоиммунный процесс в щитовидной железе, которому присущи изменения гуморального и клеточного звеньев иммунитета. Заболевание характеризуется трехфазовым течением: транзиторный тиреотоксикоз продолжительностью 1,5–2 месяца; эутиреоидное состояние в течение 1–1,5 месяцев с последующим снижением функции щитовидной железы, которое продолжается до 3–4 месяцев. Длительность ПРТ составляет 19–32 недели. Однако

такой алгоритм течения ПРТ встречается в 22 % случаев, в 30 % наблюдается только изолированный гипертиреоз, а в 48 % — гипотиреоз. Установлено, что хотя в большинстве случаев через год после родов функция щитовидной железы нормализуется, в дальнейшем повышается риск развития устойчивого гипотиреоза. Частота ПРТ находится в доста-

точно широких пределах в различных регионах мира — от 1,1 % в Таиланде до 21,1 % в Канаде. В среднем его выявляют у 5–9 % общей популяции женщин послеродового периода, в Европе — у 3,3–8,7 %.

Ключевые слова: послеродовой тиреоидит; факторы риска; мониторинг; обзор

O.A. Goncharova

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

Postpartum thyroiditis: problems of prognosis and monitoring

Abstract. Pregnancy is accompanied by significant hormonal and immune fluctuations aimed at ensuring the growth and development of the fetus, as well as the immunotolerance of a pregnant woman to the protein components of the fetus. In the postpartum period, a return syndrome may develop, which is associated with an exacerbation of old and the emergence of new hormonal and autoimmune diseases. They include postpartum thyroiditis (PPT), or postpartum thyroid dysfunction. The review presents the risk factors for the development of PPT from a modern perspective, the main risks associated with this disease for a woman; describes a clinical case of PPT, and a variant of the monitoring algorithm for women with PPT, based on literature and personal experience. PPT is a syndrome of transient (and in some cases permanent) thyroid dysfunction that develops during the first year (usually in 3–4 months) after childbirth or abortion. In essence, it is an autoimmune process in the thyroid gland, which is characterized by

changes in the humoral and cellular parts of the immune system. The disease is characterized by a three-phase course: transient thyrotoxicosis with duration of 1.5–2 months; euthyroid state for 1–1.5 months with a subsequent decrease in thyroid function, which lasts up to 3–4 months. The total duration of PPT is 19–32 weeks. However, such an algorithm of PPT occurs in about 22 % of cases, in 30 % there is only isolated hyperthyroidism, and in 48 % — hypothyroidism. It was found that although in most cases thyroid function is normalized a year after delivery, the risk of developing persistent hypothyroidism increases in future. The incidence of PPT is quite wide in different regions of the world, from 1.1 % in Thailand to 21.1 % in Canada. On average, it is found in 5–9 % of the total population of women in the postpartum period, in Europe — in 3.3–8.7 %.

Keywords: postpartum thyroiditis; risk factors; monitoring; review

Урманова Ю.М., Миртухтаева М.Б.

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МЗ РУз имени акад. Е.Х. Туракулова, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Маркеры агрессивности течения неактивных аденом гипофиза с инвазивным ростом. Обзор литературы

Резюме. Гормонально неактивные аденомы гипофиза представляют собой морфологически гетерогенную группу и подразделяются на «немые» аденомы, которые обладают иммунореактивностью к тропным гормонам и похожи по строению на типичные аденоциты, но не приводят к развитию клинических признаков гормональной гиперсекреции, и опухоли, не имеющие специфических маркеров и сходства с аденогипофизарными клетками (ноль-клеточные опухоли и онкоцитомы). Согласно проводимым исследованиям, все типы «немых» аденом имеют различные биологическую активность, секреторный потенциал и исходы в послеоперационном периоде. Активное выявление «немых» аденом гипофиза при проведении иммуногистохимического анализа позволяет не только выявить пациентов из группы высокого риска рецидива заболевания, но и выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего наблюдения, определить показания и оценить целесообразность медикаментозной и лучевой терапии после проведенного нейрохирургического вмешательства. Обзорная статья посвящена вопросам поиска прогностических маркеров инвазивного роста неактивных аденом гипофиза. Высокий уровень Ki-67 может рассматриваться как независимый фактор и маркер неблагоприятного прогноза при аденомах гипофиза. У больных, аденомы которых имеют высокий уровень пролиферативной активности, чаще наблюдается инвазивный рост аденомы, а также ее злокачественное перерождение — развитие аденокарциномы. Этот маркер не зависит от других негативных прогностических признаков — возраста и пола пациента, размера аденомы. Кроме того, повышение уровня пролиферации чаще наблюдается в соматотропинах и пролактинах. В последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы регулируют трансформацию клеток-предшественников питуицитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза. Поэтому продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

Ключевые слова: неактивные аденомы гипофиза; инвазивный рост; маркеры агрессивности; обзор

Аденома гипофиза представляет собой опухоль эндокринной системы, проявлением которой служит гипер- или гипосекреция гормонов передней доли гипофиза, а также клинические симптомы, вызванные воздействием новообразования на окружающие sellarную область анатомические структуры [1]. Среди интракраниальных опухолей аденомы гипофиза занимают третье место, составляя от 7,3 до 18 % от всех ве-

рифцированных опухолей мозга и поражая лиц преимущественно работоспособного возраста, на которых приходится около 75 % всех случаев заболевания [2].

Аденомы гипофиза представляют собой доброкачественные новообразования передней доли гипофиза, на которые приходится 10–15 % от всех внутричерепных опухолей [3]. Они являются одними из наиболее распространенных первичных внутричерепных опухо-

лей [4]. Некоторые из этих новообразований являются локально инвазивными. Только очень небольшая часть (0,1–0,2 %) также показывает признаки злокачественности. Аденомы гипофиза чаще наблюдаются у женщин в возрасте до 30 лет, однако в более старшем возрасте заболевание чаще встречается у мужчин [3]. Возможным объяснением этого является то, что такие симптомы, как аменорея или галакторея, становятся причиной диагноза у молодых женщин.

Говоря об аденомах гипофиза, необходимо проводить различие между гормонпродуцирующими и гормонально неактивными опухолями. Кроме того, аденомы гипофиза подразделяются на макроаденомы (> 1 см) и микроаденомы (< 1 см). Характер роста этих опухолей может быть очень различным. По мере увеличения размера опухоли может происходить супраселлярное расширение с компрессией зрительного хиазма или параселлярной инвазией в кавернозный синус. Редко при пролактиномах из-за инвазивного роста вдоль основания черепа происходит разрыв в клиновидной пазухе. Иногда опухоли диагностируются очень поздно, размером более 4 см. В этих случаях говорят о гигантских аденомах. Это может быть локальное сдавление в области гипоталамуса, окклюзия спинномозговой жидкости в области III желудочка, что приводит к гидроцефалии [4].

По данным M. Gruppeta и J. Vassallo, распространенность макроаденом гипофиза составляет 40–67 на 100 000 населения при стандартном отклонении уровня (COU) в пределах 1–90/100 000 в год [3]. Гигантские гипофизарные аденомы (более 40 мм) определены у 4–8 % от всей когорты при COU в пределах 0–18/100 000 в год. Гигантские пролактиномы составили 4–7 % от всех пролактином (COU 0–07/100 000 в год), в то время как частота гигантских неактивных аденом гипофиза (НАГ) достигала 6 % от всех НАГ (COU 0–12/100 000 в год). При этом были выявлены значимые различия в степени супраселлярного и инфраселлярного расширения между различными подтипами макроаденомы и в вертикальных дополнительных индексах. Гипофизарные макроаденомы с инвазией в пещеристые синусы имели достоверно большие размеры, такие же — опухоли без инвазии [3].

Гигантские аденомы гипофиза составляют около 6–10 % от всех опухолей гипофиза. В основном это клинически нефункционирующие аденомы, встречающиеся преимущественно у мужчин. Вместе с тем в литературе нет однозначной классификации опухолей гипофиза по размерам. Так, отсутствуют классификации аденом гипофиза, отражающие в полной мере размеры опухоли, пути ее распространения, характер роста, гормональную активность, что представляет определенные трудности для формирования развернутого клинического диагноза, тактики хирургического лечения и коррекции гормональных нарушений [7].

Многими исследованиями было установлено, что размер опухоли оказывает значительное влияние на клиническое течение аденом гипофиза [8]. Это затрагивает и кратковременные факторы (начальные симптомы, неотложные хирургические вмешательства,

их объем, послеоперационные осложнения), а также долгосрочные параметры (рецидивы после операций, метаболические, эндокринные, офтальмологические результаты лечения).

По результатам аутопсий, среди лиц без указаний на эндокринную патологию встречаемость аденом гипофиза без клинических признаков эндокринных нарушений находится в пределах от 1,5 до 31 % [8]. Средняя частота выявления аденом составляет 10,7 %. Количество выявляемых аденом распределяется поровну между мужчинами и женщинами без достоверных различий в разных возрастных группах (диапазон — 16–86 лет). Практически все аденомы, за исключением 7 случаев, имели размер менее 1 см в диаметре. По результатам иммуногистохимического анализа материала, в 39,5 % случаев отмечалась иммуноэкспрессия в отношении пролактина, в 13,8 % — адренокортикотропного гормона, в 7,2 % — гонадотропинов [9, 10].

Принимая во внимание то, что поздняя диагностика НАГ обусловлена стертой клинической картиной, в настоящее время проводятся исследования, направленные на поиск новых чувствительных и специфичных маркеров заболевания. Отдельно среди них выделяют гранины. Они относятся к классу гликопротеинов, обладающих гормоноподобным действием. Гранины принимают непосредственное участие в регуляции синтеза, секреции пептидных гормонов и их предшественников, нейротрансмиттеров, разных факторов роста, а также влияют на регуляторные механизмы после высвобождения гормонов [11].

Учитывая влияние гранинов на синтез и секрецию биологически активных пептидов, в том числе гликопротеиновых гормонов гипофиза, актуальным представляется их изучение в качестве маркеров скрытого секреторного потенциала различных гистологических типов НАГ, а также возможных предикторов более агрессивного течения и рецидива заболевания. Разработка и внедрение новых маркеров могут стать основой оптимизации диагностики, лечения и послеоперационного наблюдения данной группы пациентов [12].

НАГ являются наиболее распространенными опухолями гипофиза и в основном проникают в кавернозный синус или твердую мозговую оболочку. Данные свидетельствуют о том, что Wnt inhibitory factor 1 (WIF1) может быть потенциальным биомаркером агрессивности НАГ. При этом miRNA-137 играет важную роль в сигнальном пути Wnt, влияя на метилирование промотора WIF1 [12, 13].

Изучение опухолевой ткани НАГ с помощью иммуноцитохимического метода, *in vitro* и *in situ* гибридизации исследований показали, что в 88,6 % случаев они способны синтезировать и секретировать гипофизарные гормоны, главным образом гонадотропины и общую α -субъединицу гликопротеиновых гормонов. Наиболее частое выявление α -субъединиц гликопротеиновых гормонов показывает, что опухоли происходят из общих клеток и являются, по сути, гонадотропинами с малой функциональной активностью. Сложность состоит в распознавании их клинически, так как отсутствуют типичные эндокринные симптомы [14].

В литературе нет однозначной классификации опухолей гипофиза по размерам. G. Raverot et al. [15] предложили новую прогностическую клинко-патологическую классификацию опухолей гипофиза по размеру опухоли (микро-, макро- и гигантская), типу (гиперпродукция пролактина, СТГ, ФСГ/ЛГ, АКТГ и ТТГ) и степени (степень 1a — неинвазивная опухоль; 1b — неинвазивная и пролиферативная; 2a — инвазивная; 2b — инвазивная и пролиферативная; 3 — метастатическая). В дополнение к этой классификации были идентифицированы многочисленные молекулярные прогностические маркеры, позволяющие улучшить клиническое течение. Классификация позволяет идентифицировать маркеры прогноза и помогает клиницисту предложить индивидуальные методы лечения для отдельных пациентов, у которых опухоли имеют высокий риск рецидива.

Хотя экспрессия нескольких биологических маркеров была исследована и коррелировала с инвазивностью и/или агрессивным поведением, не было найдено ни одного маркера, который мог бы предсказать поведение опухоли. Авторы [15] сосредоточились на биомаркерах, которые, по-видимому, коррелируют с инвазивным и агрессивным поведением опухолей гипофиза. Они предложили назвать такие агрессивные инвазивные опухоли класса 2b с высоким риском рецидива «опухоль, подозреваемая на злокачественность». Недавние исследования генома, идентифицирующие новые молекулярные маркеры, связанные с опухолью, могут помочь выявить целевые методы лечения. Среди этих маркеров идентификация специфических геномных изменений, изучаемых на фиксированной ткани, кажется многообещающей в плане лучшей классификации пациентов с высоким риском рецидива.

Факторы роста фибробластов (FGF) и их рецепторов (FGFR) регулируют рост, дифференцировку, миграцию и ангиогенез. FGF2 и FGF4 экспрессируются в гипофизе. В опухолях исчезают FGFR2, регулирующие MAGEA3, и усеченная изоформа FGFR4, происходящая из опухоли гипофиза (pdt-FGFR4). Экспрессия последних индуцирует инвазивный рост опухолевых клеток гипофиза *in vivo* с потерей мембранной экспрессии N-кадгерина. Более того, pdt-FGFR4 взаимодействует с полисиалированной формой NCAM, которая коррелирует с инвазивностью. Экспрессия эндокана, протеогликана, секретируемого эндотелиальными клетками, связана с размером и прогрессированием опухолей гипофиза [16]. Уровни экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9) и гена, трансформирующего опухоль гипофиза (PTTG), который относится к семейству секуринов, значительно выше при инвазивных аденомах гипофиза [17].

Гормонально неактивные аденомы гипофиза представляют собой морфологически гетерогенную группу и подразделяются на «немые» аденомы, обладающие иммунореактивностью к тропным гормонам и имеющие сходство по строению с типичными аденоцитами, но не приводящие к развитию клинических признаков гормональной гиперсекреции («немые» гонадо-, кортико-, сомато-, тирео- и маммотропиномы), и опухоли, не

имеющие специфических маркеров и сходства с адено-гипофизарными клетками (ноль-клеточные опухоли и онкоцитомы). Согласно проводимым исследованиям, все типы «немых» аденом имеют различные биологическую активность, секреторный потенциал и исходы в послеоперационном периоде. Активное обнаружение «немых» НАГ при проведении иммуногистохимического анализа позволяет не только выявить пациентов из группы высокого риска рецидива заболевания, но и выработать оптимальную тактику лечения и дальнейшего наблюдения, определить показания и оценить целесообразность медикаментозной и лучевой терапии после проведенного нейрохирургического вмешательства [1].

