



International journal of endocrinology

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

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



www.mif-ua.com

Том 16, № 6, 2020

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ
НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 16, № 6, 2020

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



Йодомарин®

калію йодид



ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

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

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

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату

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

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

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

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

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

UA_Jod_01-2020_V1_Press. Матеріал затверджено 24.01.2020.

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



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

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



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

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, № 6, 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, № 6, 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 29.10.2020 р., протокол № 2

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-110.

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:

Павлуник Іван Іванович,
Паньків Іван Володимирович

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

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



International Journal of Endocrinology

Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal

*Specialized reviewed
practical-scientific journal of endocrinology*

Volume 16, № 6, 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» (29.10.2020, Protocol № 2)

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-110.*

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
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Огляд літератури

Literature Review

<i>Сергієнко В.О., Сергієнко О.О.</i> Діабетична кардіоміопатія: діагностичні біомаркери	11	<i>V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko</i> Diabetic cardiomyopathy: diagnostic biomarkers	11
<i>Луцицький Є.В., Луцицький В.Є., Тронько М.Д.</i> Пізній гіпогонадізм у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, та його роль у розвитку серцево-судинних захворювань (огляд літератури)	23	<i>E.V. Luchytskyy, V.E. Luchytskyi, M.D. Tronko</i> Late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus and its role in the development of cardiovascular diseases (literature review)	23
<i>Паньків В.І.</i> Цукровий діабет 2-го типу: сучасні міжнародні настанови, персоніфікований підхід і реальна амбулаторна практика	33	<i>V.I. Pankiv</i> Type 2 diabetes mellitus: current international guidelines, personalized approach and real outpatient practice	33
<i>Пасєчко Н.В., Кульчінська В.М., Наумова Л.В.</i> Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні?	41	<i>N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska, L.V. Naumova</i> Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat?	49

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Еyyüp Murat Efendioğlu, Duygu Kavuncuoğlu</i> Зв’язок між ожирінням та рівнем тиреотропного гормона в дорослих	56	<i>Eyyüp Murat Efendioğlu, Duygu Kavuncuoğlu</i> The association between obesity and thyroid stimulating hormone in adults	56
<i>Синяченко О.В., Палій М.І., Думанський Ю.В., Єрмолаєва М.В., Столярова О.Ю.</i> Гормональні маркери раку передміхурової залози й лікування хворих	61	<i>O.V. Syniachenko, M.I. Paliy, Yu.V. Dumansky, M.V. Yermolaieva, O.Yu. Stoliarova</i> Hormonal markers for prostate cancer and treatment of patients	61

<i>Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Антонів А.А., Каушанська О.В.</i>	<i>O.S. Khukhlina, O.Ye. Hrinyuk, A.A. Antoniv, O.V. Kaushanska</i>
Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень 67	Disorders of carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis, obesity and chronic obstructive pulmonary disease 67
<i>Hande Peynirci, Canan Ersoy, Pinar Sisman, Ozlem Saraydaroglu, Coskun Ozer Demirtas, Ozen Oz Gul</i>	<i>Hande Peynirci, Canan Ersoy, Pinar Sisman, Ozlem Saraydaroglu, Coskun Ozer Demirtas, Ozen Oz Gul</i>
Чи можна виявити метастазування та рецидив за допомогою ендокану та судинного ендотеліального фактора росту при папілярному раку щитоподібної залози? 74	Can metastasis and recurrence be detected with Endocan and Vascular Endothelial Growth Factor in thyroid papillary cancer? 74
<i>Убайдуллаєва Н.Б., Аллаярова Г.І., Алмуратов Ф.Ф.</i>	<i>Ubaydullaeva N.B., Allayarova G.I., Almuradov F.F.</i>
Прогностичне значення факторів ризику розвитку рецидиву тиреотоксикозу при радіоїодтерапії 80	Prognostic significance of risk factors for thyrotoxicosis development in radioiodine therapy 80

Клінічний випадок

Clinical Case

<i>Deniz İncaman, Musa Salmanoğlu, Ömür Tabak, Abdulbaki Kumbasar</i>	<i>Deniz İncaman, Musa Salmanoğlu, Ömür Tabak, Abdulbaki Kumbasar</i>
Тиреотоксичний періодичний параліч: рідкісний випадок85	Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Rare Case 85

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215381>

Шановні читачі!



Цукровий діабет, ожиріння та інші ендокринні захворювання залишаються для охорони здоров'я багатьох країн світу однією з найбільш важливих медичних і соціальних проблем через їх значну поширеність, достатньо високі показники смертності, втрати працездатності, інвалідності, не до кінця вирішені питання діагностики й лікування.

Ще більшої важливості набули ці проблеми у 2020 році на тлі пандемії COVID-19. Тому саме проблемам діагностики, лікування та профілактики цукрового діабету і супутньої патології була присвячена робота конгресу Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD-2020). Ця організація — найпотужніша й найчисленніша професійна спільнота ендокринологів, діабетологів тощо. Конгрес EASD є подією, яка щорічно відбувається в різних країнах Європи та збирає понад 20 тис. делегатів; подією, яку науковці й практичні лікарі з різних куточків світу з нетерпінням очікують для презентації досліджень або поповнення скарбнички знань останніми досягненнями в галузі ендокринології.

Цього року щорічний конгрес EASD уперше у своїй історії у зв'язку з карантинними заходами став цифровим і зібрав понад 20 000 делегатів на спеціально розроблену онлайн-платформу. Розкриття ключових тем діагностики, лікування та профілактики цукрового діабету, у тому числі у світлі нової світової проблеми COVID-19, перетворило щорічний конгрес на багатодисциплінарний форум для лікарів різних спеціальностей.

На конгресі були оприлюднені результати десятирічного дослідження ADDITION-Europe (вони також були опубліковані в *Lancet Diabetes and Endocrinology*). Висновок дослідження однозначний: ефекти інтенсивної терапії цукрового діабету на серцево-судинні ускладнення та смертність, які спостерігалися впродовж п'яти років, в основному зберігалися й упродовж подальших 5 років. Попри відсутність статистичної значущості (можливо, частково завдяки вдосконаленню клінічної практики, коли проводилося дослідження), ці результати підкреслюють важливість

раннього багатофакторного втручання при цукровому діабеті 2-го типу. Цікаво буде дізнатися, чи стануть очевидними переваги інтенсивного багатофакторного лікування в ADDITION-Europe у наступному десятилітті, чи вони зникнуть, як у дослідженні Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Тому важливим також буде подальше вивчення в дослідженні ADDITION-Europe рівня ускладнень цукрового діабету та смертності протягом наступного десятиліття, оскільки така перспективна когорта, у якій пацієнти отримують належний контроль чинників ризику в перші 10 років після діагностики, трапляється нечасто. Дослідження ADDITION-Europe ставило за мету оцінити довгострокові наслідки рекомендацій, навчання і тренінгу для хворих на цукровий діабет, виявлених під час скринінгу, і кількісно оцінити ефект різниці в лікуванні й факторах ризику протягом перших п'яти років після діагностики. Десятирічні результати містили будь-які ефекти, включно з тривалими наслідками щодо серцево-судинних подій, після того, як через 5 років було припинено інтенсивне втручання. Відомо, що більшість інтервенційних досліджень зосереджуються на лікуванні окремих факторів ризику, але на практиці пацієнти отримують поради щодо способу життя та одночасне фармакологічне лікування кількох факторів ризику. У цих дослідженнях розглядали багатофакторні методи лікування, які зазвичай застосовувались у пацієнтів із давніми захворюваннями. У дослідженні ADDITION-Europe вивчали, чи матиме значення багатофакторне лікування, що здійснювалося одразу після діагностики. Лікарі первинної медичної допомоги з Данії, Нідерландів і Великої Британії використовували поетапний скринінг для виявлення людей із раніше не діагнованим цукровим діабетом 2-го типу. Усього в дослідженні взяли участь 3057 пацієнтів з уперше діагнованим діабетом 2-го типу (згідно з критеріями ВООЗ 1999 р.). Пацієнтів рандомізували на проведення інтенсивного лікування ($n = 1678$) і давали поради стосовно способу життя (дієта, фізична активність, важливість дотримання графіку прийому ліків і відмова від куріння). Відповідне лікування починали, якщо HbA_{1c} становив $\geq 6,5\%$, артеріальний тиск — $\geq 120/80$ мм рт.ст. і/або загальний рівень холестерину — $> 3,5$ ммоль/л. Лікування ґрунтувалося на національних рекомендаціях, а рішення щодо призначення медикаментів приймав лікуючий лікар.

Середній вік учасників дослідження становив 60 років, середній індекс маси тіла (ІМТ) дорівнював $31,6 \text{ кг/м}^2$, приблизно 6 % мали в анамнезі інфаркт міокарда, а 28 % були курцями. Медіана HbA_{1c} становила 6,5 і 6,6 % у звичайній та інтенсивній групах відповідно, середній систолічний артеріальний тиск дорівнював 149,8 і 148,5 мм рт.ст., а середній рівень холестерину — 5,6 і 5,5 ммоль/л.

Через 10 років після рандомізації учасників повторно не викликали, але дані про смертність, серцево-судинні події, лабораторні й клінічні показники збирали з національних реєстрів і національних аудитів, а також виконували електронний і ручний пошук даних загальної практики і лікарняних медичних карт.

Первинною кінцевою точкою була сукупність перших серцево-судинних подій, що включали серцево-судинну смертність, нефатальний інфаркт міокарда, інсульт, реваскуляризацію і нетравматичну ампутацію. Дані про первинні кінцеві точки були доступні для 99 % з 3057 учасників, а середня тривалість спостереження становила 9,6 року. Загалом 85 % пацієнтів отримували антигіпертензивні препарати, 78 % — статини, 76 % — препарати антигіперглікемізуючої дії (найчастіше — метформін).

Первинна кінцева точка через 10 років спостерігалася в 15,3 % пацієнтів у групі звичайного спостереження проти 13,8 % у групі інтенсивного лікування. Невеликі відмінності в лікуванні та факторах ризику, які спостерігалися протягом перших п'яти років після діагностики, були пов'язані з незначним зниженням ризику серцево-судинних захворювань (складова первинна кінцева точка) на 13 % (співвідношення ризиків 0,87; $P = 0,14$) протягом 10 років. Також спостерігалася незначне зниження ризику смертності від усіх причин на 10 % протягом 10 років; померли 219 пацієнтів (15,9 %) у групі звичайного спостереження і 246 (14,7 %) із тих, хто отримував інтенсивне лікування. Отже, отримані результати свідчать про доцільність ранньої діагностики та початку лікування в людей із цукровим діабетом 2-го типу.

Як тут не згадати із власної практики 80-ті роки минулого століття в СРСР, коли в умовах центральної районної лікарні та сільських лікарських амбулаторій кожен дільничний терапевт формував список загрозливого щодо цукрового діабету контингенту, упродовж календарного року обстежував цих осіб і звітував районному ендокринологу про число вперше виявлених хворих і показник захворюваності. У наш час статистичний облік первинної захворюваності успішно знищений, про профілактичний напрямок у вітчизняній медицині забули.

Численні епідеміологічні дослідження показують, що ризик розвитку цукрового діабету зростає при збільшенні маси жирової тканини в організмі. Незаперечним є і той факт, що саме наявність вісцерального (центрального, абдомінального, андройдного) ожиріння свідчить про високий ризик розвитку різних кардіометаболічних наслідків. Тому, оцінюючи статус пацієнта, важливо не тільки розраховувати ІМТ, але й визначати окружність талії (критичний розмір щодо розвитку ускладнень для представників європеїдної раси — понад 84 см у жінок і понад 90 см у чоловіків). Основою поєднання ожиріння і порушень вуглеводного обміну є розвиток вторинної інсулінорезистентності на тлі гіпертрофії і дисфункції жирових клітин. Протягом останніх десятиліть вивченню механізмів впливу надлишку жирової тканини на розвиток системної резистентності до інсуліну присвячено багато праць, однак досі не отримані відповіді на всі питання. Гіперінсулінемія неминуче розвивається на тлі інсулінорезистентності й призводить до збільшення маси тіла, замикаючи порочне коло із цілим спектром інших патофізіологічних ускладнень (артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, атеросклероз тощо).



Початок Дніпра поблизу Смоленська

Вітання читачам з берега Дніпра в Херсоні!

Найбільша ріка України народжується у глибині густих смоленських лісів, поміж косогорів Валдайської височини. На авторській світлині, зроблений ще 12 років тому, Дніпро поблизу свого витoku в Смоленську має вигляд невеликого потоку. Поступово мужніючи і набираючи сил від приток, що впадають у нього, Дніпро перетворюється на могутню ріку, доступну для морських суден. А нижче від Херсона впадає в Чорне море, завершуючи свій великотрудний шлях. Дніпро — рівнинна річка: на своєму шляху він у висотному розрізі знижується лише на 253 м.

Понад дві тисячі років тому на дніпровських просторах східні слов'яни заснували Київську Русь. Висока культура, багаті природні ресурси й військова могутність здобули їй славу могутньої держави. Стародавні греки знали Дніпро під назвою Борисфен, римляни — як Данапріс, турки називали його Узу, а слов'яни — Славутич. На Дніпрі відбувалося немало запеклих і кровопролитних битв.

На берегах Дніпра історія стає дуже реалістичною. І, наче примари, виступають із небуття сотні пам'яток, знищених у вирі XX століття: розібрані на каміння палаци, спалені синагоги, повалені церкви, затоплені водосховищами села, сплюндровані кладовища... Замість реквіему — лише архівні світлини, малюнки, спогади. Про роль головної річки країни можна розповідати ще багато, і ця роль у житті українців не перебільшена. Дніпро — не лише головне джерело водних ресурсів, але й символ могутності, нездоланності, впевненості та слави української землі.

Однак сьогодні «Дніпро вже не реве, він тільки стогне!» — стверджують фахівці. І додають, що прогулянка по середині Дніпра в Києві по коліна у воді вже стала реальністю. Екологічний стан головної річки України опинився під серйозною загрозою. Однією з причин обміління річки називають втрату Дніпром власної течії, що відбулося і на якості річкової води. Перегородивши Дніпро греблями, величну ріку Європи позбавили власної течії. Символ України, оспіваний у віршах Кобзаря, міліє і піддається щоденному забрудненню сотнями тисяч кубометрів неочищених скидів. Вода в каскаді дніпровських водосховищ нагадує коктейль з усієї таблиці Менделєєва. Дніпро тече Україною 981 км, але рікою можна вважати тільки сотню незарегульованих кілометрів: 60 км від кордону з Білоруссю до Київського водосховища і ще 50 км нижче від греблі біля Каховки. Усе інше — каскад водосховищ. Треба чесно визнати, що зміни в екосистемі зайшли надто далеко й потребують негайного реагування на найвищому державному рівні. Три загрози: хімічне забруднення води, обміління і втрата біологічного різноманіття — найбільші виклики, що стоять перед усіма небайдужими до екології людьми. І слід не лише говорити, але й ухвалювати конкретні дієві рішення, аби зберегти Дніпро для наступних поколінь українців.

З побажаннями душевного спокою, сімейного затишку, а також стабільного тепла, яскравого світла та чистої води,

головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків ■

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформін гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

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



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR

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

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

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

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

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

MERCK  **acino**

Еутирокс®

Левотироксин натрію



Оптимальний **підбір** дози
до індивідуальних потреб

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

Діабетична кардіоміопатія: діагностичні біомаркери

Резюме. В огляді наведені класифікація біомаркерів захворювань серцево-судинної системи, біологічні маркери, що знайшли застосування в кардіологічній клініці, біомаркери серцевої недостатності, сучасні рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності. Особливу увагу приділено значенню прогіпертрофічних біомаркерів міокарда (передсердного натрійуретичного пептиду, натрійуретичного пептиду мозку та N-кінцевому фрагменту попередника мозкового натрійуретичного пептиду, кардіотрофіну-1); біомаркерам порушень скоротливої функції міокарда (тропонінам); простеатозним біомаркерам діабетичної кардіоміопатії (серцевому білку, що зв'язує жирні кислоти); значенню епікардіальної жирової тканини; маркерам ремоделювання позаклітинного матриксу (матриксним металопротеїназам); маркерам фіброзу та запальних процесів (трансформуючому фактору росту β , галектину-3, стимулюючому фактору росту ST2). Однак використання біомаркерів для ідентифікації дисфункції лівого шлуночка залишається дискусійним питанням. Натрійуретичні пептиди вивільняються у відповідь на прогресування стрес-індукованої кардіоміопатії, що рідко спостерігається у пацієнтів із субклінічною дисфункцією та гіпертрофією лівого шлуночка. Ожиріння асоціюється з нижчими рівнями натрійуретичних пептидів, що може погіршити чутливість тесту. Проте скринінг на основі натрійуретичного пептиду є ефективним для виявлення помірної діастолічної дисфункції. Повідомляється також про інші потенційні біомаркери порушень функції міокарда при цукровому діабеті, включаючи циркулюючі мікрорибонуклеїнові кислоти та метаболіти глюкози (наприклад, O-GlcNAc), виявлені в циркулюючих еритроцитах. Однак досі не досягнуто чіткого консенсусу щодо клінічної ролі будь-якого з цих можливих біомаркерів.

Ключові слова: цукровий діабет; діабетична кардіоміопатія; біомаркери; огляд

З огляду на те, що серцево-судинні захворювання (ССЗ) посідають найвище місце у структурі летальності, увага вчених прикута до вивчення біомаркерів, здатних допомогти в діагностиці серцево-судинної патології, а також у підвищенні ефективності первинної та вторинної профілактики. Нині в кардіологічній клініці найчастіше визначають біомаркери ішемії і некрозу міокарда, серцевої недостатності (СН), тромбоутворення, атерогенезу та запалення [1–3].

Автокринні, паракринні сигнальні молекули можуть вивільнятися з «діабетичного серця» у відповідь на ушкодження, внаслідок патофізіологічно-адаптивних механізмів, пов'язаних зі структурними та функціональними змінами. Хронічні, пізні або необоротні події, такі як хронічний низькоактивний запальний процес, опосередкований численними екзогенними й ендогенними лігандами, або апоптоз, діагностова-

ні за допомогою визначення С-реактивного протеїну (hs-CRP) або креатинкінази-МБ (КФК-МБ, КК-МБ), не завжди надають практичну інформацію. Однак виявлення ранніх та оборотних порушень, зокрема гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), скоротливості міокарда, стеатозу або навіть фіброзу міокарда за допомогою біомаркерів, можуть бути ефективними для діагностики діабетичної кардіоміопатії (КМП) [1, 3, 4].

Існуючі чинники кардіального ризику та/або дисфункція ендотелію запускають запальні й атеросклеротичні зміни. Останні, в свою чергу, викликаючи ішемію міокарда та/або коронарний тромбоз, або емболію коронарних судин, формують ділянку некрозу з подальшим виникненням аритмії та кардіосклерозу. Наступним етапом є ремоделювання та дилатація шлуночків, що призводить до недостатності серця з можливістю летального результату [5, 6]. У діагностичній медицині

дослідження в напрямку визначення біохімічних маркерів ушкодження міокарда ґрунтуються на цій теорії патогенезу захворювань серцево-судинної системи.

Класифікація біомаркерів захворювань серцево-судинної системи [7]:

1. Біомаркери дисліпідемії та модифікації ліпопротеїнів.
2. Прозапальні маркери.
3. Маркери нестабільності та ушкодження атеросклеротичної бляшки.
4. Маркери ішемії та некрозу серцевого м'яза.
5. Маркери дисфункції міокарда.
6. Маркери тромбоутворення та фібринолізу.
7. Маркери ремоделювання.

У табл. 1 наведено основні біологічні маркери, що знайшли застосування в кардіологічній клініці [2].

Біомаркери СН емпірично класифікуються як маркери [7]:

- нейрогормональної активації;
- ураження кардіоміоцитів;
- ремоделювання позаклітинного матриксу (ПКМ);
- маркери — медіатори запалення.

У табл. 2 наведено сучасні рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності [8].

Прогіпертрофічні біомаркери міокарда

Ендотелій — це не тільки найважливіша судинна структура, з урахуванням анатомічно-стратегічної позиції між циркулюючою кров'ю та міоцитами неопсмугованої м'язової тканини кровоносних судин, але й джерело низки медіаторів, що регулюють тонус судин, фактори росту, функцію тромбоцитів і процеси зсідання. Порушення функціонального стану ендотелію розглядають як маркер багатьох ССЗ, зокрема ІХС, атеросклеротичного ушкодження судин, цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [9].

Передсердний натрійуретичний пептид, натрійуретичний пептид мозку та N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду

Нефізіологічна гіпертрофія серця у хворих є адаптаційною та компенсаторною. Цей клітинний ріст являє собою збільшення площі поверхні міокарда, синтез білка та реактивацію фетальних генів (таких як передсердні натрійуретичні пептиди та важкий ланцюг β -міозину). Однак у довгостроковій перспективі гіпертрофія призводить до втрати функції та загибелі кардіоміоцитів, сприяючи серцевій недостатності. Отже, раннє виявлення прогіпертрофічних факторів є корисним для ранньої діагностики діабетичної кардіоміопатії. У цьому сенсі родину натрійуретичних пептидів, що включає передсердний натрійуретичний пептид (ANP), натрійуретичний пептид мозку (BNP) та N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), використовують як біомаркери серцевої недостатності [4]. Потенційним скринінговим інструментом виявлення структурних змін міокарда у пацієнтів із ЦД 2-го типу є визначення концентрації в

крові N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду. Концентрація BNP на відміну від ANP не підвищується при гіперглікемії в крові *per se*, що дає можливість використовувати його як потенційний скринінговий маркер [10]. Визначення концентрації NT-proBNP у крові може використовуватись з метою скринінгу порушень функціонального стану ЛШ, прогнозування «мовчазної» ішемічної хвороби серця (МІХС), наслідків ускладнень хронічних проявів цукрового діабету. Зокрема, відносний ризик фатальних наслідків ССЗ у безсимптомних пацієнтів із ЦД 2-го типу та збільшеним умістом NT-proBNP у більше ніж два рази вищий порівняно з пацієнтами із фізіологічним умістом NT-proBNP, а результати низки досліджень свідчать про те, що збільшення концентрації NT-proBNP є чітким предиктором зростання загальної та серцево-судинної смертності [11, 12].

Стресові ситуації супроводжуються посиленням утворення BNP шлуночками міокарда. Натрійуретичний пептид мозку має численні ефекти, зокрема стимулює екскрецію Na^+ і рідини, є важливим нейрогормоном міокарда. У хворих на ЦД 2-го типу без діагностованих ССЗ уміст BNP та NT-proBNP у крові збільшується, що можна пояснити наявністю МІХС, а підвищення концентрації BNP поєднується зі зростанням рівня смертності. Встановлено, що вміст BNP у крові пацієнтів із ЦД 2-го типу без клінічних ознак ІХС є предиктором «мовчазної» ішемії міокарда. У хворих на МІХС значення BNP суттєво вищі (58,2 vs 24,4 пг/мл, $p < 0,001$), а мультиваріаційний аналіз виявив, що BNP є важливим предиктором «мовчазної» ішемії міокарда. Повідомляється, що у пацієнтів із гіпертрофією ЛШ та/або СН спостерігається значне збільшення концентрації BNP та/або неактивного NT-proBNP у крові. Це дозволило інтерпретувати зміни вмісту зазначених пептидів як біохімічних маркерів ранніх порушень стану лівого шлуночка. Водночас підвищений рівень BNP у крові може бути статистично значущим предиктором виникнення серцево-судинної смерті у пацієнтів із цукровим діабетом. Збільшення концентрації NT-proBNP у крові зареєстровано у хворих на ЦД 2-го типу з МІХС проти пацієнтів із фізіологічним глюкозотолерантним тестом [10–12], проте не з'ясовано питання, чи існує взаємозв'язок між рівнем секреції BNP і розвитком макро- та/або мікросудинних ускладнень.

Приєднання ІХС — це потужний стимул для синтезу NT-proBNP, зокрема, ішемізовані кардіоміоцити продукують значно більше натрійуретичного пептиду. Отже, концентрація NT-proBNP незалежно пов'язана зі ступенем тяжкості ІХС і площею ішемічного ураження. Високий рівень циркулюючого NT-proBNP у пацієнтів із ЦД 1-го типу виявляє систолічну дисфункцію ЛШ у 96 % випадків, тоді як ANP підвищується на ранніх стадіях діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ДДЛШ) та серцевої симпатичної денервації. Однак обидва пептиди — це корисні сенсори діастолічної дисфункції у симптоматичних хворих на ЦД з обмеженням тиску наповнення ЛШ або псевдонормальним графіком мітрального потоку, але не у безсимптомних пацієнтів із ЦД або з порушеннями релаксації лівого шлуночка [4].

Таблиця 1. Біологічні маркери, що знайшли застосування в кардіологічній клініці [2]

Показник	Біологічний маркер
1	2
Ішемія міокарда	Ішемічно-модифікований альбумін (ІМА)
	Холін цільної крові та плазми
	Жирні кислоти, не зв'язані з альбуміном
	Глікогенфосфорилаза ВВ
Некроз міокарда	Тропонін Т
	Тропонін І
	Креатинкіназа, МВ-фракція
	Серцевий білок, що зв'язує вільні жирні кислоти
	Міоглобін
	Пентраксин-3
	Кіназа легких ланцюгів міозину
Міокардальний стрес або дисфункція міокарда	Мозковий натрійуретичний пептид
	N-термінальний фрагмент білка-попередника мозкового натрійуретичного пептиду
	Середньорегіональний попередник передсердного натрійуретичного пептиду
	Розчинна форма пептиду ST2
	Нейрегулін-1
Тромбоутворення або тромбофілія	D-димер
	Гомоцистеїн
	Вовчаковий антикоагулянт
	Антитіла до кардіоліпіну
	Антитіла до бета-2-глікопротеїну-1
	Поліморфні варіанти генів Prothrombin (G20210A), Leiden V (G1691A) і MTHFR (C677T)
	Протеїни C, S і Z
	Антитромбін ІІІ
	Фактор фон Віллебранда
	Фактор VІІІ (тканинний тромбопластин)
Формування атеросклеротичної бляшки	Загальний холестерин
	Холестерин ліпопротеїнів низької щільності
	Окиснені ліпопротеїни низької щільності
	Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності
	Холестерин ліпопротеїнів високої щільності
	Триацилгліцерини
	Асиметричний диметиларгінін
	Аполіпопротеїн В100
	Катепсини L, S
Уразливість атеросклеротичної бляшки	Матриксні металопротеїнази
	Мієлопероксидази
	Молекули міжклітинної адгезії (ICAM, VCAM, E-селектин)
	Маркери системного запалення
Розрив атеросклеротичної бляшки	Розчинний комплекс CD40L
	Плацентарний фактор росту
	Протеїн А плазми, асоційований з вагітністю

Закінчення табл. 1

1	2
Запалення	C-реактивний протеїн
	Пентраксин-3
	Фактор некрозу пухлини альфа
	Fas/Apo-1 (CD95)
	Інтерлейкін-1, -6, -11
	Інтерферон γ
	Неоптерин
	Кальпротектин (міслоїд-зв'язаний протеїн Mrp8/14)
	Адипонектин
	Вітронектин
	Розчинна форма білка ST2
	Остеопротегерин
	Прокальцитонін
	Пресепсин
	Онкостатин М
Гіпертрофія кардіоміоцитів і ремоделювання серця	Сироватковий амілоїд А
	Остеопонтин
	Галектин-3
	Розчинна форма білка ST2
	Ростовий фактор диференціювання 15
	Тканинний інгібітор матриксних металопротеїназ 1
	Резистин
Нейрогормональна активація	Позаклітинні нуклеїнові кислоти (в тому числі циркулюючі мікроРНК)
	Ренін
	Ендотелін
	Ангіотензин II
	Норадреналін
	Копептин (С-кінцевий фрагмент прогормона вазопресину)
Кардіоренальний синдром (ренальні маркери)	Альдостерон
	Креатинін
	Цистатин С
	Мікроальбумінурія
	Ліпокалін, асоційований із желатиназою нейтрофілів
	Інтерлейкін-18
	Молекула ниркового ушкодження 1
	Na ⁺ /H ⁺ -обмінник типу 3
	Альдостерон
	Сечова кислота
	Гомоцистеїн
	Нефрин
	Уротензин II
Оксидантний стрес	N-ацетил-β-D-глюкозамінідаза
	Мієлопероксидази
	Малоновий діальдегід
	8-гідрокси-2-дезоксигуанозин
	Окиснені ліпопротеїни низької щільності

Інші дослідження також продемонстрували підвищений рівень NT-proBNP у хворих на ЦД із ДДЛШ та некомпенсованим цукровим діабетом ($HbA_{1c} > 7\%$), але не у безсимптомних хворих на ЦД із незначною діастолічною дисфункцією [13]. До того ж повідомляється, що NT-proBNP відіграє прогностичну, а не діагностичну роль у пацієнтів із цукровим діабетом [14]. Моделювання ЦД 1-го типу супроводжується значним підвищенням NT-proBNP і ANP у плазмі крові та передсердних м'язах шурів, а визначення вмісту натрійуретичних пептидів при експериментальній діабетичній КМП дає змогу передбачити серцеву недостатність. Результати досліджень на щурах із предіабетом показали, що рівень NT-proBNP може свідчити про гіпертрофію ЛШ [15], а концентрація NT-proBNP у плазмі крові була значно вищою у щурів з діабетом 2-го типу та серцевою недостатністю [16]. Однак натрійуретичні білки також секретиуються у відповідь на гострий інфаркт міокарда (ІМ), нестабільну стенокардію та підвищене навантаження на стінку/об'ємне перенавантаження [13].

Кардіотрофін-1

Цей ліганд належить до родини інтерлейкіну-6 (IL-6) та реалізує свої ефекти шляхом взаємодії з рецептором gp130. Свою назву здобув через здатність викликати гіпертрофію кардіоміоцитів у відповідь на механічне розтягнення камер серця, гіпоксію, стрес тощо. Кардіотрофін-1 (КТ-1) в основному звільняється з кардіоміоцитів внаслідок оксидантного (ОС) та механічного стресу або стимуляції ренін-ангіотензинової системи [17]. Кардіотрофін-1 може модулювати серцеву гіпертрофію, скоротливість, фіброз та ішемію міокарда внаслідок зменшення проліферації клітин, апоптозу, ОС та запалення шляхом активації шляхів JAK (протеїнкіназа родини Janus kinase)/STAT (сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції) та MAPK (мітоген-активована протеїнкіназа) [17, 18]. Однак повідомляється, що хронічна активація КТ-1 сприяє кардіоваскулярному ремоделюванню (тобто гіпертрофії міокарда) та СН у кардіоміоцитах новонароджених щурів [19]. Кардіотрофін-1 є також ключовим регулятором серцевого метаболізму глюкози через посилення інсулін-стимульованого по-

Таблиця 2. Сучасні рекомендації з використання біомаркерів для діагностики та лікування гострої і хронічної серцевої недостатності [8]

Мета застосування	Групи пацієнтів	Клас рекомендацій	Рівень доказів
<i>NP (BNP, NT-proBNP або MR-proANP)</i>			
Підтвердження діагнозу СН	Пацієнти з прогресуванням диспное та підозрою на гостру або хронічну СН	I	A
	Пацієнти із задишкою, що раптово виникла, та підозрою на гостру або хронічну СН, коли етіологію диспное не встановлено	I	A
	Пацієнти з підозрою на гостру СН	IIb	C
Заперечення діагнозу СН	Амбулаторні пацієнти з підозрою на СН	I	A
Прогнозування перебігу СН	Пацієнти з підтвердженою СН	I	A
	Госпіталізовані пацієнти з гострою СН	I	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B
Стратифікація ризику СН	Пацієнти з високим ризиком маніфестації СН	IIa	B
Біомаркер-контрольована терапія	Амбулаторні пацієнти з хронічною СН	IIa	B
<i>Біомаркери міокардіального ушкодження (високочутливі кардіальні тропоніни T/I)</i>			
Стратифікація ризику СН	Пацієнти з підтвердженою гострою або хронічною СН	I	A
	Пацієнти з гострою СН	I	A
<i>Біомаркери кардіального фіброзу (Gal-3)</i>			
Прогнозування перебігу СН	Амбулаторні пацієнти з хронічною СН	IIb	B
	Госпіталізовані пацієнти з гострою або хронічною СН	IIb	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B
<i>Біомаркери запалення та кардіального фіброзу (sST2)</i>			
Прогнозування перебігу СН	Пацієнти зі встановленою СН	I	A
	Госпіталізовані пацієнти з гострою або хронічною СН	I	A
	Пацієнти з СН безпосередньо перед виписуванням з лікарні	IIa	B

глинання глюкози [20]. Показано, що більш високі рівні КТ-1 у плазмі крові хворих на ЦД 2-го типу позитивно корелюють з базальною глікемією та гіпертрофією лівого шлуночка [21]. Повідомляється, що підвищений рівень КТ-1 в плазмі крові спостерігається також у пацієнтів із порушенням толерантності до глюкози або нещодавно діагностованого ЦД, а низькі концентрації біомаркера верифіковано у пацієнтів з ожирінням [22]. Однак експресія КТ-1 не є винятковою для міокарда, і високий рівень КТ-1 виявлено також при різних кардіоміопатіях, включаючи ішемію [4].

Біомаркери порушень скоротливої функції міокарда

Тропоніни

Тропоніни пов'язані зі скоротливістю міокарда при різних кардіоміопатіях. Цей багатопротеїновий комплекс складається з тропоніну I (TnI), C (TnC) і T (TnT) і виявляється в усіх смугах м'язів. Тропонін контролює взаємодію Ca^{2+} з актином і міозином. Зокрема, TnC є Ca^{2+} -зв'язуючою субодиницею комплексу, і його взаємодія з TnI і TnT має вирішальне значення для скорочення серця. Міокардіальні ізоформи TnI і TnT є чутливими маркерами некрозу та, отже, широко використовуються в рутинній клінічній практиці [23]. Аналіз біопсійного матеріалу міокарда людини показав, що TnI і TnT є фосфорильованими, що може супроводжуватись пригніченням функції міофіламенту та чутливості до кальцію. У новонароджених від жінок, хворих на ЦД, виявлено значну кореляцію між рівнем TnI у плазмі крові та зменшенням діастолічного діаметра ЛШ і збільшенням міжшлуночкової перегородки. Циркуляція TnT також була високою у немовлят, народжених від матерів, хворих на ЦД 1-го типу [23]. Крім того, повідомляється, що моделювання діабетичної КМП, особливо у щурів із діабетом 2-го типу та СН, супроводжується помітним зростанням концентрації TnT у плазмі крові [16].

Простеатозні біомаркери діабетичної кардіоміопатії

Накопичення ліпідів у міокарді може бути захисною реакцією, щоб забезпечити запас палива для подальшого окиснення та запобігти впливу токсичних ліпідних метаболітів, таких як цераміди. Кількісне визначення крапель ліпідів у кардіоміоцитах за допомогою магнітно-резонансної томографії виявило стеатоз міокарда, однак останній не корелював із ДДЛШ, можливо, внаслідок артефактів руху та дихання [24]. Однак дисбаланс зберігання ліпідів *versus* окиснення ліпідів при діабетичній КМП може призвести до механічної дисфункції лівого шлуночка [24]. Отже, кардіальні фактори простеатозу можуть надавати корисну інформацію для ранньої ідентифікації діабетичної кардіоміопатії.

Серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти

Серцевий білок, що зв'язує жирні кислоти (h-FABP), або серцевий жирно-кислотний зв'язуючий білок являє собою низькомолекулярний цитоплазматичний білок, який починає вивільнятися з міокарда протягом 30 хвилин від початку ушкодження. Серцевий білок, що

зв'язує жирні кислоти, з метою деградації АТР, здійснює транспортування жирних кислот до мітохондрій, а далі розташовується на сарколемі, однак залишається невідзначеним у сироватці крові здорових осіб [25]. Вважається, що h-FABP є першим діагностичним маркером для раннього виявлення ушкодження міокарда внаслідок своєї високочутливості та специфічності. Ушкодження міокарда (ІМ, систолічна дисфункція або СН) супроводжуються появою та збільшенням вмісту h-FABP у плазмі крові [26, 27]. Повідомляється, що у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) рівень h-FABP у сироватці крові значно вищий, ніж в контролі, причому у хворих із ЦД 2-го типу та ожирінням показники концентрації h-FABP виявились найбільшими. Крім того, верифіковано кореляцію між рівнем h-FABP у плазмі крові та станом інсулінорезистентності (ІР) у м'язах міокарда мишей із діабетом 2-го типу [26, 27].

Епікардіальна жирова тканина

Порушення балансу між про- та протизапальними цитокінами, які виділяє вісцеральна жирова тканина (ВЖТ), призводить до патогенезу деяких серцево-судинних і метаболічних порушень, зокрема інсулінорезистентності. Епікардіальна жирова тканина (ЕЖТ) є різновидом ВЖТ, але в основному зосереджена в атріо-вентрикулярних і міжшлуночкової борознах, уздовж основних гілок вінцевих артерій, меншою мірою — навколо передсердь, над вільною стінкою правого і над вершиною лівого шлуночків [28].