Выявлены биомаркеры, имеющие ключевое значение для инвазивности трех подтипов НАГ (ноль-клеточные аденомы, онкоцитомы и гонадотропные аденомы). Уровень экспрессии гена EZR выше с точки зрения инвазивности. Поэтому EZR является новым биомаркером с точки зрения инвазии среди трех подтипов НАГ [18].

Как видим, НАГ — неоднородная группа, состоящая преимущественно из опухолей, имеющих гонадотропное происхождение, реже — кортикотропное, пролактотропное или соматотропное с секреторным потенциалом, недостаточным для выявления увеличения в крови уровня соответствующих гормонов передней доли гипофиза и развития специфической клинической картины, что приводит к поздней диагностике опухоли на стадии макроаденомы, вызывающей симптомы объемного образования хиазмально-селлярной области [19]. Молекулярный дефект, приводящий к гипофизарному туморогенезу, остается неизвестным. Мутации генов CDK4 и KLF6 не играют ведущей роли в патогенезе спорадических опухолей гипофиза. Постепенно увеличивающийся объем опухоли (супра- и латероселлярное распространение) играет основную роль в возникновении первых симптомов НАГ, появляющихся в возрастной группе 31–50 лет и состоящих в основном из половых нарушений (олигоменорея/аменорея, галакторея у женщин, снижение либидо и потенции у мужчин), обусловленных гиперпролактинемическим или гипогонадотропным гипогонадизмом (результат соответственно супраселлярного распространения опухоли и сдавления опухолью нормального гипофиза). Диагностический подход включает исследование поля зрения, оценку целостности всех систем гормонов передней доли гипофиза и магнитно-резонансную томографию для определения размера и расширения опухоли.

Исследователи из Южной Кореи идентифицировали отличительные молекулярные сигнатуры инвазивных НАГ по сравнению с неинвазивными НАГ, используя профилирование экспрессии генов посредством секвенирования РНК. В общей сложности были дифференцированы 700 генов. Установлено, что инвазивные НАГ имеют различные профили экспрессии генов по сравнению с неинвазивными НАГ. Местное подавление иммунного ответа и передачи сигналов трансформирующего фактора роста бета (TGF- β) может повысить склонность НАГ к инвазивности [20].

TGF- β является одним из наиболее важных тканевых факторов, секретируемых при развитии эпителиальных опухолей. Повышенная экспрессия TGF- β_1 в опухолях способствует ангиогенезу, супрессии иммунной системы, а также выживанию раковых клеток, увеличивая их рост, миграцию, инвазию.

В другом ретроспективном исследовании [16] под наблюдением находились 97 пациентов с аденомами гипофиза различной этиологии с оценкой прогностической ценности MCM7 и Ki-67 иммуногистохимическими методами, а также ядерной экспрессии p53 и митотического индекса. Установлено, что MCM7 является более надежным и информативным прогностическим маркером клинического исхода у пациентов с НАГ по сравнению с Ki-67 [16].

У подавляющего большинства НАГ наблюдается доброкачественное течение. В исследовании [21] проведена оценка потенциальных маркеров инвазии и пролиферации у 50 пациентов после операции по поводу опухоли размером более 30 мм в течение $15,2 \pm 4,8$ года. Авторами проанализированы три биомаркера ткани: p53, Ki-67 и c-erbB2. При этом не установлено достоверного отношения Ki-67 ($p = 0,23$) и c-erbB2 ($p = 0,71$) к развитию опухоли. Наличие маркера p53 ($p = 0,003$), параселлярная инвазия ($p = 0,03$) и стадия процесса 2В ($p = 0,01$) были связаны с худшим исходом болезни. Параселлярную инвазию можно рассматривать в качестве фактора прогноза рецидива опухоли. Выраженный супраселлярный рост следует оценивать как параметр инвазии с последующим влиянием на прогноз.

В последнем издании Международной гистологической классификации опухолей гипофиза эксперты Всемирной организации здравоохранения для характеристики потенциала злокачественности рекомендуют использовать иммуногистохимический маркер пролиферации клеток опухоли Ki-67. Пограничным уровнем экспрессии предложено считать 3 % клеток опухоли, превышение этого предела дает возможность классифицировать эту аденому как атипичную, то есть такую, которая занимает промежуточную позицию между типичной аденомой и карциномой [22].

Вместе с тем данные литературы о значении уровня пролиферации опухолевых клеток в отношении прогноза после лечения больных с опухолями гипофиза противоречивы. Так, в ряде исследований [23, 24] было показано, что уровень Ki-67 выше в инвазивных аденомах гипофиза, чем в неинвазивных, и рецидивирующих образованиях по сравнению с опухолями больных, достигших устойчивой ремиссии. Однако некоторые авторы [9] отрицают наличие такой связи. Известно [3, 19], что в отличие от опухолей других локализаций новообразования гипофиза характеризуются менее адекватным ангиогенезом, чем ткань нормального гипофиза. В некоторых работах [11] показана связь между инвазивными свойствами аденом гипофиза, результатом операции и особенностями ангиогенеза опухолей. В то же время другие авторы [18] не выявили таких закономерностей. Противоречия между данными литературы связаны с неоднородностью аденом гипофиза, кото-

рые изучались: в анализ авторы включали опухоли как с разной гормональной активностью, так и гормонально неактивные, прогноз которых может отличаться.

Длительное время опухоли передней доли гипофиза распределяли на аденомы с их вариантами и рак. На наличие последнего существовали различные точки зрения. Одни исследователи для постановки диагноза считали достаточным характерный для злокачественной эпителиальной опухоли набор гистологических признаков, другие же считали обязательным факт метастазирования опухоли. Сторонники первой точки зрения считали, что быстрый рост опухоли и гистологические признаки злокачественности позволяют диагностировать карциному [1], однако позже было доказано, что опухоли этой локализации, которые имеют морфологические признаки аденокарциномы, могут иметь клинически доброкачественное течение, и наоборот, гистологически доброкачественные могут протекать агрессивно, с выраженной инвазией, быстрым ростом и высокой склонностью к рецидивам [27]. Это и послужило толчком для исследования так называемых инвазивных аденом гипофиза, которые под названием «атипичные» вошли в последнюю классификацию опухолей эндокринной системы ВОЗ [27] со своим шифром ICD-O 8272/1, что указывает на их большую злокачественность, чем у обычных аденом (8272/0), но меньшую, чем у рака (8272/3).

К атипичным аденомам гипофиза принадлежат опухоли с высоким индексом антигена Ki-67 (более 3–4 %), выраженной ядерной экспрессией p53 и морфологическими особенностями (клеточная атипия, ядерный полиморфизм, митотическая активность, некрозы), что предполагает агрессивное поведение, в частности инвазивный рост [26].

Однако нельзя поставить знак равенства между терминами «инвазивный» и «атипичный». Оба понятия являются клинко-анатомическими, однако в практической деятельности инвазивный — более характерный по клинике (данные современных методов нейровизуализации, динамика роста опухоли с соответствующими клиническими проявлениями, особенности хирургической тактики), а атипичный — по патологической анатомии с обязательной в этом случае иммуногистохимией [23].

В отдельных исследованиях [10, 17] не выявлено достоверной корреляции между инвазивностью опухоли и иммуногистохимическими характеристиками аденом, тем самым отрицается знак равенства между понятиями «инвазивная аденома» и «атипичная аденома», то есть инвазивная аденома не обязательно должна быть атипичной, а атипичная, исходя из определения, — предусматривать инвазивный рост. Таким образом, морфологический анализ инвазивных аденом требует других подходов, чем диагностика атипичных аденом (по экспрессии p53, Ki-67).

По данным украинских авторов [28], высокий уровень Ki-67 может рассматриваться как независимый фактор и маркер неблагоприятного прогноза при аденомах гипофиза. У больных, аденомы которых имеют высокий уровень пролиферативной активности, чаще

наблюдается инвазивный рост аденомы, а также ее злокачественное перерождение — развитие аденокарциномы. Этот маркер не зависит от других негативных прогностических признаков — возраста и пола пациента, размера аденомы. Кроме того, повышение уровня пролиферации чаще наблюдается в соматотропиномах и пролактиномах, поэтому в таких случаях рекомендуется обязательное иммунохимическое исследование.

Таким образом, в последние годы существенно изменилось представление о клеточной и молекулярной биологии опухолей гипофиза. Известно, что транскрипционные факторы регулируют трансформацию клеток-предшественников питуицитов в зрелые секреторные клетки во время эмбриогенеза. Поэтому продолжается поиск прогностических критериев для аденом.

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

Список литературы

1. Sharif-Alhoseini M., Rahimi-Movaghar V. Pituitary adenomas: a review. *J. Inj. Violence Res.* 2012. 4(3 Suppl 1). P. 56. PMID: PMC3571582.
2. Melmed S. Pathogenesis of pituitary tumors. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. 7(5). P. 257-266. doi: 10.1038/nrendo.2011.40.
3. McDowell B.D., Wallace R.B., Carnahan R.M., Chrischilles E.A., Lynch C.F., Schlechte J.A. Demographic differences in incidence for pituitary adenoma. *Pituitary.* 2011. 14(1). P. 23-30. <https://doi.org/10.1007/s11102-010-0253-4>.
4. Beylerli O.A., Shiguang Z., Gareev I.F., Xin C. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas. *Creative surgery and oncology.* 2019. 9(4). P. 311-316. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2019-9-4-311-316>.
5. Gruppette M., Vassallo J. Epidemiology and radiological geometric assessment of pituitary macroadenomas: population-based study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2016. 85(2). P. 223-31. doi: 10.1111/cen.13064.
6. Uрманова Yu.M., Аlimova K.B. Giant pituitary adenomas: prevalence, features of diagnosis clinical course *Міжнародний ендокринологічний журнал.* 2018. 14(5). P. 539-542. doi: 10.22141/2224-0721.14.5.2018.143018.
7. Joshi H., Vastrad B., Vastrad C. Identification of Important Invasion-Related Genes in Non-functional Pituitary Adenomas. 2019. 68(4). P. 565-589. doi: 10.1007/s12031-019-01318-8.
8. Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., Holmberg E., Ragnarsson O., Rosén T. et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 171(4). P. 519-526. <https://doi.org/10.1530/EJE-14-0144>
9. Buurman H., Saeger W. Subclinical adenomas in postmortem pituitaries: classification and correlations to clinical data. *Eur. J. Endocrinol.* 2006. 154(5). P. 753-758. doi: 10.1530/eje.1.02107.
10. Askitis D., Tsiitlakidis D., Müller N., Waschke A., Wolf G., Müller U.A. et al. Complete evaluation of pituitary tumours in a single tertiary care institution. *Endocrine.* 2018. 60(2). P. 255-262. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1570-z>.
11. Helle K.B. Chromogranins A and B and secretogranin II as prohormones for regulatory peptides from the diffuse neuroendocrine system. In: Rehfeld J., Bundgaard J. (eds). *Cellular Peptide Hormone Synthesis and Secretory Pathways. Results and Problems in Cell Differentiation.* 2010. 50. P. 21-44. doi: 10.1007/400_2009_26.
12. Hu H., Li B., Zhou C., Ying X., Chen M., Huang T. et al. Diagnostic value of WIF1 methylation for colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2018. 9(4). P. 5378-5386. doi: 10.18632/oncotarget.23870.
13. Song W., Qian L., Jing G., Jie F., Xiaosong S., Chunhui L. et al. Aberrant Expression of the sFRP and WIF1 Genes in Invasive Non-Functioning Pituitary Adenomas. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018. 474. P. 168-175. doi: 10.1016/j.mce.2018.03.005.
14. Chohan M.O., Levin A.M., Singh R. et al. Three-dimensional volumetric measurements in defining endoscope-guided giant adenoma surgery outcomes. *Pituitary.* 2016. 19(3). P. 311-321. doi: 10.1007/s11102-016-0709-2.
15. Raverot G., Jouanneau E., Trouillas J. Management of Endocrine Disease: Clinicopathological Classification and Molecular Markers of Pituitary Tumours for Personalized Therapeutic Strategies. *Eur. J. Endocrinol.* 2014. 170(4). P. 121-132. doi: 10.1530/EJE-13-1031.
16. Coli A., Asa S.L., Fadda G., Scannone D., Chiloiri S., De Marinis L. et al. Minichromosome Maintenance Protein 7 as Prognostic Marker of Tumor Aggressiveness in Pituitary Adenoma Patients. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 174(3). P. 307-314. doi: 10.1530/EJE-15-0586.
17. Zhenye L., Chuzhong L., Youtu W., Xiaolei L., Lei C., Lichuan H. et al. The Expression of TGF-1, Smad3, phospho-Smad3 and Smad7 Is Correlated With the Development and Invasion of Non-functioning Pituitary Adenomas. *J. Transl. Med.* 2014. 12. P. 71. doi: 10.1186/1479-5876-12-71.
18. Chen Y., Chuan H.L., Yu S.Y., Li C.Z., Wu Z.B., Li G.L., Zhang Y.Z. A Novel Invasive-Related Biomarker in Three Subtypes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017. 100. P. 514-521. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.010.
19. Das B., Batool S., Khoja A., Islam N. Presentation, Management, and Outcomes of Nonfunctioning Pituitary Adenomas: An Experience from a Developing Country. *Cureus.* 2019. 11(9). e5759. doi: 10.7759/cureus.5759.
20. Kim Y.H., Kim J.H. Transcriptome Analysis Identifies an Attenuated Local Immune Response in Invasive Nonfunctioning Pituitary Adenomas *Endocrinol Metab (Seoul).* 2019. 34(3). P. 314-322. doi: 10.3803/EnM.2019.34.3.314.
21. Zakir J.C., Casulari L.A., Rosa J.W. et al. Prognostic Value of Invasion, Markers of Proliferation, and Classification of Giant Pituitary Tumors, in a Georeferred Cohort in Brazil of 50 Patients, with a Long-Term Postoperative Follow-Up. *Int. J. Endocrinol.* 2016. 2016. 7964523. doi: 10.1155/2016/7964523.
22. Landeiro J.A., Fonseca E.O., Monnerat A.L. et al. Nonfunctioning giant pituitary adenomas: Invasiveness and recurrence. *Surg. Neurol. Int.* 2015. 6. P. 179. doi: 10.4103/2152-7806.170536. eCollection 201.
23. Mercado M., Melgar V., Salame L., Cuenca D. Clinically Non-Functioning Pituitary Adenomas: Pathogenic, Diagnostic and Therapeutic Aspects. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017. 64(7). P. 384-395. doi: 10.1016/j.endinu.2017.05.009.
24. Nishioka H., Hara T., Nagata Y. et al. Inherent Tumor Characteristics That Limit Effective and Safe Resection of Giant Non-functioning Pituitary Adenomas. *World Neurosurg.* 2017. 106. P. 645-652. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.043.
25. Iglesias P., Berrocal V.R., Díez J.J. Giant Pituitary Adenoma: Histological Types, Clinical Features and Therapeutic Appro-

aches. *Endocrine*. 2018. 61(3). P. 407-421. doi: 10.1007/s12020-018-1645-x.