У різних дослідженнях було продемонстровано позитивну кореляцію ЕЖТ із серцево-судинними захворюваннями [28]. Зокрема, з'являється все більше доказів, що біоактивні молекули, які виділяються ЕЖТ, можуть безпосередньо впливати на товщину інтими і регулювати вазомоторну функцію, що має пряму асоціацію з коронарним атеросклерозом [29]. Епікардіальна жирова тканина може вивільняти аутокринні та паракринні ефектори. *In vitro* ці фактори, отримані у хворих на ЦД 2-го типу, викликають дисфункцію процесів скорочення міокарда, ІР у первинній культурі кардіоміоцитів щурів [30]. Зокрема, активін А та ангіопоедин-2 стимулюють інсулін-опосередковане фосфорилування протеїнкінази В (Akt), ключового регулятора засвоєння глюкози міокардом. Активін А, що належить до родини трансформуючого фактора росту бета (TGF- β), пригнічує дію інсуліну шляхом блокади Akt-шляху в культурі ЕЖТ, отриманої при проведенні біопсії у пацієнтів із ЦД 2-го типу [31]. Аналогічно, у морських свинок, які знаходились на раціоні з високим вмістом жиру, ЕЖТ-секретуючі молекули посилювали сигналізацію активіну А, знижували експресію Ca^{2+} -АТРази і скорочення саркомерів та пригнічували інсулін-опосередковане фосфорилування Akt у первинних кардіоміоцитах щурів. У пацієнтів із ЦД 2-го типу рівень активіну А у плазмі крові зворотно пов'язаний з метаболізмом глюкози в міокарді та позитивно — із співвідношенням «маса/об'єм ЛШ», що відображає потенційну негативну роль цієї молекули у приєднанні діабетичної кардіоміопатії [32].

Повідомляється про існування зв'язку між серцево-судинними чинниками ризику, ІМ та товщиною

епікардіальної жирової тканини [33]. Виявлено значну асоціацію між субклінічним коронарним атеросклерозом, МС, ДДЛШ і товщиною епікардіальної жирової тканини [34]. R.M. Abazid et al. [35] зробили висновок, що більший об'єм ЕЖТ пов'язаний із більшою кальцифікацією коронарної артерії, а F.Z. Wu et al. [36] показали, що товщина ЕЖТ позитивно корелює з перебігом ішемічної хвороби серця. Хоча точний механізм невідомий, для пояснення цього зв'язку було висунуто кілька гіпотез. Епікардіальна жирова тканина — це метаболічно активна складова жиру, багата прозапальними та проатерогенними цитокінами, включаючи IL-1, IL-6 та фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) [37]. Продемонстровано, що рівень TNF- α збільшується у хворих на ішемічну хворобу серця [38]. Крім того, ступінь вираженості ІХС асоціюється з експресією мРНК IL-6 в епікардіальній жировій тканині [39]. Припускається, що ЕЖТ може мати ендокринну та паракринову дію на сусідню стінку коронарної артерії, що може призвести до розвитку атеросклеротичної бляшки [40, 41]. Отримані результати підкреслюють потенційну роль збільшення товщини ЕАТ у патогенезі атеросклерозу [28].

Маркери ремоделювання позаклітинного матриксу

Стан позаклітинного матриксу міокарда відіграє найважливішу роль в патофізіології прогресування серцевої недостатності. Він піддається безперервній реконструкції — синтез і деградація колагену відбуваються через матриксні металопротеїнази (ММП), які, в свою чергу, регулюються тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП) [42]. Ремодювання матриксу переважно внаслідок зміни структури і складу позаклітинної матриці призводить до погіршення діастолічної функції ЛШ і збільшення жорсткості його стінок. Ремодювання має велике значення в розвитку хронічної СН (ХСН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ), а також у прогресуванні систолічної серцевої недостатності [42].

Матриксні металопротеїнази

Розвитку фіброзу — зростання білків позаклітинного матриксу, головним чином колагену I і III типів, сприяють матриксні металопротеїнази 1. Це група Zn-залежних ендопептидаз, яким належить центральна роль у розщепленні компонентів ПКМ, що продукуються під дією прозапальних цитокінів як проферменти, а головним їх джерелом є активовані макрофаги, нейтрофіли та фібробласти. Особливістю ММП-3 вважається здатність руйнувати широкий спектр компонентів ПКМ, включаючи глікозаміноглікани, фібрoneктин і деякі типи колагену. Металопротеїназа-2 розцінюється як внутрішньоклітинний фермент, що забезпечує протеоліз низки скорочувальних білків, локалізованих у тонких міофіламентах кардіоміоцитів [43].

V.I. Prosyaniuk et al. [43] провели аналіз рівня ММП-1, -2, -3 у 124 хворих на ЦД 1-го типу з діабетичною кардіоміопатією. При вивченні ММП-1 і -3 у всіх хворих встановлено більш високі концентрації маркерів фіброзу міокарда, особливо значущі в групі хворих

із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Отже, виявлено істотне збільшення ММП-1 і -3, що свідчить про роль активації ММП у розвитку ДДЛШ у хворих на ЦД 1-го типу.

Фібробласти серця для підтримки адекватного балансу між відкладенням ПКМ і деградацією продукують також відповідні інгібітори матриксних металопротеїназ. Тканинні інгібітори металопротеїназ здатні пригнічувати ММП, і порушення співвідношення ММП/ТІМП може вказувати на ступінь деградації позаклітинного матриксу. Отже, аналіз результатів особливостей синтезу і метаболізму колагену може бути корисним для розпізнавання діабетичної кардіоміопатії. Зокрема, у пацієнтів з уперше виявленим ЦД 2-го типу спостерігається зв'язок між підвищеним рівнем N-термінального пропептиду проколагену 1-го типу та ДДЛШ, а також підвищення вмісту ММП-7 в сироватці крові [44]. Моделювання діабету 1-го типу супроводжується пригніченням експресії ММП-2 в плазмі крові паралельно з фіброзом серця та діастолічною дисфункцією [4].

Маркери фіброзу та запальних процесів Трансформуючий фактор росту β

Трансформуючий фактор росту β — представник великої надродини цитокінів, які регулюють широкий діапазон клітинних процесів, зокрема проліферацію клітин, їх детермінацію під час розвитку, диференціацію, рух, адгезію та загибель. У людини він представлений трьома ізоформами: TGF- β 1, - β 2 і - β 3, які продукують майже всі тканини людини. У серці TGF- β 1 індукуються при ІМ, перевантаженні тиском, при введенні ангіотензину II, норадреналіну та пригнічується оксидом азоту. У міокарді TGF- β 1 синтезується фібробластами і кардіоміоцитами та відіграє ключову роль у розвитку фіброзу тканин [42].

Фіброз міокарда — найважливіший субстрат формування фібриляції передсердь, в процесі утворення якого бере участь велика кількість факторів, у тому числі прозапальні цитокіни, прооксиданти, TGF- β 1, сполучнотканинний фактор росту, компоненти системи «ренін — ангіотензин — альдостерон», ендотелін-1 та інші. Трансформуючий фактор росту β 1 — найпотужніший стимулятор синтезу колагену фібробластами серця. При надлишковій експресії TGF- β 1 починається селективна стимуляція розвитку інтерстиціального фіброзу передсердь, що, в свою чергу, може призводити до розвитку порушень проведення імпульсів по передсердях, формування *re-entry* і виникнення фібриляції передсердь.

В умовах діабетичної КМП TGF- β асоціюється з вираженістю фіброзу міокарда. Передача сигналів від активованих комплексів рецепторів TGF- β до генів-мішеней у ядрі здійснюється за допомогою спеціального класу низхідних сигнальних молекул, відомих як Smad-білки. Трансформуючий фактор росту β активує сигналізацію Smad з метою збільшення експресії білків ПКМ та зниження активності низки ферментів [45]. Позаклітинний матрикс міокарда — це складна мережа фібрилярного колагену I і III типів (меншою мірою колагени IV, V та VI типів) та фібрoneктин, ламінін,

еластин, фібрилін, глікозаміноглікани. Позаклітинний матрикс опосередковує механічний зв'язок між кардіоміоцитами, фібробластами та судинами міокарда, передає позаклітинні механічні сигнали, підтримує міграцію клітин і визначає архітектуру та цілісність [4].

Пригнічення TGF- β при експериментальному діабеті 2-го типу супроводжується покращенням показників ДДЛШ, що свідчить про центральну роль сигналізації TGF β у патогенезі діабетичної кардіоміопатії [46]. У мишей із діабетом 2-го типу Smad-3 — посередник TGF- β , також пов'язаний із гіпертрофією серця, фіброзом і діастолічною дисфункцією [47]. Крім того, у мишей із діабетом 2-го типу, незалежно від рівня глюкози, спостерігається збільшення вмісту TGF- β , пов'язане з накопиченням колагену в ЛШ, жорсткістю міокарда, діастолічною дисфункцією [48]. Повідомляється, що у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ДДЛШ і без неї спостерігається посилення регуляції TGF- β у плазмі крові [49].

Крім того, фібробласти серця можуть відігравати вирішальну роль у підтримці фізіологічної діяльності міокарда, а також у функціонуванні серця під час таких патологічних станів, як діабетична кардіоміопатія. Фібробласти, з метою експресії білків ПКМ, піддаються фенотиповому переходу до міофібробластичних клітин. У цьому сенсі колагени синтезуються як молекули проколагену, що розщеплюються після секреції і стають активними. Цей процес посилюється шляхом TGF- β /Smad серед інших факторів росту, зокрема фактора росту тромбоцитів (PDGF) та фактора росту фібробластів (FGF) [50].

Галектин-3

Галектин-3 (Gal-3) — білок, який бере участь у таких біологічних процесах, як клітинна адгезія, активація клітин росту, диференціація в клітинному циклі й апоптоз. Галектин-3 визначається майже в усіх структурах клітини: ядрі, цитоплазмі, мітохондріях, поверхні клітин і міжклітинному просторі. Галектин-3 являє собою лектин, концентрація якого в звичайних умовах знаходиться на низьких рівнях; однак при травмі або стресі його кількість істотно збільшується, корелюючи з активністю клітинної адгезії, запаленням і фіброзом тканини. У дослідженні PRIDE було відзначено, що Gal-3 корелює з ехокардіографічними параметрами ДДЛШ, і прогностична цінність Gal-3 виявилась більш вираженою у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ порівняно з хворими, у яких фракція викиду знижена. Відповідно, значну зацікавленість становить потенційна користь визначення рівня Gal-3 при збереженій фракції викиду [51].

Припускають, що Gal-3 бере участь у процесах відновлення кардіоміоцитів, забезпечуючи взаємодію TGF- β , інтерферону γ , ангіотензину II та альдостерону. Існують дані щодо здатності Gal-3 активувати фібробласти, міофібробласти і макрофаги, цим самим регулюючи інтенсивність апоптозу та накопичення міжклітинної речовини в різних тканинах. Галектин-3 також бере участь у глікуванні внутрішньоклітинних протеїнів. Галектин-3 і стимулюючий фактор росту (ST-2) відображають ступінь ушкодження тканин, незалежно від умов навантаження на міокард [52].

Галектин-3 як прогностичний маркер був протестований у декількох дослідженнях, в яких встановлено, що цей біомаркер асоційований з ризиком ССЗ і є предиктором СН і смертності [42]. Галектин-3 бере участь у метаболізмі глюкози [52]. Нещодавно проведене дослідження виявило, що Gal-3 підвищений у хворих на ЦД з незначним пригніченням ФВЛШ ($47,0 \pm 6,9$) і корелює зі зменшеними показниками глобальної позовжньої деформації (ГПД). Це дослідження показало, що рівні ГПД та Gal-3 можуть бути ранніми маркерами дисфункції ЛШ і свідчити про діабетичну кардіоміопатію [53]. Галектин-3 може доповнювати інші біомаркери, що використовуються на сьогодні [41]. Зокрема, Gal-3 є більш потужним прогностичним параметром несприятливого прогнозу в пацієнтів зі встановленим діагнозом серцевої недостатності [7]. Отже, Gal-3 також може бути новим біомаркером для діагностики та лікування кардіоміопатій [54].

Стимулюючий фактор росту

Стимулюючий фактор росту 2, також відомий як IL1RL1, — член родини рецепторів IL-1, а лігандом ST2 є інтерлейкін-33. Білок ST2 має дві ізоформи, безпосередньо залучені у функціонуванні серцево-судинної системи: розчинну (sST2) і мембранозв'язану форму рецептора (ST2L). Ген ST2 високо експресується кардіоміоцитами та фібробластами при розтягуванні клітин. Відповідь серцевої тканини на ушкодження або механічний стрес включає продукцію та зв'язування IL-33 із ST2L, і кардіопротекція здійснюється внаслідок блокування кардіопротективного ефекту IL-33 та запобігання фіброзу тканин [42]. Механічне перенавантаження кардіоміоцитів зумовлює підвищення рівня ST2, може посилювати вивільнення IL-33 із цитоплазматичних везикул. Зі свого боку IL-33 блокує дію ангіотензину II на міокард, підвищуючи антигіпертрофічний ефект, що викликає гіпертрофію кардіоміоцитів, активацію фібробластів і апоптоз [42]. Вважається, що саме sST2 може зв'язувати інтерлейкін-33. Сигналізація IL-33 через трансмембранний рецептор ST2L забезпечує кардіопротекторну дію від надмірного стресового навантаження [7].

У клінічній практиці sST2 у пацієнтів із хронічною СН (ХСН) має прогностичну цінність при одночасному використанні визначення вмісту натрійуретичних пептидів і однаково корисну для прогнозу у хворих із низькою та фізіологічною фракцією викиду. У порівнянні sST2 з Gal-3 sST2 мав кращу дискримінацію, калібрування і рекласифікацію прогнозу при хронічній серцевій недостатності [51]. Методика серійного вимірювання sST2 при ХСН дає істотну прогностичну інформацію, демонструючи чудові прогностичні характеристики порівняно з усіма іншими маркерами, включаючи тропонін, фактор росту 15 (GDF-15) і N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду. У рекомендаціях з клінічної практики Американського коледжу кардіології/Американської асоціації серця (ACC/АНА) з метою стратифікації ризику та прогнозування СН подано рекомендації класу IIb для вимірювання sST2 при гострій

декомпенсованій СН (рівень доказовості А) і ХСН (рівень доказовості В) [55].

В експериментальних та клінічних дослідженнях розглянуто зв'язок між ST2 та розтягненням міокарда, фіброзом, несприятливим ремоделюванням серця, хронічним низькоактивним запальним процесом, порушеною гемодинамікою та судинними захворюваннями [56]. Дійсно, результати експериментальних досліджень показали, що ST2, схоже, відіграє ключову роль у реконструкції лівого шлуночка. Цей процес включає зміни структури серця, складу міокарда, деформації кардіоміоцитів і множинні біохімічні та молекулярні зміни, що впливають на роботу серця та резервну здатність [57]. Зараз фактичних даних недостатньо, щоб остаточно визначити, чи відрізняється значення ST2 як маркера серцевого ремоделювання у пацієнтів із ЦД та в умовах фізіологічної норми. Відомо, що у хворих на ЦД спостерігається негативний вплив інших чинників, зокрема кінцевих продуктів глікування, хронічного низькоактивного запального процесу або ураження міросудин, які здатні залучатись до процесів ремоделювання, і таким чином можуть пояснити різницю в прогностичному значенні концентрації ST2 між пацієнтами з цукровим діабетом та без нього. З іншого боку, джерело ST2 недостатньо встановлено; хоча відомо, що ST2 виробляються фібробластами серця і кардіоміоцитами. Зокрема, вважається, що ST2 може продукуватись ендотеліальними клітинами неміокардіального походження [58].

N. Alonso et al. [58] провели обстеження 1069 пацієнтів із серцевою недостатністю. Визначали такі біомаркери: NT-proBNP (розтягнення міокарда та нейрогормональна активація), несприлизин (нейрогормональна активація), Gal-3 (позаклітинний матрикс), ST2 (запалення, розтягнення та позаклітинний матрикс), високочутливий тропонін Т (hs-TnT, травма міокарда), цистатин С (порушення функції нирок), hs-CRP (запалення) та розчинний рецептор трансферину (sTfR, ОС). Встановлено, що ЦД незначно впливає на прогностичну потужність біомаркерів СН — NT-proBNP, hs-TnT, Gal-3, hs-CRP, цистатину С, sTfR і несприлизину. Лише ST2, який мав прогностичну цінність для хворих на ЦД і недіабетичних пацієнтів, асоціювався з більш високим ризиком у хворих із фізіологічними показниками глюкозотолерантного тесту. Автори вважають, що біомаркери, які використовуються в широкій популяції для прогнозування клінічного перебігу СН, також корисні у пацієнтів з цукровим діабетом. У цих хворих серед усіх аналізованих біомаркерів лише hs-TnT і ST2 були незалежно пов'язані з серцево-судинною смертністю [58].

Таким чином, NT-proBNP вже став золотим стандартом серед біомаркерів серцевої недостатності. Нині інтенсивно вивчаються нові біомаркери, такі як маркери апоптозу, ремоделювання сполучнотканинного позаклітинного матриксу та запалення, які дозволяють не тільки точніше встановлювати діагноз, але і визначати ризик розвитку або прогресування СН і смерті.

Однак використання біомаркерів для ідентифікації дисфункції ЛШ залишається дискусійним питанням. Зокрема, відомо, що натрійуретичні пеп-

тиди вивільняються у відповідь на прогресування стрес-індукованої кардіоміопатії, що рідко зустрічається у пацієнтів із субклінічною дисфункцією та гіпертрофією лівого шлуночка. Більше того, ожиріння асоціюється з нижчими рівнями натрійуретичних пептидів, що може погіршити чутливість тесту. Проте скринінг на основі натрійуретичного пептиду є ефективним для виявлення помірної діастолічної дисфункції. Повідомляється також про інші потенційні біомаркери порушень функції міокарда при ЦД, включаючи циркулюючі мікрорибонуклеїнові кислоти [59, 60] та метаболіти глюкози (наприклад, O-GlcNAc), виявлені в циркулюючих еритроцитах [1, 3, 59, 60]. Однак досі не досягнуто чіткого консенсусу щодо клінічної ролі будь-якого з цих можливих біомаркерів.

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

Гонорар: не задекларовано.

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

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

Список літератури

1. Gilca G.E., Stefanescu G., Badulescu O., Tanase D.M., Bararu I., Ciocoiu M. Diabetic cardiomyopathy: current approach and potential diagnostic and therapeutic targets. *J. Diabetes Res.* 2017. 2017. 1310265. doi: 10.1155/2017/1310265.
2. Ostanko V.L., Kalacheva T.P., Kalyuzhina E.V., Livshits I.K., Shalovay A.A., Chernogoryuk G.E. et al. Biological markers in risk stratification and progression of cardiovascular disease: present and future. *Bull. Siberian Med.* 2018. 17(4). 264-80. doi: 10.20538/1682-0363-2018-4-264-280. (in Russian)
3. Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic cardiomyopathy: An update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ. Res.* 2018. 122(4). 624-38. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
4. Lorenzo-Almorós A., Tuñón J., Orejas M., Cortes M., Egidio J., Lorenzo O. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diabetol.* 2017. 16. 28. doi: 10.1186/s12933-017-0506-x.
5. De Rosa S., Arcidiacono B., Chieffari E., Brunetti A., Indolfi C., Foti D.P. Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: Genetic and Epigenetic Links. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018. 9. 2. doi: 10.3389/fendo.2018.00002.
6. Lee M.M.Y., McMurray J.J.V., Lorenzo-Almoros A., Kristensen S.L., Sattar N., Jhund P.S., Petrie M.C. Diabetic cardiomyopathy. *Heart.* 2019. 105(4). 337-45. doi: 10.1136/heartjnl-2016-310342.
7. Chorna I., Motuzjuk O. The characteristic of the main ischemic damaging biomarkers of muscle tissue. *Lesia Ukrainka Eastern European National University Scientific Bulletin Series: Biol. Sciences.* 2019. 387(3). 162-72. doi: 10.29038/2617-4723-2019-387-162-172. (in Ukrainian).
8. Biological markers and their use in heart failure. Consensus of Ukrainian Association of Cardiology, Ukrainian Heart Failure As-

- sociation and Ukrainian Association on Acute Cardiovascular Care. *Ukrainian J. Cardiol.* 2019. 26(2). 11-22. <http://ucardioj.com.ua/index.php/UJC/article/view/168>. (in Ukrainian)
9. Ohkita M., Tawa M., Kitada K., Matsumura Y. Pathophysiological roles of endothelin receptors in cardiovascular diseases. *J. Pharmacol. Sci.* 2012. 119(4). 302-13. doi: 10.1254/jphs.12R01CR.
 10. Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A., Mankovsky B.N. Correlation between arterial wall stiffness, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, functional and structural myocardial abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiac autonomic neuropathy. *Diabetes mellitus.* 2013. 16(4). 72-7. doi: 10.14341/DM2013472-77. (in Russian)
 11. D'Alessandro R., Masarone D., Buono A., Gravino R., Rea A., Salerno G. et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist. *Future Cardiol.* 2013. 9(4). 519-34. doi: 10.2217/fca.13.32.
 12. Inoue Y., Kawai M., Minai K., Ogawa K., Nagoshi T., Ogawa T., Yoshimura M. The impact of an inverse correlation between plasma B-type natriuretic peptide levels and insulin resistance on the diabetic condition in patients with heart failure. *Metab. Clin. Exp.* 2016. 65(3). 38-47. doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.019.
 13. Dencker M., Stagmo M., Dorkhan M. Relationship between natriuretic peptides and echocardiography parameters in patients with poorly regulated type 2 diabetes. *Vasc. Health Risk Manag.* 2010. 6. 373-82. doi: 10.2147/vhrm.s9332.
 14. Kiencke S., Handschin R., von Dahlen R., Muser J., Brunner-Larocca H.P., Schumann J. et al. Pre-clinical diabetic cardiomyopathy: prevalence, screening, and outcome. *Eur. J. Heart Fail.* 2010. 12(9). 951-7. doi: 10.1093/eurjhf/hfq110.
 15. Nunes S., Soares E., Fernandes J., Viana S., Carvalho E., Pereira F.C., Reis F. Early cardiac changes in a rat model of prediabetes: brain natriuretic peptide overexpression seems to be the best marker. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. 12. 44. doi: 10.1186/1475-2840-12-44.
 16. Korkmaz-Icoz S., Lehner A., Li S., Vater A., Radovits T., Brune M., Ruppert M. Left ventricular pressure-volume measurements and myocardial gene expression profile in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. 311(4). 958-71. doi: 10.1152/ajpheart.00956.2015.
 17. Ruiz-Hurtado G., Gomez-Hurtado N., Fernandez-Velasco M., Calderon E., Smani T., Ordonez A. et al. Cardiotrophin-1 induces sarcoplasmic reticulum Ca(2+) leak and arrhythmogenesis in adult rat ventricular myocytes. *Cardiovasc. Res.* 2012. 96(1). 81-9. doi: 10.1093/cvr/cvs234.
 18. Gamela-Pozuelo L., Fuentes-Calvo I., Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Agudo-Conde C., Fernandez-Martin J.L. et al. Plasma cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk. *Medicine.* 2015. 94(30). e1218. doi: 10.1097/md.0000000000001218.
 19. Garcia-Cenador M.B., Lopez-Novoa J.M., Diez J., Garcia-Criado F.J. Effects and mechanism of organ protection by cardiotrophin-1. *Curr. Med. Chem.* 2013. 20(2). 246-56. doi: 10.2174/0929867311320020005.
 20. Moreno-Aliaga M.J., Romero-Lozano M.A., Castano D., Prieto J., Bustos M. Role of cardiotrophin-1 in obesity and insulin resistance. *Adipocyte.* 2012. 1(2). 112-5. doi: 10.4161/adip.19696.
 21. Gamella-Pozuelo L., Fuentes-Calvo I., Gomez-Marcos M.A., Recio-Rodriguez J.I., Agudo-Conde C., Fernandez-Martin J.L. et al. Plasma cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk. *Medicine.* 2015. 94(30). e1218. doi: 10.1097/md.0000000000001218.
 22. Hung H.C., Lu F.H., Ou H.Y., Wu H.T., Wu J.S., Yang Y.C., Chang C.J. Increased cardiotrophin-1 in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *Int. J. Cardiol.* 2013. 169(3). e33-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.112.
 23. Russell N.E., Higgins M.F., Amaruso M., Foley M., McAuliffe F.M. Troponin T and pro-B-type natriuretic peptide in fetuses of type 1 diabetic mothers. *Diabetes Care.* 2009. 32(11). 2050-5. doi: 10.2337/dc09-0552.
 24. Nyman K., Graner M., Pentikainen M.O., Lundbom J., Hakkarainen A., Siren R. et al. Cardiac steatosis and left ventricular function in men with metabolic syndrome. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2013. 15. 103. doi: 10.1186/1532-429X-15-103.
 25. Hoffmann U., Espeter F., Wei C., Ahmad-Nejad P., Lang S., Brueckmann M. et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart failure-diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2015. 15. 50. doi: 10.1186/s12872-015-0026-0.
 26. Garcia-Rua V., Otero M.F., Lear P.V., Rodriguez-Penas D., Feijoo-Bandin S., Noguera-Moreno T. et al. Increased expression of fatty-acid and calcium metabolism genes in failing human heart. *PLoS One.* 2012. 7. e37505. doi: 10.1371/journal.pone.0037505.
 27. Fosshaug L.E., Dahl C.P., Risnes I., Bohov P., Berge R.K., Nymo S. et al. Altered levels of fatty acids and inflammatory and metabolic mediators in epicardial adipose tissue in patients with systolic heart failure. *J. Card. Fail.* 2015. 21(11). 916-23. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.07.014.
 28. Ziyrek M., Kahraman S., Ozdemir E., Dogan A. Metformin monotherapy significantly decreases epicardial adipose tissue thickness in newly diagnosed type 2 diabetes patients. *Rev. Port. Cardiol.* 2019. 38(6). 419-23. doi: 10.1016/j.repc.2018.08.010.
 29. Wang T.D., Lee W.J., Shih F.Y., Huang C.H., Chen W.J., Lee Y.T. et al. Association of epicardial adipose tissue with coronary atherosclerosis is region-specific and independent of conventional risk factors and intra-abdominal adiposity. *Atherosclerosis.* 2010. 213(1). 279-87. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.055.
 30. Greulich S., de Wiza D.H., Preilowski S., Ding Z., Mueller H., Langin D. et al. Secretory products of guinea pig epicardial fat induce insulin resistance and impair primary adult rat cardiomyocyte function. *J. Cell Mol. Med.* 2011. 15(11). 2399-410. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01232.x.
 31. Blumensatt M., Wronkowitz N., Wisa C., Cramer A., Mueller H., Rabelink M.J. et al. Adipocyte-derived factors impair insulin signaling in differentiated human vascular smooth muscle cells via the upregulation of miR-143. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2014. 1842(2). 275-83. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.12.001.
 32. Chen W.J.Y., Greulich S., van der Meer R.W., Rijzewijk L.J., Lamb H.J., de Roos A. et al. Activin A is associated with impaired myocardial glucose metabolism and left ventricular remodeling in patients with uncomplicated type 2 diabetes. *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. 12. 150(2013). doi: 10.1186/1475-2840-12-150.
 33. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N., Kalsch H., Bauer M., Kara K. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. 61(13). 1388-95. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.062.
 34. Cavalcante J.L., Tamarappoo B.K., Hachamovitch R., Kwon D.H., Alraies M.C., Halliburton S. et al. Association of epicardial fat, hypertension, subclinical coronary artery disease, and metabolic syndrome with left ventricular diastolic dysfunction. *Am. J. Cardiol.* 2012. 110(12). 1793-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.07.045.

35. Abazid R.M., Smettei O.A., Kattea M.O., Sayed S., Saqah H., Widyan A.M., Opolski M.P. Relation between epicardial fat and subclinical atherosclerosis in asymptomatic individuals. *J. Thorac. Imaging.* 2017. 32(6). 378-82. doi:10.1097/RTI.0000000000000296.
36. Wu F.Z., Chou K.J., Huang Y.L., Wu M.T. The relation of locationspecific epicardial adipose tissue thickness and obstructive coronary artery disease: systemic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2014. 14. 62. doi: 10.1186/1471-2261-14-62.
37. Nerlekar N., Muthalaly R.G., Wong N., Thakur U., Wong D.T.L., Brown A.J., Marwick T.H. Association of volumetric epicardial adipose tissue quantification and cardiac structure and function. *J. Am. Heart Assoc.* 2018. 7(23). e009975. doi: 10.1161/JAHA.118.009975.
38. Vrselja Z., Šram M., Andrijevic D., Takac B., Leksan I., Radic R., Curic G. Transcardial gradient of adiponectin, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α in overweight coronary artery disease patients. *Cytokine.* 2015. 76(2). 321-7. doi: 10.1016/j.cyto.2015.09.009.
39. Fitzgibbons T.P., Czech M.P. Epicardial and perivascular adipose tissues and their influence on cardiovascular disease: basic mechanisms and clinical associations. *J. Am. Heart Assoc.* 2014. 3(2). e000582. doi: 10.1161/JAHA.113.000582.
40. Shimabukuro M., Hirata Y., Tabata M., Dagvasumberel M., Sato H., Kurobe H. et al. Epicardial adipose tissue volume and adipocytokine imbalance are strongly linked to human coronary atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013. 33(5). 1077-84. doi: 10.1161/ATVBAHA.112.300829.
41. Psaltis P.J., Talman A.H., Munnur K., Cameron J.D., Ko B.S.H., Meredith I.T. et al. Relationship between epicardial fat and quantitative coronary artery plaque progression: insights from computer tomography coronary angiography. *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* 2016. 32(2). 317-28. doi: 10.1007/s10554-015-0762-3.
42. Koval S.M., Yushko K.O., Snihurska I.O., Starchenko T.G., Pankiv V.I., Lytvynova O.M., Mysnychenko O.V. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension (Poland)* 2019. 23(3). 183-189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
43. Sokolova L.K., Belchina Yu.V., Pushkarev V.V., Cherviakova S.A., Vateba T.S., Kovzun O.I. et al. The blood level of endothelin-1 in diabetic patients depending on the characteristic of the disease. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal.* 2020. 16(3). 35-45. doi: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205267.
44. Ban C.R., Twigg S.M., Franjic B., Brooks B.A., Celermajer D., Yue D.K., McLennan S.V. Serum MMP-7 is increased in diabetic renal disease and diabetic diastolic dysfunction. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2010. 87(3). 335-41. doi: 10.1016/j.diabres.2010.01.004.
45. Zaslavskaya E.L., Morozov A.N., Ionin V.A., Ma I., Nifontov S.E., Baranova E.I. et al. The role of transforming growth factor beta-1 and galectin-3 in formation of the left atrium fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russ. J. Cardiol.* 2018. 154(2). 60-6. doi: 10.15829/1560-4071-2018-2-60-66. (in Russian)
46. Tan S.M., Zhang Y., Wang B., Tan C.Y.R., Zammit S.C., Williams S.J. et al. FT23, an orally active antifibrotic compound, attenuates structural and functional abnormalities in an experimental model of diabetic cardiomyopathy. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2012. 39(8). 650-6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2012.05726.x.
47. Biernacka A., Cavalera M., Wang J., Russo I., Shinde A., Kong P. et al. Smad3 signaling promotes fibrosis while preserving cardiac and aortic geometry in obese diabetic mice. *Circ. Heart Fail.* 2015. 8(4). 788-98. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001963.
48. Hutchinson K.R., Lord C.K., West T.A., Stewart J.A. Cardiac fibroblast-dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2 diabetes. *PLoS One.* 2013. 8(8). e72080. doi: 10.1371/journal.pone.0072080.
49. Shaver A., Nichols A., Thompson E., Mallick A., Payne K., Jones C. et al. Role of serum biomarkers in early detection of diabetic cardiomyopathy in the West Virginian Population. *Int. J. Med. Sci.* 2016. 13(3). 161-8. doi: 10.7150/ijms.14141.
50. Russo I., Frangogiannis N.G. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2016. 90. 84-93. doi: 10.1016/j.jymcc.2015.12.011.
51. Musimkhan M.K., Berkinbaev S.F., Shanazarov N.A., Karabaeva R.Zh., Kisikova S.D. Review of diagnostic methods for predicting the course of heart failure in patients with coronary artery disease. *Modern problems of science and education.* 2018. 2. 1-13. doi: 10.17513/spno.27450. (in Russian)
52. Menini S., Iacobini C., Blasetti-Fantauzzi C., Pesce C.M., Pugliese G. Role of galectin-3 in obesity and impaired glucose homeostasis. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2016. 2016. 9618092. doi: 10.1155/2016/9618092.
53. Flores-Ramirez R., Azpiri-Lopez J.R., Gonzalez-Gonzalez J.G., Ordaz-Farias A., Gonzalez Carrillo L.E., Carrizales Sepulveda E.F., Vera-Pineda R. Global longitudinal strain as a biomarker in diabetic cardiomyopathy. A comparative study with gal-3 in patients with preserved ejection fraction. *Arch. Cardiol. Mex.* 2017. 87(4). 278-85. doi: 10.1016/j.acmx.2016.06.002.
54. He J., Yu Z. The role of Galectin-3 in cardiac remodeling. *Cardiol. Plus.* 2016. 1(3). 28-36. doi: 10.4103/2470-7511.248355.
55. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2017. 70(6). 776-803. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.025.
56. Pascual-Figal D.A., Lax A., Perez-Martinez M.T., del Carmen Asensio-Lopez M., Sanchez-Mas J. & GREAT Network. Clinical relevance of sST2 in cardiac diseases. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2016. 54(1). 29-35. doi: 10.1515/ccbm-2015-0074.
57. Rodrigues P.G., Leite-Moreira A.F., Falcão-Pires I. Myocardial reverse remodeling how far can we rewind? *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2016. 310(11). H1402-22. doi: 10.1152/ajp-heart.00696.2015.
58. Alonso N., Lupón J., Barallat J., de Antonio M., Domingo M., Zamora E. et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers. *Cardiovasc. Diabetol.* 2016. 15(1). 151. doi: 10.1186/s12933-016-0470-x.
59. Huynh K., Bernardo B.C., McMullen J.R., Ritchie R.H. Diabetic cardiomyopathy: mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol. Ther.* 2014. 142(3). 375-415. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.003.
60. Guo R., Nair S. Role of microRNA in diabetic cardiomyopathy: from mechanism to intervention. *Biochim. Biophys. Acta.* 2017. 1863(8). 2070-7. doi: 10.1016/j.bbdis.2017.03.013.

Отримано/Received 14.07.2020

Рецензовано/Revised 25.08.2020

Прийнято до друку/Accepted 10.09.2020 ■

Information about authors

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

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

Сергиенко В.А., Сергиенко А.А.

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

**Диабетическая кардиомиопатия:
диагностические биомаркеры**

Резюме. В обзоре приведены классификация биомаркеров заболеваний сердечно-сосудистой системы, биологические маркеры, которые нашли применение в кардиологической клинике, биомаркеры сердечной недостаточности, современные рекомендации по использованию биомаркеров для диагностики и лечения острой и хронической сердечной недостаточности. Особое внимание уделено значению прогипертрофических биомаркеров миокарда (предсердного натрийуретического пептида, натрийуретического пептида мозга и N-конечного фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, кардиотрофина-1); биомаркеров нарушений сократительной функции миокарда (тропонина); простеатозным биомаркерам диабетической кардиомиопатии (сердечному белку, связывающему жирные кислоты); значению эпикардальной жировой ткани; маркерам ремоделирования внеклеточного матрикса (матриксным металлопротеиназам); маркерам фиброза и воспалительных процессов (трансформирующему фактору роста β , галектину-3, стимулирующему фактору роста ST2). Однако исполь-

зование биомаркеров для идентификации дисфункции левого желудочка остается дискуссионным вопросом. Натрийуретические пептиды высвобождаются в ответ на прогрессирование стресс-индуцированной кардиомиопатии, что редко наблюдается у пациентов с субклинической дисфункцией и гипертрофией левого желудочка. Ожирение ассоциируется с более низкими уровнями натрийуретических пептидов и может ухудшить чувствительность теста. Тем не менее скрининг на основе натрийуретического пептида является эффективным для выявления умеренной диастолической дисфункции. Сообщается также о других потенциальных биомаркерах нарушений функции миокарда при сахарном диабете, включая циркулирующие микрорибонуклеиновые кислоты и метаболиты глюкозы (например, O-GlcNAc), обнаруженные в циркулирующих эритроцитах. Однако до сих пор не достигнут четкий консенсус относительно клинической роли этих возможных биомаркеров.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая кардиомиопатия; биомаркеры; обзор

V.A. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

**Diabetic cardiomyopathy:
diagnostic biomarkers**

Abstract. The review provides a classification of biomarkers of the cardiovascular system diseases, biological markers that have found application in a cardiological clinic, biomarkers of heart failure, modern recommendations on the use of biomarkers for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Special attention is paid to the importance of myocardial prohypertrophic biomarkers (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, N-amino terminal fragment of the prohormone B-type natriuretic peptide, cardiotrophin-1); biomarkers of myocardial contractile dysfunction (troponins); pro-steatosis biomarkers of diabetic cardiomyopathy (human heart-type fatty acid binding protein); the value of epicardial adipose tissue; extracellular matrix remodeling markers (matrix metalloproteinases); fibrotic and inflammatory biomarkers (transforming growth factor beta, galectin-3, stimulating growth factor ST2). However, the use

of biomarkers to identify left ventricular dysfunction remains a debatable issue. Natriuretic peptides are released in response to the progression of stress-induced cardiomyopathy, which is rare in patients with subclinical dysfunction and left ventricular hypertrophy. Obesity is associated with lower levels of natriuretic peptides, which may impair the sensitivity of the test. However, screening based on natriuretic peptide is effective for detecting moderate diastolic dysfunction. Other potential biomarkers of myocardial dysfunction in diabetes have also been reported, including circulating microribonucleic acids and glucose metabolites (eg, O-GlcNAc) found in circulating erythrocytes. However, a clear consensus has not yet been reached on the clinical role of any of these possible biomarkers.

Keywords: diabetes mellitus; diabetic cardiomyopathy; biomarkers; review

УДК 616.379-008.64:616.12:616.69

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215383>

Лучицький Є.В., Лучицький В.Є., Тронько М.Д.

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

Пізній гіпогонадизм у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2-го типу, та його роль у розвитку серцево-судинних захворювань (огляд літератури)

Резюме. Тестостерон є гормоном, що відіграє ключову роль у вуглеводному, жировому та білковому метаболізмі в чоловіків. Зниження рівня тестостерону, пов'язане з віком, що посилюється розвитком і прогресуванням супутньої патології, перш за все цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, дисліпідемії, може мати суттєвий вплив на виникнення серцево-судинних захворювань у чоловіків і підвищення ризику передчасної смертності. В роботі наведений аналіз сучасних літературних даних щодо поширеності пізнього гіпогонадизму та його впливу на розвиток серцево-судинної патології в чоловіків. Проведений аналіз досліджень, наведених в пошуковій базі даних і базі даних MedLine, за ключовими словами «тестостерон», «чоловік», «пізній гіпогонадизм» і «серцево-судинні захворювання». Показана контраверсійність низки гіпотез щодо ролі андрогенного дефіциту в розвитку серцево-судинної патології в чоловіків. Однак визначено, що в більшості робіт показано зв'язок андрогенного дефіциту з розвитком метаболічних порушень, які є факторами розвитку метаболічного синдрому, ожиріння, цукрового діабету 2-го типу. В свою чергу, дана супутня патологія є прямим чинником, що призводить до раннього виникнення і прогресування судинної патології та пов'язаної з нею смертності в чоловіків старших вікових груп. Проведення терапії тестостероном необхідне в чоловіків з цукровим діабетом 2-го типу і підтвердженим клінічно та лабораторно дефіцитом тестостерону за умов дотримання стандартів її безпеки. З огляду на неоднозначні результати досліджень впливу тестостерону на розвиток серцево-судинних захворювань, дане питання потребує подальшого вивчення.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; пізній гіпогонадизм; серцево-судинні захворювання; огляд

Тестостероновий дефіцит у чоловіків є глобальною проблемою, оскільки прогресуюче зниження рівня гормону в чоловіків старших вікових груп досить часто асоціюється з хронічними захворюваннями. Рівень тестостерону (Т) в крові після досягнення пікових значень в другій декаді життя знижується прогресивно з віком, починаючи з третьої декади життя, причому вік-залежне зниження рівня Т спричинене дефектами на всіх рівнях гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної сис-

теми, і його траєкторія залежить від генетичних чинників і коморбідних захворювань [1, 2]. Максимальна концентрація Т у крові чоловіків спостерігається у віці 25–30 років і після цього починає повільно знижуватися (приблизно на 1 % за рік), а концентрація вільного тестостерону (вТ) — на 2,7 %, причому рівень секстероїд-зв'язуючого глобуліну (ССЗГ) зростає на 2,7 % щорічно [3]. Необхідно відзначити, що вік-залежне зниження рівня Т демонструє велику інтраіндиві-

© «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: Лучицький Віталій Євгенович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: vitaliylychutskyi@gmail.com; контактний телефон: +38 (067) 793 69 32.

For correspondence: V. Luchytsky, PhD, Senior Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: vitaliylychutskyi@gmail.com; phone: +38 (067) 793 69 32.

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

дуальну варіабельність [4]. Тестостеронова недостатність (ТН) у старіючих чоловіків супроводжується ендокринними та метаболічними порушеннями, несприятливим впливом на функцію багатьох органів і зниженням якості життя.

Підтверджена більша частота низьких рівнів Т у чоловіків з метаболічним синдромом (МС) і цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, оскільки дефіцит тестостерону діагностується у 20–64 % чоловіків з ЦД 2-го типу [5–7]. Більше того, тривалі популяційні дослідження показали, що низькі рівні Т і ССЗГ є незалежними провісниками цих захворювань [8]. Показовим у цьому відношенні є синдром Клайнфельтера, що є вродженою формою первинного гіпогонадізму, діагностується в молодих чоловіків, у яких пізніше нерідко розвиваються ЦД 2-го типу і МС, і цей факт підтверджує, що низькі рівні Т передбачають розвиток цих патологій та серцево-судинних захворювань (ССЗ). Також одним із вагомих доказів ролі тестостерону у розвитку ССЗ є андроген-деприваційна терапія, що використовується для лікування локально-прогресуючого і метастатичного раку передміхурової залози. При застосуванні антиандрогенних препаратів поліпшується показник виживаності у хворих на рак передміхурової залози, але розвиваються метаболічні ускладнення та відзначається більш висока смертність від ССЗ [9]. Результати метааналізу когортних досліджень засвідчили, що особи чоловічої статі з низьким рівнем тестостерону схильні до розвитку ЦД 2-го типу [10]. Для пояснення зв'язку між тестостероном і цукровим діабетом запропоновані деякі механізми. Так, була чітко встановлена ключова роль інсулінорезистентності (ІР) в патогенезі ЦД 2-го типу та встановлений зворотний зв'язок між Т та ІР, а у чоловіків з дефіцитом тестостерону спостерігається більш високий рівень резистентності до інсуліну, що може додатково призвести до збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [11]. Доведено, що тестостерон може регулювати експресію важливих генів, що беруть участь у сигналізації інсуліну та поглинанні глюкози, таких як транспортер глюкози 4 (GLUT4) [12]. Порушений метаболізм ліпідів, спричинений дефіцитом тестостерону, може призвести до зниження чутливості до інсуліну та збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [13]. Тому вважають, що Т має захисний ефект щодо розвитку ЦД 2-го типу в чоловіків, а чоловіки з високим рівнем Т мають знижений ризик розвитку ЦД 2-го типу, однак точні молекулярні механізми, що лежать в основі зв'язку тестостерону з ЦД 2-го типу, досі недостатньо визначені.

Таким чином, в багатьох дослідженнях підтверджено, що дефіцит тестостерону призводить до розвитку ЦД 2-го типу, а в інших дослідженнях передбачають, що ЦД 2-го типу є фактором ризику для розвитку дефіциту тестостерону та порушення статусу статевих стероїдів [11, 14]. Вважають, що низькі рівні Т передбачають ризик розвитку не тільки ЦД 2-го типу, але й МС та його складових: ожиріння (О), артеріальної гіпертензії (АГ), дисліпідемії (ДЛ). Низка досліджень підтверджує, що існують комплексні взаємозв'язки між зниженими рівнями загального тестостерону (зТ),

вільного тестостерону у крові та підвищеним ризиком розвитку ЦД 2-го типу, ожиріння та МС незалежно від віку [15]. У чоловіків з ЦД 2-го типу, асоційованим з іншими складовими МС, також спостерігаються знижені рівні Т у крові, нерідко більш виражені. Так, при дослідженні гіпогонадізму у 1849 чоловіків з ожирінням (1451 без діабету і 398 діабетиків) встановлено, що на рівень тестостерону впливала також наявність ожиріння у досліджуваних осіб, оскільки була виявлена негативна кореляція між тестостероном та індексом маси тіла (ІМТ) незалежно від наявності ЦД, однак чоловіки з діабетом мали більш високу поширеність низького рівня вТ в усіх категоріях індексу маси тіла [5, 16]. Передбачається, що вісцеральне ожиріння є важливим фактором ризику розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу. Було висловлено припущення, що збільшення вісцеральної жирової тканини у чоловіків з гіперглікемією призводить до подальшого зниження концентрації тестостерону за рахунок підвищення конверсії до естрадіолу, що чинить пряму інгібуючу дію на гіпоталамо-гіпофізарно-гонаду вісь. Вісцеральний жир виробляє запальні цитокіни, адипокіни, біохімічні модулятори та інші прозапальні фактори, в тому числі інтерлейкін-6, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлини α , ангіотензиноген, фактор росту ендотелію судин, а також амілоїд А, що сприяє системному та периферичному запаленню судин і дисфункції. Також було встановлено, що рівень вТ у крові в чоловіків з ожирінням є низьким і корелює обернено зі ступенем ожиріння [17].

Зниження рівня Т у сироватці крові в літніх чоловіків з раком передміхурової залози, які отримують андрогендеприваційну терапію, збільшує в організмі жирову масу [18]. Проведений метааналіз 12 когортних досліджень засвідчив, що високий рівень зТ був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу в чоловіків [10]. Крім того, високий рівень вТ також був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику ЦД 2-го типу в чоловіків. Отримані вище результати свідчать про те, що тестостерон має важливий захисний ефект проти розвитку ЦД 2-го типу серед чоловіків, а чоловіки з більш високим рівнем тестостерону мають знижений ризик розвитку ЦД 2-го типу порівняно з тими, в кого нижчий рівень тестостерону. Встановлений обернений зв'язок між тестостероном і резистентністю до інсуліну, оскільки чоловіки з дефіцитом тестостерону мають більш високий рівень резистентності до інсуліну, що може додатково призвести до збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [10].

Обстеження чоловіків ($42,9 \pm 12,9$ року) засвідчило, що вага (> 99 кг), ІМТ (> 29 од.) та окружність талії (ОТ) (> 99 см) були предикторами розвитку ІР [19]. В обстежених чоловіків показники ожиріння (ІМТ, ОТ, відсоток жиру) негативно корелювали з показниками зТ і вТ та позитивно корелювали з рівнями інтерлейкіну-6 (ІЛ-6). Показники ІЛ-6 також негативно корелювали з показниками концентрації зТ і вТ, вказуючи на можливість прямого впливу цього ключового прозапального цитокіну на порушення функції клітин Лейдіга, а також із захворюваннями коронарних артерій і смертністю [20–22].

Запалення є важливим для зв'язку О і ЦД 2-го типу, оскільки низькі рівні Т у чоловіків асоційовані з прозапальним профілем [22], а також з раннім розвитком у таких пацієнтів статевих розладів, серед яких провідну роль відіграє еректильна дисфункція [23, 24].

Низкою досліджень, проведених за останні три декади, встановлено, що Т відіграє суттєву роль у гомеостазі глюкози та метаболізмі ліпідів.

МС, головними компонентами якого є вісцеральне О, ІР, порушена толерантність до глюкози, АГ, дисліпідемія та прозапальний і тромбогенний стани, є кластером чинників ризику, що сприяють ЦД 2-го типу, атеросклерозу і серцево-судинній захворюваності та смертності [25].

Проведені дослідження свідчать, що гіпотестостеронемію в чоловіків з діабетом можуть викликати обидва чинники — інсулінова резистентність і сама глюкоза [26]. Після прийому їжі з глюкозою (глюкозного навантаження) спостерігалось вірогідне зниження рівнів загального та вільного тестостерону в чоловіків [26]. Одночасно проведений метааналіз 12 когортних досліджень засвідчив, що високий рівень зТ був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику розвитку ЦД 2-го типу в чоловіків. Крім того, високий рівень вТ також був суттєво пов'язаний зі зниженням ризику ЦД 2-го типу в чоловіків. Отримані вище результати свідчать про те, що тестостерон має важливий захисний ефект проти розвитку ЦД 2-го типу серед чоловіків, а чоловіки з більш високим рівнем тестостерону мають знижений ризик розвитку ЦД 2-го типу порівняно з тими, у кого нижчий рівень тестостерону. Встановлений обернений зв'язок між тестостероном і резистентністю до інсуліну, оскільки чоловіки з дефіцитом тестостерону мають більш високий рівень резистентності до інсуліну, що може додатково призвести до збільшення ризику розвитку ЦД 2-го типу [10].

Встановлено, що ІЛ-6 і TNF- α , два основних цитокіни запалення, пов'язані з ІР при ЦД 2-го типу, здатні зменшити продукцію тестостерону клітинами Лейдіга [27], причому вони пригнічують секрецію гіпоталамічного гонадотропін-рилізінг-гормону [28].

Тобто підтверджується двосторонній (бідирикторальний) зв'язок між дефіцитом тестостерону та ризиком ЦД 2-го типу в чоловіків.

Встановлено, що андрогени є корисними для ендотеліальних клітин (ЕК), оскільки вони індукують продукцію оксиду азоту, проліферацію, рухливість і ріст ЕК та інгібують активацію запальних цитокінів та індукцію прокоагулянтних і адгезивних властивостей в ЕК, запобігаючи розвитку ендотеліальної дисфункції, що є істотним початковим кроком у розвитку судинної патології, включаючи атеросклероз [29]. Крім того, андрогени контролюють проліферацію та функцію ЕК [30]. Вони також стимулюють функцію ЕК, оскільки доказано, що зменшення числа попередників ендотеліальних клітин корелює з підвищеним ризиком розвитку ССЗ у чоловіків [31–33]. Вважають, що андрогени в фізіологічних концентраціях чинять захисний ефект на міокард і серцево-судинну систему

за рахунок того, що в фізіологічних концентраціях у крові підтримують ріст і проліферацію ЕК, що є важливим для відновлення ендотелію в пошкоджених судинах, та/або позитивно впливають на еректильну функцію, що є важливим фактором ССЗ [34]. Андрогени в фізіологічних дозах чинять протективний вплив на міокард. Точний механізм цих ефектів необхідно детально вивчати, ймовірно, що він є плейотропним і включає обидва шляхи: прямий, опосередкований андрогеновими рецепторами, та непрямий — через поліпшення ліпідного профілю, зменшення гіпертонії, відкладення жиру, хронічного запалення та інших серцево-судинних факторів ризику [29]. Продемонстровано, що андрогенодефіцит і еректильна дисфункція розглядаються як сурогатні маркери випадків ССЗ. Гіпогонадний стан асоційований із ССЗ та церебросудинними захворюваннями, можливо, через їх асоціацію з чинниками кардіометаболічного ризику. Вважають, що андрогени в фізіологічних концентраціях, швидше за все, чинять захисний ефект на міокард і серцево-судинну систему взагалі, оскільки було встановлено, що дефіцит тестостерону асоційований з підвищеним серцево-судинним ризиком у людей, а лікування тестостероном чинить сприятливий вплив на серцево-судинний ризик [34].

В низці досліджень встановлювали зв'язок гіпогонадного стану в чоловіків похилого віку зі смертністю [35, 38]. Визначення взаємозв'язку між низькими рівнями Т у крові в чоловіків з віковим гіпогонадизмом і загальною та серцево-судинною смертністю у 2599 чоловіків 40–79 років, за даними проспективного дослідження The European Male Ageing Study (EMAS) [35], показало, що чоловіки середнього та старшого віку з тяжким перебігом гіпогонадизму мали в 5 разів більший ризик смертності від всіх причин порівняно з чоловіками без симптомів пізнього гіпогонадизму (ПГ). Порівняно з еугонадними чоловіками мультиваріантний ризик смертності був удвічі вищий у тих пацієнтів, які мали низький рівень зТ у крові ($< 8,0$ нмоль/л) незалежно від симптоматики, та утричі вищий при рівнях зТ у крові $< 8,0$ нмоль/л та наявності трьох статевих симптомів (зниженого лібідо та ранкових ерекцій і еректильної дисфункції) [36]. Подібні ризики спостерігалися щодо серцево-судинної смертності, однак автори зазначили, що спостереження щодо зв'язку між ПГ і смертністю не було специфічним для серцево-судинних захворювань, оскільки після коригування асоціація не відзначалася. Отримані дані, на думку авторів, засвідчили, що дефіцит тестостерону був пов'язаний зі значним збільшенням ризику смертності від усіх причин, смертності від ССЗ і раку. Виявлення сексуальних симптомів та низького рівня Т дає важливу можливість виявити підгрупу чоловіків з особливо високим ризиком смертності. Патологічна основа цих даних залишається незрозумілою [37, 38].

Дещо раніше зв'язок між тестостероновим дефіцитом і підвищеним ризиком смертності спостерігався в деяких дослідженнях [37]. Низькі рівні зТ і вТ були асоційовані з підвищеним 20-річним ризи-

ком розвитку смертності від ССЗ у старших чоловіків, у яких причинно-специфічна смертність була пов'язана з віком, ожирінням і стилем життя [39]. Комбінація низького рівня Т і МС асоційована з підвищеною смертністю від ССЗ у чоловіків старше 40-річного віку [40]. Метааналіз взаємозв'язку між зТ і ССЗ у здорових чоловіків виявив оціночний ризик 1,01 (0,95–1,08) у чоловіків, молодших за 70 років, та 0,84 (0,76–0,92) у чоловіків віком старше 70 років [41]. В одному з останніх досліджень автори не знайшли асоціації між рівнями зТ і смертністю від ССЗ та онкозахворювань [42]. В дослідженій когорті померли 128 чоловіків (що становило 12,7 %), у яких були виявлені позитивна асоціація смертності з ССЗГ (ВШ 1,24; 95% ДІ 1,00–1,54) та інверсивні асоціації смертності від усіх причин з рівнями зТ (ВШ 0,87; 95% ДІ 0,77–0,97) і вТ (ВШ 0,84; 95% ДІ 0,73–0,97). Однак не виявлені асоціації з рівнями зТ для специфічно-причинної смертності. Отримані результати, на думку авторів, засвідчили, що нижчі рівні Т та вищі рівні ССЗГ асоційовані з підвищеним ризиком смертності від усіх причин в чоловіків.

Необхідно зазначити, що декілька метааналізів не виявили зв'язку між рівнями зТ та ризиком розвитку ССЗ [43]. Метааналіз 19 статей засвідчив слабку незалежну асоціацію зТ і ССЗ у здорових чоловіків і підтвердив наявність ризику розвитку в них ССЗ при зменшенні рівнів зТ на одне стандартне відхилення (95% ДІ 0,83–0,96). Встановлено, що вікові дослідження даної популяції та роки публікації модифікували відношення між рівнями Т і ССЗ. У чоловіків віком молодше 70 років визначений сумарний ВР становив 1,01 (0,95–1,08), а в дослідженнях серед чоловіків старше 70 років — 0,84 (0,76–0,92) [40]. Автори вважають, що Т у чоловіків може чинити слабкий протективний вплив на розвиток ССЗ. Водночас низький рівень Т у чоловіків може свідчити про погане загальне здоров'я. Було показано, що низький базальний рівень Т у крові передбачає смертність від усіх причин. Ці результати передбачають, що низький рівень Т може розглядатися як маркер стану поганого загального здоров'я, негативного прогнозу частіше, ніж специфічні чинники ризику ССЗ.

Водночас метааналіз 37 обсерваційних досліджень 1988–2017 років, що включав 43 041 пацієнта, середній вік яких становив 63,5 року, середній час спостереження — 333 тижні, підтвердив, що низький рівень зТ у крові прогнозує смертність від усіх причин та серцево-судинну смертність від ССЗ, а також захворюваність на СС-патологію, коли враховувалися як нескоректовані, так і скоректовані моделі (ВШ 1,26 (1,17–1,36), 1,54 (1,25–1,89) та 1,17 (1,01–1,36), всі показники $P < 0,05$) [44]. Також метарегресійний аналіз показав, що ризик смертності від ССЗ був обернено пропорційний до середнього віку обстежених. Таким чином, вперше було показано, що низький рівень Т прогнозує не тільки смертність у пацієнтів з ССЗ, але й захворюваність на ССЗ, тобто є маркером ризику розвитку ССЗ. Однак деякі автори не підтверджують асоціації між рівнями Т у крові та смертністю від ССЗ [45].

Таким чином, низький рівень Т у крові вірогідно корелює з серцево-судинними чинниками ризику та показниками серцево-судинних подій, а також з ризиком смертності. Зростання ССЗ асоціюється з медичними кофакторами: ожирінням, ЦД 2-го типу, АГ, МС. В дослідженнях було показано, що лікування гіпогонадних станів може модерувати більшість медичних кофакторів і таким чином знижувати серцево-судинні ризики [46].

Основна мета тестостеронової замісної терапії (ТЗТ) у чоловіків з ожирінням, МС, ЦД 2-го типу і низьким рівнем тестостерону полягає у підвищенні концентрації Т до фізіологічних концентрацій з метою поліпшення симптомів і біологічних наслідків гіпогонадізму. ТЗТ у гіпогонадних чоловіків з ЦД 2-го типу повинна мати за мету сприятливий вплив на багатократні результати, включаючи статеве здоров'я, загальне самопочуття, композицію тіла, зменшення факторів ризику ССЗ, включаючи центральне ожиріння, глікемічний контроль і атерогенний ліпідний профіль. Дані щодо впливу ТЗТ на метаболізм глюкози неоднозначні [47].

Встановлено, що ТЗТ може знизити рівень глікованого гемоглобіну, загального холестерину та тригліцеридів у літніх чоловіків із гіпогонадним станом, знизити ризик розвитку в них діабету [48], зменшує жирові відкладення в організмі та поліпшує показники ІР, глікемічного контролю, знижує гіперхолестеринемію у чоловіків з ЦД 2-го типу та низьким рівнем Т в крові [45, 49, 50].

Метааналіз 5 рандомізованих клінічних досліджень (351 пацієнт, які приймали ТЗТ в середньому протягом 6,5 міс.) [51] засвідчив, що рівні глюкози натще знижувалися на $1,1 \text{ ммоль/л}^{-1}$ (95% ДІ $-1,88$, $-0,31$), рівні інсуліну натще — на $-2,73 \text{ мМО/л}^{-1}$ ($-3,62$, $-1,84$), рівні глікованого гемоглобіну — на $-0,87 \%$ ($-1,32$, $-0,42 \%$). ТЗТ у чоловіків з МС призводила до вірогідного зниження рівня глюкози в крові натще, HbA1c, індексу НОМА, концентрації ТГ, ОТ і підвищення рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [52]. Метааналіз 30 плацебо-контрольованих досліджень, в яких оцінювали ефект ТЗТ на серцево-судинні події, підтвердив безпеку ТЗТ і відсутність підвищеного ризику ССЗ [53, 54]. ТЗТ протягом 6 років у 156 пацієнтів віком $61,17 \pm 6,18$ року з ЦД 2-го типу, ожирінням і дефіцитом Т призвела до зниження ОТ, ваги, рівнів глюкози натще, глікованого гемоглобіну, поліпшення показників артеріального тиску, ліпідів, СРБ, ферментів печінки [55].

Клінічне дослідження в чоловіків зі зниженим рівнем біодоступного тестостерону та ЦД 2-го типу виявило, що терапія тестостероном поліпшує тілобудову та знижує рівень холестерину ЛПВЩ [56]. Нещодавно проведене клінічне дослідження показало, що лікування тестостероном у чоловіків із ЦД 2-го типу підвищує чутливість до інсуліну та знижує в них показники хронічного запалення [57]. В експериментальних дослідженнях з використанням моделі мишей з ЦД 2-го типу встановлено, що заміщення тес-

тестостероном може поліпшити гомеостаз глюкози [58]. Однак у плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні 88 чоловіків з ЦД 2-го типу та низькими рівнями зТ не встановлено вірогідного зниження показників глюкози в крові та індексу інсулінорезистентності [59].

Таким чином, хоч вищезазначені результати строго передбачають, що ТЗТ має захисну роль щодо розвитку цукрового діабету, отримані результати є все ще недостатніми для підтвердження цього факту, визначення дозування та підходів.

В низці досліджень показаний позитивний вплив андрогенів на серцево-судинну систему в чоловіків. Тестостеронова замісна терапія серед осіб з серцевою недостатністю сприятливо впливала на фізичну справність, силу м'язів і показники інсулінорезистентності [60]. Автори провели дослідження впливу ТЗТ у чоловіків з хронічною серцевою недостатністю. Було обстежено 70 чоловіків (середній вік — 70 років) із хронічною серцевою недостатністю, які приймали препарат Т пролонгованої дії (35 пацієнтів) або плацебо (35 пацієнтів). До і після курсу терапії всім пацієнтам проводили обстеження (ЕКГ, тести з навантаженням, тест максимального скорочення квадрицепса (*quadriceps maximal voluntary contraction*, MVC), вимірювання ізокінетичної сили, вимірювання барорефлексивної чутливості (*baroreflex sensitivity*, BRS). Після отриманої ТЗТ у обстежених поліпшувалися піковий показник споживання кисню, ізометрична сила квадрицепса, барорефлекторна чутливість і показник максимального довільного скорочення квадрицепса, тоді як у групі, яка отримувала плацебо, вірогідних змін зазначених показників не спостерігалось. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про позитивні ефекти тестостерону в чоловіків з помірною хронічною серцевою недостатністю [61]. Дослідження впливу ТЗТ на серцево-судинні чинники ризику та атеросклерозу, проведені у 50 чоловіків середнього віку (57 ± 8 років) з ПГ і МС, які приймали протягом 24 міс. препарат Т тривалої дії або плацебо, продемонстрували, що після лікування ймовірно поліпшення показників НОМА-IR, СРБ і товщини каротидної *intima media* ($P < 0,001$) порівняно з плацебо, а також ймовірно зменшення ОТ і маси вісцерального жиру як маркерів атеросклерозу в чоловіків з МС [46].

Дослідження впливу замісної тестостеронової терапії в чоловіків з ЦД 2-го типу і дефіцитом Т на загальну смертність від усіх причин були проведені у 578 чоловіків з ЦД 2-го типу та серцевою недостатністю (середній час спостереження — $5,8 \pm 1,3$ року) [60]. Знижений рівень тестостерону в крові спостерігався у 240 пацієнтів, і 58 з них отримували ТЗТ. За період дослідження померли 72 пацієнти (12 %). Частота смертності в еугонадних чоловіків і нелікованих осіб з ТН становила 9 та 20 % відповідно, а в чоловіків з ЦД 2-го типу та ТН, лікованих тестостероном, частота смертності становила 8,6 %, що вірогідно нижче показника в нелікованих чоловіків з ТН. Автори заключають, що замісна тестостеронова терапія у осіб з ЦД 2-го типу, Т-недостатністю

та серцевою недостатністю сприятливо впливає на стан серцево-судинної системи, фізичний стан, силу м'язів, показники інсулінорезистентності.

В декількох дослідженнях спостерігалось, що тестостеронова терапія у гіпогонадних чоловіків знижує ризик загальної смертності порівняно з нелікованими гіпогонадними чоловіками [62, 63]. В ретроспективному дослідженні [64] встановлена менша смертність у ветеранів, які приймали ТЗТ, порівняно з групою нелікованих осіб. Водночас F.C. Wu вважає: проведені дослідження та отримані результати не дають підстав зробити висновок, що ТЗТ фактично знижує показник смертності, та свідчать, що низький рівень Т та сексуальна дисфункція є «вікном» для поліпшення загального здоров'я та виживаності в чоловіків [65].

В двох більш нових дослідженнях повідомили про зниження ризику серцево-судинних подій у чоловіків, в яких нормалізувався рівень Т у крові після ТЗТ, порівняно з чоловіками, які мали постійно низькі рівні Т [66, 67].

Метааналіз 31 рандомізованого дослідження за 2010–2018 роки, в яких визначали вплив ТЗТ на смертність та ризик розвитку серцево-судинних подій, зафіксував, що терапія препаратами тестостерону не асоціюється зі збільшенням смертності або захворюваності на ССЗ. Однак у розглянутих дослідженнях мала місце коротка тривалість ТЗТ (до 3 років). Дослідження впливу ТЗТ на ризик розвитку серцево-судинних подій у чоловіків із вторинним гіпогонадизмом було проведене К.М. Pantalone et al. (2019). Автори обстежили 165 чоловіків, які приймали ТЗТ, та 210 чоловіків, які не приймали ТЗТ. В групі чоловіків, які приймали ТЗТ, поширеність ССЗ становила 20,0 % vs 17,1 % в групі порівняння ($P = 0,478$). Середній міжквартильний діапазон (IQR) віку (роки) та ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) становив 55 (49, 62) і 35,6 (32,1, 40,1) в групі лікування та 55 (49, 61,7) і 36,3 (32,1, 40,8) в групі порівняння. Виявлено 12 (7,3 %) подій в групі лікування та 16 (7,6 %) в групі порівняння. Середній час (роки) до події становив 2,1 (IQR 0,9, 4,6) і 1,8 (IQR 0,6, 3,4) для груп лікування і порівняння відповідно. Вірогідної різниці ризику комбінованої серцево-судинної кінцевої точки між групою лікування і групою порівняння не відзначалося, відношення ризиків становило 0,81 (95% ДІ 0,38–1,71; $P = 0,57$). Отримані результати засвідчили, що у чоловіків з дефіцитом Т і помірною поширеністю встановленого ССЗ не спостерігалось ні захисного, ні несприятливого впливу ТЗТ на ризик розвитку інфаркту міокарда, ССЗ і смертності від усіх причин [68].

З огляду на неоднозначні результати впливу ТЗТ у чоловіків з ЦД 2-го типу та тестостероновою недостатністю ефекти ТЗТ на серцево-судинну систему та серцево-судинну смертність потребують подальших досліджень [54, 69].

Рекомендації щодо лікування МС та ЦД 2-го типу включають оцінку серцево-судинного ризику, зміну дієти, фізичні навантаження, зниження ваги та лікування окремих компонентів МС [54]. Під час лікування

тестостероном моніторинг повинен включати оцінку поліпшення симптомів, глікемічного контролю, рівнів ліпідів, гематокриту та потенційних несприятливих ефектів, включаючи ССЗ та захворювання простати в чоловіків старшого віку.

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

Інформація про внесок кожного автора: Є.В. Лучицький — концепція та написання статті; В.Є. Лучицький — участь у написанні та оформленні статті до друку; М.Д. Тронько — концепція статті.

Список літератури

1. Wu F.C., Tajar A., Beynon J.M., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D. et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N. Engl. J. Med.* 2010. 363(2). 123–35. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
2. Wu F.C., Tajar A., Pye S.R., Silman A.J., Finn J.D., O'Neill T.W. et al. Hypothalamic-pituitary-testicular axis disruptions in older men are differentially linked to age and modifiable risk factors: the European Male Aging Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(7). 2737–45. doi: 10.1210/jc.2007-1972.
3. Travison T.G., Araujo A.B., Kupelian V., O'Donnell A.B., McKinlay J.B. The relative contributions of aging, health, and life-style factors to serum testosterone decline in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007. 92(2). 549–55. doi: 10.1210/jc.2006-1859.
4. Huhtaniemi I. Late-onset hypogonadism: current concepts and controversies of pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asian J. Androl.* 2014. 16(2). 192–202. doi: 10.4103/1008-682X.122336.
5. Luchytsky V.Ye., Luchytsky Ye.V., Tron'ko M.D. Testosterone replacement therapy in men with type 2 diabetes mellitus with testosterone deficiency syndrome. *Endokrynolohiya.* 2016. 21(4). 321–26. (in Ukrainian)
6. Hofstra J., Loves S., van Wageningen B., Ruinemans-Koerts J., Jansen I., de Boer H. High prevalence of hypogonadotropic hypogonadism in men referred for obesity treatment. *Neth. J. Med.* 2008. 66(3). 103–9.
7. Kalyani R.R., Dobs A.S. Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2007. 14(3). 226–34. doi: 10.1097/MED.0b013e32814db856.
8. Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K., Nyyssönen K., Tuomainen T.P., Valkonen V.P. et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care.* 2004. 27(5). 1036–41. doi: 10.2337/diacare.27.5.1036.
9. Choong K., Basaria S. Emerging cardiometabolic complications of androgen deprivation therapy. *Aging Male.* 2010. 13(1). 1–9. doi: 10.3109/13685530903410625.
10. Yao Q., Wang B., An X., Zhang J., Ding L. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Connect.* 2018. 7(1). 220–31. doi: 10.1530/EC-17-0253.
11. Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. *J. Endocrinol.* 2014. 220(3). R37–55. doi: 10.1530/JOE-13-0393.
12. Mitsuhashi K., Senmaru T., Fukuda T., Yamazaki M., Shionomiya K., Ueno M. et al. Testosterone stimulates glucose uptake and GLUT4 translocation through LKB1/AMPK signaling in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrine.* 2016. 51. 174–84. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0666-y>.
13. Chakrabarti P., Kandror K.V. The role of mTOR in lipid homeostasis and diabetes progression. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2015. 22. 340–6. doi: 10.1097/MED.0000000000000187.
14. Haring R., Ittermann T., Völzke H., Krebs A., Zygmunt M., Felix S.B. et al. Prevalence, incidence and risk factors of testosterone deficiency in a population-based cohort of men: results from the study of health in Pomerania. *Aging Male.* 2010. 13(4). 247–57. doi: 10.3109/13685538.2010.487553.
15. Brand J.S., van der Tweel I., Grobbee D.E., Emmelot-Vonk M.H., van der Schouw Y.T. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int. J. Epidemiol.* 2011. 40(1). 189–207. doi: 10.1093/ije/dyq158.
16. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., Stemhagen A., McWhirter C. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. *Int. J. Clin. Pract.* 2006. 60(7). 762–9. doi: 10.1111/j.1742-1241.2006.00992.x.
17. Guzik T.J., Mangalat D., Korb R. Adipocytokines — novel link between inflammation and vascular function? *J. Physiol. Pharmacol.* 2006. 57(4). 505–28.
18. Faris J.E., Smith M.R. Metabolic sequelae associated with androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. 17(3). 240–6. doi: 10.1097/MED.0b013e3283391fd1.
19. Contreras P.H., Serrano F.G., Salgado A.M., Vigil P. Insulin sensitivity and testicular function in a cohort of adult males suspected of being insulin-resistant. *Front. Med. (Lausanne).* 2018. 5. 190. doi: 10.3389/fmed.2018.00190.
20. Firtser S., Juonala M., Magnussen C.G., Jula A., Loo B.M., Marniemi J. et al. Relation of total and free testosterone and sex hormone-binding globulin with cardiovascular risk factors in men aged 24–45 years. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Atherosclerosis.* 2012. 222(1). 257–62. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.02.020.
21. Soisson V., Brailly-Tabard S., Empana J.P., Féart C., Ryan J., Bertrand M. et al. Low plasma testosterone and elevated carotid intima-media thickness: importance of low-grade inflammation in elderly men. *Atherosclerosis.* 2012. 223(1). 244–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.05.009.
22. Spitzer M., Huang G., Basaria S., Travison T.G., Bhasin S. Risks and benefits of testosterone therapy in older men. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013. 9(7). 414–24. doi: 10.1038/nrendo.2013.73.
23. Bajos N., Wellings K., Laborde C., Moreau C.; CSF Group. Sexuality and obesity, a gender perspective: results from French national random probability survey of sexual behaviours. *BMJ.* 2010. 340. c2573. doi: 10.1136/bmj.c2573.
24. Malavive L.S., Levy J.C. Erectile dysfunction in diabetes mellitus. *J. Sex. Med.* 2009. 6(5). 1232–47. doi: 10.1111/j.1743-6109.2008.01168.x.
25. Saad F. The role of testosterone in type 2 diabetes and metabolic syndrome in men. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2009. 53(8). 901–7. doi: 10.1590/s0004-27302009000800002.
26. Caronia L.M., Dwyer A.A., Hayden D., Amati F., Pitteloud N., Hayes F.J. Abrupt decrease in serum testosterone levels after an oral glucose load in men: implications for screening for hypogonadism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013. 78(2). 291–6. doi: 10.1111/j.1365-2265.2012.04486.x.