26. Yosef L., Ekkehard K.M., Shalom M. Giant craniopharyngiomas in children: short- and long-term implications. *Childs Nerv. Syst.* 2016. 32(1), P. 79-88. doi: 10.1007/s00381-015-2961-6.

27. Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., Rosai J. (eds). *World Health Organization Classification of Tumors of Endocrine Organs*. 4th ed. IARC Press: Lyon, 2017. 355 p.

28. Kalensky O., Kalensky L., Bilohash S., Garden O. Prognostic significance of Ki-67 expression in pituitary adenomas. *Current Problems of Clinical and Preventive Medicine*. 2015. 3(3-4). P. 33-37.

Получено/Received 14.04.2020

Рецензировано/Revised 19.05.2020

Принято в печать/Accepted 06.07.2020 ■

Information about authors

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

Mirtukhtaeva Malika, endocrinologist, Department of neuroendocrinology with pituitary surgery, J. Turakulov Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan.

Урманова Ю.М., Міртукхтаєва М.Б.

Ташкентський педіатричний медичний інститут, Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології МОЗ РУз імені акад. Й.Х. Туракулова, м. Ташкент, Республіка Узбекистан

Маркери агресивності перебігу неактивних аденом гіпофіза з інвазивним ростом. Огляд літератури

Резюме. Гормонально неактивні аденоми гіпофіза становлять морфологічно гетерогенну групу і поділяються на «німі» аденоми, які мають імунореактивність до тропних гормонів і подібні за будовою до типових аденоцитів, але не призводять до розвитку клінічних ознак гормональної гіперсекреції, і пухлини, що не мають специфічних маркерів і схожості з аденогіпофізарними клітинами (нуль-клітинні пухлини й онкоцитоми). Згідно з проведеними дослідженнями, всі типи «німих» аденом мають різні біологічну активність, секреторний потенціал і результати в післяопераційному періоді. Активне виявлення «німих» аденом гіпофіза при проведенні імунгістохімічного аналізу дозволяє не тільки виявити пацієнтів із групи високого ризику рецидиву захворювання, а й виробити оптимальну тактику лікування і подальшого спостереження, визначити показання та оцінити доцільність медикаментозної і променевої терапії після проведеного нейрохірургічного втручання. Оглядова стаття присвячена питанням пошуку прогностичних

маркерів інвазивного росту неактивних аденом гіпофіза. Високий рівень Ki-67 може розглядатися як незалежний фактор і маркер несприятливого прогнозу при аденомах гіпофіза. У хворих, аденоми яких мають високий рівень проліферативної активності, частіше спостерігається інвазивний ріст аденоми, а також її злоякісне переродження — розвиток аденокарциноми. Цей маркер не залежить від інших негативних прогностичних ознак — віку і статі пацієнта, розміру аденоми. Крім того, підвищення рівня проліферації частіше спостерігається в соматотропіномах і пролактиномах. Останнім часом істотно змінилося уявлення про клітинну та молекулярну біологію пухлин гіпофіза. Відомо, що транскрипційні фактори регулюють трансформацію клітин-попередників гіпуїцитів у зрілі секреторні клітини під час ембріогенезу. Тому триває пошук прогностичних критеріїв для аденом.

Ключові слова: неактивні аденоми гіпофіза; інвазивний ріст; маркери агресивності; огляд

Yu.M. Urmanova, M.B. Mirtukhtaeva

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

Markers of aggressiveness of non-functional pituitary adenomas with invasive growth. Literature review

Abstract. Non-functional pituitary adenomas are a morphologically heterogeneous group and are subdivided into silent adenomas that have immunoreactivity to tropic hormones and are similar in structure to typical adenocytes but do not lead to the development of clinical signs of hormonal hypersecretion (silent gonadal, cortical-, thyroid and mammotropinomas), and tumors that do not have specific markers and are similar to adenohypophyseal cells (zero-cell tumors and oncocytoomas). According to the studies conducted, all types of silent adenomas have different biological activity, secretory potential, and postoperative outcomes. Active detection of silent pituitary adenomas during immunohistochemical analysis not only allows identifying patients at high risk of disease recurrence but also developing optimal treatment and follow-up tactics, determining indications and evaluating the feasibility of drug and radiation therapy after a neurosurgical intervention. The review article is devoted to the search for prognostic markers of invasive

growth of inactive pituitary adenomas. A high level of Ki-67 can be considered as an independent factor and a marker of poor prognosis in pituitary adenomas. The patients with adenomas with high proliferative activity were more often found to develop invasive growth of the adenoma, as well as its malignant transformation — the development of adenocarcinoma. This marker does not depend on other negative prognostic signs — the age and sex of a patient, the adenoma size. Besides, an increase in the proliferation level is more often observed in somatotropinomas and prolactinomas. In recent years, the concept of the cellular and molecular biology of pituitary tumors has changed significantly. It is known that transcription factors regulate the transformation of progenitor cells into mature secretory cells during embryogenesis. Therefore, the search for prognostic criteria for adenomas continues.

Keywords: non-functional pituitary adenomas; invasive growth; markers of aggressiveness; review

Psychosocial aspects of diabetes mellitus

Abstract. *Complex environmental, social, behavioral, and emotional factors, known as psychosocial factors, influence living with diabetes mellitus (DM), both type 1 and type 2, and achieving satisfactory medical outcomes and psychological well-being. Thus, individuals with DM and their families are challenged with complex, multifaceted issues when integrating diabetes care into daily life. To promote optimal medical outcomes and psychological well-being, patient-centered care is essential, defined as "providing care that is respectful of and responsive to individual patient preferences, needs, and values and ensuring that patient values guide all clinical decisions". Lifestyle changes are equally important, in addition to medical interventions in the management of chronic medical diseases or disorders. The impact of DM reaches far beyond the physical symptoms of the disease, often the emotional distress and psychosocial impact on the quality of life of these patients complicates the effective management of their disease. Medical management of DM requires patient implementation of a treatment regimen. Thus, psychosocial factors impacting self-care such as diabetes distress (burdens of DM and its treatment, worries about adverse consequences), lack of social and economic resources, and other psychological states (e.g., depression, anxiety, eating disorders, cognitive impairment), as well as health literacy and numeracy, should be monitored. Evaluation is indicated during major disease and life transitions, including the onset of complications and significant changes in treatment or life circumstances, with prospective monitoring for 6 months. Future direction in diabetic care should be to screen patients early and often and prevent the diabetes distress. This should be considered a priority while developing a treatment plan not an afterthought.*

Keywords: *diabetes mellitus; psychosocial aspects; diabetes distress; psychiatric comorbidities*

Introduction

An individual's health behavior is influenced by his or her social, economic, cultural, profession and conditions of life, and physical environment. In medical literature, many medical experts have reported on the psychological and psychosocial components of almost all chronic diseases, especially for diabetes mellitus (DM) [1–5]. Lifestyle changes are equally important, in addition to medical interventions in the management of chronic medical diseases or disorders. On the other hand, patient participation is very important in the successful in the management of DM. Diabetic patients must practice self-monitoring of treatment, and must be involved too in other aspects prevention of acute and chronic vascular and nervous complications, such hypoglycemia, ketoacidosis, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, or diabetic foot [6–8].

The impact of DM reaches far beyond the physical symptoms of the disease, often the emotional distress and psychosocial impact on the quality of life of these patients complicates the effective management of their disease [9]. DM has a negative impact of life. About 40 % of diabetic patients reported their medications interfered with their ability to live normal life. Diabetic patients frequently perceive that diabetes would negatively affect their future [10–12]. Untreated psychosocial disorders in DM, may lead to more physical symptoms [13], cardiovascular complications [14] and depression [15, 16]. Depression may lead to cognitive and further aggravate the vicious cycles of self-care ability [17]. Many previous studies have largely been on the relationship between depression and DM [18, 19]. However, sub-syndromal depressive and milder emotional conditions, such as dysthymia, anxiety, stress and distress [20] are far more prevalent than major depressive disorder especially at community care levels [21, 22].

Psychosocial aspects of living with diabetes

DM makes many demands on lifestyle and poses debilitating and life-threatening complications which overall have a negative impact on a patient's well-being and social life [1].

Lifestyle management of diabetes involves weight reduction in obese or overweight patient and change in dietary habits. This is usually difficult for most patients and imposes a psychological burden of on them [2].

In some parts of the world unemployment issues may prove an enormous hurdle for a patient with DM. Some employers are prejudiced and ignorantly believe that DM will result in poor work performance and/or frequent hospitalization and complications. Discrimination in the workplace was reported to be 5–11 % in a study in Switzerland [20].

DM also increases risk of depression. In a meta-analysis, the odds having depression was two-fold in patients with diabetes compared with those without. Anxiety and eating disorders have also been reported to be common in patients with DM [21].

At the first Oxford International Diabetes Summit (2002), virtually all (98 %) the participants representing medicine, politics, nursing, and patients' groups called for psychosocial aspects of DM to be included in national guidelines. They put forward that psychosocial factors are critical to successful outcomes in diabetes management. This summit was prop by the results of the milestone [22] DAWN Study (Diabetes Attitudes, Wishes and Needs) on the psychosocial dimensions of diabetes. The DAWN Study was the world's largest international psychosocial study in persons with DM. It included 5000 people with diabetes and 3000 diabetes healthcare professionals across 13 countries. The results of the DAWN Study showed that as a 41 % of the patients had poor psychological psychosocial well-being. These psychological problems were recognized by providers as affecting patient's diabetes self-care. However, despite this, only 10 %, of these patients received psychological care.

This study also showed that across the world, relation also showed that across the world, the relationships that patients have with family members, colleagues at their workplace, or groups of friends, is a critical factor in improving the patient's sense of well-being, and leads to more effective self-management of DM [1, 2, 22].

Pathophysiology of diabetes and comorbid depression

Depression is two to three times more common in DM than general population [23]. While, the common belief is that depression is a consequence of dealing with a major illness like DM, emerging evidence suggests that depression can be a risk factor of developing DM [24]. People with pre-existing depression were found to have a 60 % risk of developing DM, while people with preexisting DM only had a 15 % risk of developing depression [25].

Depression creates a deep sense of futility, amotivation, lack of energy, and hopelessness. It is therefore not surprising that when DM and depression coexist, there is a strong association of poor compliance with diabetes care, poor glycemic control, and hence an increased risk of long-term complications [26].

Diabetes distress

While comorbid psychiatric disorders like depressive disorders are a relative well-known phenomenon another lesser known and rather new phenomenon is: diabetes distress or diabetes related distress [2]. More simplistically diabetes distress can be as a quality issue of life due to combination of medical and psychological burden of DM as a chronic and complex malady that creates an emotional distress that often remains hidden from providers and at times from the suffer as well. However, diabetes distress can influence diabetes management and treatment outcomes in an unfavorable way. It should be emphasized here that diabetes distress is not a psychiatric disorder but it is rather an affective state resulting from constant worry about adherence with diet, exercise, blood glucose monitoring while feeling scared, anxious, overwhelmed, at times angry and burnout. The level of diabetes distress is not to be much higher in patients who are younger, female non-white had higher BMI, and, patients who are being treated with insulin versus patients who are treated with oral hypoglycemic agents [27]. Diabetes distress does not appear to be related with duration of DM. However, using DM management with insulin injections as proxy of severe illness (compared to DM managed by diet or medication, it can be predictive of patients with more emotional distress [28, 29]. When patients are dealing with greater level of diabetes related emotional distress, they are shown to have lesser compliance with anticipated treatment plan like adherence to dietary regimen, exercising on regular basis monitoring of blood glucose levels frequently, and taking medications as prescribed [18].

Psychiatric comorbidities of diabetes mellitus

Depression is not the only psychiatric comorbidity associated with DM. Patients with DM have a 20 % lifetime risk of developing an anxiety disorder [24, 27]. Another rather common and potentially dangerous comorbid psychiatric disorder patient is eating disorders. These have been reported in association with DM, especially affecting older adolescent and young women with type 1 DM [2].

Depressive spectrum disorders

Depressive disorders can be of different nature and vary in severity on a spectrum. They may have an adjustment disorder, a depressive state resulting adjustment to a big stressor like being diagnosed with DM or finding out that one has developed a major complication of DM, or more indolent and persistent depressive state on a chronic basis that reach the full syndrome state of major depressive episode. Many patients with DM suffer from a depressive disorder, due to direct results of having a major medical illness like DM [2].

Adjustment disorder

This is a psychological disorder response to an identifiable psychological stressor within last 3–6 months of presentation. The prevalence rate is around 2–8 % in the community, but it is much higher (12 %) in patients who are hospitalized due to medical condition [30]. The symptoms are usually not severe enough to impact functioning and quickly resolve on its or with short term supportive therapy, interpersonal the-

rapy (IPT), or cognitive behavioral therapy (CBT). In some cases, symptoms continue to persist after 6 months, at which point adjustment disorder is labeled as chronic and may require more long-term psychotherapy [2, 30].

Persistent depressive disorder

Persistent depressive disorder (PDD) is a simmering low intensity depression of chronic nature lasting for at least 2 years. PDD usually starts early life following a major adverse event. Most patients suffer from this illness for 5 to 10 years [30]. Longstanding depression gives rise to a characteristic personality with self-doubt, self-esteem, tendency to depend on others, interpersonal sensitivity, demanding nature, passivity, and pessimistic outlook life.

Major depressive disorder

Major depressive disorder (MDD) episode is described as a pervasive sense of depression on most days than not, lasting for at least 2 weeks. This is accompanied by neurovegetative symptoms like disturbance of sleep, loss of interest in pleasurable activities (also called anhedonia), lack of concentration and difficulty with memory, decline in appetite or overeating, low energy, tendency to blame self or ruminate, change on psychomotor activity level, feelings of worthlessness and hopelessness with suicidal ideation. In order to make diagnosis of MDD, other psychiatric disorders such as substance-induced mood disorder caused by a medical condition need to be excluded. Depressive symptoms as part of bereavement and in adjustment reaction in response to a major life event stressor should be excluded [30].