27. Hong C.Y., Park J.H., Ahn R.S., Im S.Y., Choi H.S., Soh J. et al. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. *Mol. Cell. Biol.* 2004. 24(7). 2593-604. doi: 10.1128/mcb.24.7.2593-2604.2004.
28. Watanobe H., Hayakawa Y. Hypothalamic interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha, but not interleukin-6, mediate the endotoxin-induced suppression of the reproductive axis in rats. *Endocrinology.* 2003. 144(11). 4868-75. doi: 10.1210/en.2003-0644.
29. Chistiakov D.A., Myasoedova V.A., Melnichenko A.A., Grechko A.V., Orekhov A.N. Role of androgens in cardiovascular pathology. *Vasc. Health Risk Manag.* 2018. 14. 283-90. doi: 10.2147/VHRM.S173259.
30. Torres-Estay V., Carreño D.V., San Francisco I.F., Sotomayor P., Godoy A.S., Smith G.J. Androgen receptor in human endothelial cells. *J. Endocrinol.* 2015. 224(3). R131-7. doi: 10.1530/JOE-14-0611.
31. Flores-Ramírez R., Uribe-Longoria A., Rangel-Fuentes M.M., Gutiérrez-Fajardo P., Salazar-Riojas R., Cervantes-García D. et al. Intracoronary infusion of CD133+ endothelial progenitor cells improves heart function and quality of life in patients with chronic post-infarct heart insufficiency. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2010. 11(2). 72-8. doi: 10.1016/j.carrev.2009.04.001.
32. Wang X.X., Zhang F.R., Shang Y.P., Zhu J.H., Xie X.D., Tao Q.M. et al. Transplantation of autologous endothelial progenitor cells may be beneficial in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: a pilot randomized controlled trial. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. 49(14). 1566-71. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.037.
33. Hill J.M., Zalos G., Halcox J.P., Schenke W.H., Waclawiw M.A., Quyyumi A.A., Finkel T. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *N. Engl. J. Med.* 2003. 348(7). 593-600. doi: 10.1056/NEJMoa022287.
34. Yeap B.B. Androgens and cardiovascular disease. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. 17(3). 269-76. doi: 10.1097/MED.0b013e3283383031.
35. Corona G.G., Pye S.R., Huhtaniemi I.T., Finn J.D., Lee D.M., O'Neill T.W. et al. Late-onset hypogonadism and mortality in aging men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(4). 1357-66. doi: 10.1210/jc.2013-2052.
36. Hyde Z., Norman P.E., Flicker L., Hankey G.J., Almeida O.P., McCaul K.A. et al. Low free testosterone predicts mortality from cardiovascular disease but not other causes: the Health in Men Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(1). 179-89. doi: 10.1210/jc.2011-1617.
37. Haring R., Völzke H., Steveling A., Krebs A., Felix S.B., Schöfl C. et al. Low serum testosterone levels are associated with increased risk of mortality in a population-based cohort of men aged 20-79. *Eur. Heart J.* 2010. 31(12). 1494-501. doi: 10.1093/eurheartj/ehq009.
38. Laughlin G.A., Barrett-Connor E., Bergstrom J. Low serum testosterone and mortality in older men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. 93(1). 68-75. doi: 10.1210/jc.2007-1792.
39. Lin J.W., Lee J.K., Wu C.K., Caffrey J.L., Chang M.H., Hwang J.J. et al. Metabolic syndrome, testosterone, and cardiovascular mortality in men. *J. Sex. Med.* 2011. 8(8). 2350-60. doi: 10.1111/j.1743-6109.2011.02343.x.
40. Ruige J.B., Mahmoud A.M., De Bacquer D., Kaufman J.M. Endogenous testosterone and cardiovascular disease in healthy men: a meta-analysis. *Heart.* 2011. 97(11). 870-5. doi: 10.1136/hrt.2010.210757.
41. Schederecker F., Cecil A., Prehn C., Nano J., Koenig W., Adamski J. et al. Sex hormone-binding globulin, androgens and mortality: the KORA-F4 cohort study. *Endocr. Connect.* 2020. 9(4). 326-36. doi: 10.1530/EC-20-0080.
42. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease. *J. Endocrinol.* 2013. 217(3). R47-71. doi: 10.1530/JOE-12-0582.
43. Araujo A.B., Dixon J.M., Suarez E.A., Murad M.H., Guey L.T., Wittert G.A. Clinical review: Endogenous testosterone and mortality in men: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. 96(10). 3007-19. doi: 10.1210/jc.2011-1137.
44. Corona G., Rastrelli G., Di Pasquale G., Sforza A., Mannucci E., Maggi M. Endogenous testosterone levels and cardiovascular risk: Meta-analysis of observational studies. *J. Sex. Med.* 2018. 15(9). 1260-71. doi: 10.1016/j.jsxm.2018.06.012.
45. Vikari T., Schirmer H., Njølstad I., Svartberg J. Endogenous sex hormones and the prospective association with cardiovascular disease and mortality in men: the Tromsø Study. *Eur. J. Endocrinol.* 2009. 161(3). 435-42. doi: 10.1530/EJE-09-0284.
46. Aversa A., Bruzziches R., Francomano D., Rosano G., Isidori A.M., Lenzi A., Spera G. Effects of testosterone undecanoate on cardiovascular risk factors and atherosclerosis in middle-aged men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome: results from a 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Sex. Med.* 2010. 7(10). 3495-503. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01931.x.
47. Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome. *Asian J. Androl.* 2015. 17(2). 192-6. doi: 10.4103/1008-682X.148068.
48. Canguven O., Talib R.A., El Ansari W., Yassin D.J., Salman M., Al-Ansari A. Testosterone therapy has positive effects on anthropometric measures, metabolic syndrome components (obesity, lipid profile, Diabetes Mellitus control), blood indices, liver enzymes, and prostate health indicators in elderly hypogonadal men. *Andrologia.* 2017. 49(10). doi: 10.1111/and.12768.
49. Permpongkosol S., Khupulsup K., Leelaphiwat S., Pavavat-tananusorn S., Thongpradit S., Petchthong T. Effects of 8-year treatment of long-acting testosterone undecanoate on metabolic parameters, urinary symptoms, bone mineral density, and sexual function in men with late-onset hypogonadism. *J. Sex. Med.* 2016. 13(8). 1199-211. doi: 10.1016/j.jsxm.2016.06.003.
50. Yassin A.A., Nettleship J., Almhadi Y., Salman M., Saad F. Effects of continuous long-term testosterone therapy (TTh) on anthropometric, endocrine and metabolic parameters for up to 10 years in 115 hypogonadal elderly men: real-life experience from an observational registry study. *Andrologia.* 2016. 48(7). 793-9. doi: 10.1111/and.12514.
51. Cai X., Tian Y., Wu T., Cao C.X., Li H., Wang K.-J. Metabolic effects of testosterone replacement therapy on hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Asian J. Androl.* 2014. 16(1). 146-152. doi: 10.4103/1008-682X.122346.
52. Corona G., Monami M., Rastrelli G., Aversa A., Tishova Y., Saad F. et al. Testosterone and metabolic syndrome: a meta-analysis study. *J. Sex. Med.* 2011. 8(1). 272-83. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01991.x.
53. Haddad R.M., Kennedy C.C., Caples S.M., Tracz M.J., Boloña E.R., Sideras K. et al. Testosterone and cardiovascular risk in men: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Mayo Clin. Proc.* 2007. 82(1). 29-39. doi: 10.4065/82.1.29.

54. Fernández-Balsells M.M., Murad M.H., Lane M., Lampropoulos J.F., Albuquerque F., Mullan R.J. et al. Clinical review 1: Adverse effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(6). 2560-75. doi: 10.1210/jc.2009-2575.
55. Heider A., Jassin A., Doros G., Saad F. Effects of long-term testosterone therapy on patients with "diabetes": results of observational studies of pooled analyses in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2014. 2014. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/683515>.
56. Magnussen L.V., Glinborg D., Hermann P., Hougaard D.M., Højlund K., Andersen M. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes. Metab.* 2016. 18(10). 980-9. doi: 10.1111/dom.12701.
57. Dhindsa S., Ghanim H., Batra M., Kuhadiya N.D., Abuayshah S., Sandhu S. et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2016. 39(1). 82-91. doi: 10.2337/dc15-1518.
58. Pal M., Gupta S. Testosterone supplementation improves glucose homeostasis despite increasing hepatic insulin resistance in male mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Diabetes.* 2016. 6(12). e236. doi: 10.1038/nutd.2016.45.
59. Gianatti E.J., Dupuis Ph., Hoermann R., Strauss B.J., Wentworth J.M., Zajac J.D., Grossmann M. Effect of testosterone treatment on glucose metabolism in men with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2014. 37(8). 2098-107. doi: 10.2337/dc13-2845.
60. Malkin C.J., Pugh P.J., West J.N., van Beek E.J., Jones T.H., Channer K.S. Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial. *Eur. Heart J.* 2006. 27(1). 57-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehi443.
61. Caminiti G., Volterrani M., Iellamo F., Marazzi G., Massaro R., Miceli M. et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009. 54(10). 919-27. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.078.
62. Muraleedharan V., Marsh H., Kapoor D., Channer K.S., Jones T.H. Testosterone deficiency is associated with increased risk of mortality and testosterone replacement improves survival in men with type 2 diabetes. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. 169(6). 725-33. doi: 10.1530/EJE-13-0321.
63. Baillargeon J., Urban R.J., Kuo Y.F., Ottenbacher K.J., Raji M.A., Du F. et al. Risk of myocardial infarction in older men receiving testosterone therapy. *Ann. Pharmacother.* 2014. 48(9). 1138-44. doi: 10.1177/1060028014539918.
64. Shores M.M., Smith N.L., Forsberg C.W., Anawalt B.D., Matsumoto A.M. Testosterone treatment and mortality in men with low testosterone levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(6). 2050-8. doi: 10.1210/jc.2011-2591.
65. Wu F.C. Caveat emptor: does testosterone treatment reduce mortality in men? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(6). 1884-6. doi: 10.1210/jc.2012-1977.
66. Anderson J.L., May H.T., Lappé D.L., Bair T., Le V., Carlquist J.F., Muhlestein J.B. Impact of testosterone replacement therapy on myocardial infarction, stroke, and death in men with low testosterone concentrations in an integrated health care system. *Am. J. Cardiol.* 2016. 117(5). 794-9. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063.
67. Sharma R., Oni O.A., Gupta K., Chen G., Sharma M., Dawn B. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur. Heart J.* 2015. 36(40). 2706-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
68. Pantalone K.M., George J., Ji X., Kattan M.W., Milinovich A., Bauman J.M. et al. Testosterone replacement therapy and the risk of adverse cardiovascular outcomes and mortality. *Basic Clin. Androl.* 2019. 29. 5. doi: 10.1186/s12610-019-0085-7.
69. Saboor Aftab S.A., Kumar S., Barber T.M. The role of obesity and type 2 diabetes mellitus in the development of male obesity-associated secondary hypogonadism. *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2013. 78(3). 330-7. doi: 10.1111/cen.12092.

Отримано/Received 25.08.2020

Рецензовано/Revised 30.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 06.10.2020 ■

Information about authors

Evgen Luchtytskyi, MD, Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: evgenluchtytskyi@gmail.com; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4894-5110>.

Vitalii Luchtytskyi, MD, Doctor of Medical Sciences Senior Research Fellow at the Department of reproductive endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: vitaliyluchtytskyi@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3515-3264>.

Mykola Tronko, Academician, Doctor of Medical Sciences, professor, Director of the State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7421-0981>.

Лучицкий Е.В., Лучицкий В.Е., Тронько Н.Д.

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

Поздний гипогонадизм у мужчин, больных сахарным диабетом 2-го типа, и его роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы)

Резюме. Тестостерон является гормоном, который играет ключевую роль в углеводном, жировом и белковом метаболизме у мужчин. Снижение уровней тестостерона, связанное с возрастом, которое усиливается развитием и прогрессированием сопутствующей патологии, прежде всего сахарного диабета 2-го типа, ожирения, дислипидемии, может иметь су-

щественное влияние на возникновение сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и повышение риска преждевременной смертности. В работе представлен анализ современных литературных данных о распространенности позднего гипогонадизма и его влиянии на развитие сердечно-сосудистой патологии у мужчин. Проведен анализ исследований, пред-

ставленних в пошуковій базі даних і базі даних MedLine, по ключевим словам «тестостерон», «мужчина», «поздний гипогонадизм» и «сердечно-сосудистые заболевания». Показана контрартерийность ряда гипотез о роли андрогенодефицита в развитии сердечно-сосудистой патологии у мужчин. Однако определено, что в большинстве работ показана связь андрогенодефицита с развитием метаболических нарушений, которые являются факторами развития метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета 2-го типа. В свою очередь, данные сопутствующие заболевания являются прямыми факторами, приводящими к раннему возникновению

и прогрессированию сосудистой патологии и связанной с ней смертностью у мужчин старших возрастных групп. Проведение терапии тестостероном необходимо у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и подтвержденным клинически и лабораторно дефицитом тестостерона при условии соблюдения стандартов ее безопасности. Ввиду неоднозначных результатов исследований влияния тестостерона на развитие сердечно-сосудистых заболеваний данный вопрос требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; поздний гипогонадизм; сердечно-сосудистые заболевания; обзор

E.V. Luchytskyy, V.E. Luchytskyi, M.D. Tronko

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

Late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus and its role in the development of cardiovascular diseases (literature review)

Abstract. Testosterone is a hormone that plays a key role in carbohydrate, fat and protein metabolism in men. Age-related decrease in testosterone levels, which is facilitated by the development and progression of comorbidities, especially type 2 diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, can have a significant impact on the development of cardiovascular diseases in men and increase the risk of premature death. The paper presents an analysis of modern literature data on the prevalence of late-onset hypogonadism and its impact on the development of cardiovascular pathology in men. An analysis of researches presented in the search database and MedLine database was performed using the keywords "testosterone", "male", "late-onset hypogonadism", and "cardiovascular diseases". The controversy of a number of hypotheses about the role of androgen deficiency in the develop-

ment of cardiovascular pathology in men is shown. However, it was determined that most studies showed the correlation between androgen deficiency and the development of metabolic disorders, which are factors for the development of metabolic syndrome, obesity, type 2 diabetes mellitus. In turn, these comorbidities are direct factors that lead to the early onset and progression of vascular pathology and associated mortality in older men. Testosterone therapy is necessary in men with type 2 diabetes mellitus and clinically and laboratory confirmed testosterone deficiency, provided that its safety standards are met. Due to ambiguous results regarding the effect of testosterone on the development of cardiovascular disease, this issue needs further study.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; late-onset hypogonadism; cardiovascular diseases; review

ГЛІПТАР

НА СТОРОЖІ ЖИТТЄВОГО БАЛАНСУ



Склад: діюча речовина: vildagliptin. 1 таблетка містить вілдагліптину 50 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія: для пацієнтів, у яких застосування тільки дієти та фізичних вправ не забезпечує достатнього контролю, а також для пацієнтів, у яких застосування метформіну вважається неприйнятним через наявність протипоказань або непереносимості. У складі подвійної пероральної терапії в комбінації з: метформіном для пацієнтів з недостатнім глікемічним контролем; сульфонілсечовиною; тіазолідініоном. У складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном. В комбінації з інсуліном (з метформіном або без). **Протипоказання.** Відома гіперчутливість до вілдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. **Передозування.** Інформація щодо передозування лікарського засобу Гліптар є обмеженою. У випадку передозування рекомендовано проводити підтримувальну терапію. Вілдагліптин не виводиться при гемодіалізі, однак більшість метаболітів гідролізу (LAY151) можна видалити за допомогою гемодіалізу. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вілдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Інфекції та інвазії: дуже рідко — інфекція верхніх дихальних шляхів, назофарингіт. З боку обміну речовин: нечасто — гіпоглікемія.

З боку нервової системи: часто — запаморочення; нечасто — головний біль. З боку серцево-судинної системи: нечасто — периферичні набряки. З боку шлунково-кишкового тракту: нечасто — запор. З боку кістково-м'язової та сполучної системи: нечасто — артралгія. З боку шкіри: можливі реакції гіперчутливості. **Постмаркетинговий досвід.** З боку шлунково-кишкового тракту: частота невідома — панкреатит. З боку гепатобіліарної системи: частота невідома — гепатит (оборотний після припинення прийому лікарського засобу), відхилення функціональних печінкових проб від норми (оборотні після припинення прийому лікарського засобу). З боку шкіри та підшкірних тканин: частота невідома — кропив'янка, бульозне та ексfoliatивне ураження шкіри, включаючи бульозний пемфігоїд. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** В оригінальній упаковці, при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 6 блистерів в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Виробник: АТ «Київмедпрепарат» (Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139). ВІДПУСКАЄТЬСЯ ЗА РЕЦЕПТОМ ЛІКАРЯ. РП № UA 16719/01/01 від 16.05.2018 р. до 16.05.2023 р. Інформація виключно для медичних, фармацевтичних працівників. Для використання у професійній діяльності. Дата останнього перегляду: 01.10.2020 р.

До складу Корпорації «Артеріум» входять АТ «Київмедпрепарат» та АТ «Галичфарм»

«Артеріум» Фармацевтична Корпорація
www.arterium.ua

Ближче до людей
 ARTERIUM

УДК 616.8-00:616.34-002-022-07-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215384>

Паньків В.І.

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

Цукровий діабет 2-го типу: сучасні міжнародні настанови, персоніфікований підхід і реальна амбулаторна практика

Резюме. Загальна кількість людей із цукровим діабетом (ЦД) збільшиться, за прогнозом експертів Міжнародної діабетичної федерації, з 463 млн у 2019 році до 578 млн у 2030 році і до 700 млн у 2045 році. В умовах пандемії COVID-19 хворі на ЦД 2-го типу більш вразливі щодо зараження й тяжкого перебігу патології. Підходи до вибору цукрознижувальної терапії для досягнення ідеального глікемічного статусу змінюються з урахуванням появи нових даних про патогенез ускладнень ЦД. На сьогодні прийнята концепція індивідуалізації цукрознижувальної терапії, тобто підбору схеми лікування з урахуванням відомостей про конкретного пацієнта, особливостей перебігу й ризику розвитку діабетичних ускладнень. З огляду на збільшення частки людей похилого віку лікування ЦД 2-го типу в цій віковій категорії є однією з важливих медико-соціальних проблем. Антигіперглікемізуюча терапія в цій популяції становить труднощі через підвищений ризик гіпоглікемії, наявність поліорганної і коморбідної патології, що істотно впливає на перебіг ЦД 2-го типу. В огляді літератури розглядаються питання адекватного призначення препаратів, зокрема інгібіторів дипептидилпептидази-4. Наявність у них передбачуваного цукрознижувального ефекту без ризиків гіпоглікемії, доброї переносимості, сприятливого серцево-судинного потенціалу дозволяє широко використовувати їх у пацієнтів з ЦД 2-го типу літнього й похилого віку. Акцент в огляді зроблено на дослідженнях VERIFY, у якому встановлено, що рання комбінована терапія вілдагліптіном із метформіном на 49 % знижує ризик втрати глікемічного контролю, перевершує стратегію поетапної інтенсифікації, забезпечує стійкий контроль глікованого гемоглобіну (HbA1c) протягом 5 років, забезпечує стабільно нижчий рівень HbA1c, що особливо важливо в перший рік терапії для уповільнення прогресування ускладнень ЦД 2-го типу. Тому рання комбінована терапія вілдагліптіном і метформіном у пацієнтів із ЦД 2-го типу має переваги над стратегією поетапної інтенсифікації.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; лікування; метформін; вілдагліптин

Значна поширеність і зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) дозволили експертам ВООЗ визнати наявність епідемії неінфекційного характеру. **Загальна кількість людей із ЦД збільшиться, за прогнозом експертів Міжнародної діабетичної федерації, з 463 млн у 2019 році до 578 млн у 2030 році та 700 млн в 2045 році [1].** У багатьох країнах світу питанням організації допомоги хворим на ЦД належить особлива роль, адже це захворювання є моделлю для відпрацювання нових підходів

у забезпеченні наступності первинної і спеціалізованої медичної допомоги людям із хронічною патологією. Крім того, останніми роками у світі відзначаються істотні зміни вікової структури населення. Найбільш характерним демографічним явищем сучасної епохи залишається прогресуюче зістарення людей. На цей час на планеті проживає 8,5 % людей (617 млн) віком понад 65 років, а за прогнозами, до 2050 року цей показник збільшиться до 17 % населення (1,6 млрд) [www.nia.nih.

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

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

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

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

gov/news/worlds-older-population-grows-dramatically]. При збільшенні віку значно зростає поширеність ЦД 2-го типу, чому сприяє і більша тривалість життя населення. За даними 9-го видання Атласу діабету Міжнародної діабетичної федерації (2019), 20 % людей віком понад 65 років мають ЦД [1]. Отже, коли йдеться про ЦД 2-го типу, ні у кого не виникає сумнівів, що це масштабне багатофакторне захворювання — одна з найсерйозніших медико-соціальних і економічних проблем сучасної охорони здоров'я.

Прогресування при ЦД макроваскулярних (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна хвороба, хронічні облітеруючі захворювання периферичних артерій) і мікроваскулярних (діабетична ретино-, нефро- і нейропатія) ускладнень виводить цю патологію на третє місце серед причин смертності після серцево-судинної та онкологічної патології. Смертність від серцево-судинних причин у хворих на ЦД 2-го типу втричі вища, ніж у популяції загалом. В умовах пандемії COVID-19 хворі на ЦД 2-го типу більш вразливі до зараження й тяжчого перебігу патології [2].

При встановленні діагнозу ЦД понад 50 % хворих уже мають мікро- і макросудинні діабетичні ускладнення, а вартість амбулаторної медичної допомоги за наявності ускладнень зростає від 3 до 13 разів [3]. Тільки рання ефективна багатофакторна терапія ЦД здатна забезпечити довгострокові переваги для пацієнтів.

Мета лікування ЦД 2-го типу — безпечне досягнення метаболічного контролю, тобто підтримання оптимальних для пацієнта цільових значень глікемії, показників ліпідного обміну і цифр артеріального тиску (АТ). При цьому обов'язковий індивідуальний підхід до лікування хворих.

Розглядаючи результати міжнародних і вітчизняних досліджень, а також враховуючи тривалий власний досвід лікування пацієнтів із ЦД, на підставі сучасних настанов та алгоритмів [4, 5] можна подати деякі підсумки.

Підходи до вибору цукрознижувальної терапії для досягнення ідеального глікемічного статусу змінюються з огляду на появу нових даних про патогенез ускладнень ЦД. **На сьогодні прийнята концепція індивідуалізації цукрознижувальної терапії, тобто підбору схеми лікування з урахуванням відомостей про конкретного пацієнта, особливостей перебігу й ризику розвитку діабетичних ускладнень.** При цьому на перший план, крім ефективності цукрознижувальної дії, виходить безпека здійснюваної терапії, насамперед щодо частоти й тяжкості гіпоглікемій. Рішення про вибір препарату для ініціації цукрознижувальної терапії приймається клініцистом у кожному конкретному випадку виходячи з індивідуального статусу пацієнта.

Сучасне управління захворюванням передбачає низку заходів: навчання й самоконтроль, досягнення цільових показників вуглеводного обміну без ризику гіпоглікемії, корекція факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ), зниження маси тіла. Воно передбачає індивідуальний підхід до визначення цільових рівнів показників і вибору антигіперглікемізуючого препарату. Пріоритетом у його виборі є ефективність і безпека щодо ризику розвитку гіпоглікемії, а також

відсутність впливу на масу тіла, зручність прийому, доступність, наявність плейотропних ефектів, тривалість позитивного ефекту, сприятливий вплив на перебіг ЦД.

З огляду на збільшення частки людей похилого віку лікування ЦД 2-го типу в цій віковій категорії є однією з важливих медико-соціальних проблем. Антигіперглікемізуюча терапія в цій популяції становить труднощі через підвищений ризик гіпоглікемії, наявність поліорганної і коморбідної патології, що істотно впливає на перебіг ЦД 2-го типу. У пацієнтів із ЦД 2-го типу похилого віку частіше діагностують такі супутні ССЗ, як артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні розлади. На тлі менеджменту як ЦД 2-го типу, так і коморбідної патології формується проблема поліпрагмазії [6].

У пацієнтів із ЦД 2-го типу старшої вікової категорії набагато частіше, ніж у літніх осіб без цього захворювання, відзначаються когнітивні порушення. Зазвичай вони полягають у швидкій втомлюваності, неадекватних емоційних реакціях, погіршенні пам'яті, уваги, більш повільному засвоєнні нових навичок тощо. На поступове прогресування когнітивної дисфункції впливають тривалість ЦД 2-го типу, незадовільний контроль глікемії, явища гіпоглікемії [7]. Важливо підкреслити, що когнітивна дисфункція є фактором низької прихильності людини до будь-якої терапії (у тому числі цукрознижувальної), погіршення глікемічного контролю, що, безумовно, потребує простішої схеми лікування. Раціональна, безпечна щодо гіпоглікемії цукрознижувальна терапія уповільнює процес розвитку когнітивної дисфункції.

До 25–35 % хворих на ЦД 2-го типу в літньому віці страждають від епізодів депресії, що значно перевищує аналогічний показник у загальній популяції. Наявність депресивних станів погіршує глікемічний контроль, що обумовлено зниженням фізичної активності, збільшенням маси тіла, а також недостатнім виконанням рекомендацій лікарів.

У людей літнього й похилого віку (частіше жінок) нерідко спостерігається нетримання сечі, що також негативно впливає на якість життя. T.V. Нгуєн у своєму дослідженні за участю 322 пацієнтів із ЦД 2-го типу (середній вік $74,80 \pm 8,28$ року) виявив значну поширеність нетримання сечі (65,2 %). Встановлено, що похилий вік, тривалість ЦД 2-го типу, рівень глікемії натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), когнітивні порушення й наявність поліпрагмазії пов'язані з підвищеним ризиком розвитку нетримання сечі в літніх хворих із ЦД 2-го типу [8].

З віком збільшується ризик зневоднення, чому сприяють зменшення кількості води в організмі на тлі старіння, зниження порогу сприйняття спраги в гіпоталамусі, зміни й хвороби сечовидільної системи. Хронічна гіперглікемія, поліурія додатково можуть посилювати порушення водного балансу в пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Літні пацієнти з ЦД 2-го типу схильні до вищого ризику розвитку гіпоглікемії порівняно з особами більш молодого віку. Добре відомо, що вік пацієнта сам по собі є важливим фактором ризику гіпоглікемії. Згідно з результатами досліджень ACCORD і ADVANCE, на

кожен додатковий рік життя частота тяжкої гіпоглікемії збільшується на 3 і 5 % відповідно. Особливо високий ризик гіпоглікемії відзначається в осіб старечого віку. Гіпоглікемії в будь-якому віці збільшують ризик кардіоваскулярної і загальної смертності, але зазвичай особливо чутливими залишаються пацієнти літнього й старечого віку, для яких навіть легка або безсимптомна гіпоглікемія є серйозною небезпекою. Гіпоглікемічні епізоди можуть мати несприятливі наслідки не лише для серцево-судинної системи (гострий інфаркт міокарда, інсульт, гіпертонічний криз, порушення серцевого ритму); вони часто супроводжуються падіннями та їх наслідками (переломи, травми голови, субдуральні гематоми тощо), погіршують когнітивну функцію, сприяють деменції [9].

Лікування ЦД 2-го типу потребує ретельного розгляду супутніх синдромів і станів, які збільшують ризик ускладнень. Однак, окрім урахування небезпеки гіпоглікемії в літньому віці, глікемічний контроль залишається важливим чинником запобігання діабетичним ускладненням (часто летальним), продовження життя, а також покращання якості життя. Відомо, що ризик розвитку макросудинних ускладнень у літніх пацієнтів значно вищий, ніж у хворих молодого й середнього віку із ЦД 2-го типу [10]. На сьогодні все ще обмежена кількість опублікованих досліджень з вивчення впливу антигіперглікемізуючої терапії на серцево-судинні та інші ускладнення, смертність у цій популяції пацієнтів. Зокрема, навіть у дослідження UKPDS не були включені особи віком понад 65 років.

До цукрознижувальних препаратів, що застосовуються в осіб похилого віку, висуваються особливі вимоги: мінімальний ризик розвитку гіпоглікемії, серцево-судинна безпека, відсутність нефро-, гепатотоксичності, простий, зручний режим прийому; по-

бічні ефекти терапії повинні бути незначними [11]. До того ж у літніх хворих значно частіше трапляється хронічна хвороба нирок (ХХН), що обмежує вибір цукрознижувального препарату. При цьому також слід враховувати супутні захворювання і способи їх лікування.

У клінічній практиці для визначення HbA1c у більшості випадків пацієнти змушені самостійно оплачувати дане дослідження. Крім того, з цієї причини для контролю глікемії використовуються глікемічний профіль або епізодичне визначення глюкози натще, що призводить до збільшення частоти як гіпер-, так і гіпоглікемічних станів. У більшості пацієнтів відсутня адекватна оцінка цукрознижувальної терапії, оскільки її корекція нерідко проводиться на підставі епізодичного визначення рівня глікемії (табл. 1).

Незалежно від вибору лікарського препарату зміна способу життя хворого є головним чинником і повинна супроводжувати будь-який варіант терапії. Модифікація способу життя і гіпокалорійне харчування неодмінно сприятимуть зниженню маси тіла, зменшенню інсулінорезистентності і, відповідно, покращанню глікемічного контролю. Крім позитивного впливу на зазначені показники, схуднення й фізичні навантаження покращують прогноз щодо супутньої серцево-судинної патології, зменшуючи такі чинники ризику, як артеріальна гіпертензія, атерогенний профіль ліпідів крові тощо. Важливим аспектом менеджменту ЦД є формування в пацієнта навичок самоконтролю, адже людина з ЦД має вміти розпізнавати та вчасно усувати явища гіпоглікемії, а також змінювати терапію під керівництвом медичного персоналу для досягнення цільового рівня глікемії і HbA1c.

На початку медикаментозної терапії ЦД 2-го типу госпіталізація в стаціонар потрібна лише в окремих ситуаціях, коли його маніфестація супроводжується тяжки-

Таблиця 1. Проблеми реалізації сучасних настанов з надання допомоги хворим на цукровий діабет 2-го типу в амбулаторній практиці

Менеджмент ЦД	Настанови	Клінічна практика
Рання діагностика	Пероральний глюкозотолерантний тест в осіб із групи ризику, визначення HbA1c, глікемії	Відсутність диспансеризації населення, виявлення ЦД за зверненням, коли тривалість ЦД на момент діагностики досягає 5–7 років
Навчання людей із ЦД	Здійснюється районними ендокринологами або сімейними лікарями за програмою «Школа для пацієнтів з цукровим діабетом»	Відсутність нормативної бази, проводиться епізодично лікарями різних спеціальностей, іноді пропонуються брошури для самостійного ознайомлення
Самоконтроль	Пацієнт повинен мати індивідуальний глюкометр і періодично вимірювати рівень глікемії	Забезпечення індивідуальними приладами самоконтролю становить від 20 до 55 %, висока вартість тест-смужок зумовлює здійснення самоконтролю лише при погіршенні самопочуття
Контроль за перебігом ЦД	Вимірювання рівня HbA1c	Здійснюється лише в частини хворих
Профілактика ускладнень	Огляд офтальмолога, невролога, визначення швидкості клубочкової фільтрації, альбумінурії, ліпідограма	Здійснюється лише частково
Лікування	Препарат першого вибору — метформін, призначення статинів, корекція АТ, своєчасна інтенсифікація терапії	У багатьох випадках проводиться монотерапія похідними сульфонілсечовини, без корекції ліпідних порушень і рівня АТ, висока частота призначень препаратів з недоведеною ефективністю, відсутня своєчасна інтенсифікація терапії, компенсація ЦД — у 20–30 %

ми метаболічними порушеннями: вираженим зниженням маси тіла, спрагою, поліурією, діабетичним кетоацидозом, гіперосмолярністю. В інших випадках ініціацію і корекцію терапії можна здійснювати в амбулаторних умовах.

Ініціація цукрознижувальної терапії — одне з актуальних питань сучасної діабетології. Загалом пропонується 3 основні варіанти стартової терапії ЦД залежно від рівня HbA1c. При рівні HbA1c, що не перевищує 7,5 %, рекомендується розпочинати лікування зі зміни способу життя й монотерапії метформіном. При виборі конкретного препарату слід виважено враховувати потенційну швидкість зниження HbA1c, очікувані віддалені переваги, безпеку, а також можливі побічні ефекти, переносимість, прихильність пацієнта до лікування й неглікемічні ефекти.

Препаратом першого вибору, згідно з практично всіма сучасними керівництвами, є метформін. Індивідуальний підхід до хворого і, відповідно, визначення індивідуального цільового рівня HbA1c лежать в основі вибору стратегії цукрознижувального лікування. Насамперед слід враховувати вік пацієнта, тривалість хвороби, наявність серйозних ускладнень, ризик розвитку тяжких гіпоглікемій. Доведено, що серцево-судинні ускладнення й летальний кінець найчастіше трапляються в пацієнтів із гіпоглікемічними епізодами (особливо з тяжкими гіпоглікеміями). Не підлягає сумніву доцільність встановлення індивідуального цільового рівня цукрознижувальної терапії за показником HbA1c.

Розпочинаючи лікування з невеликої дози (500 мг/добу), можна мінімізувати небажані ефекти метформіну з боку кишкового тракту, повільно збільшуючи дозу препарату протягом декількох тижнів. Використання метформіну обмежується порушенням функції нирок, він протипоказаний при швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м². Також слід пам'ятати, що добова доза метформіну не повинна перевищувати 1000 мг у разі ШКФ 30–44 мл/хв/1,73 м².

Стани, які супроводжуються гіпоксією (гостра недостатність мозкового кровообігу, серцева, легенева недостатність, інфаркт міокарда, анемія тощо), печінкова недостатність, хронічний алкоголізм, гострі стани з порушенням функції нирок (дегідратація, гостра інфекція, шок), ацидоз будь-якого генезу є протипоказаннями щодо застосування метформіну [12]. Слід пам'ятати, що в частини хворих тривале лікування метформіном асоціюється зі зниженням сироваткових концентрацій вітаміну B₁₂, що потенційно може призводити до збільшення наявних когнітивних порушень [13].

При непереносимості або наявності протипоказань щодо призначення метформіну альтернативою зазвичай є призначення похідних сульфонілсечовини (ПСС). Також їх найчастіше використовують для інтенсифікації цукрознижувальної терапії в разі неефективності монотерапії метформіном. Як уже зазначалося, вкрай небезпечним побічним ефектом цієї групи цукрознижуючих препаратів для хворих старшої вікової категорії є розвиток гіпоглікемії. Разом з тим показано, що ризик гіпоглікемії залежить від тривалості дії та особливостей метаболізму ПСС [14].

Інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2, які блокують реабсорбцію глюкози в нирках і збільшують глюкозурію, мають високу ефективність і низький ризик розвитку гіпоглікемічних станів. Згідно з рекомендаціями, в літньому віці слід застосовувати ці препарати з обережністю й уникати поєднання з діуретиками. Необхідний ретельний контроль лікування з огляду на ризик розвитку дегідратації та ортостатичної гіпотонії, а також особлива обережність повинна бути щодо літніх пацієнтів з підвищеним ризиком сечостатевих інфекцій і нетриманням сечі. У нещодавньому метааналізі [15] вказується на відсутність системного огляду стосовно загальної безпеки інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 (порівняно з плацебо) при їх використанні в клінічних умовах.

Концепція зниженого ефекту інкретинів при ЦД 2-го типу стала підґрунтям для впровадження в клінічну практику інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) [16]. З моменту появи в клінічній практиці іДПП-4 увага до них не слабшає. Наявність у іДПП-4 передбачуваного цукрознижувального ефекту без ризиків гіпоглікемій, доброї переносимості, сприятливого серцево-судинного потенціалу дозволяє широко використовувати їх у пацієнтів з ЦД 2-го типу літнього й похилого віку [17]. **При цьому в пацієнтів похилого віку, крім метформіну, перевагу мають препарати з групи іДПП-4, які відзначаються найбільш сприятливим профілем безпеки, у тому числі щодо розвитку гіпоглікемії.**

Механізм дії іДПП-4 полягає в пригніченні активності ферменту ДПП-4, завдяки чому сповільнюється руйнування глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) і глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (ГІП), пролонгується взаємодія цих гормонів зі специфічними рецепторами і дія на рівні органів-мішеней [18]. Для клінічної практики важливо, що іДПП-4 мають глюкозозалежний механізм дії, завдяки чому їх прийом асоційований з низьким ризиком гіпоглікемії. Це є незаперечною перевагою для осіб похилого віку, особливо з макросудинною патологією, пацієнтів з високим ризиком гіпоглікемії (наприклад, при ХХН).

Усе ще залишається відкритим питання про можливі плейотропні ефекти іДПП-4, незалежні від впливу на глікемію. Вони можуть мати певне клінічне значення для запобігання розвитку хронічних ускладнень ЦД 2-го типу і привести до покращання прогнозу захворювання. Інгібування ГПП-1 і ГІП за допомогою ДПП-4 — це не єдиний процес, де задіяний цей фермент. До його субстратів належать ще й інші молекули, у тому числі нейропептиди, хемокіни, вазоактивні пептиди, цитокіни (нейропептид Y, пептид Y, стромальний клітинний фактор 1 α /SDF-1 α і 1 β /CXCL12, хемотаксичний білок гранулоцитів-2/CXCL6, макрофагальний хемокин CCL22/MDC тощо), які беруть участь у різних біологічних процесах, серед яких особливо важливі запальні, імунні реакції, регенерація, чутливість тканин до інсуліну.

Поряд з контролем глікемії зазначені ефекти в довгостроковій перспективі можуть позитивно впливати на кардіопротективні механізми [19]. Опубліковані відомості про здатність іДПП-4 покращувати ендоте-

ліальну функцію, збільшувати кількість і активність ендотеліальних клітин, знижувати концентрації прозапальних маркерів, вираженість окислювального стресу, зменшувати альбумінурію [20].

Разом з тим оцінка і аналіз реальної клінічної практики лікування ЦД 2-го типу дозволяють дізнатися пріоритети лікарів у виборі тактики для пацієнтів похилого й старечого віку з огляду на різноманітність цукрознижувальних засобів.

На підставі даних, отриманих за допомогою електронної бази США (MarketScan, Medicare Supplemental Database), ініційовано дослідження з метою отримання інформації про рутинну практику ведення хворих на ЦД 2-го типу похилого віку на старті цукрознижувальної терапії [21]. Критеріями включення пацієнтів було підтвердження діагнозу ЦД 2-го типу, вік понад 65 років, наявність електронної карти пацієнтів у базі даних не менше від одного року до початку призначення цукрознижувальних препаратів. У дослідження не включали пацієнтів, які отримують ін'єкційну цукрознижувальну терапію. Пацієнти ($n = 155\,388$) були розподілені на три категорії залежно від лікування: початок монотерапії, перехід до подвійної і потрійної комбінованої терапії.

Оцінка структури цукрознижувальної терапії, призначеної вперше хворим із ЦД 2-го типу, показала, що більшості (52,1 %, $n = 80\,929$) була призначена монотерапія. Аналіз цукрознижувальної терапії у хворих, які раніше отримували таку терапію, показав, що 36,8 % ($n = 57\,206$) пацієнтів призначали подвійну цукрознижувальну терапію, з них іДПП-4 — 7652 пацієнтам. Потрійна цукрознижувальна терапія використовувалася в 11,1 % ($n = 17\,253$), з них іДПП-4 — у 4429 пацієнтів. У рамках кожної категорії цукрознижувальної терапії проводилося порівняння іДПП-4 з іншими цукрознижувальними препаратами в пацієнтів різних вікових груп: 65–74 роки, 75–84 роки і понад 85 років.

У хворих кожної групи детально аналізували супутні захворювання й стани (аритмія, застійна серцева недостатність, інсульт/транзиторні ішемічні атаки, когнітивні дисфункції, переломи, втрата слуху, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, нейропатія, захворювання периферичних судин, протеїнурія, ниркова недостатність, ретинопатія, захворювання очей, гіпоглікемія), зареєстровані протягом 12 місяців до дати початку або посилення цукрознижувальної терапії.

У результаті встановлено пріоритети лікарів у виборі пероральних антигіперглікемізуючих препаратів у літніх пацієнтів: іДПП-4 без вагань призначали літнім пацієнтам включно з особами похилого віку, а також тим, хто мав тяжку супутню патологію в анамнезі (аритмії, застійна серцева недостатність, ниркова недостатність, інсульт).

Це дослідження з великою вибіркою пацієнтів дозволило отримати цінні дані про реальну клінічну практику, яка сформувалася при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу похилого віку.

Певний інтерес становлять результати нещодавно опублікованого відкритого дослідження за участю 115 пацієнтів похилого віку, у якому оцінювали не тільки ефективність іДПП-4, але й задоволеність пацієнтів

лікуванням, використовуючи «Опитувальник задоволеності лікуванням при діабеті» (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire, DTSQ) [22]. У цьому монотентровому перехресному порівняльному обсерваційному дослідженні хворі похилого віку із ЦД 2-го типу (які отримували цукрознижувальні препарати не менше ніж три місяці до включення в дослідження) були розділені на дві групи терапії.

Група 1 ($n = 42$, середній вік $64,9 \pm 5,6$ року) отримувала іДПП-4 у вигляді монотерапії або у складі комбінованої терапії (метформін, ПСС, піоглітазон, інсулін), група 2 ($n = 73$, середній вік $63,5 \pm 3,5$ року) отримувала інші цукрознижувальні препарати (крім іДПП-4) у вигляді монотерапії (метформін, ПСС, піоглітазон, інсулін) або у складі комбінованої терапії.

Через два місяці лікування між групами була отримана статистично значуща різниця за рівнем HbA1c (група 1 — $7,07 \pm 1,22$ %, група 2 — $7,68 \pm 1,48$ %; $p = 0,034$). Різниця за рівнем HbA1c між різними препаратами з групи іДПП-4 не було відзначено. Крім того, вірогідно більше пацієнтів групи 1 досягли HbA1c < 7 % порівняно з групою 2 (62 і 33 % відповідно; $p = 0,002$; 95% ДІ 11,8–48,1 %). Важливо відзначити, що, згідно з опитувальником DTSQ, відзначена статистично значуща позитивна динаміка задоволеності лікуванням у групі 1.

Порушення функції нирок є додатковим фактором, який сприяє виникненню частих гіпоглікемій, обмежує у виборі препаратів через протипоказання до терапії, що значно ускладнює лікування будь-якого захворювання. При зниженні ШКФ неухильно зростає число коморбідних станів, і цей взаємозв'язок особливо відчутний саме у хворих на ЦД 2-го типу старших вікових груп. Наявність ХХН значно погіршує прогноз життя в цих пацієнтів, визначає високу ймовірність фатальних серцево-судинних ускладнень. Крім того, альбумінурія і зниження ШКФ виступають незалежними предикторами дисфункції головного мозку в літньому віці. Особливості фармакокінетики вілдагліптину: 85 % дози виводиться із сечею і 15 % дози — з калом, ниркове виведення незміненого вілдагліптину становить 23 % від перорально прийнятої дози [23, 24].

Рання комбінована терапія вілдагліптином і метформіном у пацієнтів із ЦД 2-го типу

Останнє дослідження VERIFY оприлюднене у вересні 2019 року в Барселоні на 55-й конференції Європейської асоціації з вивчення діабету (European Association for the Study of Diabetes, EASD) професором Девідом Метьюзом (David Matthews), президентом EASD і почесним професором медицини Оксфордського університету, Велика Британія (University of Oxford, UK). «Результати дослідження VERIFY однозначно демонструють, що рання комбінована терапія гарантує більш значущі й довгострокові переваги для пацієнтів порівняно з рекомендованим нині методом стартової монотерапії з подальшою інтенсифікацією при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу», — сказав професор Девід Метьюз [25].

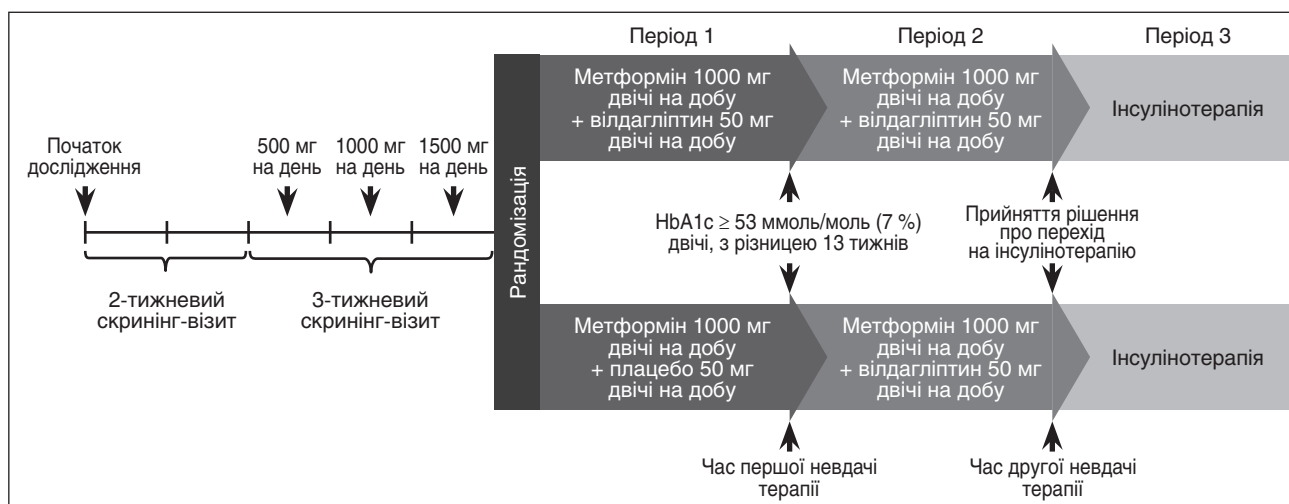


Рисунок 1

VERIFY — унікальне п'ятирічне подвійне сліпе багатоцентрове рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження довгострокових результатів ранньої комбінованої терапії відагліптином і метформіном. Дослідження проводилося на базі 254 центрів 34 країн світу за участю 2001 пацієнта різної етнічної приналежності з первинно виявленим ЦД 2-го типу, які раніше не отримували лікування (рівень HbA1c від 6,5 до 7,5 %) або отримували метформін не більше ніж 1 місяць (рис. 1).

Пацієнти були розділені на дві групи: перша отримувала терапію метформіном + плацебо, друга — комбінацію метформіну з відагліптином. Основним критерієм дослідження був час до невдачі терапії і необхідності переходу на інсулінотерапію. При першій невдачі терапії (HbA1c $>$ 7 % за двома вимірюваннями поспіль) пацієнтів першої групи переводили на терапію метформін + відагліптин, при повторній невдачі — переводили на інсулінотерапію. У пацієнтів другої групи (метформін + відагліптин) декомпенсацію (HbA1c $>$ 7 % за двома вимірюваннями поспіль) у подальшому також коригували інсулінотерапією згідно з локальними протоколами. У дослідженні VERIFY (NCT01528254) ранньої комбінованої терапії відагліптином (50 мг 2 рази/добу) і метформіном (1000–2000 мг/добу) була досягнута первинна кінцева точка зі статистично значущим 49% зменшенням відносного ризику (ВР) за часовим інтервалом до моменту настання неефективності комбінованої терапії (визначалася за рівнем HbA1c $\geq$ 7,0 %, вимірюваним двічі з інтервалом 13 тижнів) порівняно з монотерапією метформіном (ВР 0,51; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,45–0,58; $p < 0,0001$).

Стратегія ранньої комбінованої терапії також показала нижчу частоту повторної невдачі, оцінювану в період, коли всі пацієнти отримували комбіноване лікування (ВР 0,74; 95% ДІ 0,63–0,86; $p < 0,0001$). У пацієнтів, які отримували ранню комбінацію метформіну з відагліптином, відзначалися нижчі рівні HbA1c ($<$ 6,0; $<$ 6,5 або $<$ 7,0 % залежно від цільових значень) протягом 5 років порівняно з тими, кому комбінована терапія була призначена тільки після втрати контролю

вуглеводного балансу при невдалій монотерапії метформіном.

Хоча дослідження VERIFY не було дослідженням з оцінки ризику серцево-судинних подій, проте спостереження показало користь раннього комбінованого лікування метформіном з відагліптином порівняно з монотерапією метформіном [29].

Отже, рання комбінована терапія відагліптином з метформіном на 49 % знижує ризик втрати глікемічного контролю, перевершує стратегію поетапної інтенсифікації, забезпечує стійкий контроль HbA1c протягом 5 років, стабільно нижчий рівень HbA1c, що особливо важливо в перший рік терапії для уповільнення прогресування ускладнень ЦД 2-го типу. 75 % пацієнтів на ранній комбінованій терапії відагліптином з метформіном досягають рівня HbA1c $<$ 6,5 % уже через 3 місяці й утримують його не менше ніж рік, 54 % пацієнтів — на поетапній терапії. Отже, рання комбінована терапія відагліптином і метформіном у пацієнтів із ЦД 2-го типу має переваги над стратегією поетапної інтенсифікації [26–28].

Висновки

Останніми роками відбуваються істотні зміни в підходах до лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Сучасні знання про патогенетичні механізми ЦД 2-го типу дозволяють запропонувати нові схеми лікування.

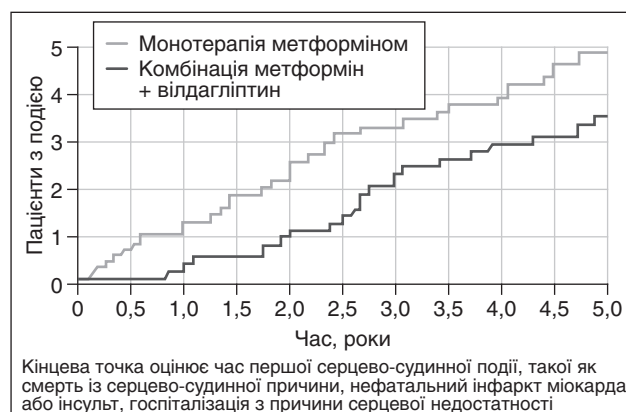


Рисунок 2

В арсеналі ендокринологів на сьогодні є широкий перелік цукрознижувальних препаратів. Зміна парадигми лікування ЦД 2-го типу з глюкоцентричної на пацієнт-орієнтовану передбачає пошук оптимальної лікувальної тактики, у тому числі щодо впливу на ниркову функцію.

У менеджменті ЦД 2-го типу, у тому числі з коморбідною патологією, важлива роль належить терапії іДПП-4. Препарати цієї групи добре вивчені, з доведеним низьким ризиком гіпоглікемії, зі сприятливим профілем переносимості, що дозволяє покращити прогноз захворювання.

Першим вітчизняним генериком відагліптину в Україні є препарат Гліптар, таблетки по 50 мг, виробництва АТ «Київмедпрепарат», виготовлений із якісної європейської субстанції. Препарат Гліптар співставний за ефективністю й безпекою з оригінальним, що дозволяє широко застосовувати його для лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу в Україні.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. 2019. 170.
2. Bloomgarden Z.T. Diabetes and COVID-19. *J. Diabetes*. 2020. 12(4). 347-34 8. doi: 10.1111/1753-0407.13027.
3. Tamayo T., Rosenbauer J., Wild S.H., Spijkerman A.M., Baan C., Forouhi N.G. et al. Diabetes in Europe: an update. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2014. 103. 206-17. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.007.
4. American Diabetes Association Standards of Medical Care in diabetes — 2020. *Diabetes Care*. 2020. 43 (Supplement 1). 207-212. <https://doi.org/10.2337/dc20-in01>.
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2019. 41(2). 255-323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
6. Mordarska K., Godziejewska-Zawada M. Diabetes in the elderly. *Prz. Menopauzalny*. 2017. 16(2). 38-43. doi: 10.5114/pm.2017.68589.
7. Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal Medicine Journal*. 2012. 42(5). 484-491.
8. Huyen T.V. Association between Diabetes Mellitus and Urinary Incontinence in Elderly Patients. *Diabetes*. 2018. 67(1). doi: 10.2337/db18-1481-P.
9. International Hypoglycaemia Study. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2017. 60(1). 3-6.
10. Wong M.G., Perkovic V., Chalmers J. et al. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016. 39. 694-700. <http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/early/2016/03/22/dc15-2322.full.pdf>.
11. Kalyani R.R., Saudek C.D., Brancati F.L. et al. Association of diabetes, comorbidities, and A1C with functional disability in older adults: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999–2006. *Diabetes Care*. 2010. 33. 1055-1060.
12. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012. 35(6). 1364-1379.
13. Паньків В.І. Взаємозв'язок між прийомом метформину й дефіцитом вітаміну В12 у хворих на цукровий діабет 2-го типу. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2019. 15(1). 47-54. Doi: 10.22141/2224-0721.15.1.2019.158691.
14. Sircar M., Bhatia A., Munshi M. Review of Hypoglycemia in the Older Adult: Clinical Implications and Management. *Can. J. Diabetes*. 2016. 40(1). 66-72. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.10.004.
15. Li H., Shi F., Huang S., Zhang S., Gu Z. Clinical adverse effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018. 97(32). e11853. Published online 2018 Aug 10. doi: 10.1097/MD.00000000000011853.
16. Nauck M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2016. 18(3). 203-16. doi: 10.1111/dom.12591.
17. Deacon C.F., Holst J.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes: comparison, efficacy and safety. *Expert Opin. Pharmacother.* 2013. 14(15). 2047-58. doi: 10.1517/14656566.2013.824966.
18. He Y.L. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of vildagliptin. *Clin Pharmacokinet.* 2012 Mar 1. 51(3). 147-62. doi: 10.2165/11598080-000000000-00000.
19. Zhang J., Chen Q., Zhong J., Liu C., Zheng B., Gong Q. DPP-4 Inhibitors as Potential Candidates for Antihypertensive Therapy: Improving Vascular Inflammation and Assisting the Action of Traditional Antihypertensive Drugs. *Front Immunol.* 2019. 10. 1050. doi: 10.3389/fimmu.2019.01050.
20. Gong Q., Rajagopalan S., Zhong J. Dpp4 inhibition as a therapeutic strategy in cardiometabolic disease: Incretin-dependent and -independent function. *Int. J. Cardiol.* 2015. 197. 170-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.06.076.
21. Wang T., McNeill A.M., Chen Y., O'Neill E.A., Engel S.S. Characteristics of Elderly Patients Initiating Sitagliptin or Non-DPP-4-Inhibitor Oral Antihyperglycemic Agents: Analysis of a Cross-Sectional US Claims Database. *Diabetes Ther.* 2018. 9(1). 309-315. doi: 10.1007/s13300-017-0360-6.
22. Singh H., Chakrawarti A., Singh H., Guruprasad P., Gupta Y.K. Evaluation of treatment satisfaction, efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in geriatric patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional comparative study. *J. Family Med. Prim. Care*. 2018. 7. 70-6. <http://www.ijfmpc.com/text.asp?2018/7/1/70/231591>.
23. Liu J., Tang Y., Hannachi H., Engel S.S., Rajpathak S. Impact of Switching from Sulfonylureas to Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors on Hypoglycemia Burden in the United States — A Predictive Modeling Approach. *Diabetes*. 2018. 67(Suppl. 1). <https://doi.org/10.2337/db18-385-P>.
24. McInnes G., Evans M., Del Prato S., Stumvoll M., Schweizer A., Lukashevich V. et al. Cardiovascular and heart failure safety

profile of vildagliptin: a meta-analysis of 17000 patients. *Diabetes Obes. Metab.* 2015. 17(11). 1085-1092.

25. Хиць А. Менеджмент пацієнтів із цукровим діабетом. *Укр. мед. часопис.* 2020. 01. 23. doi: 10.1111/dom.12233.

26. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. *Lancet.* 2019. 394(10208). 1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.

27. Laiteerapong N., Ham S.A., Gao Y. et al. *Diabetes Care.* 2019. 42(3). 416-426. <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>.

28. Laiteerapong N., Karter A.J., Moffet H.H. et al. *J. Diabetes Complications.* 2017. 31. 94-100. doi: 10.1016/j.jdia-comp.2016.07.023.

29. <https://Verifystudy.ru>.

Отримано/Received 10.04.2020

Рецензовано/Revised 25.04.2020

Прийнято до друку/Accepted 20.09.2020 ■

Information about author

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

Паньків В.І.

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

Сахарный диабет 2-го типа: современные международные рекомендации, персонализированный подход и реальная амбулаторная практика

Резюме. Общее количество людей с сахарным диабетом (СД) увеличится, по прогнозу экспертов Международной диабетической федерации, с 463 млн в 2019 году до 578 млн в 2030 году и до 700 млн в 2045 году. В условиях пандемии COVID-19 больные СД 2-го типа более уязвимы относительно заражения и тяжелого течения патологии. Подходы к выбору сахароснижающей терапии для достижения идеального гликемического статуса меняются с учетом появления новых данных о патогенезе осложнений СД. На сегодняшний день принята концепция индивидуализации сахароснижающей терапии, то есть подбора схемы лечения с учетом сведений о конкретном пациенте, особенностей течения и риска развития диабетических осложнений. С учетом увеличения доли пожилых людей лечение СД 2-го типа в этой возрастной категории является одной из важных медико-социальных проблем. Антигипергликемизирующая терапия в этой популяции представляет трудности из-за повышенного риска гипогликемии, наличия полиорганной и коморбидной патологии, что существенно влияет на течение СД 2-го типа. В обзоре литературы рассматриваются вопросы

адекватного назначения препаратов, в частности ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Наличие у них прогнозируемого сахароснижающего эффекта без риска гипогликемии, хорошей переносимости, благоприятного сердечно-сосудистого потенциала позволяет широко использовать их у пациентов с СД 2-го типа пожилого и преклонного возраста. Акцент в обзоре сделан на исследовании VERIFY, в котором установлено, что ранняя комбинированная терапия вилдаглиптином с метформином на 49 % снижает риск потери гликемического контроля, превосходит стратегию поэтапной интенсификации, обеспечивает устойчивый контроль гликированного гемоглобина (HbA1c) в течение 5 лет, обеспечивает стабильно низкий уровень HbA1c, что особенно важно в первый год терапии для замедления прогрессирования осложнений СД 2-го типа. Поэтому ранняя комбинированная терапия вилдаглиптином и метформином у пациентов с СД 2-го типа имеет преимущества перед стратегией поэтапной интенсификации.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; лечение; метформин; вилдаглиптин

V.I. Pankiv

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

Type 2 diabetes mellitus: current international guidelines, personalized approach and real outpatient practice

Abstract. According to experts from the International Diabetes Federation, the total number of people with diabetes mellitus (DM) will increase from 463 million in 2019 to 578 million in 2030 and to 700 million in 2045. In the context of the COVID-19 pandemic, patients with type 2 DM are more vulnerable to infection and severe pathology. Approaches to the choice of antihyperglycemic therapy to achieve ideal glycemic status are changing, given the emergence of new data on the pathogenesis of DM complications. Nowadays, the concept is adopted about individualization of antihyperglycemic therapy, i.e. the selection of treatment regimens based on information about a particular patient, the course and risk of developing diabetic complications. Given the increase in the proportion of elderly people, the treatment of type 2 DM in this age group is one of the important medical and social problems. Antihyperglycemic therapy in this population is difficult due to the increased risk of hypoglycemia, the presence of multiorgan and comorbid pathology, which significantly affects the course of type

2 DM. The literature review considers the issues of adequate prescription of drugs, in particular dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. The presence of the expected hypoglycemic effect without the risks of hypoglycemia, good tolerability, favorable cardiovascular potential allows their widespread use in the elderly and senile patients with type 2 DM. The focus of the review is made on the VERIFY study that found that early combination therapy with vildagliptin and metformin reduces the risk of glycemic control loss by 49 %, exceeds the strategy of gradual intensification, provides stable control of glycated hemoglobin for 5 years, ensures its consistently low level, which is especially important in the first year of therapy to slow the progression of type 2 DM complications. Therefore, early combination therapy with vildagliptin and metformin in patients with type 2 DM has advantages over the strategy of gradual intensification.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; treatment; metformin; vildagliptin

УДК 616.441-008.64:612.392.64:618.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385>

Пасечко Н.В., Кульчинська В.М., Наумова Л.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського

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

Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні?

Резюме. Захворювання щитоподібної залози в структурі ендокринної патології останнім часом посідають перші місця. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози збільшилась у 5 разів, причому даний показник суттєво відрізняється в різних регіонах країни залежно від сукупності чинників зовнішнього середовища (віддалений стохастичний ефект аварії на Чорнобильській АЕС, йодний дефіцит, спосіб життя, стрес, нераціональне харчування, недостатність мікроелементів, супутні захворювання тощо). При цьому відомий тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем, що зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння у всьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань щитоподібної залози на вагітність. Показники захворюваності на патології щитоподібної залози та їх поширеності відрізняються в різних регіонах країни залежно від впливу чинників зовнішнього середовища та їх комбінації, одним із таких є дефіцит йоду. Збільшення кількості мертвонароджених немовлят, передчасне переривання вагітності, безпліддя, туговухість та косоокість новонароджених, затримка фізичного, статевого та інтелектуального розвитку дітей, зростання показників серцево-судинних захворювань — далеко не повний перелік негативного впливу йодного дефіциту на людину. Найбільш частими наслідками йодного дефіциту у вагітних є субклінічний гіпотиреоз. Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з багатьма несприятливими подіями під час вагітності та неонатальними наслідками. Вивчення особливостей перебігу субклінічного гіпотиреозу у вагітних у йододефіцитному регіоні на сьогодні залишається актуальною проблемою. У статті наведений аналіз публікацій баз даних PubMed, Medline за останні десятиліття.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; йодний дефіцит; лікування

Захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) на сьогодні посідають перше місце серед усієї ендокринної патології і залишаються однією з найбільш складних проблем. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за останні 5 років кількість захворювань ЩЗ збільшилась у 5 разів, причому даний показник суттєво відрізняється в різних регіонах країни залежно від сукупності чинників зовнішнього середовища (віддалений стохастичний ефект аварії на Чорнобильській АЕС,

йодний дефіцит, спосіб життя, стрес, нераціональне харчування, недостатність мікроелементів, супутні захворювання тощо) [1, 2]. Станом на 1998 р. в Україні захворюваність на рак ЩЗ (згідно з українським стандартом) становила 4,3 випадку на 100 тис. населення, а у 2016 р. даний показник становив 8,0 випадку на 100 тис. населення [3]. Проте захворюваність на неонкологічну тиреоїдну патологію та її поширеність в Україні останніми десятиріччями також зростають.

© «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: Кульчинська Вероніка Миколаївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, тел.: +38 (097) 848 42 06.

For correspondence: Kulchinska Veronika, graduate student of the Department of internal medicine 1, I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, phone: +38 (097) 848 42 06.

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

Щодо жінок раннього репродуктивного віку, саме захворювання ЩЗ у структурі ендокринної патології останнім часом посідають перші місця. При цьому відомий тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем, що зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння у всьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань ЩЗ як на період фертильності, так і на саму вагітність [4, 5].

Вплив ЩЗ на репродуктивну систему реалізується як через периферичні ендокринні залози (гонади і надниркові залози), так і через центральні структури (нейротрансмітерну і гіпоталамо-гіпофізарну системи). Підвищений або знижений вміст тиреоїдних гормонів змінює процеси стероїдогенезу, впливаючи на гонади безпосередньо, а також через гіпоталамо-гіпофізарну систему, порушуючи тим самим механізм їх взаємовідносин, насамперед принцип негативного зворотного зв'язку. Вплив тиреоїдної патології на менструальну і репродуктивну функції пояснюється і метаболічними порушеннями (особливо зниженням активності обмінних процесів при гіпотиреозі), які змінюють чутливість рецепторних систем до гормональних впливів на різних рівнях регуляції [6].

Функція ЩЗ тісно пов'язана із системою «гіпоталамус — гіпофіз — яєчники», насамперед завдяки наявності загальних центральних механізмів регуляції. ЩЗ належить до найважливішої ланки нейроендокринної системи і здійснює суттєвий вплив на репродуктивну функцію. Порушення функції ЩЗ можуть стати причиною передчасного або пізнього статевого дозрівання, розладів менструального циклу, ановуляції, неплідності, невиношування вагітності, патології плода. Зі свого боку, стан репродуктивної системи має виражений вплив на функцію ЩЗ. Це підтверджується зміною тиреоїдної функції під час вагітності та лактації, при доброякісних пухлинах та гіперпластичних процесах жіночих статевих органів, у пацієнток із дисфункціональними матковими кровотечами [7].

Рівновага в системі «гіпофіз — ЩЗ» зумовлена взаємодією тропних гормонів гіпофіза та ефекторних ендокринних залоз. Збільшення ЩЗ, навіть за відсутності клінічних ознак, є ранньою ознакою порушення роботи деяких внутрішніх органів організму і нерідко хоча б мінімальної недостатності тиреоїдних гормонів [8].

Тиреоїдні гормони забезпечують реалізацію генетично успадкованої інформації в конкретний людський образ (за відсутності ЩЗ без замісної терапії розвивається розумова відсталість). Тобто якою б геніальною спадковою інформацією від предків не володіла б дитина, за відсутності тиреоїдних гормонів це не буде реалізовано [9].

Лютеїнізуючий (ЛГ), фолікулостимулюючий гормон (ФСГ), людський хоріонічний гонадотропін та тиреотропний гормон (ТТГ) є складними глікопротеїдами, які складаються з α - та β -субодиниць. Структура α -субодиниці ЛГ, ФСГ, хоріонічного гонадотропіну і ТТГ ідентична, а β -субодиниця специфічна для кож-

ного гормона і визначає його лютеїнізуючу, фолікулостимулюючу та тиреотропну активність. Естрогени стимулюють функцію ЩЗ за рахунок інтенсифікації синтезу тироксинзв'язуючого глобуліну в печінці. Експериментальні дослідження показали наявність рецепторів до ТТГ і трийодтироніну (T_3) в яєчнику, що визначає можливість прямого впливу дисфункції ЩЗ на стероїдогенез, овуляцію, функцію жовтого тіла [10].

Передня частка гіпофіза є основною ланкою, за допомогою якої відбувається взаємозв'язок між яєчниками та ЩЗ. Естрогени і тиреоїдні гормони можуть змінювати екскрецію ТТГ та пролактину, впливаючи на різні рівні регуляції утворення і секреції тиреотропін-рилізінг-гормона (ТРГ) та специфічні гормональні реакції передньої частки гіпофіза. Дисбаланс тиреоїдних гормонів може змінювати концентрацію активних стероїдів всередині клітин-мішеней гіпоталамуса та гіпофіза, порушуючи таким чином механізм позитивних та негативних зворотних зв'язків [10].

При захворюваннях ЩЗ із порушенням тиреотропної функції гіпофіза змінюються продукція і синхронність викиду ТРГ — одного з регуляторів пульсуючого виділення гонадоліберину.

Таким чином, чітко визначається багатосторонній механізм впливу патології ЩЗ на менструальну і репродуктивну функції жінки. Разом із цим існують відмінності в порушеннях репродуктивної системи залежно від форми патології ЩЗ [4, 5].

Як уже зазначалось, показники захворюваності на патології ЩЗ та їх поширеності відрізняються в різних регіонах країни залежно від впливу чинників зовнішнього середовища та їх комбінації, одним із таких є дефіцит йоду.

Дефіцит йоду є важливою медико-соціальною проблемою в багатьох країнах світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), патологічні стани, пов'язані з дефіцитом йоду, посідають третє місце в списку 38 найбільш поширених неінфекційних захворювань людини. Як вважають фахівці ВООЗ, третина населення Землі належить до так званої групи ризику та є потенційним об'єктом для розвитку йододефіцитних захворювань. Збільшення кількості мертвонароджених немовлят, передчасне переривання вагітності, безпліддя, туговухість та косоокість новонароджених, затримка фізичного, статевого та інтелектуального розвитку дітей, зростання показників серцево-судинних захворювань — далеко не повний перелік негативного впливу «прихованого голоду» на людину [11].

Йодний дефіцит — поширений природний феномен, пов'язаний із нестачею йоду. Розраховано, що для повного забезпечення синтезу тиреоглобуліну (ТГ) та відновлення інтратиреоїдних запасів йод має надходити до організму людини в стабільній кількості, що залежить від віку та функціонального стану організму [11].

Найчастішими наслідками йодного дефіциту у вагітних є субклінічний гіпотиреоз. Визначення ТТГ є діагностичним маркером наявності гіпер- або гіпотиреозу. До стійкого гіпотиреозу також призводять аутоімунний тиреоїдит із підвищеними рівнями антитіл до тиреоїдної пероксидази (ТПО) або ТГ, наслідки хірур-

гічного лікування або радіаційного опромінення ЩЗ. Нормальне функціонування ЩЗ має важливе значення для успішного зачаття та вагітності [12].

У великому проспективному дослідженні, в якому брали участь понад 16 000 вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом, ризик відшарування плаценти та передчасних пологів був вищим порівняно з еутиреоїдними жінками. Крім того, їх нащадки частіше потрапляли у відділення інтенсивної терапії новонароджених та мали респіраторний дистрес-синдром [13].

Інші великі дослідження, що порівнювали жінок із субклінічним гіпотиреозом та жінок із нормальною функцією ЩЗ під час вагітності, також продемонстрували зв'язок субклінічного гіпотиреозу з викиднем [14, 15], передчасними пологами [16, 17], гестаційним діабетом [18], гестаційною гіпертензією [19, 20], еклампсією [19], передчасним відшаруванням плаценти [21], внутрішньоутробним обмеженням росту та низькою вагою при народженні [22].

Наявність антитіл до ТПО при підвищеній концентрації ТТГ, схоже, відіграє синергетичну роль у збільшенні ризику ускладнень вагітності. Нещодавнє велике проспективне дослідження в Китаї [23] показало, що вагітні жінки з вищим рівнем ТТГ мають у 3,4 раза більше шансів на викидень порівняно з еутиреоїдними жінками, і даний ризик збільшився втричі, коли ці жінки також мали позитивний рівень антитіл до ТПО.

Як альтернатива два великі проспективні дослідження, у США [24] та Фінляндії [25], не виявили жодного впливу субклінічного гіпотиреозу на результати вагітності.

Метааналіз [26] 18 когортних досліджень, в яких вивчали 3995 вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом, виявив, що вагітні жінки із субклінічним гіпотиреозом мають удвічі більше шансів втратити вагітність і в них у 2,6 раза частіше трапляються мертвонародження порівняно з жінками, які страждають від еутиреозу. Вони також мали більш високий ризик відшарування плаценти та передчасного розриву плодових оболонок. Було зазначено, що включені дослідження мали низький та помірний ризик випадковості, головним чином через обмеження репрезентативності досліджуваних зразків, відсутність вірогідної різниці при оцінці результатів.

Гормони ЩЗ необхідні для раннього розвитку мозку [27]. Тиреоїдні гормони матері необхідні плоду до тих пір, поки його власна ЩЗ не почне функціонувати на 14–18-й тиждень вагітності [28].

У ретроспективному дослідженні J.E. Haddow et al. [29] повідомили, що рівень IQ дітей, народжених від нелікованих жінок, переважно матерів із явним гіпотиреозом, був значно нижчим, ніж у дітей контрольної групи. Однак їх середні показники IQ не мали суттєвих відмінностей від середніх показників IQ у дітей, народжених від матерів, які лікувалися ($p = 0,20$ та $p = 0,90$ відповідно), хоча групи лікування були невеликими. З тих пір у декількох дослідженнях повідомлялося, що більш високий рівень материнського ТТГ під час вагітності може бути пов'язаний із негативним впливом на нейрокогнітивні функції потомства [30, 31], але інші не підтверджували цього [32, 33].

Нещодавній метааналіз [34], що включав 11 спостережних досліджень, показав, що порівняно з нормальною функцією ЩЗ субклінічний гіпотиреоз матері асоціюється з показниками інтелектуальної недостатності в потомства (відношення шансів (ВШ) 2,14; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,20–3,83; $p = 0,01$).

Загалом суперечливі результати між впливом субклінічного гіпотиреозу на несприятливі наслідки вагітності можуть частково пояснюватись різними граничними значеннями ТТГ, що використовувалися в дослідженнях для визначення субклінічного гіпотиреозу, з урахуванням антитіл до ТПО+ та антитіл до ТПО–. Крім того, функція ЩЗ може змінюватися під час вагітності, і, як наслідок, цього субклінічний гіпотиреоз на початку вагітності може в кінцевому підсумку перейти у явний гіпотиреоз або спонтанно повернутися до еутиреозу [35].

Коли під час вагітності діагностувався субклінічний гіпотиреоз, то, незважаючи на добре розроблені клінічні рекомендації щодо лікування вагітних із явним гіпотиреозом [36], тривалий час не було досягнуто консенсусу щодо того, чи слід лікувати жінок із субклінічним гіпотиреозом. Американський конгрес акушерів-гінекологів у 2007 р. виявив недостатньо доказів, щоб рекомендувати лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності [37]. Тоді Американська тиреоїдна асоціація (АТА) у 2011 р. надала рекомендації щодо лікування вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом, але лише тоді, коли вони мають позитивні рівні антитіл до ТПО [38]. Через рік ендокринне товариство опублікувало свою рекомендацію щодо загального лікування всіх вагітних жінок із субклінічним гіпотиреозом, визнавши, що ця рекомендація базується на низьких доказах [39]. Нещодавня оцінка всіх рекомендацій клінічної практики щодо лікування гіпотиреозу під час вагітності [40] показала, що вони мають певні розбіжності і що керівні настанови АТА 2017 року посідають найвище місце в загальному рейтингу, головним чином завдяки досягненню мети та найвищих показників у сферах науки, є строгими та зберігають редакційну незалежність. У результаті був зроблений висновок, що ці настанови потребують значного вдосконалення.

Результати проспективного дослідження від R. Negro et al. [40] чітко відображені в настановах, що опубліковані у 2011–2012 рр. У цьому дослідженні майже 4500 жінок були рандомізовані на 11-му тиждні вагітності та проходили загальний скринінг на дисфункцію ЩЗ на основі наявності факторів ризику тиреоїдних захворювань. Усі вагітні жінки обстежувались на наявність дисфункції ЩЗ і в разі підтвердження розпочинали терапію. У групі, де були виявлені випадки дисфункції, обстежували лише жінок із високим ризиком, тоді як у групі з низьким ризиком обстеження проводили в кінці вагітності, тому ці жінки не отримували терапії. Терапія левотироксином (LT_4) розпочиналася при гіпотиреозі, що визначався при рівні ТТГ понад 2,5 мМО/л та позитивному титрі антитіл до ТПО. Тому за визначенням були включені жінки з явним гіпотиреозом, що було одним з обмежень дослідження. Не було суттєвої

різниці між загальною кількістю несприятливих наслідків у рамках універсального скринінгу та в групі виявлення випадків. З урахуванням лише когорти жінок із низьким ризиком ускладнення серед жінок у групі універсального скринінгу були менш імовірними, ніж у жінок у групі виявлення випадків (ВШ 0,43; 95% ДІ 0,26–0,70). Однак група, яка не отримувала лікування, була значно меншою ($n = 34$), тому дослідження було недостатньо інформативним.