Anxiety disorders

Though not mentioned in the literature as frequently as depression, anxiety spectrum disorders are quite common in patients in patients with DM. Patients with DM have a 17–20 % higher lifetime prevalence of developing an anxiety disorder in comparison to other age matched controls who do not have DM [28]. Anxiety disorders can significantly impact a person especially in adolescents or young adults suffering from a chronic illness like DM. It has been shown that patients who higher levels of anxiety symptoms independent of depressive symptoms have suboptimal glycemic control as they were like to do frequent blood glucose monitoring [32]. Patients with DM may confuse their symptoms of hypoglycemia as having an anxiety or panic attack and that may getting the help they getting the help they need at that crucial time [2].

Other common psychiatric condition comorbid with diabetes mellitus *Diabulimia and eating disorders*

Diabulimia, also known as manipulation of insulin dosing, is characterized by either decreasing or skipping of the dose of insulin as a purging mechanism of losing weight. Diabulimia is the second most common method of weight control in adolescent girls with type 1 DM. Restriction of insulin doses may or not may be associated with other eating disorders. As many as 30 % of young adolescent patients with type 1 DM are considered to have some level of eating disorder. Children with DM were 2.4 % more like to have an eating disorder than the their peers who did not have DM

[31]. However combination of diabulimia and binge-eating disorder (BED). Is the most common way of weight control in adolescents [31, 32]. The patients who eating disorders and who are manipulating insulin doses are likely to have higher mean glycated hemoglobin levels when compared to patients with DM who did manipulate insulin without a comorbid disorder [32]. Around 10 % of adolescent girls aged 12–19 years with type 1 DM found to meet the criteria of an eating disorder compared to 4% of age matched controls, while 15 % of the girls met partial diagnostic criteria compared to 8 % of the controls [31, 33]. The patients with type 1 DM who have also comorbid eating disorders, are more likely to develop microvascular complications, have more episodes of their diabetic ketoacidosis and hospitalizations [30]. Neurocognitive difficulties like deficient memory, learning difficulties, and performance intelligence quotient are some of the common neurocognitive deficits seen in seen in early onset type 1 DM. Some of neurocognitive deficits are mild and may go undetected [34].

The most common eating disorder seen in patients with DM is binge eating disorder (BED). BED is characterized by consumption of unusually large amount of food in a short period of time, usually within 2 hours with a feeling that they have lost control on their eating behavior [2, 30].

Bulimia nervosa (BN) is another quite common eating disorder that may be seen up to 27 % of DM patients [36]. Bulimia nervosa is highly associated with body image issues and low self-esteem along with comorbid psychiatric disorders including depression, bipolar disorder, anxiety disorders, social anxiety, borderline personality disorders, and substance abuse disorders. BN patients have 2 % per year risk of dying due to medical complications associated with bingeing and purging from suicide [35].

Conclusions

Diabetes distress is a rather new front for the health care providers who already struggle with providing the optimal care to their patients. An optimal treatment plan requires paying attention to every nuance of a complex condition like diabetes mellitus in the time constraint environment of current health care provision. However, recognizing signs of diabetes distress evaluating patient for it and managing it appropriately may prove to be the best investment of time when developing the long-term treatment plan of the patient. Future direction in diabetic care should be to screen patients early and often and prevent the diabetes distress. This should be considered a priority while developing a treatment plan not an afterthought.

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. Tareen R.S., Tareen K. *Psychosocial aspects of diabetes management: dilemma of diabetes distress. Transl. Pediatr.* 2017. 6(4). 383-396. doi: 10.21037/tp.2017.10.04.
2. Kreider K.E. *Diabetes Distress or Major Depressive Disorder? A Practical Approach to Diagnosing and Treating Psychological Co-*

- morbidity of Diabetes. *Diabetes Ther.* 2017. 8(1). 1-7. doi: 10.1007/s13300-017-0231-1.
3. Chew B.H., Shariff-Ghazali S., Fernandez A. Psychological aspects of diabetes care: Effecting behavioral change in patients. *World J. Diabetes.* 2014. 5(6). 796-808. doi: 10.4239/wjd.v5.i6.796.
4. Eborall H.C., Griffin S.J., Prevost A.T., Kinmonth A.L., French D.P., Sutton S. The psychological impact of screening for Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2006. 22(1). 20-5. DOI: 10.1002/dmrr.590.
5. Gonzalez J.S., Tanenbaum M.L., Commissariat P.V. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: Implications for research and practice. *Am. Psychol.* 2016. 71(7). 539-551. doi: 10.1037/a0040388.
6. Cameron D.S., Bertenshaw E.J., Sheeran P. The impact of positive affect on health cognitions and behaviours: a meta-analysis of the experimental evidence. *Health Psychol. Rev.* 2015. 9(3). 345-365. doi: 10.1080/17437199.2014.923164.
7. Fisher L., Polonsky W.H., Hessler D. Addressing diabetes distress in clinical care: a practical guide. *Diabet Med.* 2019. 36(7). 803-812. doi: 10.1111/dme.13967.
8. Urata K., Hashimoto K., Horiuchi R., Fukui K., Arai K. Impact of Diabetes Perceptions on Medication Adherence in Japan. *Pharmacy (Basel).* 2019. 7(4). 144. doi: 10.3390/pharmacy7040144.
9. Kalra S., Jena B.N., Yeravdekar R. Emotional and Psychological Needs of People with Diabetes. *Indian J Endocrinol Metab.* 2018. 22(5). 696-704. doi: 10.4103/ijem.IJEM_579_17.
10. Ghosh S., Chatterjee S. Should depressive patients undergo a regular diabetes screening test? *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2013. 17(3). 537-538. doi: 10.4103/2230-8210.111692.
11. Nicolucci A., Kovacs Burns K., Holt R.I. et al. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes *Diabet Med.* 2013. 30(7). 767-777. doi: 10.1111/dme.12245.
12. Izard C.E. Emotion theory and research: highlights, unanswered questions, and emerging issues. *Ann. Rev. Psychol.* 2009. 60. 1-25. doi: 10.1146/annurev.psych.60.110707.163539.
13. Bener A., Ghuloum S., Al-Hamaq A.O., Dafeeah E.E. Association between psychological distress and gastrointestinal symptoms in diabetes mellitus. *World J. Diabetes.* 2012. 3(6). 123-129. doi: 10.4239/wjd.v3.i6.123.
14. Laake J.P., Stahl D., Amiel S.A. et al. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: findings from the South London Diabetes Study. *Diabetes Care.* 2014. 37(8). 2186-2192. doi: 10.2337/dc13-2522.
15. Lima B.B., Hammadah M., Kim J.H. et al. Association of Transient Endothelial Dysfunction Induced by Mental Stress With Major Adverse Cardiovascular Events in Men and Women With Coronary Artery Disease. *JAMA Cardiol.* 2019. 4(10). 988-996. doi: 10.1001/jamacardio.2019.3252.
16. Skinner T.C., Carey M.E., Cradock S. et al. Depressive symptoms in the first year from diagnosis of type 2 diabetes: results from the DESMOND trial. *Diab. Med.* 2010. 27. 965-967. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03028.x.
17. Sullivan M.D., Katon W.J., Lovato L.C. et al. Association of depression with accelerated cognitive decline among patients with type 2 diabetes in the ACCORD-MIND trial. *JAMA Psychiatry.* 2013. 70(10). 1041-1047. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.1965.
18. Park M., Katon W.J., Wolf F.M. Depression and risk of mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis and systematic review. *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2013. 35(3). 217-225. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2013.01.006.
19. Baumeister H., Hutter N., Bengel J. Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with diabetes mellitus and depression. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012. 12. CD008381. doi: 10.1002/14651858.CD008381.pub2.
20. Das-Munshi J., Stewart R., Ismail K., Bebbington P.E., Jenkins R., Prince M.J. Diabetes, common mental disorders, and disability: findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. *Psychosom. Med.* 2007. 69(6). 543-550. doi: 10.1097/PSY.0b013e3180cc3062.
21. Bădescu S.V., Tătaru C., Kobylinska L., Georgescu E.L., Zăhău D.M., Zăgrean A.M., Zăgrean L. The association between Diabetes mellitus and Depression. *J. Med. Life.* 2016. 9(2). 120-125. PMID: 27453739; PMCID: PMC4863499.
22. Roy T., Lloyd C.E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J. Affect. Disord.* 2012. 142(S8-S21). doi: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.
23. Li H.Q., Chi S., Dong Q., Yu J.T. Pharmacotherapeutic strategies for managing comorbid depression and diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2019. 20(13). 1589-1599. doi: 10.1080/14656566.2019.1622090.
24. Nouwen A., Winkley K., Twisk J., Lloyd C.E., Peyrot M., Ismail K., Pouwer F. Type 2 Diabetes Mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2010. 53. 2480-2486. doi: 10.1007/s00125-010-1874-x.
25. Mezuk B., Eaton W.W., Albrecht S., Golden S.H. Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2008. 31(12). 2383-2390. doi: 10.2337/dc08-0985.
26. Mommersteeg P.M., Herr R., Pouwer F., Holt R.I., Løerbroks A. The association between diabetes and an episode of depressive symptoms in the 2002 World Health Survey: an analysis of 231,797 individuals from 47 countries. *Diabet Med.* 2013. 30(6). 208-214. doi: 10.1111/dme.12193.
27. Fisher L., Skaff M.M., Mullan J.T. et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes Care.* 2007. 30(3). 542-548. doi: 10.2337/dc06-1614.
28. Swardfager W., Yang P., Herrmann N. et al. Depressive symptoms predict non-completion of a structured exercise intervention for people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2016. 33(4). 529-536. doi: 10.1111/dme.12872.
29. Joensen L.E., Tapager I., Willaing I. Diabetes distress in Type 1 diabetes – a new measurement fit for purpose. *Diabet Med.* 2013. 30(9). 1132-1139. doi: 10.1111/dme.12241.
30. Regier D.A., Kuhl E.A., Kupfer D.J. The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry.* 2013. 12(2). 92-8. doi: 10.1002/wps.20050.
31. Moulton C.D., Pickup J.C., Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. 3(6). 461-471. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00134-5.
32. Davidson J. Diabulimia: how eating disorders can affect adolescents with diabetes. *Nurs. Stand.* 2014. 29(2). 44-49. doi: 10.7748/ns.29.2.44.e7877.
33. Jones D.E., Greenberg M., Crowley M. Early social-emotional functioning and public health: the relationship between kindergarten social competence and future wellness. *Am. J. Public Health.* 2015. 10. 1-8. doi: 10.4244/EIJV10I10A196.
34. Hood K.K., Beavers D.P., Yi-Frazier J., Bell R., Dabelea D., Mckeown R.E., Lawrence J.M. Psychosocial burden and glycemic

control during the first 6 years of diabetes: results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J. Adolesc Health*. 2014. 55(4). 498-504. doi: 10.1016/j.jadohealth.2014.03.011.

35. Almeida O.P., McCaul K., Hankey G.J. et al. Duration of diabetes and its association with depression in later life: The Health in Men Study (HIMS). *Maturitas*. 2016. 86. 3-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.01.003.

36. Lutter M. Emerging Treatments in Eating Disorders. *Neurotherapeutics*. 2017. 14(3). 614-622. doi: 10.1007/s13311-017-0535-x.

Received 14.04.2020

Revised 02.06.2020

Accepted 14.07.2020 ■

Information about authors

Elona Xhardo, MD, Department of Internal Medicine, University Hospital «Shefqet Ndroqi», Tirana, Albania

Fëtor Agaçi, Professor, Department of Internal Medicine, University Hospital «Shefqet Ndroqi», Tirana, Albania

Xhardo E., Agaçi F.

Університетська клініка «Shefqet Ndroqi», м. Тірана, Албанія

Психосоціальні аспекти цукрового діабету

Резюме. Складні екологічні, соціальні, поведінкові й емоційні чинники, відомі як психосоціальні, впливають на життя осіб із цукровим діабетом (ЦД) як першого, так і другого типу і на досягнення цільових результатів медичного та психологічного самопочуття. Тому особи з ЦД та члени їх родин зазнають складних, багатограних проблем при інтеграції в повсякденне життя. Для отримання оптимальних медичних результатів та психологічного благополуччя необхідна допомога, орієнтована на пацієнта, яка визначається як «надання допомоги, що поважає та відповідає індивідуальним уподобанням, потребам та цінностям пацієнта та гарантує, що цінності пацієнта керують усіма клінічними рішеннями». Зміни способу життя не менш важливі, крім суто медичних втручань, у лікуванні ЦД. ЦД призводить не лише до розвитку судинних і неврологічних симптомів захворювання, часто емоційний дистрес та психосоціальний вплив на якість життя цих пацієнтів ускладнюють ефективне управління недугою. Медичний менеджмент ЦД потребує від пацієнта виконання

призначеного фахівцем лікування. В оглядовій статті підкреслюється необхідність контролю за психосоціальними факторами, які впливають на перебіг захворювання, психологічним станом (наприклад, депресія, тривожність, порушення харчування, когнітивні порушення), а також медичної грамотності та самоконтролю ЦД. Рекомендовано проводити скринінг на наявність когнітивних порушень, деменції та депресії в осіб віком понад 65 років під час першого візиту та щорічно за потреби, оскільки згадані стани можуть бути також проявами хронічного порушення мозкового кровообігу або дисциркуляторної енцефалопатії, а значить, їх своєчасна діагностика й лікування дуже важливі для подовження тривалості життя пацієнтів. Завданням ендокринологів є визначення початкових порушень у психоемоційній сфері для запобігання їх трансформації в більш тяжкі психічні порушення, які потребуватимуть втручання лікаря-психіатра.

Ключові слова: цукровий діабет; психосоціальні аспекти; супутні захворювання; якість життя

Xhardo E., Agaçi F.

Университетская клиника «Shefqet Ndroqi», г. Тирана, Албания

Психосоциальные аспекты сахарного диабета

Резюме. Сложные экологические, социальные, поведенческие и эмоциональные факторы, известные как психосоциальные, влияют на жизнь людей с сахарным диабетом (СД) как первого, так и второго типа и на достижение целевых результатов медицинского и психологического самочувствия. Поэтому люди с СД и члены их семей испытывают сложные, многогранные проблемы при интеграции в повседневную жизнь. Для получения оптимальных медицинских результатов и психологического благополучия необходима помощь, ориентированная на пациента, которая определяется как «предоставление помощи, уважающей и соответствующей индивидуальным предпочтениям, потребностям и ценностям пациента и гарантирующей, что ценности пациента управляют всеми клиническими решениями». Изменения образа жизни не менее важны, помимо чисто медицинских вмешательств, в лечении СД. СД приводит не только к развитию сосудистых и неврологических симптомов заболевания, часто эмоциональный дистресс и психосоциальное влияние на качество жизни этих пациентов затрудняют эффективное управление болезнью. Медицинский менеджмент СД тре-

бует от пациента выполнения назначенного специалистом лечения. В обзорной статье подчеркивается необходимость контроля за психосоциальными факторами, которые влияют на течение заболевания, психологическим состоянием (например, депрессия, тревожность, нарушения питания, когнитивные нарушения), а также медицинской грамотности и самоконтроля СД. Рекомендуется проводить скрининг на наличие когнитивных нарушений, деменции и депрессии у лиц старше 65 лет во время первого визита и ежегодно при необходимости, поскольку упомянутые состояния могут быть также проявлениями хронического нарушения мозгового кровообращения или дисциркуляторной энцефалопатии, а значит, их своевременная диагностика и лечение очень важны для увеличения продолжительности жизни пациентов. Задачей эндокринологов является определение начальных нарушений в психоэмоциональной сфере для предотвращения их трансформации в более тяжелые психические нарушения, требующие вмешательства врача-психиатра.