У проспективному дослідженні в Китаї вагітним жінкам із субклінічним гіпотиреозом було рекомендовано лікування LT_4 [14]. Порівнюючи 28 жінок, які отримували лікування, та 168 жінок, які не отримували лікування, не виявили різниці в показниках втрати вагітності (відносний ризик (ВР) 0,46; 95% ДІ 0,12–1,84), передчасних пологів (ВР 0,31; 95% ДІ 0,02–5,13), гестаційної гіпертензії (ВР 3,00; 95% ДІ 0,28–31,99), низької ваги при народженні (ВР 0,65; 95% ДІ 0,04–11,71) або отриманні низького бала за шкалою Апгар (ВР 0,65; 95% ДІ 0,04–11,71). Це дослідження було обмеженим через малий обсяг вибірки, що призвело до неточних результатів.

У 2012 році були опубліковані результати дослідження контрольованого антенатального скринінгу ЩЗ (CATS) [41]. Це було багатоцентрове, рандомізоване дослідження, де 21 846 жінок були рандомізовані на 12-му тижні вагітності до групи з порушенням функції ЩЗ або контрольної групи. Лікування дозою 150 мкг LT_4 було розпочато, коли в жінки в скринінговій групі було встановлено, що рівень ТТГ був $> 97,5$ процентиля, в T_4 — $< 2,5$ процентиля. Дослідження не виявило різниці в IQ дітей віком 3 роки (у лікованих середній IQ становив 99, у контрольній групі — 100). Аналіз підгрупи, що включав лише жінок, які відповідають критеріям субклінічного гіпотиреозу, мав подібні результати. Дослідження зазнало критики через пізній початок терапії LT_4 (можливо, занадто пізній термін вагітності, щоб мати вплив на розвиток мозку) та відносно високе фіксоване дозування LT_4 . Більше того, було поставлено питання про те, чи можемо ми точно оцінити IQ у 3-річної дитини.

Ретроспективне одноцентрове дослідження [42] показало, що терапія LT_4 вагітних із субклінічним гіпотиреозом була пов'язана з меншим ризиком низької ваги при народженні та низьким балом за шкалою Апгар, але статистично значущої різниці в інших несприятливих наслідках вагітності та новонароджених не було. Хоча наявні дані про численні потенційні незрозумілі фактори, зокрема соціально-економічні та супутні акушерські стани, що дозволило провести скоригований аналіз, тому дане дослідження було обмежене його ретроспективним характером та упередженим відбором. В іншому дослідженні [43] нижчі шанси викидня та макросомії були зареєстровані у вагітних із субклінічним гіпотиреозом, які отримували лікування LT_4 (ВР 0,34; 95% ДІ 0,21–0,56 та ВР 0,46; 95% ДІ 0,28–0,74 відповідно). Це дослідження також було обмежене своїм упередженим відбором.

Результати першого національного дослідження в США також були нещодавно опубліковані [44]. З використанням великої бази даних 843 вагітні жінки

із субклінічним гіпотиреозом, які отримували лікування препаратами гормонів ЩЗ, порівнювались з 4562 жінками, які його не отримували. Ліковані жінки мали на 38 % менший ризик втрати вагітності порівняно з нелікованими жінками. Однак таке лікування асоціювалося з підвищеним ризиком передчасних пологів, виникнення цукрового діабету та преєклампсії. Стратифікований аналіз за групами ТТГ показав, що серед пацієнток, які отримували лікування, жінки з вищим рівнем ТТГ мали меншу кількість втрат вагітності, ніж ті, у кого рівень ТТГ був меншим. Ця відсутність користі разом із зазначеним ризиком розвитку побічних явищ викликала занепокоєння можливим надмірним лікуванням жінок із ТТГ між 2,5 і 4,0 мМО/л. Дане дослідження було обмежене його ретроспективною структурою спостереження, відсутністю клінічних деталей (наприклад, термін вагітності на початку терапії LT_4 , статус антитіл до ТПО).

Ще одне нещодавнє рандомізоване дослідження [45] показало, що, незважаючи на відсутність сприятливого ефекту від терапії LT_4 , з метою зменшення випадків передчасних пологів у жінок із субклінічним гіпотиреозом та без антитіл до ТПО і з ТТГ від 2,5 до 10,0 мМО/л було визначено, що LT_4 може зменшити таке ускладнення (ВР 0,38; 95% ДІ 0,15–0,98; $p = 0,04$).

Подібним чином тегеранське дослідження ЩЗ продемонструвало зниження випадків передчасних пологів та госпіталізацій новонароджених на 70 та 83 % відповідно у вагітних жінок та породіль, які лікувались LT_4 та мали позитивний титр антитіл до АТПО [46]. Ефект позитивного лікування LT_4 спостерігався переважно серед жінок із підвищеним титром антитіл до ТПО і $ТТГ \geq 4,0$ мМО/л.

З огляду на останні висновки рекомендації АТА щодо лікування субклінічного гіпотиреозу у вагітних змінилися в нещодавно опублікованих настановах [47]. Зокрема, через зазначений додатковий ризик позитивного титру антитіл до ТПО рекомендації були стратифіковані за статусом антитіл. Сьогодні лікування LT_4 рекомендується вагітним жінкам, які мають позитивний рівень антитіл до ТПО, коли рівень ТТГ вище 4,0 мМО/л (сильна рекомендація), і може розглядатися для вагітних жінок при позитивному рівні антитіл до ТПО, якщо рівень ТТГ $> 2,5$ мМО/л (слабка рекомендація), або для жінок без підвищеного титру антитіл до ТПО, коли ТТГ становить 4,0–10,0 мМО/л (слабка рекомендація). На підставі всіх наявних доказів продовжувати пропонувати лікування препаратами гормонів ЩЗ для зменшення ризику втрати вагітності та передчасних пологів у вагітних із концентрацією ТТГ $> 4,0$ мМО/л є доцільним.

АТА рекомендує проводити лікування гіпотиреозу матері з метою встановлення концентрації ТТГ $< 2,5$ мМО/л [47]. АТА також пропонує повторювати тести на функцію ЩЗ принаймні кожні 4 тижні протягом першої половини вагітності та повторно принаймні один раз приблизно в 30-й тиждень вагітності [47].

Альтернативно Європейське ендокринне товариство пропонує повторювати тести на функцію ЩЗ кожні 4–6 тижнів протягом вагітності [39] і подібно до АТА рекомендує коригувати дозу LT_4 для підтримання рівня ТТГ у межах цільових діапазонів триместру: I триместр — 0,1–2,5 мМО/л, II — 0,2–3,0 мМО/л, III — 0,3–3,0 мМО/л.

Після пологів дозу LT_4 слід зменшити до попередньої дози пацієнта. Додаткове тестування функції ЩЗ слід проводити через ~ 6 тижнів після пологів [47]. Для жінок, які отримували LT_4 під час вагітності, прийом препарату потенційно можуть припинити, особливо коли доза LT_4 становить < 50 мкг. Рішення про припинення прийому LT_4 за бажанням повинно прийматися пацієнтом та лікарем. Якщо прийом LT_4 припинено, рівень ТТГ у сироватці крові слід оцінювати через 6 тижнів [47].

Ретроспективне одноцентрове дослідження [42] показало, що 54 % вагітних із субклінічним гіпотиреозом, які почали приймати LT_4 , припинили лікування після пологів/викидня.

Першою проблемою для створення рекомендацій при субклінічному гіпотиреозі є визначення нормальних діапазонів ТТГ та рівня, пов'язаного з несприятливими наслідками. На сьогодні більшість пацієнтів отримують лікування з використанням фіксованих граничних рівнів ТТГ, які визначені лабораторіями.

Вкрай необхідно провести дослідження, що можуть допомогти клініцистам призначати терапію, використовуючи відповідні контрольні діапазони. Незважаючи на те, що доступні рандомізовані клінічні випробування, що оцінюють вплив терапії LT_4 на клінічні результати пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, виявлення пацієнтів, яким необхідне лікування, як і раніше, залишається проблемою, здебільшого через обмеженість цих досліджень.

Одним із важливих обмежень цих досліджень є початок терапії LT_4 у II триместрі вагітності. Вважається, що, якщо LT_4 вплине на ранні несприятливі результати вагітності (наприклад, викидень), цю терапію слід розпочинати якомога ближче до зачаття. Крім того, ці дослідження включали переважно здорових пацієнтів. Не виключено, що ті, хто має більший ризик ускладнень, отримують більшу користь від лікування [42].

На сьогодні визначені важливі предиктори несприятливих наслідків у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом, такі як аутоімунний статус ЩЗ та ступінь підвищення рівня ТТГ.

Щоб поліпшити якість доказів для лікування субклінічного гіпотиреозу під час вагітності, необхідні великі багатоцентрові рандомізовані клінічні випробування, в яких лікування LT_4 починається з ранніх термінів, із попередньо запланованим аналізом підгруп на основі ризиків ускладнень для визначення не тільки позитивного ефекту від терапії LT_4 , але й користі від лікування. Хоча є достатньо клінічних даних, мало відомо про фізіологічний механізм, за допомогою якого легка дисфункція ЩЗ може призвести до несприятливих наслідків вагітності, або про те, як терапія LT_4 призведе до кращих результатів.

Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з багатьма несприятливими подіями під час вагітності та неонатальними наслідками. Лікування LT_4 асоціювалося з кращими репродуктивними результатами, зниженням ризику втрати вагітності та передчасних пологів у жінок, які використовують допоміжні репродуктивні технології. Однак у цій галузі все ще необхідні добре проведені великі рандомізовані дослідження з використанням LT_4 на ранніх термінах вагітності та на етапі планування вагітності [48, 49].

Проаналізувавши вищезазначене, можна стверджувати, що в більшості проведених досліджень не відображений термін вагітності, на якому було діагностовано гіпотиреоз, немає чітких даних щодо того, до яких показників та в якому триместрі титрували замісну терапію LT_4 . Також у проведених дослідженнях немає жодних даних про те, чи проживали вагітні жінки в йододефіцитних регіонах.

Тому вивчення особливостей перебігу субклінічного гіпотиреозу у вагітних у йододефіцитному регіоні на сьогодні залишається актуальною проблемою і потребує подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Автори констатують відсутність конфлікту інтересів при підготовці статті.

Список літератури

1. Tkachenko V.I., Maksymets Ya.A., Vydyborets N.V., Kovalenko O.F. Prevalence of thyroid pathology in population of Kyiv region and Ukraine during 2007–2017 years. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal*. 2018. 14(3). 279–284. doi: 0.22141/2224-0721.14.3.2018.136426.
2. Tronko M., Brenner A.V., Bogdanova T. et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*. 2017. 141(8). 1585–1588. doi: 10.1002/ijc.30857.
3. Thomas G.A., Tronko M.D., Tsyb A.F., Tuttle R.M. What have we learnt from Chernobyl? What have we still to learn? *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011. 23(4). 229–33. doi: 10.1016/j.clon.2011.02.001.
4. Cho M.K. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin. Exp. Reprod. Med*. 2015. 42(4). 131–5. doi: 10.5653/cerm.2015.42.4.131.
5. Krassas G.E., Poppe K., Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev*. 2010. 31(5). 702–755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
6. De Escobar G.M., Obregón M.J., del Rey F.E. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004. 18. 225–248.
7. Brent G.A. The debate over thyroid-function screening in pregnancy. *New Eng. J. Med*. 2012. 366. 562–563.
8. Verma I., Sood R., Juneja S., Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int. J. Appl. Basic Med. Res*. 2012. 2(1). 17–19. doi: 10.4103/2229-516X.96795.
9. Davis L.B., Lathi R.B., Dahan M.H. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive. *Thyroid*. 2007. 17. 773–777.
10. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018. 25(4). 377–381. <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>.

11. Jølving L.R., Larsen M.D., Fedder J., Friedman S., Nørgård B.M. The chance of a live birth after assisted reproduction in women with thyroid disorders. *Clin. Epidemiol.* 2019. 11. 683-694. doi: 10.2147/CLEP.S208574.
12. Cai Y.Y., Lin N., Zhong L.P., Duan H.J., Dong Y.H., Wu Z., Su H. Serum and follicular fluid thyroid hormone levels and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2019, Nov 7. 17(1). 90. doi: 10.1186/s12958-019-0529-0.
13. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E., McIntire D.D., Byrd W., Leveno K.J., Cunningham F.G. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol.* 2005. 105(2). 239-245. doi: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22.
14. Wang S., Teng W.P., Li J.X., Wang W.W., Shan Z.Y. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 2012. 35(3). 322-325. doi: 10.3275/7772.
15. Schneuer F.J., Nassar N., Tasevski V., Morris J.M., Roberts C.L. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(9). 3115-3122. doi: 10.1210/jc.2012-1193.
16. Feldthusen A.D., Pedersen P.L., Larsen J., Toft Kristensen T., Ellervik C., Kvethy J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J. Pregnancy.* 2015. 2015. 132718. doi: 10.1155/2015/132718.
17. Korevaar T.I., Schalekamp-Timmermans S., de Rijke Y.B., Visser W.E., Visser W., de Muinck et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. 98(11). 4382-4390. doi: 10.1210/jc.2013-2855.
18. Tudela C.M., Casey B.M., McIntire D.D., Cunningham F.G. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet. Gynecol.* 2012. 119(5). 983-988. doi: 10.1097/AOG.0b013e318250aeeb.
19. Wilson K.L., Casey B.M., McIntire D.D., Halvorson L.M., Cunningham F.G. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2012. 119(2, Pt 1). 315-320. doi: 10.1097/AOG.0b013e318240de6a.
20. Chen L.M., Du W.J., Dai J., Zhang Q., Si G.X., Yang H. et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One.* 2014. 9(10). e109364. doi: 10.1371/journal.pone.0109364.
21. Wang S., Teng W.P., Li J.X., Wang W.W., Shan Z.Y. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J. Endocrinol. Invest.* 2012. 35(3). 322-325. doi: 10.3275/7772.
22. Feldthusen A.D., Larsen J., Pedersen P.L., Toft Kristensen T., Kvethy J. Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 2013. 1(1). 13-17. doi: 10.1016/j.jcte.2013.12.003.
23. Liu H., Shan Z., Li C., Mao J., Xie X., Wang W. et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid.* 2014. 24(11). 1642-1649. doi: 10.1089/thy.2014.0029.
24. Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G., Sullivan L., Canick J., Porter T.F. et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol.* 2008. 112(1). 85-92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7.
25. Männistö T., Vääräsmäki M., Pouta A., Hartikainen A.L., Ruokonen A., Surcel H.M. et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(3). 1084-1094. doi: 10.1210/jc.2009-1904.
26. Maraka S., Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2016. 26(4). 580-590. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
27. Bernal J., Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur. J. Endocrinol.* 1995. 133(4). 390-398. doi: 10.1530/eje.0.1330390.
28. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocr. Rev.* 2009. 30(4). 376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
29. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C., Williams J.R., Knight G.J., Gagnon J. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341(8). 549-555. doi: 10.1056/NEJM199908193410801.
30. Pääkkilä F., Männistö T., Hartikainen A.L., Ruokonen A., Surcel H.M., Bloigu A. et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid.* 2015. 25(12). 1363-1374. doi: 10.1089/thy.2015.0197.
31. Williams F., Watson J., Ogston S., Hume R., Willatts P., Visser T. Scottish Preterm Thyroid Group. Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born ≤ 34 weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(6). 1977-1985. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2451>.
32. Henrichs J., Bongers-Schokking J.J., Schenk J.J., Ghassabian A., Schmidt H.G., Visser T.J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(9). 4227-4234. doi: 10.1210/jc.2010-0415.
33. Chen L.M., Chen Q.S., Jin G.X., Si G.X., Zhang Q., Ye E.L. et al. Effect of gestational subclinical hypothyroidism on early neurodevelopment of offspring. *J. Perinatol.* 2015. 35(9). 678-682. doi: 10.1038/jp.2015.66.
34. Thompson W., Russell G., Baragwanath G., Matthews J., Vaidya B., Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018. 88(4). 575-584. doi: 10.1111/cen.13550.
35. Li C., Shan Z., Mao J., Wang W., Xie X., Zhou W. et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(1). 73-79. doi: 10.1210/jc.2013-1674.
36. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 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. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
37. Committee on Patient Safety and Quality Improvement Committee on Professional Liability ACOG Committee opinion no. 381: subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2007. 110(4). 959-960. doi: 10.1097/01.AOG.0000263932.05511.d4.
38. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R. et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management

of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid*. 2011. 21(10). 1081-1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.

39. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., Amino N., Barbour L., Cobin R.H. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(8). 2543-2565. doi: 10.1210/jc.2011-2803.

40. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(4). 1699-1707. doi: 10.1210/jc.2009-2009.

41. Lazarus J.H., Bestwick J.P., Channon S., Paradise R., Maina A., Rees R. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2012. 366(6). 493-501. doi: 10.1056/NEJMoa1106104.

42. Maraka S., Singh Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Rodriguez-Gutierrez R., Espinosa De Ycaza A.E. et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid*. 2016. 26(7). 980-986. doi: 10.1089/thy.2016.0014.

43. Ma L., Qi H., Chai X., Jiang F., Mao S., Liu J., Zhang S. et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicentre single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2016. 29(9). 1391-1394. doi: 10.3109/14767058.2015.1049150.

44. Maraka S., Mwangi R., McCoy R.G., Yao X., Sangaralingham L.R., Singh Ospina N.M. et al. Thyroid hormone treatment

among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ*. 2017. 356. i6865. doi: 10.1136/bmj.i6865.

45. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M., Tohidi M., Minooee S., Rahmati M. et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. 103(3). 926-935. doi: 10.1210/jc.2017-01850.

46. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M., Tohidi M., Alavi Majd H., Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(2). 253-265. doi: 10.1530/EJE-16-0548.

47. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 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. doi: 10.1089/thy.2016.0457.

48. Rodriguez-Gutierrez R., Gionfriddo M.R., Ospina N.S., Maraka S., Tamhane S., Montori V.M., Brito J.P. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. 4(8). 706-716. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00468-4.

49. Maraka S., Ospina N., Mastorakos G., Keffe D. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who should be Treated and How? *Journal of the Endocrine Society*. 2018. 2(6). 533-546. doi: 10.1210/js.2018-00090.

Отримано/Received 28.08.2020

Рецензовано/Revised 01.10.2020

Прийнято до друку/Accepted 07.10.2020 ■

Information about authors

Pasyechko N.V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Kulchinska V.M., PhD student, Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kulchinska@tdmu.edu.ua

Naumova L.V., MD, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: naumova@tdmu.edu.ua; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

Пасечко Н.В., Кульчинская В.Н., Наумова Л.В.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского

Министерства здравоохранения Украины, г. Тернополь, Украина

Субклинический гипотиреоз у беременных в йододефицитном регионе: лечить или нет?

Резюме. Заболевания щитовидной железы в структуре эндокринной патологии в последние годы занимают первые места. По данным Министерства здравоохранения Украины, за последние 5 лет количество заболеваний щитовидной железы увеличилось в 5 раз, причем данный показатель существенно отличается в различных регионах страны в зависимости от совокупности факторов внешней среды (удаленный стохастический эффект аварии на Чернобыльской АЭС, йодный дефицит, образ жизни, стресс, нерациональное питание, недостаточность микроэлементов, сопутствующие заболевания и т.д.). При этом известна тесная функциональная взаимосвязь тиреоидной и репродуктивной систем, что приводит к высокой вероятности развития объединенных нарушений при расстройствах одной из этих звеньев гомеостаза. Проблема нарушений репродуктивного здоровья вызывает особенно серьезное беспокойство во всем мире и является актуальной по изучению характера влияния заболеваний щитовидной железы на беременность. Показатели заболеваемости патологиями щитовидной железы и их распространенности отли-

чаются в разных регионах страны в зависимости от влияния факторов внешней среды и их комбинации, одним из таких является дефицит йода. Увеличение количества мертворожденных младенцев, преждевременное прерывание беременности, бесплодие, тугоухость и косоглазие новорожденных, задержка физического, полового и интеллектуального развития детей, рост показателей сердечно-сосудистых заболеваний — далеко не полный перечень негативного влияния йодного дефицита на человека. Наиболее частыми последствиями йодного дефицита у беременных является субклинический гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз ассоциируется со многими неблагоприятными событиями во время беременности и неонатальными последствиями. Изучение особенностей течения субклинического гипотиреоза у беременных в йододефицитном регионе на сегодня остается актуальной проблемой. В статье представлен анализ публикаций баз данных PubMed, Medline за последние десятилетия.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз; йодный дефицит; лечение

N.V. Pasyechko, V.M. Kulchinska, L.V. Naumova

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

Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat?

Abstract. Thyroid diseases occupy the top places in the structure of the endocrine pathology in recent years. According to the Ministry of Health of Ukraine, over the past 5 years the number of thyroid diseases has increased 5 times, and this indicator differs significantly in different regions of the country depending on a combination of environmental factors (remote stochastic effect of the Chernobyl accident, iodine deficiency, lifestyle, stress, malnutrition, micronutrient deficiencies, comorbidities, etc.). There is a close functional relationship between the thyroid and reproductive systems, which leads to a high probability of the development of combined disorders in one of these links of homeostasis. The problem of reproductive health disorders is of particular concern around the world and is relevant to the study of the nature of the effects of thyroid diseases on pregnancy. The prevalence and incidence of the thyroid disease vary in different regions of the country depending on the influence of environmental factors

and their combination, one of which is iodine deficiency. The increasing number of stillborn infants, premature termination of pregnancy, infertility, deafness and strabismus of newborns, delayed physical, sexual and intellectual development of children, increasing cardiovascular diseases — this is not a complete list of negative effects of iodine deficiency on humans. The most common consequence of the iodine deficiency in pregnant women is subclinical hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is associated with many adverse events during pregnancy and with neonatal outcomes. The study of the peculiarities of the course of subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region today remains an urgent problem. This article presents an analysis of the publications of PubMed and Medline databases for the last decades.

Keywords: subclinical hypothyroidism; iodine deficiency; treatment

UDC 616.441-008.64:612.392.64:618.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215385>

N. V. Pasyechko, V. M. Kulchinska, L. V. Naumova

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

Subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region: to treat or not to treat?

Abstract. *Thyroid diseases occupy the top places in the structure of the endocrine pathology in recent years. According to the Ministry of Health of Ukraine, over the past 5 years the number of thyroid diseases has increased 5 times, and this indicator differs significantly in different regions of the country depending on a combination of environmental factors (remote stochastic effect of the Chernobyl accident, iodine deficiency, lifestyle, stress, malnutrition, micronutrient deficiencies, comorbidities, etc.). There is a close functional relationship between the thyroid and reproductive systems, which leads to a high probability of the development of combined disorders in one of these links of homeostasis. The problem of reproductive health disorders is of particular concern around the world and is relevant to the study of the nature of the effects of thyroid diseases on pregnancy. The prevalence and incidence of the thyroid disease vary in different regions of the country depending on the influence of environmental factors and their combination, one of which is iodine deficiency. The increasing number of stillborn infants, premature termination of pregnancy, infertility, deafness and strabismus of newborns, delayed physical, sexual and intellectual development of children, increasing cardiovascular diseases — this is not a complete list of negative effects of iodine deficiency on humans. The most common consequence of the iodine deficiency in pregnant women is subclinical hypothyroidism. Subclinical hypothyroidism is associated with many adverse events during pregnancy and with neonatal outcomes. The study of the peculiarities of the course of subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region today remains an urgent problem. This article presents an analysis of the publications of PubMed and Medline databases for the last decades.*

Keywords: *subclinical hypothyroidism; iodine deficiency; treatment*

Thyroid diseases occupy the first place among all endocrine pathologies today and remain one of the most difficult problems. According to the Ministry of Health of Ukraine, over the past 5 years the number of thyroid diseases has increased by 5 times, and this indicator significantly differs in different regions of the country depending on a combination of environmental factors (remote stochastic effect of the Chernobyl accident, iodine deficiency, lifestyle, stress, malnutrition, micronutrient deficiencies, comorbidities, etc.) [1, 2]. As of 1998, the incidence of the thyroid cancer in Ukraine (according to the Ukrainian standard) was 4.3 cases per 100 thousand inhabitants, and in 2016 this figure was 8.0

cases per 100 thousand people [3]. However, the incidence of a non-oncological thyroid pathology and its prevalence in Ukraine has also been increasing in recent decades.

For women of early reproductive age, in the structure of endocrine pathology thyroid disease occupies the first place in recent years. There is a close functional relationship between the thyroid and reproductive systems, which leads to a high probability of the development of combined disorders in disorders of one of these links of homeostasis. The problem of reproductive health disorders is of particular concern around the world and is relevant to study the nature of the impact of the thyroid disease on both fertility and pregnancy itself [4, 5].

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

Для кореспонденції: Кульчинська Вероніка Миколаївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1, ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського», Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46000, Україна; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, тел.: +38 (097) 848 42 06.

For correspondence: Kulchinska Veronika, graduate student of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli, 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: v.m.kulchinska@gmail.com, phone: +38 (097) 848 42 06.

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

The effect of the thyroid gland on the reproductive system is realized both: through the peripheral endocrine glands (gonads and adrenal glands) and through the central structures (neurotransmitter and hypothalamic-pituitary system). Increased or decreased content of thyroid hormones alters the processes of steroidogenesis, affecting the gonads directly, as well as through the hypothalamic-pituitary system, thereby violating the mechanism of their relationship, especially the principle of negative feedback. The influence of the thyroid pathology on menstrual and reproductive function is explained by metabolic disorders (especially by a decreased metabolic activity in hypothyroidism), which change the sensitivity of receptor systems to hormonal influences at different levels of regulation [6].

The thyroid function is closely related to the hypothalamic-pituitary-ovarian system, primarily due to the presence of common central regulatory mechanisms. The thyroid gland is one of the most important parts of the neuroendocrine system and has a significant impact on the reproductive function. Disorders of the thyroid gland can cause premature or late puberty, menstrual disorders, anovulation, infertility, miscarriage, fetal pathology. In its turn, the state of the reproductive system has a pronounced effect on the thyroid function. It is confirmed by changes in the thyroid function during pregnancy and lactation, in benign tumors and hyperplastic processes of the female genital organs, in patients with dysfunctional uterine bleeding [7].

Equilibrium in the pituitary-thyroid system is due to the interaction of tropic hormones of the pituitary gland and effector endocrine glands. The enlargement of the thyroid gland, even is not accompanied by the absence of clinical signs, is an early sign of internal disorders, and often — at least minimal deficiency of thyroid hormones [8].

Thyroid hormones provide the realization of genetically inherited information into a specific human image (in the absence of the thyroid gland without the replacement therapy, the mental retardation develops). That is, no matter how ingenious the hereditary information from the ancestors of the child might be, in the absence of thyroid hormones, this will not be realized [9].

Luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), human chorionic gonadotropin and thyroid stimulating hormone (TSH) are complex glycoproteins consisting of α - and β -subunits. The structure of the α -subunit of LH, FSH, chorionic gonadotropin and TSH is identical, and the β -subunit is specific for each hormone and determines its luteinizing, follicle-stimulating and thyroid-stimulating activity. Estrogens stimulate the thyroid function by intensifying the synthesis of thyroxine-binding globulin in the liver. Experimental studies have shown the presence of receptors for TSH and T3 in the ovary, which determines the possibility of a direct effect of thyroid dysfunction on steroidogenesis, ovulation, corpus luteum function [10].

Estrogens and thyroid hormones can alter the excretion of TSH and prolactin, affecting different levels of regulation of TRH formation and secretion and specific hormonal responses of the anterior pituitary gland. The imbalance of thyroid hormones can change the concentration of active steroids inside the target cells of the hypothalamus and pi-

tuinary gland, thus disrupting the mechanism of positive and negative feedback [10].

In diseases of the thyroid gland with an impaired thyroid function of the pituitary gland changes the production and synchrony of the release of TRH — one of the regulators of pulsating gonadotropin release.

Thus, the multilateral mechanism of the influence of the thyroid pathology on menstrual and reproductive functions of the woman is accurately defined. Alongside with it, there are differences in disorders of the reproductive system depending on the form of the thyroid pathology [4].

As it has already been mentioned, the prevalence and incidence of the thyroid disease vary in different regions of the country depending on the influence of environmental factors and their combination, one of which is iodine deficiency.

Iodine deficiency is an important medical and social problem in many countries around the world. According to the World Health Organization (WHO), pathological conditions associated with iodine deficiency rank third in the list of 38 most common non-communicable human diseases. According to WHO experts, one-third of the world's population belongs to the so-called "risk group" and is a potential target for the development of iodine deficiency diseases (IDD). The increasing number of stillborn babies, premature termination of pregnancy, infertility, deafness and strabismus of newborns, delayed physical, sexual and intellectual development of children, increasing cardiovascular disease — not a complete list of negative effects of "hidden hunger" on humans [11].

The iodine deficiency is a common natural phenomenon associated with iodine deficiency. It is calculated that in order to fully ensure the synthesis of TG and restore intra thyroid reserves, iodine should enter the human body in a stable amount, which depends on the age and functional state of the body [11].

The most common consequences of the iodine deficiency in pregnant women are subclinical hypothyroidism. Determination of TSH is a diagnostic marker of hyper- or hypothyroidism. Occasionally, the persistent hypothyroidism is caused by autoimmune thyroiditis (AIT) with elevated levels of antibodies to thyroid peroxidase (ATPO) or thyroglobulin, the consequences of surgical treatment, or radiation to the thyroid gland. Normal functioning of the thyroid gland is important for successful conception and pregnancy [12].

In a large prospective study of > 16,000 pregnant women with subclinical hypothyroidism, the risk of placental abruption and preterm birth was higher than in euthyroid women. In addition, their offspring were more likely to be admitted to the neonatal intensive care unit and had respiratory distress syndrome [13].

Other large studies comparing women with subclinical hypothyroidism and women with normal thyroid function during pregnancy have also demonstrated a link between subclinical hypothyroidism and miscarriage [14, 15], preterm birth [16, 17], and gestational diabetes [18], gestational hypertension [19, 20], eclampsia [19], premature placental abruption [21], intrauterine growth restriction and low birth weight [22].

The presence of TPO Ab appears to play a synergistic role with elevated TSH concentrations in increasing the risk of pregnancy complications. A recent large prospective study in China [23] found that pregnant women with higher TSH levels were 3.4 times more likely to have miscarriages than euthyroid women, and this risk tripled when these women also had positive TPO Ab levels.

Alternatively, two large prospective studies in the United States [24] and Finland [25] found no effect of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes.

A meta-analysis [26] of 18 cohort studies examining 3,995 pregnant women with subclinical hypothyroidism found that pregnant women with subclinical hypothyroidism were twice as likely to lose pregnancy and were 2.6 times more likely to have stillbirths than women with normal thyroid function. They also had a higher risk of placental abruption and premature rupture of membranes. It was noted that the included studies had a low and moderate risk of accident, mainly due to limited representativeness of the studied samples, the lack of a significant difference in the evaluation of results.

Thyroid hormones are necessary for early brain development [27]. The mother's thyroid hormones are needed by the fetus until its own thyroid gland begins to function at ~ 14–18 weeks of gestation [28].

A retrospective study [29] reported that the IQ of children born to untreated, mostly mothers with overt hypothyroidism, was significantly lower than in children in the control group. However, the mean IQs did not differ significantly from those born to mothers who were treated ($P = 0.20$ and $P = 0.90$, respectively), although the treatment groups were small. Since then, several studies have reported that higher levels of maternal TSH during pregnancy may be associated with adverse effects on the neurocognitive functions of offspring [30, 31], while the others have not confirmed this [32, 33].

A recent meta-analysis [34], which included 11 observational studies, showed that compared to normal thyroid function, subclinical maternal hypothyroidism is associated with indicators of intellectual disability in offspring (odds ratio 2.14; 95% confidence interval, 1.20–3.83; $P = 0.01$).

In general, the conflicting results between the effects of subclinical hypothyroidism on the adverse effects of pregnancy may be partly explained by the different TSH cut-off values used in studies to determine subclinical hypothyroidism, taking into account TPO Ab+ and TPO Ab–. In addition, the thyroid function may change during pregnancy, and as a result, a woman diagnosed with subclinical hypothyroidism in early pregnancy may eventually develop overt hypothyroidism or spontaneously return to normal thyroid function [35].

If subclinical hypothyroidism is diagnosed during pregnancy, then despite well-developed clinical guidelines for the treatment of pregnant women with overt hypothyroidism [36], there has long been no consensus on whether to treat women with subclinical hypothyroidism. The American Congress of Obstetricians and Gynecologists in 2007 found insufficient evidence to recommend treatment for subclinical hypothyroidism during pregnancy [37].

At that time, American Thyroid Association (ATA) in 2011 issued recommendations for the treatment of pregnant women with SCH, but only when they have positive levels of TPO Ab [38]. One year later, the Endocrine Society published its recommendation for the general treatment of all pregnant women with subclinical hypothyroidism, recognizing that this recommendation was based on low evidence [39]. A recent evaluation of all clinical practice guidelines for the treatment of hypothyroidism during pregnancy [40] found that they differed and that the ATA (2017) guidelines ranked the highest overall, mainly due to the achievement of the goal and the highest performance in science, are strict and retain editorial independence. As a result, it was concluded that these guidelines need to be significantly improved.

The results of a prospective study [40] clearly informed in the guidelines published in 2011–2012. In this study, ~ 4,500 women were randomized to 11 weeks of gestation and underwent general screening for thyroid dysfunction based on the presence of risk factors for thyroid disease. All pregnant women were screened for thyroid dysfunction and initiated if confirmed. Of the dysfunction group, only high-risk women were screened, whereas the low-risk group was screened at the end of pregnancy; therefore, these women did not receive therapy. LT_4 therapy was initiated in hypothyroidism, which was detected at $TSH > 2.5$ mIU/l and a positive TPO Ab titer, so by definition, women with overt hypothyroidism were included, which was one of the limitations of the study. There was no significant difference between the total number of adverse events in the universal screening and the case detection group. Given only low-risk cohorts of women, complications were less likely to occur among women in the “universal screening” group than among women in the “case detection” group (OR 0.43; 95% CI 0.26–0.70) due to events that occurred. With unidentified and untreated patients with hypothyroidism (adverse effects were less likely with universal low-risk versus case detection, but no high-risk difference). However, the untreated group was significantly smaller ($n = 34$), so the study was not informative enough.

In a prospective study in China, LT_4 treatment was recommended for pregnant women with subclinical hypothyroidism [14]. Comparing 28 women who received treatment and 168 women who did not receive treatment, there was no difference in the rates of pregnancy loss (relative risk 0.46; CI 0.12–1.84), preterm birth (RR 0.31; CI 0.02–5.13), gestational hypertension (RR 3.00; CI 0.28–31.99), low weight at birth (RR 0.65; CI 0.04–11.71), or obtained a low score on the Apgar scale (RR 0.65; CI 0.04–11.71). This study was limited due to the small sample size, which led to inaccurate results.

In 2012, the results of the study of controlled antenatal thyroid screening were published [41]. This was a multicentre, randomized study where 21,846 women were randomized at ~ 12 weeks of gestation to the thyroid dysfunction group or to the control group. Treatment at a dose of 150 mcg LT_4 was started after 13 weeks of gestation, when women in the screening group were found to have TSH levels > 97.5 percentile, $fT_4 < 2.5$ percentile. The study did not reveal a difference in the IQ of children aged 3 years (in

the treated average IQ 99, in the control group IQ 100). The subgroup analysis, which included only women who met the criteria for subclinical hypothyroidism, had similar results. The study was criticised for the late start of LT_4 therapy (perhaps too late in pregnancy to affect brain development) and the relatively high, fixed dosage of LT_4 . Moreover, the question was raised as to whether we could accurately estimate the IQ of a 3-year-old child.

A retrospective single-centre study [42] showed that LT_4 therapy in pregnant women with subclinical hypothyroidism was associated with a lower risk of low birth weight and a low Apgar score, but there was no statistically significant difference in other adverse effects of pregnancy and neonates. Although there is evidence of a number of potentially unclear factors, including socioeconomic and concomitant obstetric conditions, which allowed for an adjusted analysis, this study was limited by its retrospective nature and biased selection. In another study [43] lower chances of miscarriage and macrosomia were reported in pregnant women with subclinical hypothyroidism treated with LT_4 (RR 0.34; CI 0.21–0.56 and RR 0.46; CI 0.28–0.74 respectively). This study was also limited by its biased selection.

The results of the first national study in the United States have also been recently published [44]. Using a large database, 843 pregnant women with subclinical hypothyroidism treated with thyroid hormones were compared with 4562 women who did not take therapy. Treated women had a 38 % lower risk of losing pregnancy than untreated women. However, treatment with thyroid hormones has been associated with an increased risk of preterm birth, diabetes mellitus and preeclampsia. A stratified analysis by TSH groups showed that women treated with higher TSH levels had fewer pregnancy losses than those with lower TSH levels. This lack of benefit, together with the stated risk of side effects, has raised concerns about possible over-treatment of women with TSH between 2.5 and 4.0 mIU/l. This study was limited by its retrospective follow-up structure, lack of clinical details (eg, gestational age at the beginning of LT_4 therapy, TPO Ab status).

Another recent randomized study [45] showed that despite the lack of a beneficial effect of LT_4 therapy, to reduce preterm birth in women with subclinical hypothyroidism TPO Ab- and TSH from 2.5 to 10.0 mIU/l, it was found that LT_4 can reduce this complication (RR 0.38; 95% CI 0.15–0.98; $P = 0.04$).

Similarly, the Tehran Thyroid Study showed a 70 and 83 % reduction in preterm birth and neonatal hospitalization in pregnant women treated with LT_4 and TPO Ab+, respectively [46]. The effect of positive LT_4 treatment was observed mainly among TPO Ab+ women with TSH ≥ 4.0 mIU/l.

ATA recommends treatment of maternal hypothyroidism to establish maternal TSH concentrations < 2.5 mIU/l [47]. ATA also suggests repeating thyroid function tests at least every 4 weeks during the first half of pregnancy and again at least once about 30 weeks of pregnancy [47]. Alternatively, the European Endocrine Society proposes to repeat thyroid function tests every 4–6 weeks during pregnancy [39] and, like ATA, recommends adjusting the dose of LT_4 to maintain TSH levels within the target trimester ranges: I trimester — 0.1–2.5 μ IU/ml, II trimester — 0.2–3.0 μ IU/ml, III trimester — 0.3–3.0 μ IU/ml.

After delivery, LT_4 should be reduced to the patient's previous dose. Additional testing of the thyroid function should be performed ~ 6 weeks after delivery [47]. For women who received LT_4 during pregnancy, LT_4 could potentially be discontinued, especially when the LT_4 dose is < 50 mcg. The decision to discontinue LT_4 should, if desired, be made by the patient and physician. If LT_4 is discontinued, serum TSH levels should be assessed after 66 weeks [47].

A retrospective single-centre study [42] showed that 54 % of pregnant women with subclinical hypothyroidism who started taking LT_4 discontinued treatment after delivery/miscarriage.

The first challenge for making recommendations for subclinical hypothyroidism is to determine the normal TSH ranges and to determine the level associated with adverse effects. Currently, most patients receive treatment using fixed threshold levels of TSH, which are determined by laboratories.

It is essential to conduct studies that can help clinicians prescribe therapy using appropriate control ranges.

Although randomized clinical trials that evaluate the effect of LT_4 therapy on the clinical outcomes of patients with subclinical hypothyroidism are available, the identification of patients in need of treatment remains a challenge, largely due to the limited nature of these studies.

One of the important limitations of these studies is the initiation of LT_4 therapy in the second trimester of pregnancy. It is believed that if LT_4 affects early adverse pregnancy outcomes (e.g., miscarriage), this therapy should be started as close as possible to conception. In addition, these studies included predominantly healthy patients; it is possible that those who are at greater risk of complications will benefit more from treatment [42].

To date, important predictors of adverse effects in patients with subclinical hypothyroidism have been identified, such as an autoimmune status of the thyroid gland and the degree of elevated TSH levels.

To improve the quality of evidence for the treatment of subclinical hypothyroidism during pregnancy, large multi-centre randomized clinical trials are needed in which LT_4 treatment is started early, with pre-scheduled subgroup analysis based on the risk of complications to determine not only whether LT_4 therapy has a positive effect, but what patients are more likely to benefit from it. Although there is sufficient clinical data, little is known about the physiological mechanism by which mild thyroid dysfunction can lead to adverse pregnancy outcomes, or how LT_4 therapy will lead to better outcomes.

Subclinical hypothyroidism is associated with many adverse events during pregnancy and neonatal consequences. LT_4 treatment has been associated with better reproductive outcomes, reduced risk of pregnancy and preterm birth, in women using assisted reproductive technologies. However, well-conducted large randomized trials using LT_4 in early pregnancy and in the planning stage of pregnancy are still needed in this area [48, 49].

Analyzing the above-provided information, it can be argued that most studies do not reflect the gestational age at which hypothyroidism was diagnosed, there is no clear

data on which indicators and in which trimester titrated LT₄ replacement therapy. Also, the studies do not provide any data on whether pregnant women lived in iodine-deficient regions or not.

Therefore, the study of the peculiarities of the course of subclinical hypothyroidism in pregnant women in the iodine deficiency region today remains an urgent problem and requires further research.

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. Tkachenko V.I., Maksymets Ya.A., Vydyborets N.V., Kovalenko O.F. Prevalence of thyroid pathology in population of Kyiv region and Ukraine during 2007–2017 years. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2018. 14(3). 279–284. doi: 0.22141/2224-0721.14.3.2018.136426.
2. Tronko M., Brenner A.V., Bogdanova T. et al. Thyroid neoplasia risk is increased nearly 30 years after the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*. 2017. 141(8). 1585–1588. doi: 10.1002/ijc.30857.
3. Thomas G.A., Tronko M.D., Tsyb A.F., Tuttle R.M. What have we learnt from Chernobyl? What have we still to learn? *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2011. 23(4). 229–33. doi: 10.1016/j.clon.2011.02.001.
4. Cho M.K. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin. Exp. Reprod. Med*. 2015. 42(4). 131–5. doi: 10.5653/cerm.2015.42.4.131.
5. Krassas G.E., Poppe K., Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocr. Rev*. 2010. 31(5). 702–755. doi: 10.1210/er.2009-0041.
6. De Escobar G.M., Obregón M.J., del Rey F.E. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2004. 18. 225–248.
7. Brent G.A. The debate over thyroid-function screening in pregnancy. *New Eng. J. Med*. 2012. 366. 562–563.
8. Verma I., Sood R., Juneja S., Kaur S. Prevalence of hypothyroidism in infertile women and evaluation of response of treatment for hypothyroidism on infertility. *Int. J. Appl. Basic Med. Res*. 2012. 2(1). 17–19. doi: 10.4103/2229-516X.96795.
9. Davis L.B., Lathi R.B., Dahan M.H. The effect of infertility medication on thyroid function in hypothyroid women who conceive. *Thyroid*. 2007. 17. 773–777.
10. Pankiv V., Pankiv I. Association of vitamin D status with body mass index in adolescents in Ukraine. *Romanian Journal of Diabetes, Nutrition and Metabolic Diseases*. 2018. 25(4). 377–381. <http://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/530>.
11. Jølling L.R., Larsen M.D., Fedder J., Friedman S., Nørsgård B.M. The chance of a live birth after assisted reproduction in women with thyroid disorders. *Clin. Epidemiol*. 2019. 11. 683–694. doi: 10.2147/CLEP.S208574.
12. Cai Y.Y., Lin N., Zhong L.P., Duan H.J., Dong Y.H., Wu Z., Su H. Serum and follicular fluid thyroid hormone levels and assisted reproductive technology outcomes. *Reprod. Biol. Endocrinol*. 2019, Nov 7. 17(1). 90. doi: 10.1186/s12958-019-0529-0.
13. Casey B.M., Dashe J.S., Wells C.E., McIntire D.D., Byrd W., Leveno K.J., Cunningham F.G. Subclinical hypothyroidism and pregnancy outcomes. *Obstet. Gynecol*. 2005. 105(2). 239–245. doi: 10.1097/01.AOG.0000152345.99421.22.
14. Wang S., Teng W.P., Li J.X., Wang W.W., Shan Z.Y. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J. Endocrinol. Invest*. 2012. 35(3). 322–325. doi: 10.3275/7772.
15. Schneuer F.J., Nassar N., Tasevski V., Morris J.M., Roberts C.L. Association and predictive accuracy of high TSH serum levels in first trimester and adverse pregnancy outcomes. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. 97(9). 3115–3122. doi: 10.1210/jc.2012-1193.
16. Feldthusen A.D., Pedersen P.L., Larsen J., Toft Kristensen T., Ellervik C., Kvetny J. Impaired fertility associated with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity: the Danish General Suburban Population Study. *J. Pregnancy*. 2015. 2015. 132718. doi: 10.1155/2015/132718.
17. Korevaar T.I., Schalekamp-Timmermans S., de Rijke Y.B., Visser W.E., Visser W., de Muinck et al. Hypothyroxinemia and TPO-antibody positivity are risk factors for premature delivery: the generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2013. 98(11). 4382–4390. doi: 10.1210/jc.2013-2855.
18. Tudela C.M., Casey B.M., McIntire D.D., Cunningham F.G. Relationship of subclinical thyroid disease to the incidence of gestational diabetes. *Obstet. Gynecol*. 2012. 119(5). 983–988. doi: 10.1097/AOG.0b013e318250aeeb.
19. Wilson K.L., Casey B.M., McIntire D.D., Halvorson L.M., Cunningham F.G. Subclinical thyroid disease and the incidence of hypertension in pregnancy. *Obstet. Gynecol*. 2012. 119(2, Pt 1). 315–320. doi: 10.1097/AOG.0b013e318240de6a.
20. Chen L.M., Du W.J., Dai J., Zhang Q., Si G.X., Yang H. et al. Effects of subclinical hypothyroidism on maternal and perinatal outcomes during pregnancy: a single-center cohort study of a Chinese population. *PLoS One*. 2014. 9(10). e109364. doi: 10.1371/journal.pone.0109364.
21. Wang S., Teng W.P., Li J.X., Wang W.W., Shan Z.Y. Effects of maternal subclinical hypothyroidism on obstetrical outcomes during early pregnancy. *J. Endocrinol. Invest*. 2012. 35(3). 322–325. doi: 10.3275/7772.
22. Feldthusen A.D., Larsen J., Pedersen P.L., Toft Kristensen T., Kvetny J. Pregnancy-induced alterations in mitochondrial function in euthyroid pregnant women and pregnant women with subclinical hypothyroidism; relation to adverse outcome. *J. Clin. Transl. Endocrinol*. 2013. 1(1). 13–17. doi: 10.1016/j.jcte.2013.12.003.
23. Liu H., Shan Z., Li C., Mao J., Xie X., Wang W. et al. Maternal subclinical hypothyroidism, thyroid autoimmunity, and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Thyroid*. 2014. 24(11). 1642–1649. doi: 10.1089/thy.2014.0029.
24. Cleary-Goldman J., Malone F.D., Lambert-Messerlian G., Sullivan L., Canick J., Porter T.F. et al. Maternal thyroid hypofunction and pregnancy outcome. *Obstet. Gynecol*. 2008. 112(1). 85–92. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181788dd7.
25. Männistö T., Väärämäki M., Pouta A., Hartikainen A.L., Ruokonen A., Surcel H.M. et al. Thyroid dysfunction and autoantibodies during pregnancy as predictive factors of pregnancy complications and maternal morbidity in later life. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. 95(3). 1084–1094. doi: 10.1210/jc.2009-1904.
26. Maraka S., Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Espinosa De Ycaza A.E., Gionfriddo M.R., Erwin P.J. et al. Subclinical hypothyroidism in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2016. 26(4). 580–590. doi: 10.1089/thy.2015.0418.
27. Bernal J., Nunez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur. J. Endocrinol*. 1995. 133(4). 390–398. doi: 10.1530/eje.0.1330390.

28. Zimmermann M.B. Iodine deficiency. *Endocr. Rev.* 2009. 30(4). 376-408. doi: 10.1210/er.2009-0011.
29. Haddow J.E., Palomaki G.E., Allan W.C., Williams J.R., Knight G.J., Gagnon J. et al. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N. Engl. J. Med.* 1999. 341(8). 549-555. doi: 10.1056/NEJM199908193410801.
30. Pääkkilä F., Männistö T., Hartikainen A.L., Ruokonen A., Surcel H.M., Bloigu A. et al. Maternal and child's thyroid function and child's intellect and scholastic performance. *Thyroid.* 2015. 25(12). 1363-1374. doi: 10.1089/thy.2015.0197.
31. Williams F., Watson J., Ogston S., Hume R., Willatts P., Visser T. Scottish Preterm Thyroid Group. Mild maternal thyroid dysfunction at delivery of infants born ≤ 34 weeks and neurodevelopmental outcome at 5.5 years. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(6). 1977-1985. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2451>.
32. Henrichs J., Bongers-Schokking J.J., Schenk J.J., Ghassabian A., Schmidt H.G., Visser T.J. et al. Maternal thyroid function during early pregnancy and cognitive functioning in early childhood: the generation R study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(9). 4227-4234. doi: 10.1210/jc.2010-0415.
33. Chen L.M., Chen Q.S., Jin G.X., Si G.X., Zhang Q., Ye E.L. et al. Effect of gestational subclinical hypothyroidism on early neurodevelopment of offspring. *J. Perinatol.* 2015. 35(9). 678-682. doi: 10.1038/jp.2015.66.
34. Thompson W., Russell G., Baragwanath G., Matthews J., Vaidya B., Thompson-Coon J. Maternal thyroid hormone insufficiency during pregnancy and risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2018. 88(4). 575-584. doi: 10.1111/cen.13550.
35. Li C., Shan Z., Mao J., Wang W., Xie X., Zhou W. et al. Assessment of thyroid function during first-trimester pregnancy: what is the rational upper limit of serum TSH during the first trimester in Chinese pregnant women? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(1). 73-79. doi: 10.1210/jc.2013-1674.
36. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 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. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>.
37. Committee on Patient Safety and Quality Improvement Committee on Professional Liability ACOG Committee opinion no. 381: subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2007. 110(4). 959-960. doi: 10.1097/01.AOG.0000263932.05511.d4.
38. Stagnaro-Green A., Abalovich M., Alexander E., Azizi F., Mestman J., Negro R. et al. American Thyroid Association Taskforce on Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum. Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and postpartum. *Thyroid.* 2011. 21(10). 1081-1125. doi: 10.1089/thy.2011.0087.
39. De Groot L., Abalovich M., Alexander E.K., Amino N., Barbour L., Cobin R.H. et al. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. 97(8). 2543-2565. doi: 10.1210/jc.2011-2803.
40. Negro R., Schwartz A., Gismondi R., Tinelli A., Mangieri T., Stagnaro-Green A. Universal screening versus case finding for detection and treatment of thyroid hormonal dysfunction during pregnancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(4). 1699-1707. doi: 10.1210/jc.2009-2009.
41. Lazarus J.H., Bestwick J.P., Channon S., Paradise R., Maina A., Rees R. et al. Antenatal thyroid screening and childhood cognitive function. *N. Engl. J. Med.* 2012. 366(6). 493-501. doi: 10.1056/NEJMoa1106104.
42. Maraka S., Singh Ospina N.M., O'Keeffe D.T., Rodriguez-Gutierrez R., Espinosa De Ycaza A.E. et al. Effects of levothyroxine therapy on pregnancy outcomes in women with subclinical hypothyroidism. *Thyroid.* 2016. 26(7). 980-986. doi: 10.1089/thy.2016.0014.
43. Ma L., Qi H., Chai X., Jiang F., Mao S., Liu J., Zhang S. et al. The effects of screening and intervention of subclinical hypothyroidism on pregnancy outcomes: a prospective multicentre single-blind, randomized, controlled study of thyroid function screening test during pregnancy. *J. Matern. Fetal. Neonatal Med.* 2016. 29(9). 1391-1394. doi: 10.3109/14767058.2015.1049150.
44. Maraka S., Mwangi R., McCoy R.G., Yao X., Sangaralingham L.R., Singh Ospina N.M. et al. Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assessment. *BMJ.* 2017. 356. i6865. doi: 10.1136/bmj.i6865.
45. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M., Tohidi M., Minooee S., Rahmati M. et al. Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. 103(3). 926-935. doi: 10.1210/jc.2017-01850.
46. Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M., Tohidi M., Alavi Majd H., Azizi F. Effects of levothyroxine treatment on pregnancy outcomes in pregnant women with autoimmune thyroid disease. *Eur. J. Endocrinol.* 2017. 176(2). 253-265. doi: 10.1530/EJE-16-0548.
47. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al. 2017 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. doi: 10.1089/thy.2016.0457.
48. Rodriguez-Gutierrez R., Gionfriddo M.R., Ospina N.S., Maraka S., Tamhane S., Montori V.M., Brito J.P. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016. 4(8). 706-716. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00468-4.
49. Maraka S., Ospina N., Mastorakos G., Keffe D. Subclinical Hypothyroidism in Women Planning Conception and During Pregnancy: Who should be Treated and How? *Journal of the Endocrine Society.* 2018. 2(6). 533-546. doi: 10.1210/js.2018-00090.

Received 28.08.2020

Revised 01.10.2020

Accepted 07.10.2020 ■

Information about authors

Pasyechko N.V., MD, PhD, Professor, Head of the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: pasyechkonv@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2081-4269>

Kulchinska V.M., PhD student, Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kulchinska@tdmu.edu.ua

Naumova L.V., MD, PhD, Associate Professor at the Department of internal medicine 1, I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: naumova@tdmu.edu.ua; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3135-3509>

Пасечко Н.В., Кульчинська В.М., Наумова Л.В.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, м. Тернопіль, Україна

Субклінічний гіпотиреоз у вагітних в йододефіцитному регіоні: лікувати чи ні?

Резюме. Захворювання щитоподібної залози в структурі ендокринної патології останнім часом посідають перші місця. За даними Міністерства охорони здоров'я України, за останні 5 років кількість захворювань щитоподібної залози збільшилась у 5 разів, причому даний показник суттєво відрізняється в різних регіонах країни залежно від сукупності чинників зовнішнього середовища (віддалений стохастичний ефект аварії на Чорнобильській АЕС, йодний дефіцит, спосіб життя, стрес, нерациональне харчування, недостатність мікроелементів, супутні захворювання тощо). При цьому відомий тісний функціональний взаємозв'язок тиреоїдної та репродуктивної систем, що зумовлює високу ймовірність розвитку поєднаних порушень при розладах однієї з цих ланок гомеостазу. Проблема порушень репродуктивного здоров'я зумовлює особливо серйозне занепокоєння у всьому світі та є актуальною щодо вивчення характеру впливу захворювань щитоподібної залози на вагітність. Показники захворюваності на патології щитоподібної залози та їх поширеності відріз-

няються в різних регіонах країни залежно від впливу чинників зовнішнього середовища та їх комбінації, одним із таких є дефіцит йоду. Збільшення кількості мертвонароджених немовлят, передчасне переривання вагітності, безпліддя, тугоухість та косоглязкість новонароджених, затримка фізичного, статевого та інтелектуального розвитку дітей, зростання показників серцево-судинних захворювань — далеко не повний перелік негативного впливу йодного дефіциту на людину. Найбільш частими наслідками йодного дефіциту у вагітних є субклінічний гіпотиреоз. Субклінічний гіпотиреоз асоціюється з багатьма несприятливими подіями під час вагітності та неонатальними наслідками. Вивчення особливостей перебігу субклінічного гіпотиреозу у вагітних у йододефіцитному регіоні на сьогодні залишається актуальною проблемою. У статті наведений аналіз публікацій баз даних PubMed, Medline за останні десятиліття.

Ключові слова: субклінічний гіпотиреоз; йодний дефіцит; лікування

Пасечко Н.В., Кульчинская В.Н., Наумова Л.В.

Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины, г. Тернополь, Украина

Субклинический гипотиреоз у беременных в йододефицитном регионе: лечить или нет?

Резюме. Заболевания щитовидной железы в структуре эндокринной патологии в последние годы занимают первые места. По данным Министерства здравоохранения Украины, за последние 5 лет количество заболеваний щитовидной железы увеличилось в 5 раз, причем данный показатель существенно отличается в различных регионах страны в зависимости от совокупности факторов внешней среды (удаленный стохастический эффект аварии на Чернобыльской АЭС, йодный дефицит, образ жизни, стресс, нерациональное питание, недостаточность микроэлементов, сопутствующие заболевания и т.д.). При этом известна тесная функциональная взаимосвязь тиреоидной и репродуктивной систем, что приводит к высокой вероятности развития объединенных нарушений при расстройствах одной из этих звеньев гомеостазу. Проблема нарушений репродуктивного здоровья вызывает особенно серьезное беспокойство во всем мире и является актуальной по изучению характера влияния заболеваний щитовидной железы на беременность. Показатели заболеваемости патологиями щитовидной железы и их распространенности отли-

чаются в разных регионах страны в зависимости от влияния факторов внешней среды и их комбинации, одним из таких является дефицит йода. Увеличение количества мертворожденных младенцев, преждевременное прерывание беременности, бесплодие, тугоухость и косоглазие новорожденных, задержка физического, полового и интеллектуального развития детей, рост показателей сердечно-сосудистых заболеваний — далеко не полный перечень негативного влияния йодного дефицита на человека. Наиболее частыми последствиями йодного дефицита у беременных является субклинический гипотиреоз. Субклинический гипотиреоз ассоциируется со многими неблагоприятными событиями во время беременности и неонатальными последствиями. Изучение особенностей течения субклинического гипотиреоза у беременных в йододефицитном регионе на сегодня остается актуальной проблемой. В статье представлен анализ публикаций баз данных PubMed, Medline за последние десятилетия.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз; йодный дефицит; лечение

The association between obesity and thyroid stimulating hormone in adults

Abstract. Background. Obesity is the most important social epidemic of the 21st century. The combination of increased thyroid pathology and obesity is particularly noteworthy. Obesity is associated with numerous endocrine abnormalities, including thyroid dysfunction and central obesity. However, it is unclear whether thyroid disorder in obese individuals is a cause of that condition or an effect. Obesity is the most important social epidemic of the 21st century. The combination of increased thyroid pathology and obesity is particularly noteworthy. **Aim** of the study was to elucidate the relationship between obesity and serum plasma thyroid stimulating hormone (TSH) level. **Materials and methods.** The records of 73 obese patients with BMI ≥ 30 kg/m² among individuals aged 18–65 and a 27-member non-obese group with normal BMI were scanned retrospectively. Age, sex, anthropometric measurements, TSH, fasting plasma glucose (FPG), insulin, total cholesterol, triglyceride, and HDL results were recorded. The t test, Mann Whitney U test, chi square test, and Pearson and Spearman correlation tests were employed for data analysis. A p value < 0.05 was considered statistically significant. **Results.** Seventy-three patients with BMI ≥ 30 kg/m² and 27 non-obese controls were included in the study. Fifty-nine of the individuals enrolled were women and 41 were men, with an average age of 36.4 ± 10.4 years. Significant differences were observed in BMI, FPG, insulin, HbA1c, HDL, and TSH values between the groups ($p < 0.05$). TSH was significantly positively correlated with TSH and BMI, HbA1c, insulin and FPG ($p < 0.001$, $r = 0.360$; $p = 0.031$, $r = 0.231$; $p = 0.021$, $r = 0.231$ and $p = 0.017$, $r = 0.237$, respectively). Negative correlation was present between TSH and HDL ($p = 0.006$, $r = -0.272$). **Conclusions.** TSH, fasting blood glucose, HbA1c and insulin values were higher in the obese group compared with the normal weight healthy group, while HDL values were lower. Significant positive correlation was determined between TSH and BMI. These findings support the idea that a slight increase in TSH levels may occur in obese individuals. **Keywords:** obesity; body mass index; thyroid stimulating hormone

Introduction

Obesity is an important public health problem widely seen across the world and affecting both developing and developed nations. Figures published by the World Health Organization show that the global prevalence of obesity has risen approximately three-fold in the 45-year-period since 1975 [1]. The condition has been linked to complications such as insulin resistance, hypertension, systemic inflammation, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular diseases, and cancer [2]. Obesity is also associated with numerous endocrine abnormalities, including thyroid dysfunction and central obesity. However, it is unclear whether thyroid disorder in obese individuals is a cause of that condition or an effect. Thyroid dysfunction is associated with changes in body temperature, basal energy

expenditure independently of total and physical activity, body weight, and body composition [3]. Although thyroid functions are generally normal in obese individuals, body mass index (BMI) and thyroid stimulating hormone (TSH) are positively related, and a mild increase in TSH levels has been shown compared with normal weight individuals [4, 5]. Although the reason for high TSH values in obese individuals is uncertain, thyroid hormone resistance, autoimmune thyroiditis, iodine deficiency, TSH gene mutation, functional disorders in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis, impaired mitochondrial function, and leptin-mediated pro-thyroid releasing hormone (pro-TRH) production have all been implicated [6, 7]. The hormone leptin also occupies an important place in the relationship between obesity and TSH levels. Adipocyte

hypertrophy in obese individuals causes hyperleptinemia, and increased leptin results in increased TSH, or hypothyroidism [8]. Several studies have shown that leptin can also affect hypothalamic TRH production [9, 10].

The aim of this study was to elucidate the relationship between obesity and serum plasma TSH levels.

Material and methods

The records of 73 obese patients with BMI ≥ 30 kg/m² among individuals aged 18–65 presenting to the internal diseases clinic in our center over a one-year period (1 December, 2014, to 1 December, 2015) and a 27-member non-obese group with normal BMI were scanned retrospectively. Individuals with BMI values less than 25 kg/m² were regarded as non-obese, while participants with BMI exceeding 30 kg/m² were defined as obese.

The patients were divided into two groups:

Group 1 — Obese patients (BMI ≥ 30 kg/m², n = 73).

Group 2 — Non-obese control group (BMI < 25 kg/m², n = 27).

Individuals with acute infectious conditions, malignancies, inflammatory rheumatic diseases, chronic kidney failure, or acute or chronic liver disease, and pregnant women were excluded.

Parameters Used During Evaluation and Follow-Up

Age, sex, anthropometric measurements, TSH, fasting plasma glucose (FPG), insulin, total cholesterol, triglyceride, and HDL results were collected from the patient files in this retrospective study. The files of 73 obese patients with BMI ≥ 30 kg/m² and 27 individuals with normal BMI were examined retrospectively. All cases' biochemical parameters (TSH, FPG, insulin, HbA1c, and lipid profile) were recorded. Insulin resistance (IR) was calculated with the Homeostasis Model Assessment (HOMA) index.

HOMA was determined by applying the formula fasting insulin value (μ IU/mL) $\times$ fasting glucose value (mg/dL)/405.

Cases' demographic characteristics, height, and body weight were recorded.

BMI was calculated using the formula body weight (kg)/height² (m²).

Statistical analysis

Data analysis was performed on IBM SPSS software version 22.0 for Windows (Statistical Package for the Social Sciences Inc., Chicago, IL, USA). Continuous variables were expressed as mean plus standard deviation (SD), and categorical variables as frequency (%). The distributions of the continuous variables were examined by Kolmogorov Smirnov test. The t test, Mann Whitney U test, and Pearson and Spearman correlation tests were applied for data analysis, and the chi square test was used to compare categorical data. P values < 0.05 were considered statistically significant.

Ethical considerations

Ethical approval for the study was obtained from the Gaziantep University Faculty of Medicine Ethics Committee, Turkey (no. 29.11.2015/330). All participants were briefed about the study and gave informed written consent to participate.

Results

Seventy-three patients with BMI values exceeding ≥ 30 kg/m² and 27 non-obese controls were enrolled in this research. All patients' demographic and laboratory characteristics are shown in Table 1. There was no difference between the groups in terms of mean age ($p = 0.188$). The groups were also similar in terms of gender distributions ($p = 0.580$). However, significant variations were observed between the groups in terms of TSH, BMI, FPG, insulin, HbA1c and HDL levels ($p < 0.05$). Obese group TSH, FPG, HbA1c and insulin were higher than those of the normal weight group, while HDL values were lower. No significant difference was observed in total cholesterol or triglyceride values between the study groups ($p = 0.652$ and $p = 0.051$, respectively).

Comparison of TSH values in the obese and non-obese groups revealed significant positive correlation between TSH and BMI, HbA1c, insulin and FPG in both groups ($p < 0.001$, $r = 0.360$, $p = 0.031$, $r = 0.231$, $p = 0.021$, $r = 0.231$, and $p = 0.017$, $r = 0.237$). Significant negative correlation was observed between TSH and HDL ($p = 0.006$, $r = -0.272$). Correlation of TSH levels with other variables are shown in Table 2.

Discussion

This study investigated the relationships between TSH, BMI, FPG, HbA1c, total cholesterol, triglyceride, and HDL in obese patients and a non-obese control group. BMI, a practical, inexpensive and easily applied parameter with a high level of accuracy generally recognized in the measurement of obesity, and known to exhibit good correlation with body fat percentage, was employed in this study [11]. A significant difference was observed in TSH levels between the obese patients and the non-obese control group. Additionally, significant positive correlation was determined between TSH and BMI. A similar study evaluated TSH levels in 87 metabolically stable euthyroid women divided into two groups, with BMI above or below 40 kg/m² at physical examination. TSH levels were higher in the morbidly obese group, and positive correlation was determined between BMI and TSH [12]. In another study involving 165 obese and 116 normal weight patients, TSH levels were again higher in the obese group [13]. Knudsen et al. also determined positive correlation between TSH and BMI, and suggested that a high prevalence of obesity in a population might be associated with increased serum TSH levels [14].

Thyroid hormones represent a particular factor of interest in the development and treatment of obesity. The fact that thyroid hormones play a regulatory role in thermogenesis constitutes a potential factor in the development of obesity. Although the reason for TSH elevation in the obese is unclear, it has been suggested that, similarly to insulin resistance, this may be associated with TSH resistance [6]. In addition, parallel weight gain has been observed if elevation in TSH in obese patients persists over a five-year period. Mild TSH elevation is observed in approximately 25 % of obese individuals (generally below 10 IU/l) [15]. There is a pituitary adaptation mechanism that leads to high TSH levels, particularly in morbid obesity, characterized by rapid weight gain [16]. Studies investigating the association be-

Table 1. Demographic and laboratory features of the study groups

Indicator	Obese, n = 73	Non-obese, n = 27	P value
Gender, Female/Male, n (%)	43/30 (58.9/41.1)	16/11 (59.3/40.7)	0.580
Age, year*	37.26 ± 11.35	34.14 ± 7.26	0.188
BMI, kg/m ² *	35.56 ± 5.51	23.97 ± 2.67	< 0.001
FPG, mg/dl**	98.71 ± 22.37	86.44 ± 8.41	0.007
Insulin, µIU/ml**	13.91 ± 10.08	7.96 ± 5.67	0.005
HbA1c, %**	5.73 ± 0.79	5.38 ± 0.32	0.032
Homa IR, mmol/l**	4.40 ± 0.84	1.73 ± 1.29	0.059
Total Cholesterol, mg/dl**	205.35 ± 43.81	200.51 ± 47.86	0.652
Triglyceride, mg/dl**	181.36 ± 97.07	139.85 ± 81.72	0.051
HDL, mg/dl**	47.45 ± 10.42	54.59 ± 11.77	0.004
TSH, uIU/ml**	2.39 ± 0.91	1.61 ± 0.92	< 0.001

Notes: * — *t*-test; ** — *Mann-Whitney U*-test.

tween metabolic syndrome parameters and TSH have determined that metabolic syndrome parameters, and particularly obesity, are more common in patients with TSH levels greater than 2.5 IU/l than in those with low TSH [17]. A relationship has also been found between a high BMI and obesity and overt and even subclinical hypothyroidism [18]. Thyroid dysfunction was frequently seen in obese patients in Alkaç et al.'s study, with Hashimoto's thyroiditis and hypothyroidism being more common [19]. Significantly lower HDL values were observed in the obese group compared with the non-obese controls. TSH also exhibited significant negative correlation with HDL. Similarly to the present study, Ekinçi et al. reported significantly low HDL in their obese group compared with non-obese controls, and observed significant negative correlation between HDL and TSH [20]. Significant differences were also determined between these two groups in terms of FPG, insulin, and HbA1c levels, but no difference was found in terms of total cholesterol and triglyceride values.

The principal limitations of our study are its retrospective design and single-center nature. However, it yields important findings concerning the relationship between obesity and TSH levels, a very widespread health problem. We think that further more extensive studies are now needed to elucidate the relationship between TSH level and obesity. Patients must be screened in terms of obesity and thyroid pathology, and the requisite therapy and follow-ups must be initiated as a matter of urgency in terms of public health.

Information on funding. List funding sources — all people and organizations provided financial support for the study (grants, donation, instruments, agents, materials, drugs, etc.) as well as other subjects with another financial or personal participation that can cause the conflict of interest. Do not specify the volume of funding.

Acknowledgment
The authors have carefully considered ethical issues (including plagiarism, informed consent, misconduct, data fabrication and/or falsification, double publication and/or submission, redundancy, etc.).

Table 2. Correlation of TSH levels with other variables

Indicator	TSH, uIU/ml	
	R	p
BMI, kg/m ² *	0.360	< 0.001
HbA1c, %**	0.216	0.031
Insulin, µIU/ml**	0.231	0.021
FPG, mg/dl**	0.237	0.017
Total Cholesterol, mg/dl**	0.138	0.171
Triglyceride, mg/dl**	0.126	0.211
HDL, mg/dl**	−0.272	0.006
HOMA-IR, mmol/l**	−0.064	0.525

Notes: * — *Pearson's correlation test*; ** — *Spearman's correlation test*.

Efendioğlu E.M. Concept and design of study, collection and processing of the material, literature search, text writing; *Kavuncuoğlu D.* Analysis of the data, literature search, text writing.

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. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Accessed Mar 8, 2018.

2. Nie X., Ma X., Xu Y., Shen Y., Wang Y., Bao Y. Characteristics of Serum Thyroid Hormones in Different Metabolic Phenotypes of Obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020. 11. 68. doi: 10.3389/fendo.2020.00068.

3. Biondi B. Thyroid and Obesity: An Intriguing Relationship. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(8). 3614-3617. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1245>.

4. Biondi B., Cappola A.R., Cooper D.S. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA*. 2019, Jul 9. 322(2). 153-160. doi: 10.1001/jama.2019.9052.

5. Nyrnes A., Jorde R., Sundsfjord J. Serum TSH is positively associated with BMI. *Int J Obes (Lond)*. 2006. 30. 100-5. doi: 10.1038/sj.ijo.0803112.
6. Krotkiewski M. Thyroid hormones in the pathogenesis and treatment of obesity. *Eur. J. Pharmacol.* 2002. 440. 85-98. doi: 10.1016/s0014-2999(02)01420-6.
7. Jee-Young Oh, Yeon-Ah Sung, Hye Jin Lee. Elevated thyroid stimulating hormone levels are associated with metabolic syndrome in euthyroid young women. *Korean J. Intern. Med.* 2013. 28. 180-6. doi: 10.3904/kjim.2013.28.2.180.
8. Fontenelle L.C., Feitosa M.M., Severo J.S. et al. Thyroid function in human obesity: underlying mechanisms. *Horm. Metab. Res.* 2016. 48. 787-94. DOI: 10.1055/s-0042-121421.
9. Lloyd R.V., Jin L., Tsumanuma I. et al. Leptin and leptin receptor in anterior pituitary function. *Pituitary*. 2001. 4. 33-47. <https://doi.org/10.1023/A:1012982626401>.
10. Ortiga-Carvalho T.M., Oliveira K.J., Soares B.A., Pazos-Moura C.C. The role of leptin the regulation Of TSH secretion in the fed state: in vivo and in vitro studies. *J. Endocrinol.* 2002. 174. 121-5. doi: 10.1677/joe.0.1740121.
11. World Health Organisation. Obesity: Preventing and managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva. 1997. 3-5.
12. Lacobellis G., Ribaudo M.C., Zappaterreno A. et al. Relation of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. *Clin. Endocrinol.* 2005. 62. 487-91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02247.x>.
13. Marzullo P., Minocci A., Tagliaferri M.A., Guzzaloni G., Di Blasio A., De Medici C. et al. Investigations of Thyroid Hormones and Antibodies in Obesity: Leptin Levels Are Associated with Thyroid Autoimmunity Independent of Bioanthropometric, Hormonal, and Weight-Related Determinants. *Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. 95(8). 3965-72. doi: 10.1210/jc.2009-2798.
14. Knudsen N., Laurberg P., Rasmussen L.B. et al. Small differences in thyroid function may be important for body mass index and the occurrence of obesity in the population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. 90. 4019-24. doi: 10.1210/jc.2004-2225.
15. Douyon L., Schteingart D.E. Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion. *Endocrinol Metab. Clin. North. Am.* 2002. 31(1). 173-89. doi: 10.1016/s0889-8529(01)00023-8.
16. Zhang X., Li Y., Zhou X., Han X., Gao Y., Ji L. Association between serum thyrotropin within the euthyroid range and obesity. *Endocr. J.* 2019. 66. 451-457. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0140.
17. Topsakal S., Yerlikaya E., Akin F., Kaptanoglu B., Erürker T. Relation with HOMA-IR and thyroid hormones in obese Turkish women with metabolic syndrome. *Eat. Weight Disord.* 2012. 17. 57-61. doi: 10.1007/BF03325329. PMID: 22751273.
18. Garin M.C., Arnold A.M., Lee J.S., Tracy R.P., Cap-pola A.R. Subclinical hypothyroidism, weight change, and body composition in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. 99(4). 1220-6. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3591>.
19. Alkac C., Akbas F., Alkac B., Atmaca H.U. Obezitede tiroid fonksiyonlari. *JAREM.* 2014. 2. 74-6. doi: 10.5152/jarem.2014.466.
20. Ekinci F., Merder-Coskun D., Tuncel B., Uzuner A. Obesity and thyroid function in adults Marmara Medical Journal. 2018. 31(2). 20-24. doi: 10.5472/marumj.430795

Received 03.08.2020

Revised 11.09.2020

Accepted 01.10.2020 ■

Information about authors

Eyyüp Murat Efendioğlu, MD, Gaziantep University, Department of Geriatrics, Gaziantep, Turkey; e-mail: eefendioğlu@gmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3257-7352>.
Duygu Kavuncuoğlu, MD, Hatay Health Directorate, Department of Public Health, Hatay, Turkey; e-mail: duygu_koylu@hotmail.com, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0546-5478>.