Ключевые слова: сахарный диабет; психосоциальные аспекты; сопутствующие заболевания; качество жизни

Sen S., Bhattacharjee S., Ghosh I., Thakkar D.B., Hajra S., Dasgupta P.

Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India

Normotensive incidental pheochromocytoma: report of a rare case with a brief review of literature

Abstract. Normotensive pheochromocytoma is a rare clinical entity that poses a pre-operative diagnostic challenge. Especially so, when the patient is clinically and biochemically silent. Initially diagnosed as incidentaloma, a biochemical panel of adrenal hormonal levels, cross sectional imaging and metabolic scan are required for pre-operative diagnosis. We present a rare case of a normotensive incidentally discovered large left adrenal pheochromocytoma unfolding to us as a histological surprise along with a brief review of the literature. 41-year-old gentleman, non-hypertensive and non-diabetic, coming from a remote village, who was admitted to our hospital with a provisional diagnosis of an adrenal incidentaloma. He had a 6-month-old abdominal ultra-sonogram report which stated a 47 × 36 mm left suprarenal region mass. Except having complaints of a vague upper abdominal pain since last 1 year he gave no history suggestive of headaches, palpitations, excessive sweating or recent changes in weight. There was no family history of neurofibromatosis or any thyroid, parathyroid, kidney or other abdominal tumors. On examination he had an average built and nutritional status, with no cushingoid features or any dermatological abnormalities. In supine position and upon standing for 2 minutes his baseline pulse rate and blood pressure (BP) were 76 beats/min and 132/80 mm Hg, and 90 beats/min and 126/76 mm Hg respectively. There were no ophthalmological abnormalities or neck lumps, abnormal chest or abnormal abdominal findings. Intensive BP monitoring did not reveal any paroxysmal hypertensive peaks. In the absence of hypertension and other classical clinical features of pheochromocytoma coupled with a normal plasma metanephrine level, it was a sort of histological surprise for us that the lesion turned out to be a pheochromocytoma. Although we did preload the patient with intravenous fluids 36 hrs prior to the surgery but intraoperatively the transient increase in blood pressure while handling the tumor hinted us towards the possibility of a pheochromocytoma.

Keywords: pheochromocytoma; normotensive incidental pheochromocytoma; adrenal incidentaloma; silent pheochromocytoma; asymptomatic pheochromocytoma

Introduction

Adrenal incidentalomas (AI) constitute almost 2 % of all the abdominal CT scan findings, out of which almost 5 % lesions constitute Pheochromocytomas (PC) [1]. Given the rarity of PCs in general, almost 10–15 % of all PCs are estimated to be silent lesions irrespective of their biochemical picture, thus making it potentially difficult to diagnose and a life-threatening entity [2, 3]. Alarming several autopsy studies have suggested the postmortem prevalence of PCs to be as high as 42 %, emphasizing the need to routinely measure fractionated plasma or 24 hr urinary metanephrines in all cases of AI to exclude occult and asymptomatic PCs [4,

5]. Recent trends suggest an increase in the incidence of incidentally discovered PCs from 10 % to a range of 20–64 % of all the pheochromocytomas that are diagnosed [6, 7]. Amongst the incidentally discovered PC cases, absence of hypertension has been reported in almost 25–55 % [6, 8–10] cases in various series. Generally, 90 % of the patients with PC have either sustained or paroxysmal hypertension, while the classical triad of headache, excessive truncal sweating, and palpitation is encountered in only 10 % of all the patients [9]. Normotension with minimal or absent clinical findings are mostly found in small sized PCs or in larger tumors with extensive intratumoral hemorrhage and necrosis, it is also

found in dopamine secreting tumors or amongst patients with familial PCs, or in PCs with succinate dehydrogenase subunit-B (SDHB) mutations [11]. Amongst pheochromocytoma patients sustained hypertension is seen in almost half, episodic hypertension in a third and the normotensive form in less than a fifth of the patients. Normotensive Incidental Pheochromocytomas (NIP) often presents to us as a histological surprise and are rarely reported with fewer mentions in the available literature. Demonstration of elevated circulating catecholamines have always been a key diagnostic feature for identifying PCs in general but these biochemical tests have lower positive predictive values along with suboptimal specificity, besides being less sensitive in cases of NIP [3]. Owing to their diagnostic challenge it is always prudent to plan surgery for suspicious lesions regardless of their symptoms keeping NIP in the back of our mind.

Case report

We report a case of a 41-year-old gentleman, non-hypertensive and non-diabetic, coming from a remote village, who was admitted to our hospital with a provisional diagnosis of an adrenal incidentaloma. He had a 6-month-old abdominal ultra-sonogram report which stated a 47×36 mm left suprarenal region mass. Except having complaints of a vague upper abdominal pain since last 1 year he gave no history suggestive of headaches, palpitations, excessive sweating or recent changes in weight. There was no family history of neurofibromatosis or any thyroid, parathyroid, kidney or other abdominal tumors. On examination he had an average built and nutritional status, with no cushingoid features or any dermatological abnormalities. His Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score was '0' and BMI was 19.72 kg/m^2 . In supine position and upon standing for 2 minutes his baseline pulse rate and blood pressure (BP) were 76 beats/min and 132/80 mm Hg, and 90 beats/min and 126/76 mm Hg respectively. There were no ophthalmological abnormalities or neck lumps, abnormal chest or abnormal abdominal findings. Intensive BP monitoring did not reveal any paroxysmal hypertensive peaks.

Going forward with the diagnosis of an adrenal incidentaloma, we ordered a contrast CT scan of abdomen and thorax followed by a plasma free metanephrine level a 24-hr urinary vanillylmandelic acid (VMA) and other blood parameters (Table 1) as per our institutional policy for incidentalomas. His contrast CT-abdomen revealed a heterogeneously enhancing, encapsulated 53×41 mm mass in the left suprarenal region (Fig. 1), the mass had an attenuation of 22 HU on Non-Contrast CT scan, there were no significant regional lymph nodes and no other remarkable abdominal or thoracic findings. Notably his Plasma metanephrine levels and 24-hr urinary VMA were normal at 44 pg/ml and 4.7 mg respectively. The differentials we had in our mind with these findings were a non functional malignant adrenal lesion, incidental PC or a lipid poor adenoma. We went forward with an elective open left adrenalectomy, done on May 2019 without any prior volume expansion or sympathetic blockade. Our OT-team was asked to keep an open mind and was primed for any eventuality. Operative blood loss was minimal and operative time was little over 75 mins. Intra-operatively, while the mass was being handled the BP shot up to over

200 mm systolic for a brief period of time and came down to normal levels once the vessels were ligated and specimen delivered. He had an uneventful post-operative course and was discharged on the 4th post-operative day. His histopathology revealed a $55 \times 50 \times 20$ mm grayish encapsulated mass which weighed 42 g with absorbed formalin (Fig. 2). Cross-section revealed solid and cystic areas with hemorrhagic foci. Studied sections were consistent with a classical benign PC (Fig. 3). IHC was strongly positive for Neuron specific Enolase (NSE) (in cytoplasm of most of the tumoral cells) and chromogranin A. At 12 months in his follow-up visit patient was healthy and doing well. His plasma metanephrine levels and abdominal USG were within normal limits.

Discussion

Pheochromocytoma is a rare catecholamine releasing neuroendocrine tumor arising from chromaffin cells of the adrenal medulla, the estimated worldwide incidence rates are about 2–8 per million persons per year while the lesion is prevalent in about 0.1 % of all the hypertensive patients [9]. Most of these tumors remain undiagnosed throughout lifetime as is evident from several postmortem prevalence studies. The most plausible reason behind this may be the fact that none of the described signs and symptoms either alone or when grouped are sensitive or specific enough to give a concrete clinical diagnosis [8, 12].

In clinical practice management of an AI essentially deals with firstly determining its functionality and then ruling out evidence of malignancy. For diagnosis, initial biochemical testing by plasma free metanephrines has a high sensitivity of 96 % and a specificity of 85 % [13]. In comparison, a 24-hour urinary level of catecholamines and metanephrines has a sensitivity of 87.5 % and a specificity of 99.7 % [14], but it is less sensitive for diagnosing a normotensive PC than a hypertensive PC [15, 16]. Based on AACE/AAES/NANETS guidelines and our institutional protocol for AI, we went ahead with a plasma free metanephrine, serum cortisol and other hormonal assays to evaluate the lesion [4] [table 1]. Our patient was normotensive, had no clinical features of catecholamine or gluco/mineralocorticoid excess and his plasma free metanephrine and urinary VMA levels were normal. Contrast CT features were suggestive of a 5.3 cm sized encapsulated adrenal mass (22 HU on NCCT) with no other mass lesions in the thorax or abdomen. We had very little reason to suspect a case of PC. For a suspected pheochromocytoma, we may perform a metabolic scan viz. 123 or 131 I-MIBG or 68Ga-DOTATATE, however, if the lesion is well visualized and enhancing on CT and no other mass lesion noted anywhere in the thorax or abdomen, a metabolic scan may not be prescribed [17, 18]. CT attenuation by HU, contrast enhancement, contrast washout and margins are the most important radiological diagnostic tools to differentiate AIs. The mean attenuation values of less than 10 HU on unenhanced CT are fairly specific for differentiating adenomas from non-adenomas. An absolute washout 10 minutes after contrast medium injection of greater than 50 % is highly specific for adenomas [19–22]. Lipid content of malignant tumors are usually low and they generally have attenuation values higher than 20 HU. Irregular borders, heterogeneous consistency, dense contrast enhancement, invasion into the surround-

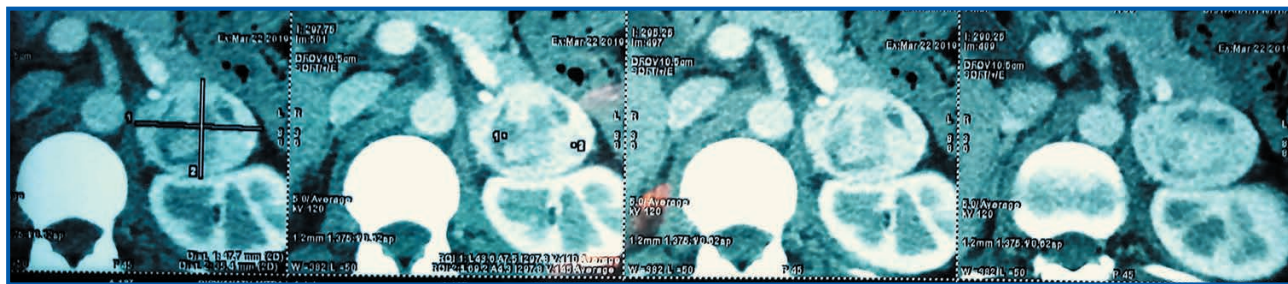


Figure 1. Encapsulated 53 × 41 mm mass in the left suprarenal region (CT-abdomen)

ing tissues, and metastatic retroperitoneal lymph nodes are important pointers for determination of malignancy. PCs are often well-defined masses with attenuation values similar to those of muscle tissue, measuring approximately 30–40 HU [21]. These must be put in the perspective of existing clinical features along with elicitation of any documented history of malignancy or endocrine disease along with a detailed family and genetic history to arrive at a plausible diagnosis.

Normotensive Incidental Pheochromocytoma (NIP) has different biochemical, cellular and molecular characteristics as described by M. Haissaguerre et al. [15]. According to their study, there was no difference between NIP and Hypertensive Pheochromocytoma (HP) groups in terms of age, sex ratio, tumor size and prevalence of positive uptake on MIBG-scin-tigraphy. However, urinary free catecholamines (sum of free dopamine, noradrenaline, and adrenaline) were significantly lower in patients with NIPs than in those with HPs. The NIP group exhibited a biochemical phenotype different from that of the HP group, characterized by a global reduction in catecholamines and metanephrine secretion, more specifically, secretion of adrenaline and metadrenaline, which in turn can also be corroborated by the fact that there is a lower prevalence of diabetes in patients with NIP due to reduced secretion of catecholamines [23]. The mean PASS (Pheochromocytoma of adrenal gland Scale Score) was also found to be increased in the NIP group compared with that in the HP group contrary to our finding. Also, the NIP group exhibited increased cellularity and number of mitoses and displayed atypical mitosis compared with those in the HP group [15]. The amount and pattern of the catecholamines secreted usually account for hemodynamic features of patients with PCs, low circulating catecholamines and intermittent release are associated with weak clinical expression.

Rarely non-secreting or non-functional abdominal PC/Paragangliomas may present as NIPs either due to lack of catecholamine synthesis or associated to succinate dehydrogenase (SDHB) mutations. Metabolisation of catecholamines to inactive compounds or presence of defective tyrosine hydroxylase enzyme activity may be the possible mechanisms for these lesions being non secretory. In the literature, only rarely the lack of catecholamine release and its causes have been convincingly documented [24]. These tumors are clinically silent and incidentally discovered at radiology or at autopsy or, when they turn out to be malignant, manifesting as metastatic disease.

The incidental pheochromocytoma cases that are smaller than 1 cm generally have no clinical symptoms [25] and it is only on rare occasions, such as ours that a large pheochromocytoma does not show any clinical symptom [26]. It

is also estimated that as much as over 50 % of the MEN2A associated PCs are found to be asymptomatic at the time of diagnosis [27]. PC is closely related to MEN(2A) syndrome with incidences ranging up to 50 % [26] hence it is advisable to screen for components of this syndrome whenever faced with a suspicious lesion with atypical presentation.

Preoperative management of hypertensive PC with α 1-adrenoceptor blockade is useful in preventing catecholamine-induced complications during the perioperative period, such as hypertensive crisis, arrhythmias, and pulmonary edema [28, 29]. However, the efficacy and necessity of preoperative management with α -adrenoceptor blockade in NIP patients is controversial [30–32] in retrospective almost justifying our step of avoiding usage of preoperative alpha blockade. Nonetheless, it is always advisable to keep an open mind and prime our anesthetists and intensivists whenever encountered with a suspicious lesion.

Although laparoscopic adrenalectomy is presently recommended for adrenal masses < 8 cm in size, we opted for the left subcostal open approach after discussing with the patient and anesthesia team [33, 34]. In cases of catecholamine secreting Pheochromocytoma, few patients suffer from hypotension in the immediate post operative period, which is best remedied by administration of fluids. Post-operative hypoglycemia is transient, whereas low blood pressure and orthostatic hypotension may persist for up to a

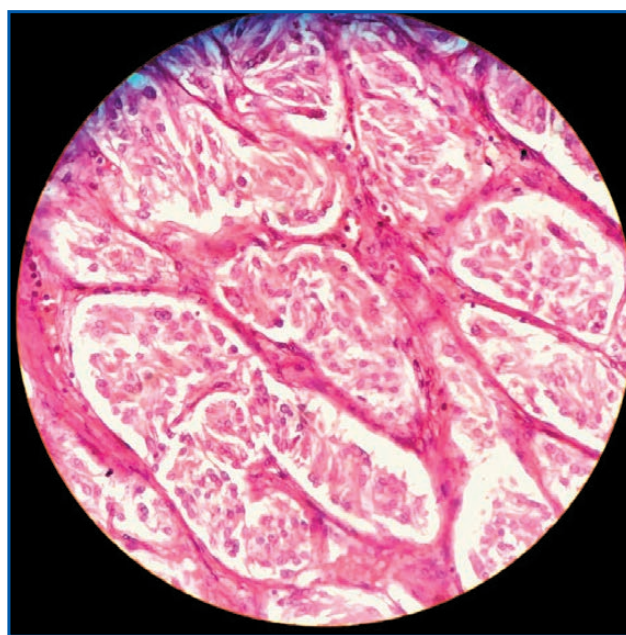


Figure 2. 55 × 50 × 20 mm grayish encapsulated mass which weighed 42 g (histopathology)



Figure 3. Studied sections were consistent with a classical benign pheochromocytoma

day or more after surgery and require care with assumption of sitting or upright posture [35]. For us the histopathological diagnosis from the final specimen along with the immunohistochemical staining for specific neuroendocrine markers clinched the final tissue diagnosis of PC. This was of utmost importance to this case as there was no biochemical evidence or metabolic scan to point us towards the diagnosis of a pheochromocytoma pre-operatively.

The long-term prognosis of patients after resection of normotensive PC remains uncertain. Biochemical testing should be repeated after about 14–28 days from surgery to check for remnant disease. Importantly, normal postoperative biochemical test results do not exclude remaining microscopic disease so that patients should not be misinformed that they are cured and that no further follow-up is necessary. In general, PCs are malignant in approximately 10 % of patients; recurrence or malignant behavior of PCs occurs more often in patients with large adrenal tumors (> 5 cm), extra-adrenal disease, a familial (hereditary) form, or SDHB gene mutations than in those with small adrenal tumors or a sporadic form [36]. Histological differentiation between benign and malignant tumors is difficult; the latter is diagnosed by the presence of metastatic disease or recurrence, whereas a high PASS, as a postoperative histological evaluation, may be predictive of recurrence [37, 38].

Conclusions

In the absence of hypertension and other classical clinical features of pheochromocytoma coupled with a normal plasma metanephrine level, it was a sort of histological surprise for us that the lesion turned out to be a PC. Although we did preload the patient with intravenous fluids 36 hrs prior to the surgery but intraoperatively the transient increase in blood pressure while handling the tumor hinted us towards the possibility of a PC. The rarity of a truly non-functioning adrenal pheochromocytoma is such that one can only learn

Table 1. Laboratory findings of patient with normotensive pheochromocytoma

Parameters	Test values	Reference range
TSH, mIU/l	2.7	0.3–5.5
Plasma metanephrine, pg/ml	45	12–60
Cortisol, µg/dl	12	5–20
PTH, pg/ml	18	12–75
Calcitonin, pg/ml	2.6	0–18
24-hr urinary VMA, mg/24 hrs	4.5	1.6–7.3/24
Ca ²⁺ , mg/dl	9.6	8.5–10.1
Na ⁺ , mmol/l	140	136–145
K ⁺ , mmol/l	4.1	3.5–5.5
Cl ⁻ , mmol/l	101	96–110
Blood urea nitrogen, mg/dl	20	7–18
Creatinine, mg/dl	0.9	0–1.3
ALT, U/l	37	30–65
AST, U/l	18	15–37
ALP, U/l	87	46–116

from the few reported cases worldwide and approach it as one would in an adrenal incidentaloma. From our experience we would re-iterate the importance of anticipating the possibility of a PC in all enhancing lesions of adrenal gland irrespective of the symptoms and thoroughly investigate keeping in mind the possibility of a NIP.

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. Berends A.M.A., Buitenwerf E., de Krijger R.R. et al. Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *Eur. J. Intern. Med.* 2018. 51. P. 68-73. doi: 10.1016/j.ijim.2018.01.015.

2. Choi Y.M. A Brief Overview of the Epidemiology of Pheochromocytoma and Paraganglioma in Korea. *Endocrinol. Metab. (Seoul)*. 2020. 35(1). P. 95-96. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.95.

3. Clifton-Bligh R. Diagnosis of silent pheochromocytoma and paraganglioma. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2013. 8. 1,4757. doi: 10.1586/eem.12.76.

4. Zeiger M.A., Thompson G.B., Duh Q.Y. et al. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr. Pract.* 2009. 15(5). P. 450-453. doi: 10.4158/EP.15.5.450.

5. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consensus State Sci. Statements*. 2002. 19(2). P. 1-25.

6. Noshiro T., Shimizu K., Watanabe T., Akama H., Shibukawa S., Miura W. et al. Changes in clinical features and long-term prognosis in patients with pheochromocytoma. *American Journal of Hypertension*. 2000. 13(1). P. 35-43. doi: 10.1016/S0895-7061(99)00139-9.

7. Henrik F., Magnus K., Jan C. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center. *Endocrine Connections*. 2018. 7. P. 186-192. doi: 10.1530/EC-17-0321.
8. Riestler A., Weismann D., Quinkler M., Lichtenauer U.D., Sommerey S., Halbritter R. et al. Life-threatening events in patients with pheochromocytoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. 173. P. 757-764. doi: 10.1530/EJE-15-0483.
9. Kopetschke R., Slisko M., Kilisli A., Tuschy U., Wallaschofski H., Fassnacht M. et al. Frequent incidental discovery of pheochromocytoma: data from a German cohort of 201 pheochromocytoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. 161. P. 355-361. doi: 10.1530/EJE-09-0384.
10. Terzolo M., Stigliano A., Chiodini I., Loli P., Furlani L., Arnaldi G. et al. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. 164. P. 851-870. doi: 10.1530/EJE-10-1147.
11. Zuber S.M., Kantorovich V., Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011. 40(2). P. 295. doi: 10.1016/j.ecl.2011.02.002.
12. Vassiliadi D.A., Ntali G., Vicha E., Tsagarakis S. High prevalence of subclinical hypercortisolism in patients with bilateral adrenal incidentalomas: a challenge to management. *Clinical Endocrinology*. 2011. 74. P. 438-444. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03963.x.
13. Chen Y., Xiao H., Zhou X. et al. Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Pract.* 2017. 23(10). P. 1169-1177. doi: 10.4158/EP171877.OR.
14. de Jong W.H., Eisenhofer G., Post W.J., Muskiet F.A., de Vries E.G., Kema I.P. Dietary influences on plasma and urinary metanephrines: implications for diagnosis of catecholamine-producing tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. 94(8). P. 2841-2849. doi: 10.1210/jc.2009-0303.
15. Haissaguerre M., Courel M., Caron P. et al. Normotensive incidentally discovered pheochromocytomas display specific biochemical, cellular, and molecular characteristics. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(11). P. 4346-4354. doi: 10.1210/jc.2013-1844.
16. Lu Y., Li P., Gan W. et al. Clinical and Pathological Characteristics of Hypertensive and Normotensive Adrenal Pheochromocytomas. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2016. 124(6). P. 372-379. doi: 10.1055/s-0042-100911.
17. Fottner C., Helisch A., Anlauf M., Rossmann H., Musholt T.J., Kreft A. et al. 6-18F-fluoro-L dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the detection of extraadrenal and hereditary pheochromocytomas and paragangliomas: correlation with vesicular monoamine transporter expression. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(6). P. 2800-2810. doi: 10.1210/jc.2009-2352.
18. Archier A., Varoquaux A., Garrigue P., Montava M., Guerin C., Gabriel S. et al. Prospective comparison of 68Ga-DOTATATE and 18F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2016. 43(7). P. 1248-1257. doi: 10.1007/s00259-015-3268-2.
19. Korobkin M., Brodeur F.J., Francis I.R. et al. CT time-attenuation washout curves of adrenal adenomas and nonadenomas. *AJR.* 1998. 170. P. 747-752. doi: 0361-803X/98/1703-747.
20. Pena C.S., Boland G.W., Hahn P.F., Lee M.J., Mueller P.R. Characterization of indeterminate lipid-poor adrenal masses: use of washout characteristics at contrast enhanced CT. *Radiology.* 2000. 217. P. 798-802.
21. Szolar D.H., Kammerhuber F.H. Quantitative CT evaluation of adrenal gland masses: a step forward in the differentiation between adenomas and non-adenomas. *Radiology.* 1997. 202. P. 517-521.
22. Tabarin A., Bardet S., Bertherat J., Dupas B., Chabre O., Hamoir E. et al. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. *Annales d'Endocrinologie.* 2008. 69. P. 487-500. doi: 10.1016/j.ando.2008.09.003.
23. Fassnacht M., Arlt W., Bancos I., Dralle H., Newell-Price J., Sahdev A. et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* 2016. 175. G1-G34. doi: 10.1530/EJE-16-0467.
24. Konosu-Fukaya S., Omata K., Tezuka Y. et al. Catecholamine-Synthesizing Enzymes in Pheochromocytoma and Extraadrenal Paraganglioma. *Endocr. Pathol.* 2018. 29(4). P. 302-309. doi: 10.1007/s12022-018-9544-5.
25. Bouhouch A., Hendriks J.M., Lauwers P.R., De Raeve H.R., Van Schil P.E. Asymptomatic pheochromocytoma in the posterior mediastinum. *Acta Chir. Belg.* 2007. 107(4). P. 465-467. doi: 10.1080/00015458.2007.11680101.
26. Rodriguez J.M., Balsalobre M., Ponce J.L. et al. Pheochromocytoma in MEN 2A syndrome. Study of 54 patients. *World J. Surg.* 2008. 32(11). P. 2520-2526. doi: 10.1007/s00268-008-9734-2.
27. Ramachandran R., Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas. *Indian J. Urol.* 2017. 33(1). P. 19-25. doi: 10.4103/0970-1591.194781.
28. Lenders J.W.M., Duh Q.Y., Eisenhofer G., Gimenez-Roqueplo A.P., Grebe S.K.G., Murad M.H. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(6). P. 1915-1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
29. Shao Y., Chen R., Shen Z.J. et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: is it necessary? *J. Hypertens.* 2011. 29(12). P. 2429-2432. doi: 10.1097/HJH.0b013e32834d24d9.
30. Lafont M., Fagour C., Haissaguerre M., Darancette G., Wagner T., Corcuff J.B., Tabarin A. Per-operative Hemodynamic Instability in Normotensive Patients With Incidentally Discovered Pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(2). P. 417-421. doi: 10.1210/jc.2014-2998.
31. Gaujoux S., Lentschener C., Dousset B. Per-operative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. 100(4). L31-32. doi: 10.1210/jc.2014-4401.
32. Ban E.J., Yap Z., Kandil E., Lee C.R., Kang S.W., Lee J. et al. Hemodynamic stability during adrenalectomy for pheochromocytoma. *Medicine.* 2020. 99(7). e19104. doi: 10.1097/MD.00000000000019104.
33. Gaujoux S., Bonnet S., Lentschener C., Thillois J.M., Duboc D., Bertherat J. et al. Preoperative risk factors of hemodynamic instability during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgical Endoscopy.* 2016. 30(7). P. 2984. doi: 10.1007/s00464-015-4587-x.
34. Ma L., Shen L., Zhang X., Huang Y. Predictors of hemodynamic instability in patients with pheochromocytoma and paraganglioma. *Journal of Surgical Oncology.* 2020. P. 1-6. doi: 10.1002/jso.26079.
35. Kiernan C.M., Du L., Chen X. et al. Predictors of hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma. *Ann. Surg. Oncol.* 2014. 21(12). P. 3865-3871. doi: 10.1245/s10434-014-3847-7.
36. Reimondo G., Muller A., Ingargiola E., Puglisi S., Terzolo M. Is Follow-up of Adrenal Incidentalomas Always Mandatory? *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2020. 35(1). P. 26-35. doi: 10.3803/EnM.2020.35.1.26.
37. Thompson L.D. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2002. 26(5). P. 551-566. doi: 10.1097/00000478-200205000-00002.
38. Strong V.E., Kennedy T., Al-Ahmadie H., Tang L., Coleman J., Fong Y. et al. Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytomas: clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery.* 2008. 143(6). P. 759-768. doi: 10.1016/j.surg.2008.02.007.

Received 31.07.2020

Revised 10.08.2020

Accepted 17.08.2020 ■

Information about authors

Sagar Sen, MD, PhD, Associated Professor, Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India
Soham Bhattacharjee, MD, Senior Resident, Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India
Indranil Ghosh, Chief medical Officer, Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India
Dhaval Bhaveshkumar Thakkar, Postdoctoral trainee, Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India
Srabanti Hajra, Specialist, Department of Pathology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India
Paulami Dasgupta, Specialist, Department of Pathology, Chittaranjan National Cancer Institute, 37, S. P. Mukherjee Road, Kolkata, 700026, India

Sen S., Bhattacharjee S., Ghosh I., Thakkar D.B., Hajra S., Dasgupta P.

Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India

Феохромоцитома без артеріальної гіпертензії: рідкісний клінічний випадок із коротким оглядом літератури

Резюме. Феохромоцитома — доволі рідкісна нейроендокринна пухлина, що секретує в кровоток високоактивні адренергічні нейромедіатори — катехоламіни. При цьому не всі випадки феохромоцитом демонструють яскраву симптоматику. У клінічній практиці іноді трапляються приховані й атипові форми, нормотензивні (із нормальним артеріальним тиском) варіанти феохромоцитом. Найважливіший етап діагностики феохромоцитом полягає у своєчасному розпізнаванні ознак, симптомів й інших проявів захворювання, які можуть вказувати на необхідність подальшого обстеження. Автори навели рідкісний випадок нормотензивної випадково виявленої великої феохромоцитоми лівої надниркової залози. 41-річний чоловік, родом із віддаленого села, без артеріальної гіпертензії і цукрового діабету, надійшов у клініку з попереднім діагнозом інциденталомі надниркових залоз. За даними ультразвукового обстеження черевної порожнини, у пацієнта запідозрено утворення лівої надниркової залози розміром 47×36 мм. За винятком скарг на невиражений біль у верхній частині живота, пацієнт не вказував на біль голови, приступи серцебиття, надмірне потовиділення або зміну маси тіла. Сімейний анамнез стосовно нейрофібро-

матозу або будь-яких пухлин щитоподібної залози, прищитоподібної залози, нирок та інших органів черевної порожнини не обтяжений. Пацієнт правильної будови тіла, у задовільному стану, без кушингоїдних симптомів й уражень шкірних покривів. У лежачому і в стоячому положеннях протягом двох хвилин його частота серцевих скорочень та артеріальний тиск (АТ) становили 76 уд/хв і 132/80 мм рт.ст., 90 уд/хв і 126/76 мм рт.ст. відповідно. Не відзначалося жодних офтальмологічних порушень або змін із боку органів грудної клітки й органів черевної порожнини. Інтенсивний моніторинг АТ не виявив піків пароксизмальної гіпертензії. За відсутності артеріальної гіпертензії та інших класичних клінічних особливостей феохромоцитом в поєднанні з нормальним рівнем метанефрину в плазмі для авторів було несподіванкою, що утворення при гістологічному дослідженні виявився феохромоцитомою. Лише тимчасове підвищення АТ під час операції видалення пухлини вказувало на можливість феохромоцитом.

Ключові слова: феохромоцитома; нормотензивна феохромоцитома; інциденталома надниркової залози; «мовчазна» феохромоцитома; безсимптомна феохромоцитома

Sen S., Bhattacharjee S., Ghosh I., Thakkar D.B., Hajra S., Dasgupta P.

Department of Surgical Oncology, Chittaranjan National Cancer Institute, Kolkata, India

Феохромоцитома без артериальной гипертензии: редкий клинический случай с кратким обзором литературы

Резюме. Феохромоцитома — довольно редкая нейроэндокринная опухоль, которая секретирует в кровоток высокоактивные адренергические нейромедиаторы — катехоламины. При этом не все случаи феохромоцитом демонстрируют яркую симптоматику. В клинической практике иногда случаются скрытые и атипичные формы, нормотензивная (с нормальным артериальным давлением) варианты феохромоцитом. Важнейший этап диагностики феохромоцитомы заключается в своевременном распознавании признаков, симптомов и других проявлений заболевания, которые могут указывать на необходимость дальнейшего обследования. Авторы представили редкий случай нормотензивной случайно выявленной большой феохромоцитомы левого надпочечника. 41-летний мужчина, родом из отдаленного села, без артериальной гипертензии и сахарного диабета, поступил в клинику с предварительным диагнозом инциденталомы надпочечника. По данным ультразвукового обследования брюшной полости, у пациента заподозрили образование левого надпочечника размером 47×36 мм. За исключением жалоб на неопределенную боль в верхней части живота, пациент не указывал на головную боль, приступы сердцебиения, чрезмерное потоотделение или изменение массы тела. Семейный анамнез

в отношении нейрофиброматоза или любых опухолей щитовидной железы, паращитовидных желез, почек и других органов брюшной полости не обтяжен. Пациент правильного телосложения, в удовлетворительном состоянии, без кушингоидных симптомов и поражений кожных покровов. В лежачем и в стоячем положениях в течение двух минут его частота сердечных сокращений и артериальное давление (АД) составили 76 уд/мин и 132/80 мм рт.ст., 90 уд/мин и 126/76 мм рт.ст. соответственно. Не отмечалось никаких офтальмологических нарушений или изменений со стороны органов грудной клетки и органов брюшной полости. Интенсивный мониторинг АД не обнаружил пиков пароксизмальной гипертензии. При отсутствии артериальной гипертензии и других классических клинических особенностей феохромоцитомы в сочетании с нормальным уровнем метанефрина в плазме для авторов было неожиданностью, что образование при гистологическом исследовании оказалось феохромоцитомой. Только временное повышение АД во время операции удаления опухоли указывало на возможность феохромоцитомы.

Ключевые слова: феохромоцитома; нормотензивная феохромоцитома; инциденталома надпочечников; «молчаливая» феохромоцитома; бессимптомная феохромоцитома

Вимоги до оформлення статей

Шановні автори!

Будь ласка, ознайомтеся з детально викладеними вимогами до оформлення статей для публікації в журналі на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»)

Ці правила складені на основі «Єдиних вимог до рукописів, що подаються в біомедичні журнали» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), розроблених Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (International Committee of Medical Journal Editors).

Усі матеріали повинні бути оформлені відповідно до таких вимог:

1. Рукопис

1.1. Формат тексту. Рукопис надсилається до редакції в електронному вигляді у форматі MS Word (розширення .doc, .docx, .rtf), гарнітура Times New Roman; кегль 12; інтервал 1,5; поля 2,5 см з обох боків тексту. Виділення в тексті можна проводити тільки *курсивом* або **напівжирним** начертанням букв, але НЕ підкресленням. Із тексту необхідно видалити всі повторювані пробіли і зайві розриви рядків (в автоматичному режимі через сервіс Microsoft Word «Знайти і замінити»).

1.2. Обсяг тексту рукопису, включаючи список літератури, таблиці, ілюстрації, підписи до них, повинен становити для оригінальних статей 10–12 сторінок формату A4 (до 5000 слів), огляду літератури — 15–18 сторінок, повідомлень про спостереження з практики — 4–6 сторінок, рецензій — 4 сторінки.

1.3. Мова публікації. До публікації в журналі приймаються рукописи з будь-яких країн українською, і/або російською, і/або англійською мовами. Метадані статті публікуються трьома мовами (українською, російською, англійською). При наборі тексту латиницею важливо використовувати тільки англійську розкладку клавіатури. Наприклад, неприпустимо замінювати латинську букву «i» українською літерою «і», незважаючи на візуальну ідентичність.

1.4. Відправка рукопису. До розгляду приймаються рукописи, раніше ніде не опубліковані і не направлені для публікації в інші видання. Стаття надсилається через форму надання рукопису на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»). Перед цим необхідно зареєструватися на сайті як автор (головне меню, пункт «Зареєструватися»). Також можна надіслати статтю на електронну адресу редакції medredactor@i.ua (у темі листа обов'язково вказати назву журналу, у який ви відправляєте статтю) у вигляді **єдиного файлу**, що містить всі необхідні елементи (титульний лист, резюме, ключові слова, текстова частина, таблиці, список використаної літератури, відомості про авторів). **Окремими файлами в цьому ж листі** висилаються супровідні документи і копії ілюстрацій (рисуноків, схем, діаграм) у форматах тієї програми, у якій вони були створені. Якщо ілюстрації в статті подані у вигляді фотографій або растрових зображень, необхідно подати їх копію у форматі *JPG або *TIF, оригінальним розміром, із роздільною здатністю 300 точок на дюйм. Фізичний розмір у сантиметрах повинен бути достатнім для однозначного сприйняття й легкого читання змісту ілюстрації. Колірна палітра RGB або CMYK, без компресії. Ілюстрації повинні бути контрастними і чіткими.

Супровідна документація. До оригінальної статті додаються: супровідний лист від керівництва установи, у якій проводилося дослідження; декларація про наявність або відсутність конфлікту інтересів, авторська угода, декларація дотримання етичних норм при проведенні дослідження. Ці документи можна оформити у вільній формі та прикріпити у відповідному полі у формі надання рукопису або прислати в електронному (відсканованому) вигляді на електронну адресу редакції разом із статтею, яка подається до публікації.

Усі файли повинні бути названі за прізвищем першого автора, наприклад «Петров. Текст.doc», «Петров. Рисунок.doc», «Петров. Супровідний лист.doc» тощо.

2. Структурні елементи рукопису

До обов'язкових структурних елементів статті відносяться:

- титульна сторінка;
- резюме;
- ключові слова;
- текст статті (включаючи таблиці, рисунки);
- додаткова інформація;
- список цитованої літератури;
- повна інформація про авторів **англійською мовою** (ім'я, прізвище, посада, кафедра (відділ), установа, місто, країна, ORCID iD)

2.1. Титульна сторінка повинна містити українською, російською та англійською мовами таку інформацію:

- УДК статті;
- назва статті — має повноцінно відображати предмет і тему статті, не бути надмірно короткою, але й не містити більше ніж 100 символів. Назва пишеться малими літерами, крім великої літери першого слова та власних назв;
- П.І.Б. всіх авторів повністю. При перекладі прізвищ авторів англійською мовою рекомендується транслітерувати так само, як у попередніх публікаціях, або використовувати для транслітерації сайт <http://translit.net/>, стандарт LC;
- повне найменування установи, у якій працює кожен автор. Якщо авторів декілька, біля кожного прізвища та відповідної установи проставляється цифровий індекс. Якщо всі автори статті працюють в одній установі, вказувати місце роботи кожного автора окремо не потрібно, достатньо вказати установу один раз. Якщо в автора кілька місць роботи, кожне позначається окремим цифровим індексом;
- контактна інформація автора, відповідального за листування (російською/українською та англійською мовами), — П.І.Б. повністю, звання, місце роботи, посада, поштова адреса установи, адреса електронної пошти та контактний телефон автора.

2.2. Резюме (Abstract) оформлюється трьома мовами (українською, російською, англійською). Авторське резюме до статті є основним джерелом інформації у вітчизняних та зарубіжних інформаційних системах і базах даних, що індексують журнал. **Abstract англійською мовою повинен бути написаний якісною, грамотною англійською мовою, не вдаючись до дослівного перекладу російськомовного (україномовного) варіанта резюме!** Обсяг основної частини резюме повинен становити близько 250 слів або не менше 1800 знаків. Резюме оригінальної статті має бути структурованим і включати 5 обов'язкових рубрик в російськомовному (україномовному) варіанті: «Актуальність»; «Мета дослідження»; «Матеріали та ме-

тоди»; «Результати»; «Висновок» — і 4 рубрики в англomовному: «Background» (включає в себе актуальність і мету дослідження); «Materials and Methods»; «Results»; «Conclusions». Обсяг розділу «Результати» повинен становити не менше ніж 50 % від загального обсягу резюме. Резюме оглядів, лекцій, дискусійних статей складаються в довільній формі. Резюме оглядових статей повинні містити інформацію про методи пошуку літератури в базах даних Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, PИЦ тощо.

Текст резюме повинен бути зв'язним, із використанням слів «отже», «більше того», «наприклад», «у результаті» тощо («consequently», «moreover», «for example», «the benefits of this study», «as a result» etc.), або розрізнені викладені положення повинні логічно впливати одне з одного. В англomовному тексті слід використовувати активний, а не пасивний стан: «The study tested», а не «It was tested in this study». Резюме не повинно містити аббревіатур, за винятком загальноприйнятих (наприклад, ДНК), виноска і посилань на літературні джерела.

2.3. Ключові слова (Keywords). Необхідно вказати 3–6 слів або словосполучень, що відповідають змісту роботи і сприяють індексуванню статті в пошукових системах. У ключові слова оглядових статей слід включати слово «огляд». Ключові слова повинні бути ідентичні українською, російською та англійською мовами, їх слід писати через крапку з комою.

2.4. Текст статті. Структура повного тексту рукопису, присвяченого опису результатів оригінальних досліджень, повинна відповідати загальноприйнятому шаблону і містити обов'язкові розділи: «Вступ»; «Мета»; «Матеріали та методи»; «Результати»; «Обговорення»; «Висновки».

Будь ласка, ознайомтеся з детальними правилами оформлення кожного з цих розділів на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

2.5. Додаткова інформація вказується після тексту статті, перед списком літератури. Обов'язково повинно бути задекларовано наявність або відсутність в авторів **конфлікту інтересів** (у таких випадках повинна бути фраза «Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів»). Конфліктом інтересів може вважатися будь-яка ситуація (фінансові відносини, служба або робота в установах, що мають фінансовий або політичний інтерес до опублікованих матеріалів, посадові обов'язки тощо), що може вплинути на автора рукопису і призвести до приховування, спотворення даних або зміни їх трактування. **Інформація про фінансування.** Необхідно вказувати джерело фінансування — всіх осіб і організацій, що надали фінансову підтримку дослідженню (у вигляді грантів, дарування або надання обладнання, реактивів, витратних матеріалів, ліків тощо), а також взяли іншу фінансову або особисту участь, що може призвести до конфлікту інтересів. Вказувати розмір фінансування не потрібно. **Подяки.** Автори можуть висловити подяку людям та організаціям, що сприяли публікації статті в журналі, але не є її авторами.

2.6. Вимоги до оформлення пристатейного списку літератури згідно з наказом ДАК та згідно з міжнародними стандартами відрізняються, тому необхідно подати список літератури в двох варіантах — згідно з вимогами ДАК України (ДСТУ 8302:2015) та символами латинського алфавіту за стандартами National Library of Medicine (NLM). Правила оформлення списку використаних джерел (із прикладами) доступні на сайті <http://iej.zaslavsky.com.ua> (розділ «Про нас»/«Подання»/«Керівництва для авторів»).

Загальні рекомендації. Оптимальна кількість цитованих робіт в оригінальних статтях і лекціях становить 20–30, в оглядах — 40–60 джерел. Бажано цитувати оригінальні роботи, опубліковані протягом останніх 5–7 років у зарубіжних періодичних виданнях, високоцитовані джерела, у тому числі з Scopus і Web of Science. Намагайтеся мінімізувати самоцитовання або уникайте його. Також намагайтеся звести до мінімуму посилання на тези конференцій, монографії. У список літератури не включаються неопубліковані роботи, офіційні документи, рукописи дисертацій, підручники і довідники. Повинна бути подана додаткова інформація про статті — DOI, PubMed ID тощо. Якщо в списку менше половини джерел мають індекси DOI, стаття не може бути опублікована в міжнародному науковому журналі. Посилання повинні бути перевірені. Перед комплектацією списку літератури кожне джерело перевіряйте через сайт <http://www.crossref.org/guestquery>, <https://scholar.google.com.ua> або <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Кожне джерело слід поміщати з нового рядка під порядковим номером, що вказується в тексті статті арабськими цифрами у квадратних дужках. У списку всі роботи перераховуються в порядку цитування, а НЕ в алфавітному порядку.

Транслітерація. Джерела українською, російською та іншими мовами, що використовують символи кирилиці, необхідно відтворювати в такий спосіб: прізвища та ініціали авторів слід транслітерувати (транслітерацію можна здійснити автоматично на сайті <http://translit.net/>, стандарт LC), а назву статті — перекласти англійською мовою (не транслітерувати!). При написанні прізвищ авторів краще використовувати найбільш поширене написання прізвища даного автора в мережі Інтернет, яке вказується в інших публікаціях. Якщо ви використовували переклад будь-якої статті, посилання краще приводити на оригінальну публікацію.

Автор відповідає за правильність даних, наведених у списку літератури.

3. Плагіат і вторинні публікації

Неприпустимо використання несумлінного текстового запозичення і привласнення результатів досліджень, які не належать авторам наданого рукопису. Перевірити статтю на оригінальність можна за допомогою сервісів <https://www.antiplagiat.ru/> (для російськомовних текстів) і <http://www.plagiarisma.net/> (для англomовних текстів). Також можна використовувати програму Advego plagiatus. Редакція залишає за собою право перевірки наданих рукописів на наявність плагіату.

Стаття повинна бути ретельно відредагована і вивірена автором. Перед відправкою рукопису до редакції переконайтеся, що всі вищевказані інструкції виконані.

Матеріали для публікацій надсилати на електронну адресу редакції: medredactor@i.ua

(в темі листа обов'язково вказати назву періодичного видання, у яке ви відправляєте статтю!)

або головного редактора (Паньків Володимир Іванович): endocr@i.ua

або через форму надсилання рукопису на сайті <http://http://iej.zaslavsky.com.ua> (пункт меню «Про нас»/«Подання»/«Надсилання статей»).

Перед тим, як користуватися даною формою, необхідно зареєструватися на сайті як автор (пункт «Зареєструватися»). ■

**Якщо ви хочете придбати одну з книг післяплатою, вам треба зателефонувати до нас в інтернет-магазин і зробити замовлення:
+380 (44) 223-27-42, +380 (67) 325-10-26.**

Книги можна придбати у фірмовому магазині медичної літератури «БУКВАМЕД»:

Київ, 04112, вул. Дорогожицька, 9, НМАПО ім. П.Л. Шупика.

Телефони: +380 (44) 353-72-45, +380 (99) 095-24-94, +380 (98) 761-70-10.

Докладніше про книги на сайті WWW.BOOKVAMED.COM.UA

ЕНДОКРИНОЛОГІЯ		
301068	Акромегалия и гигантизм / А.С. Аметов, Е.В. Доскина. — 152 с.	162,00
301100	Акромегалия и гигантизм: монография / Ю.И. Караченцев, О.О. Хижняк и др. — 132 с.	100,00
T01282	Актуальні питання ендокринології у практиці сімейного лікаря / Маньковський Б.М., Вороненко Ю.В., Шекера О.Г.	160,00
301105	Арифметика диабетики или арифметика здоровья / С.А.Чумак. — 48 с.	50,00
301144	Аутоиммунная тиреоидная патология / Гончарова О.А. — 212 с.	120,00
301081	Болезни щитовидной железы: руководство / Петунина Н.А., Трухина Л.В. — 216 с.	251,00
301143	Больовий попереково-крижовий синдром при цукровому діабеті: діагностичні та лікувальні аспекти / Ткаченко О.В., Кононець О.М. — 95 с.	120,00
301097	Гирсутизм / Соболева Е.Л. — 52 с.	60,00
301030	Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей / О.Н. Ткачева. — 176 с.	105,00
301093	Диабетическая нейропатия (2-е изд., перераб. и доп.) / Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. — 440 с.	230,00
301003	Ендокринологія в Україні: Тематичний показник науково-дослідних робіт, дисертацій та об'єктів інноваційної діяльності (2004–2008 роки) / Укладачі І.В. Сидорова, Г.В. Торяник, Н.В. Завадська, Т.Ю. Бурма, В.П. Варавін, за ред. Ю.І. Караченцева. — 268 с.	100,00
301094	Ендокринологія. Підручник для ВМНЗ III-IV р.а.: Рекомендовано МОН / Боднар П.М. — 464 с.	219,00
301070	Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 208 с.	439,00
301130	Заболевания щитовидной железы / 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
301077	Конспект эндокринолога. Часть 4: Лечение ожирения у взрослых. Европейские клинические рекомендации (2008) / Редакторы-составители А.Ю. Заславский, Н.В. Куприненко. — 32 с.	50,00
301136	Лікувально-профілактичний режим хворих на цукровий діабет / І.І.Нікберг. — 208 с.	66,00
301051	Медикаментозное лечение гипергликемии при сахарном диабете 2-го типа: алгоритм начальной и последующей терапии. Консенсус Американской ассоциации и Европейской ассоциации по изучению диабета / Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. — 20 с.	50,00

ДОКЛАДНІШЕ ПРО КНИГИ НА НАШОМУ САЙТІ WWW.BOOKVAMED.COM.UA

301111	Медицинский самоконтроль и образ жизни больного сахарным диабетом / Никберг И.И. — 544 с.	150,00
301020	Нарушение половой функции у мужчин при сахарном диабете / М.И. Коган. — 224 с.	103,00
301071	Нейроэндокринология: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 472 с.	743,00
301118	Непальпируемые узловые образования щитовидной железы / Шулутко А.М. — 144 с.	151,00
301099	Ожирение и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / Мишарина Е.В. — 68 с.	78,00
301116	Ожирение: профилактика и лечение (2-е изд.) / З.А. Калмыков. — 108 с.	50,00
301062	Ожирение: профилактика и лечение / З.А. Калмыков. — 108 с.	50,00
301096	Очерки клинической эндокринологии / Под ред. Ю.И. Караченцева, А.В. Казакова и др. — 594 с.	200,00
301076	Практична тиреоїдологія / В.І. Паньків. — 224 с.	110,00
301121	Превентивная диабетология. Руководство для врачей / Г.Ф.Генделека. — 608 с.	350,00
301073	Радиойодтерапия тиреотоксикоза: руководство / Цыб А.Ф., Древаль А.В., Гарбузов П.И. и др. — 160 с.	90,00
301115	Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушения обмена веществ: руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1024 с.	1156,00
301063	Сахара и сахарозаменители / В.В. Корпачев. — 320 с.	50,00
301107	Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Аметов А.С. — 1032 с.	1028,00
301060	Сахарный диабет 2 типа: скрининг и факторы риска. Монография / Н.А. Кравчун и др. — 256 с.	60,00
301022	Сахарный диабет и артериальная гипертензия. Руководство для врачей / И.И. Дедов. — 344 с.	203,00
301109	Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: руководство / Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. — 448 с.	737,00
301123	Сахарный диабет и репродуктивная система женщины. Пособие для врачей / В.В.Потин. — 40 с.	60,00
301126	Сахарный диабет у детей и подростков: руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. / Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. — 272 с.	303,00
301040	Сахарный диабет. Беременные и новорожденные / И.И. Евсюкова. — 272 с.	86,00
301038	Сахарный диабет: диагностика и лечение / Э. Питерс-Хармел, Р. Матур. — 796 с.	448,00
301007	Сахарный диабет: от ребенка до взрослого / Сенаторова А.С., Караченцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. — 260 с.	100,00
301010	Сахарный диабет: практика и контроль (5-е изд., перераб.) / Мавродий В.М. — 82 с.	50,00
301074	Сахарный диабет: физиотерапевтические и комплементарные методы лечения: научно-методическое пособие / С.Т. Зубкова, А.Д. Гавловский и др. — 232 с.	50,00
301110	Система орексинсодержащих нейронов. Структура и функции / Перекрест С.В. — 80 с.	89,00
301006	Словарь-справочник эндокринолога / А.В. Казаков, Н.А. Кравчун, И.М. Ильина, М.И. Зубко, О.А. Гончарова, И.В. Чернявская. — 382 с.	100,00
301013	Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей / Ю.И.Седлецкий. — 416 с.	80,00
301001	Сучасна інтенсивна інсулінотерапія / Н.О. Кравчун, Л.Г. Полозова, О.В. Козаков, О.А. Сакало. — 68 с.	50,00
301101	Цукровий діабет та вагітність: навчальний посібник для лікарів-інтернів і лікарів-слухачів закладів післядипломної освіти / Караченцев Ю.І. та ін. — 146 с.	80,00
301036	Эндокринные заболевания: справочник для практикующих врачей / Г.А. Мельниченко, А.Ю. Токмакова, Д.Е. Колода, Н.В. Лаврищева. — 128 с.	161,00
301140	Эндокринные синдромы. Диагностика и лечение / Древаль А.В. — 415 с.	552,00
301137	Эндокринология. Руководство для врачей / В.В.Потемкин. — 776 с.	809,00
301084	Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. — 1072 с.	1114,00
301089	Эндокринотерапия раннего рака молочной железы / Семглазов В.Ф. — 96 с.	149,00
301117	Эндохирургия новообразований надпочечников. Клиническое руководство / Емельянов С.И. — 168 с.	130,00
301135	Эпонимические синдромы в эндокринологии / Мельниченко Г.А. — 172 с.	462,00

Весь асортимент магазину медичної книги «БУКВAMEД» на сайті:
WWW.BOOKVAMED.COM.UA

придаточных пазух носа, наружного, среднего и внутреннего уха, плазмочной дуги, нервов и тканей черепной коробки, 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 характеристик 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 противоэпилептические 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 фенитоин. 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 судорожно-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

- лечение триггерных невралгий;
- криохирургическая декомпрессия;
- криохирургическая декомпрессия в триггерную зону;
- микроваскулярная декомпрессия;
- криохирургическая декомпрессия узла с помощью баллона и стереотаксического облучения зреша тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

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

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 — перикладезия и склероз, особенно при «за» в анамнезе с открытым ожогом или длительном нахождении под кондиционером.

Важное 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 травматизация 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 легкую боль и покалывания в области уха.

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

При поражении в зоне ядра лицевого нерва (например, при стволовом форме полиомиелита):

- паралич мимической мускулатуры.

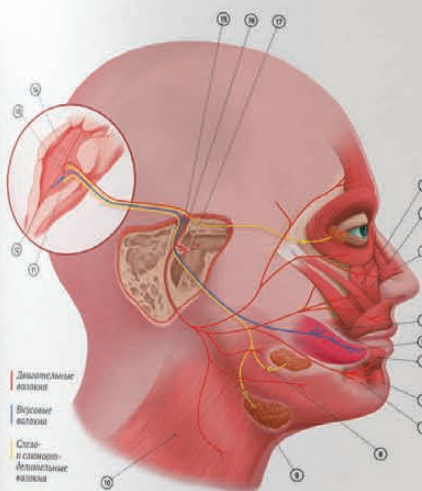


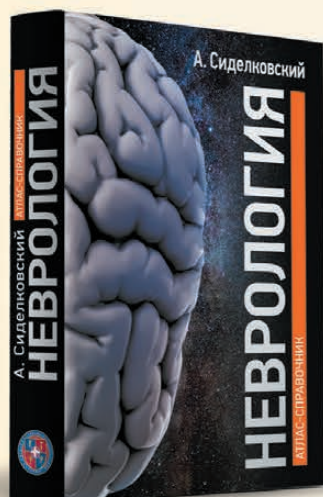
Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема). 1 — лобная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая угол рта; 8 — подбородочный нерв; 9 — подбородочный нерв; 10 — подбородочная мышца (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 языкоглоточный нерв; 18 — язык.

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

Периферические нервы

287

У ПРОДАЖУ!
WWW.BOOKVAMED.COM.UA



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.



PUBLIC HEALTH

29-та Міжнародна медична виставка

Public Health

ОХОРОНА ЗДОРОВ'Я

ОБЛАДНАННЯ • МАТЕРІАЛИ • ІНСТРУМЕНТИ

7-9

ЖОВТНЯ

2020

Київ, МВЦ, пр-т Броварський, 15, (М) Лівобережна

ЗАХОДИ НА ВИСТАВЦІ:

Конгреси • Конференції • Семінари • Тренінги • Фахові школи • Майстер-класи

- Конференція «Трансплантація в Україні – інструкція із застосування»
- Тренінг «Медична допомога за стандартами НАТО та ЕС»
- Public Health: школа реабілітації 2020
- Public Health: УЗД-школа
- Public Health: Emergency Department School
- Лабораторна школа Lab4Lab
- Конференція «Сучасні досягнення науки в медичній практиці»
 - Секція «Акушерство та гінекологія»
 - Секція «Офтальмологія»
 - Секція «Стоматологія»
 - Секція «Отоларингологія»
 - Секція «Ендокринологія»
 - Секція «Менеджмент»
 - Секція «Хірургія»
 - Секція «Терапія»
 - Секція «Лабораторна справа»
- Семінар «Ophthalmic Light. Протиріччя в офтальмології»
- Форум керівників медичних закладів
- Конференція «Успішні кейси реалізації програм фінансування Світового банку»
- VII Міжнародний конгрес медичного туризму
- Конференція «Академічні читання ім. В. Паська»
 - Майстер-класи «Хірургія»
 - Тренінг «Токсикологія»
 - Майстер-клас «Анестезіологія»
- DIGITAL MED — майданчик інноваційних технологічних рішень
 - Секція «Розвиток eHealth в Україні та світі»
 - Секція «Інновації в охороні здоров'я»
 - Секція «Професіонали для професіоналів. Технічні доповіді про інформаційні системи у медицині та діагностиці»
- Семінар «Міфи інфекційного контролю»
- Конференція «Медичний бізнес: поради від практиків»
- Майстер-клас «Особливості діагностики та лікування інфекційних уражень нервової системи»
- Конкурс стартапів у сфері медицини «Джерело інновацій»
- Конференція «Актуальні питання імунізаційної профілактики в епоху COVID-19, що нового?»
- Серія науково-практичних та бізнес-заходів для стоматологів в рамках International Dental Forum

**В програмі можливі зміни та доповнення.*

Надаються сертифікати з балами БПР
Детальніше та реєстрація на сайті виставки www.publichealth.com.ua

Організатор:

PREMIER

Квиток на сайті

www.publichealth.com.ua

Ваш промокод **ZASLAVSKY**

Проходить одночасно:



VII Міжнародна виставка та конференція медичного туризму



Міжнародна виставка лабораторного обладнання, інноваційних технологій і рішень



V Міжнародна виставка стоматологічного обладнання та матеріалів і серія науково-практичних та бізнес-заходів