Eyyüp Murat Efendioğlu¹, Duygu Kavuncuoğlu²

¹ Gaziantep University, Department of Geriatrics, Gaziantep, Turkey

² Hatay Health Directorate, Turkey

Зв'язок між ожирінням та рівнем тиреотропного гормону в дорослих

Резюме. Актуальність. Ожиріння — найважливіша соціальна епідемія XXI століття. Особливо заслуговує на увагу часте поєднання патології щитоподібної залози (ЩЗ) та ожиріння. Ожиріння пов'язане з численними ендокринними патологіями, включаючи порушення функції ЩЗ та центральне ожиріння. Однак не встановлено, чи є розлад функції ЩЗ в осіб з ожирінням причиною цього стану чи його наслідком. **Метою** дослідження було з'ясувати взаємозв'язок між ожирінням та рівнем тиреотропного гормону (ТТГ) у плазмі крові. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 73 пацієнти з ожирінням (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²) віком 18–65 років та 27 осіб, які не страждають від ожиріння, з нормальним ІМТ. Реєстрували вік, стать, антропометричні вимірювання, рівень ТТГ, глюкози в плазмі натще (ГПН), інсуліну, загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Для аналізу даних використовували t-тест, U-тест Манна — Уїтні, критерій хі-квадрат та кореляційні тести Пірсона та Спірмена. Значення $p < 0,05$ вважали статистично значущим. **Результати.** У дослід-

ження були включені 73 пацієнти з ІМТ ≥ 30 кг/м² та 27 осіб, які не страждають від ожиріння. З числа обстежених було 59 жінок і 41 чоловік, середній вік яких становив $36,4 \pm 10,4$ року. Суттєві відмінності спостерігались у показниках ІМТ, ГПН, інсуліну, HbA1c, ХС ЛПВЩ та ТТГ між групами ($p < 0,05$). ТТГ вірогідно позитивно корелював із показниками ТТГ та ІМТ, HbA1c, інсуліну та ГПН у контрольній групі ($p < 0,001$, $r = 0,360$; $p = 0,031$, $r = 0,231$; $p = 0,021$, $r = 0,231$ і $p = 0,017$, $r = 0,237$ відповідно). Негативна кореляція відзначалася між ТТГ та ХС ЛПВЩ ($p = 0,006$, $r = -0,272$). **Висновки.** Значення ТТГ, глюкози в крові натще, HbA1c та інсуліну були вищими в групі з ожирінням порівняно зі здоровою групою з нормальною масою тіла, у той же час показники ХС ЛПВЩ були нижчими. Визначена вірогідна позитивна кореляція між ТТГ та ІМТ. Ці висновки підтверджують думку про те, що в осіб з ожирінням може спостерігатися незначне підвищення рівня ТТГ.

Ключові слова: ожиріння; індекс маси тіла; тиреотропний гормон

Eyyüp Murat Efendioğlu¹, Duygu Kavuncuoğlu²¹Gaziantep University, Department of Geriatrics, Gaziantep, Turkey²Hatay Health Directorate, Turkey

Взаимосвязь между ожирением и уровнем тиреотропного гормона у взрослых

Резюме. Актуальность. Ожирение — серьезная социальная эпидемия XXI века. Особого внимания заслуживает частое сочетание патологии щитовидной железы (ЩЖ) и ожирения. Ожирение связано с многочисленными эндокринными нарушениями, включая дисфункцию ЩЖ и центральное ожирение. Однако неясно, является ли заболевание ЩЖ у людей с ожирением причиной или следствием этого состояния. **Целью** исследования было выяснить взаимосвязь между ожирением и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ) в плазме крови. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 73 пациента с ожирением (индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²) в возрасте 18–65 лет и группа из 27 человек без ожирения с нормальным ИМТ. Ретроспективно регистрировали возраст, пол, антропометрические измерения, уровень ТТГ, глюкозы в плазме натощак (ГПН), инсулина, общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Для анализа данных использовались t-критерий, U-критерий Манна — Уитни, критерий хи-квадрат и корреляционные тесты Пирсона и Спирмена. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым. **Результаты.** В исследование были включены 73 пациента с ИМТ ≥ 30 кг/м² и 27 лиц, которые не страдают от ожирения. Среди обследованных было 59 женщин и 41 мужчина, средний возраст которых составил $36,4 \pm 10,4$ года. Значительные различия наблюдались в значениях ИМТ, ГПН, инсулина, HbA1c, ХС ЛПВП и ТТГ между группами ($p < 0,05$). ТТГ достоверно положительно коррелировал с ТТГ и ИМТ, HbA1c, инсулином и ГПН ($p < 0,001$, $r = 0,360$; $p = 0,031$, $r = 0,231$; $p = 0,021$, $r = 0,231$ и $p = 0,017$, $r = 0,237$ соответственно). Отрицательная корреляция наблюдалась между ТТГ и ХС ЛПВП ($p = 0,006$, $r = -0,272$). **Выводы.** Значения ТТГ, глюкозы в крови натощак, HbA1c и инсулина были выше в группе с ожирением по сравнению с группой здоровых людей с нормальным весом, в то время как значения ХС ЛПВП были ниже. Определена достоверная положительная корреляция между ТТГ и ИМТ. Эти данные подтверждают мнение о том, что у людей с ожирением может наблюдаться небольшое повышение уровня ТТГ.

Ключевые слова: ожирение; индекс массы тела; тиреотропный гормон

Синяченко О.В.¹, Палій М.І.², Думанський Ю.В.³, Єрмолаєва М.В.¹, Столярова О.Ю.²
¹ Донецький національний медичний університет МОЗ України, м. Лиман, Україна

² Національний інститут раку МОЗ України, м. Київ, Україна

³ Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

Гормональні маркери раку передміхурової залози й лікування хворих

Резюме. Актуальність. У структурі онкологічної патології у чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) посідає лідируючі позиції, при цьому є другою за частотою причиною смерті у випадках злоякісних новоутворень. Захворюваність і смертність від РПЗ, який належить до гормонозалежних пухлин, у всьому світі щорічно збільшуються. Серед біомаркерів пухлинного процесу при РПЗ обговорюються такі статеві й гонадотропні гормони, як тестостерон (TS) і лютеїнізуючий гормон (лютропін, LT). Частково сказане стосується функціонального аналогу інсуліну — білкового інсуліноподібного фактора росту 1 (ISF). **Мета дослідження:** оцінити клініко-прогностичну значущість гормональних пухлинних маркерів (TS, LT, ISF) у крові хворих на РПЗ. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 195 чоловіків з РПЗ віком від 52 до 82 років. Критеріями виключення були хворі з патологічним процесом менше за другу стадію. Тривалість з моменту діагностики захворювання становила від 5 місяців до 17 років. Аденокарциному діагностовано у 94 % від числа обстежених хворих, метастази в лімфатичних вузлах виявлено в 39 % випадків, у віддалених органах — у 19 %, у скелеті — у 28 %. Рівні в сироватці крові TS і LT вивчали методом імунохімічного аналізу, а вміст ISF — імуноферментного аналізу. **Результати.** Збільшення рівня таких гормональних маркерів РПЗ, як TS і ISF, спостерігається в крові відповідно в 46 і 100 % від числа хворих, залежить від характеру перебігу пухлинного процесу і його метастазування. П'ятирічна виживаність хворих на РПЗ залежить від вихідного рівня критерію Глісона, методики проведеної променевої терапії та паралельного призначення антиандрогенної гормональної терапії. У процесі проведених лікувальних заходів вірогідно зменшується вміст у крові гормональних маркерів пухлинного процесу (TS, LT, ISF), що визначається початковим характером перебігу захворювання. **Висновки.** Вивчені гормональні біомаркери РПЗ беруть участь в патогенетичних побудовах захворювання і мають діагностичну та прогностичну значущість в процесі проведення лікувальних заходів.

Ключові слова: рак; передміхурова залоза; біомаркери; гормони

Вступ

У структурі онкологічної патології у чоловіків рак передміхурової залози (РПЗ) посідає лідируючі позиції [1, 2], при цьому є другою за частотою причиною смерті від злоякісних новоутворень [3, 4]. Захворюваність та смертність від РПЗ, який є гормонозалежною пухлиною, в усьому світі щорічно збільшуються [5, 6]. Серед біомаркерів пухлинного процесу при РПЗ обговорю-

ються такі статеві й гонадотропні гормони, як тестостерон (TS) [7, 8] та лютеїнізуючий гормон (лютропін, LT) [9]. Частково сказане стосується і білкового інсуліноподібного фактора росту 1 (ISF), який за структурою й функцією дуже нагадує гормон інсулін [10]. Між цими показниками в крові хворих на РПЗ існують вірогідні кореляційні зв'язки, але клініко-прогностична значущість таких гормональних маркерів залишаєть-

ся вивченою недостатньо [11]. Потребує подальшого з'ясування характер динаміки маркерів при РПЗ на тлі гормональної антиандрогенної терапії [12, 13].

Мета дослідження — оцінити клініко-прогностичну значущість пухлинних маркерів TS, LT та ISF у крові хворих на РПЗ.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебували 195 чоловіків з РПЗ віком від 52 до 82 років (у середньому $66,30 \pm 6,89$ року). Критеріями виключення були хворі з патологічним процесом менше за другу стадію. Тривалість з моменту діагностики захворювання становила від 5 місяців до 17 років (у середньому $3,20 \pm 0,19$ року). Співвідношення pT2a, pT3a, pT3c, pT4, pT2b, pT3, pT2c, pT3b, pT2 стадій РПЗ було 1 : 1 : 1 : 2 : 3 : 5 : 7 : 7 : 9. Частота показників pN1, pN2 і pN3 відповідно спостерігається у 22, 9 і 8 % обстежених, pM1 і pM2 — у 26 і 17 %. Параметри поширеності раку становили $3,20 \pm 0,12$ бала, розміру пухлини — $1,90 \pm 0,06$ бала, значення критерію Глісона (GS) — $6,40 \pm 0,08$ бала. Співвідношення периферійної та центральної форми РПЗ було 3 : 1, локалізацію пухлини в задньому відділі простати встановлено в 56,9 % випадків, у бічних — у 36,9 %, у передньому — у 6,2 %. Аденокарциному діагностовано у 93,9 % від числа обстежених хворих, гігантоклітинну карциному — у 6,2 %. Метастази в лімфатичних вузлах виявлено у 38,5 % хворих, у віддалених органах — у 18,6 %, у скелеті — у 28 %.

Діагностика РПЗ і його метастазів базувалася на клінічних, лабораторних, променевих (рентгенологічних, комп'ютерних томографічних, сонографічних), фіброскопічних, цитологічних (гістологічних) методах дослідження. Використовували апарати Multix-Compact-Siemens (Німеччина), Somatom-Emotion-6-Siemens (Німеччина), Gygoscan-Intera-Philips (Нідерланди), Envisor-Philips (Нідерланди). Рівні в сироватці крові TS і LT вивчали методом імунохімічного аналізу з використанням аналізатора Cobas-6000 та тест-системи Roche-Diagnostics (Швейцарія), а вміст ISF (соматомедину C) — імуноферментного аналізу (рідер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur, Франція) із тест-системою Immulite-Siemens-AG (Німеччина).

Оцінювали GS, ступінь диференціації РПЗ (GDT) і його стадію (STT), підраховували інтегральний індекс тяжкості пухлинного процесу (IWT) за формулою: $IWT = [(T + 2N + 3M) \times GS] : d$, де T — міжнародний показник характеру первинної пухлини, N — міжнародний показник груп метастатичного ураження регіональних лімфатичних вузлів, M — сума груп метастазів у віддалених органах, d — тривалість захворювання. Показник STT становив $3,00 \pm 0,07$ у.о., GDT — $2,50 \pm 0,05$ бала, IWT — $17,20 \pm 1,18$ в.о. До контрольної групи ввійшло 30 практично здорових чоловіків віком від 50 до 73 років (у середньому $64,70 \pm 2,52$ року).

Під час 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 на-

укових медичних досліджень за участю людини (1964–2000 pp.) і Наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000. Усі обстежені особи власноруч і добровільно підписали інформовану згоду щодо участі у дослідженні. Дослідження схвалене комісією з біомедичної етики Донецького національного медичного університету МОЗ України (протокол № 7 від 10.10.2019).

Статистичну обробку отриманих результатів досліджень проведено за допомогою комп'ютерного варіаційного непараметричного кореляційного одно- (ANOVA) і багатофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсійного аналізу (програми Microsoft Excel та Statistica Stat-Soft, США). Оцінювали середні значення (M), їх стандартні похибки (SE) й відхилення (SD), критерії непараметричної кореляції Кендалла (τ), однофакторного дисперсійного аналізу (D), однорідності дисперсії Брауна — Форсайта (BF) та Уїлкоксона — Рао (WR), відмінностей Стюдента (t) та Макнемара — Фішера (χ^2), а також вірогідність статистичних показників (p). Підраховували рівень п'ятирічної виживаності хворих (St) за актуальним методом Каплана — Мейера. У даному дослідженні критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05.

Результати

У хворих на РПЗ початковий вихідний (до лікування) показник TS становив $18,70 \pm 0,47$ нмоль/л, LT — $4,90 \pm 0,17$ мО/мл, ISF — $232,20 \pm 5,49$ нг/мл. Порівняно зі здоровими чоловіками контрольної групи встановлено вірогідне збільшення показників TS на 18 % ($t = 2,39$, $p = 0,021$) і ISF на 69 % ($t = 6,39$, $p < 0,001$), а LT невірогідно лише на 4 %, при цьому зміни цих параметрів ($> M + SD$ здорових) відповідно виявлено у 46,2; 99,5 та 65,1 % від числа обстежених пацієнтів. За результатами багатофакторного дисперсійного аналізу Уїлкоксона — Рао, на інтегральний стан гормональних маркерів пухлинного процесу при РПЗ впливають ($p < 0,001$) параметри pT (WR = 3,03), pN (WR = 2,94) і pM (WR = 6,90).

Ми відібрали ті показники маркерів пухлинного процесу, які одночасно мали вірогідні дисперсійні зв'язки Брауна — Форсайта й кореляційні непараметричні Кендалла з характером перебігу РПЗ. Виявилося, що LT обернено співвідноситься з GDT (BF = 2,59, $p = 0,048$; $\tau = -0,269$, $p < 0,001$) і прямо — з наявністю метастазів у клубових лімфатичних вузлах.

Усі хворі після простатектомії отримували променеву терапію (ПТ), 84,6 % з них — гормональну терапію (ГТ). Із медикаментозних засобів ГТ у 32,7 % випадків використовували лейпролєїн (середня доза — $4,90 \pm 0,24$ мг/добу), у 54,6 % — золадекс ($16,10 \pm 1,12$ мг/добу), у 33,3 % — бікатеро ($58,30 \pm 2,56$ мг/добу). Необхідно відзначити, що гіпоандрогенні препарати стали засобами вибору першої лінії у хворих на РПЗ [14, 15], проте у випадках тривалої ендокринної терапії пухлинний процес стає нечутливим до лікування і захворювання починає прогресувати [16]. У 21 % хворих виявлено ті чи інші ускладнення ПТ, при цьому вихідний рівень LT впливав на розвиток

тубулоінтерстиціального нефриту ($D = 3,59$, $p = 0,043$), а ISF — на формування гострої судинної недостатності ($D = 3,38$, $p = 0,048$).

Встановлено меншу п'ятирічну виживаність хворих на РПЗ з $GS \geq 7$ балів порівняно з іншими пацієнтами при $GS < 7$ балів (відповідно 15 і 24 %; $\chi^2 = 24,30$, $p < 0,001$), що знайшло своє відображення на рис. 1. Підкреслимо, що в випадках $GS \geq 7$ балів був вірогідно більшим показник STT ($t = 10,72$, $p < 0,001$), у 2,3 раза — IWT ($t = 6,24$, $p < 0,001$), у 2,5 раза частіше виявляли метастази в лімфатичних вузлах ($\chi^2 = 23,40$, $p < 0,001$) і в 5,8 раза — у віддалених органах ($\chi^2 = 8,63$, $p = 0,003$). На рис. 2 подано виживаність хворих на РПЗ після простатектомії на тлі ПТ з паралельним використанням ГТ, що суттєво збільшило ефективність лікувальних заходів.

Обговорення

Через 6 місяців від виконаної простатектомії (рис. 3–5) рівень TS зменшився на 26 % ($t = 10,89$, $p < 0,001$), LT — на 8 % ($t = 5,84$, $p < 0,001$), ISF — на 16 % ($t = 8,29$, $p < 0,001$). За даними однофакторного

дисперсійного аналізу, були відсутні зв'язки змін показників маркерів пухлинного процесу з термінами встановлення діагнозу і початку ПТ після простатектомії. Не встановлено залежності динаміки параметрів TS, LT, ISF від окремих чинників ПТ, а відсутність кореляційних зв'язків усіх гормональних маркерів стосувалася лише потужності проведеної гамма-терапії. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних гормональних маркерів РПЗ (TS + LT + ISF) у здорових людей і хворих в процесі лікування подано на рис. 6. Як бачимо, наявна позитивна динаміка та інтегральні значення починають наближатися до інтегральних параметрів в контролі.

ПТ вважається методом вибору лікувальних заходів при РПЗ [17]. За нашими даними, у випадках променевого впливу на шляхи лімфотоку вміст LT зменшився на 9 % ($t = 2,22$, $p = 0,032$), а без додаткової такої ПТ — на 6 % ($t = 5,77$, $p < 0,001$). Після виконаного варіаційного дисперсійного й кореляційного аналізу зроблено висновки, що мають практичну спрямованість: виконання ПТ з енергією фотонів 6 MEB показано хворим при рівні LT $< 2,5$ мО/мл ($< M-SD$ хворих на РПЗ); у

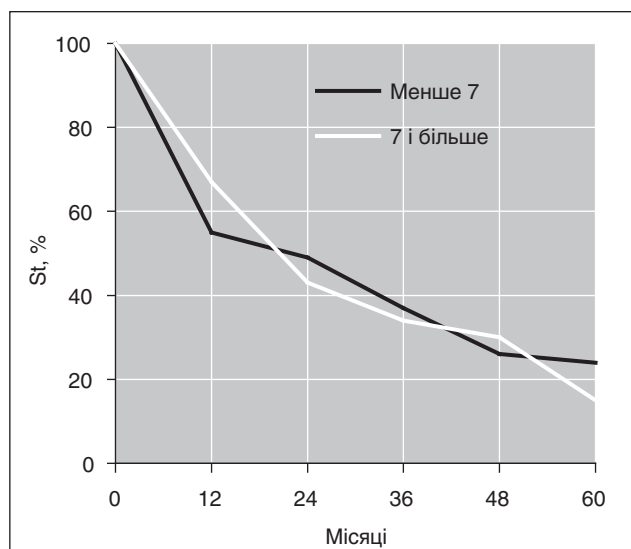


Рис. 1. Вживаність хворих на РПЗ з різним початковим рівнем GS

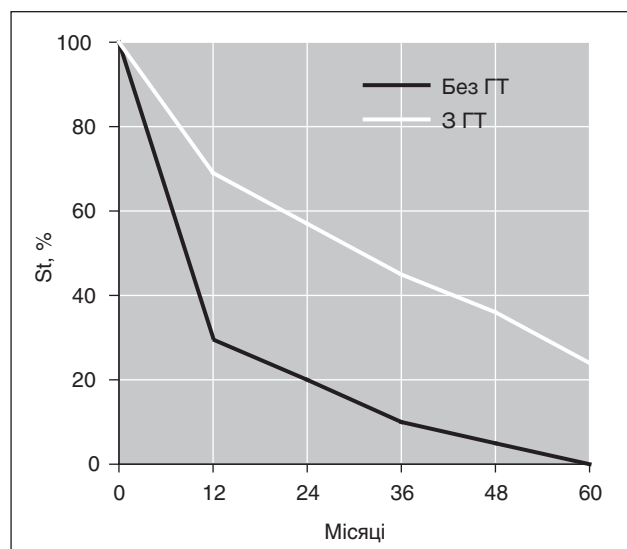


Рис. 2. Вживаність хворих на РПЗ залежно від використання ГТ

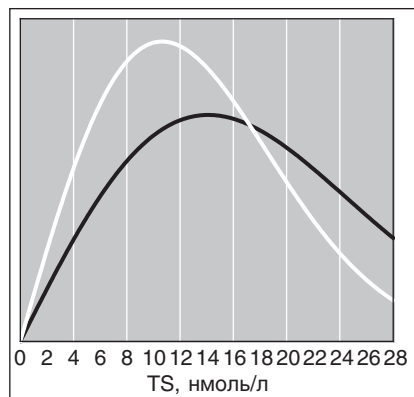


Рис. 3. Криві Релея показника TS

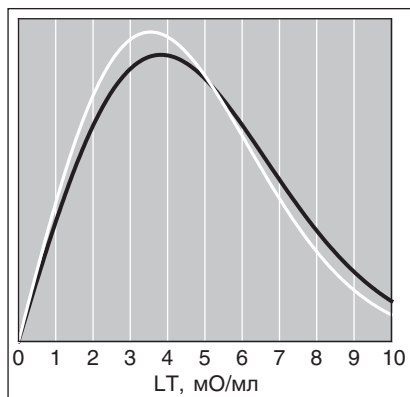


Рис. 4. Криві Релея показника LT

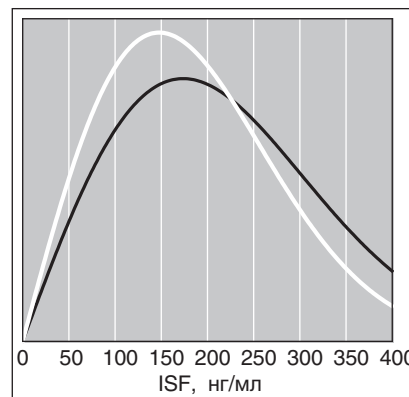


Рис. 5. Криві Релея показника ISF

Примітка: графічні відмінності показників маркерів РПЗ у хворих до (темні криві) і в процесі лікування (світлі криві).

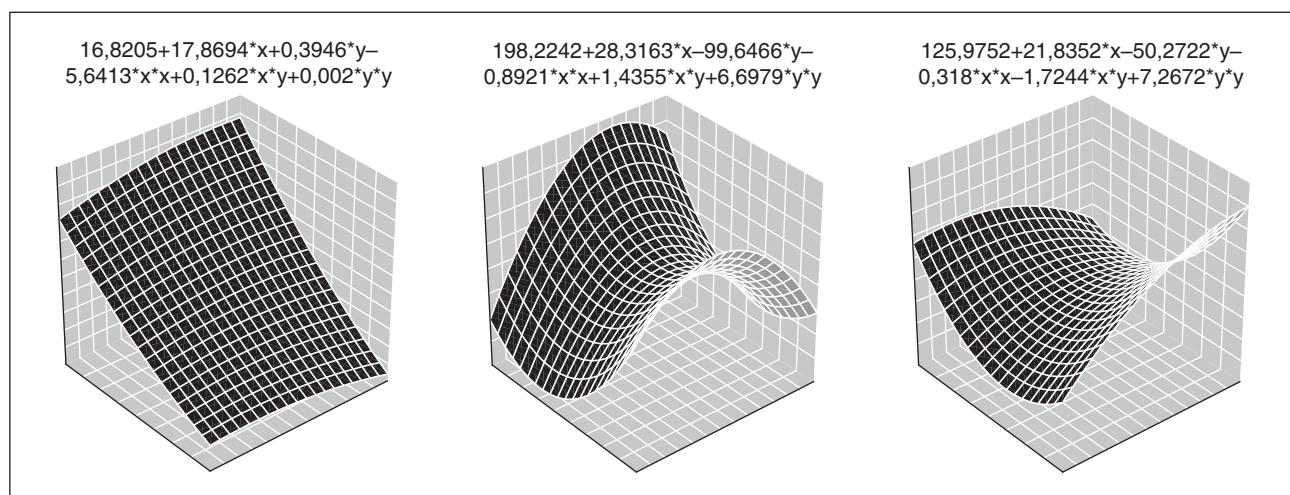


Рисунок 6. Відмінності тривимірних гістограм інтегральних гормональних маркерів РПЗ (TS + LT + ISF) у здорових людей і хворих у процесі лікування

випадках $LT > 7,5$ мО/мл ($> M + SD$ хворих на РПЗ) необхідно впливати на шляхи лімфотоку.

Слід зазначити, що при РПЗ гонадотропний LT регулює процеси канцерогенезу [9]. Тестостеронемія прямо корелює з агресивним перебігом РПЗ [7, 8] і тісно пов'язана із структурними морфологічними особливостями пухлинного процесу [18]. А тому існує нагальна необхідність зниження рівня TS в крові при РПЗ андрогендепресивними препаратами [19, 20].

Існують інші діагностичні маркери РПЗ (PHI, 4K-Score, Select-MDx, Confirm-MDx, PCA3, MiPS, Exo-DX, mpMRI, SNHG6), які прогностично передбачають пухлинний процес (Oncotype-DX-GPS, Prolaris, ProMark, DNA-ploidy, Decipher) [21], але їх стосунки з вивченими нами гормонами потребують подальших досліджень.

Висновки

1. Збільшення рівня таких гормональних маркерів РПЗ, як TS і ISF, спостерігається в крові відповідно у 46 і 100 % від числа хворих, що залежить від характеру перебігу пухлинного процесу і його метастазування.

2. П'ятирічна виживаність хворих на РПЗ залежить від початкового рівня GS, методики ПТ, що проводиться, та паралельного призначення антиандрогенної ГТ.

3. У процесі здійснених лікувальних заходів вірогідно зменшується вміст в крові гормональних маркерів пухлинного процесу (TS, LT, ISF), що визначається початковим характером перебігу захворювання.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Автори не отримували від окремих осіб і організацій фінансової підтримки дослідження, гонорарів та інших форм винагород.

Інформація про внесок кожного автора: Думанський Ю.В. — концепція та дизайн дослідження; Синяченко О.В. — статистична обробка отриманих результатів, написання тексту; Палій М.І. — клініко-лабораторне обстеження хворих; Єрмолаєва М.В. — аналіз даних літератури, аналіз отриманих лабораторних даних; Столярова О.Ю. — аналіз отриманих клінічних результатів і підготовка ілюстрацій.

Список літератури

1. Gesmundo I., Di Blasio L., Banfi D., Villanova T., Fanciulli A., Favaro E. et al. Proton pump inhibitors promote the growth of androgen-sensitive prostate cancer cells through ErbB2, ERK1/2, PI3K/Akt, GSK-3 β signaling and inhibition of cellular prostatic acid phosphatase. *Cancer Lett.* 2019. 449(1). 252-62. doi: 10.1016/j.canlet.2019.02.028.
2. Ouellette V., Côté M.F., Gaudreault R.C., Tajmir-Riahi H.A., Bérubé G. Second-generation testosterone-platinum(II) hybrids for site-specific treatment of androgen receptor positive prostate cancer: Design, synthesis and antiproliferative activity. *Eur. J. Med. Chem.* 2019. 29(179). 660-6. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.090.
3. Cheaito K.A., Bahmad H.F., Hadadeh O., Saleh E., Dagher C., Hammoud M.S. et al. EMT markers in locally-advanced prostate cancer: predicting recurrence? *Front. Oncol.* 2019. 11(9). 131. doi: 10.3389/fonc.2019.00131.
4. Lang R., Rolny V., Leinenbach A., Karl J., Swiatek-de Lange M., Kobold U. et al. Investigation on core-fucosylated prostate-specific antigen as a refined biomarker for differentiation of benign prostate hyperplasia and prostate cancer of different aggressiveness. *Tumour Biol.* 2020. 41(3). 27223. doi: 10.1177/1010428319827223.
5. Xu W., Qian J., Zeng F., Li S., Guo W., Chen L. et al. Protein kinase Ds promote tumor angiogenesis through mast cell recruitment and expression of angiogenic factors in prostate cancer microenvironment. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2019. 38(1). 114-9. doi: 10.1186/s13046-019-1118-y.
6. Zhao J.G., Nie L., Chen X.Q., Chen N., Zeng H. The subgroup analysis of the prognostic value of the intraductal carcinoma of the prostate in patients with metastatic prostate cancer. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2019. 57(6). 422-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2019.06.006.
7. Cheung A.S., Gray H.A., Schache A.G., Hoermann R., Bicknell J., Joon D.L. et al. Biomechanical leg muscle function during stair ambulation in men receiving androgen deprivation therapy. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2019. 16(7). 169. doi: 10.1093/gerona/glz169.
8. Morote J., Comas I. Serum testosterone level is a useful biomarker for determining the optimal treatment for castration-resistant prostate cancer. *Urol. Oncol.* 2019. 22(6). 30202-9. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.05.016.

9. Wang W., Chen Z.X., Guo D.Y., Tao Y.X. Regulation of prostate cancer by hormone-responsive G protein-coupled receptors. *Pharmacol. Ther.* 2018. 191(11). 135-47. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.06.005.
10. Pak S., Park S.Y., Shin T.J., You D., Jeong I.G., Hong J.H. et al. Association of muscle mass with survival after radical prostatectomy in patients with prostate cancer. *J. Urol.* 2019. 27(3). 00249. doi: 10.1097/JU.0000000000000249.
11. Bedolla R.G., Shah D.P., Huang S.B., Reddick R.L., Ghosh R., Kumar A.P. Receptor tyrosine kinase receptor d'origine nantis as predictive marker for aggressive prostate cancer in African Americans. *Mol. Carcinog.* 2019. 11(3). 23002. doi: 10.1002/mc.23002.
12. Morote J., Comas I., Planas J., Maldonado X., Celma A., Placer J. et al. Serum testosterone levels in prostate cancer patients undergoing luteinizing hormone-releasing hormone agonist therapy. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2018. 16(2). 491-6. doi: 10.1016/j.clgc.2017.10.025.
13. Shim M., Bang W.J., Oh C.Y., Lee Y.S., Cho J.S. Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig. Clin. Urol.* 2019. 60(4). 244-50. doi: 10.4111/icu.2019.60.4.244.
14. Cordero J.A., Sancho G., Bonfill X. Population-based estimate of the use of intermittent androgen deprivation therapy in prostate cancer patients in Catalonia, Spain. *Pharmacoeconom. Drug Saf.* 2019. 6(3). 4744. doi: 10.1002/pds.4744.
15. Shevach J., Chaudhuri P., Morgans A.K. Adjuvant therapy in high-risk prostate cancer. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2019. 17(1). 45-53. PMID: 30843898.
16. Shimodaira K., Shimodaira K., Nakashima J., Nakagami Y., Hirasawa Y., Hashimoto T. et al. Prognostic value of platelet counts in patients with metastatic prostate cancer treated with endocrine therapy. *Urol. J.* 2019. 18(3). 4735. doi: 10.22037/uj.v0i0.4735.
17. Farhood B., Mortezaee K., Haghi-Aminjan H., Khan-larkhani N., Salehi E., Nashtaei M.S. et al. A systematic review of radiation-induced testicular toxicities following radiotherapy for prostate cancer. *J. Cell. Physiol.* 2019. 10(2). 28283. doi: 10.1002/jcp.28283.
18. Porcaro A.B., Tafuri A., Sebben M., Pirozzi M., Processali T., Rizzetto R. et al. Positive association between basal total testosterone circulating levels and tumor grade groups at the time of diagnosis of prostate cancer. *Urol. Int.* 2019. 4(6). 1-8. doi: 10.1159/000500960.
19. Kardoust Parizi M., Abufaraj M., Fajkovic H., Kimura S., Iwata T., D'Andrea D. et al. Oncological safety of testosterone replacement therapy in prostate cancer survivors after definitive local therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Urol. Oncol.* 2019. 8(7). 30236. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.06.007.
20. Vallat A., Pillot P., Lebâcle C., Irani J. Prognostic value of testosterone during androgen deprivation therapy. *Prog. Urol.* 2019. 13(7). 30153-8. doi: 10.1016/j.purol.2019.06.002.
21. Yan Y., Chen Z., Xiao Y., Wang X., Qian K. Long non-coding RNA SNHG6 is upregulated in prostate cancer and predicts poor prognosis. *Mol. Biol. Rep.* 2019. 25(3). 04723-9. doi: 10.1007/s11033-019-04723-9.

Отримано/Received 26.06.2020

Рецензовано/Revised 20.07.2020

Прийнято до друку/Accepted 03.08.2020 ■

Information about authors

O.V. Syniachenko, MD, PhD, Professor, Corresponding member of NAMS of Ukraine, Honorary Scientist and Technician of Ukraine, Lyman, Head of Department of Internal medicine 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-4201-5166>

M.I. Paliy, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Yu.V. Dumansky, MD, PhD, Professor, Corresponding member of NAMS of Ukraine, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology NAS Ukraine, Kyiv, Ukraine

M.V. Iermolaieva, MD, PhD, Professor, Department of Internal medicine 1, Donetsk National Medical University of Health Ministry of Ukraine, Lyman, Ukraine

O.Yu. Stoliarova, MD, PhD, Professor, National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Синяченко О.В.¹, Палий М.И.², Думанский Ю.В.³, Ермолаева М.В.¹, Столярова О.Ю.²

¹ Донецкий национальный медицинский университет МЗ Украины, г. Лиман, Украина

² Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев, Украина

³ Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, г. Киев, Украина

Гормональные маркеры рака предстательной железы и лечение больных

Резюме. Актуальность. В структуре онкологической патологии у мужчин рак предстательной железы (РПЖ) занимает лидирующие позиции, при этом является второй по частоте причиной смерти в случаях злокачественных новообразований. Заболеваемость и смертность от РПЖ, который относится к гормонозависимым опухолям, во всем мире ежегодно увеличиваются. Среди биомаркеров опухолевого процесса при РПЖ обсуждаются такие половые и гонадотропные гормоны, как тестостерон (TS) и лютеинизирующий гормон (лютропин, LT). Отчасти сказанное касается функционального аналога инсулина — белкового инсулиноподобного фактора роста 1 (ISF). **Цель исследования:** оценить клинко-прогностическую значимость гормональных опухолевых маркеров (TS, LT, ISF) в крови больных РПЖ. **Материалы и методы.** Под наблюдением

находились 195 мужчин с РПЖ в возрасте от 52 до 82 лет. Критериями исключения были больные с патологическим процессом менее второй стадии. Продолжительность с момента диагностики заболевания составила от 5 месяцев до 17 лет. Аденокарцинома диагностирована у 94 % от числа обследованных больных, метастазы в лимфатических узлах выявлены в 39 % случаев, в отдаленных органах — в 19 %, в скелете — в 28 %. Уровни в сыворотке крови TS и LT изучали методом иммунохимического анализа, а содержание ISF — иммуноферментного анализа. **Результаты.** Повышение уровня таких гормональных маркеров РПЖ, как TS и ISF, наблюдается в крови соответственно у 46 и 100 % от числа больных, зависит от характера течения опухолевого процесса и его метастазирования. Пятилетняя выживаемость больных РПЖ зависит от исходного уровня

критерия Глисона, методики проводимой лучевой терапии и параллельного назначения антиандрогенной гормональной терапии. В процессе проведенных лечебных мероприятий достоверно уменьшается содержание в крови гормональных маркеров опухолевого процесса (TS, LT, ISF), что определяется исходным характером течения заболевания.

Выводы. Изученные гормональные биомаркеры РПЖ участвуют в патогенетических построениях заболевания и обладают диагностической и прогностической значимостью в процессе проведения лечебных мероприятий.

Ключевые слова: рак; предстательная железа; биомаркеры; гормоны

O.V. Syniachenko¹, M.I. Paliy², Yu.V. Dumansky³, M.V. Yermolaieva¹, O.Yu. Stoliarova²

¹ Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lyman, Ukraine

² National Cancer Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

³ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Hormonal markers for prostate cancer and treatment of patients

Abstract. Background. In the structure of oncological pathology in men, prostate cancer occupies a leading position, while being the second most frequent cause of death in cases of malignant neoplasms. The incidence and mortality of prostate cancer, which is a hormone-dependent tumor, increase every year around the world. Among the biomarkers of the tumor process in prostate cancer, such as sex and gonadotropic hormones as testosterone (TS) and luteinizing hormone (lutropin, LT) are discussed. Partially, this concerns a functional analogue of insulin — insulin-like growth factor 1 (IGF). The purpose of the study was to assess the clinical and prognostic significance of hormonal tumor markers (TS, LT, IGF) in the blood of patients with prostate cancer. **Materials and methods.** The study included 195 men with prostate cancer aged 52 to 82 years. The exclusion criteria were patients with less than stage II of the pathological process. The duration since the diagnosis of the disease ranged from 5 months to 17 years. Adenocarcinoma was diagnosed in 94 % of the examined patients, metastases in the lymph nodes were found

in 39 %, in distant organs — in 19 %, in the skeleton — in 28 % of cases. Serum levels of TS and LT were studied by immunochemical analysis, and the content of IGF — by enzyme immunoassay.

Results. An increase in the level of hormonal markers of prostate cancer, such as TS and IGF, is observed in the blood of 46 and 100 % of individuals, respectively, depending on the nature of the tumor process and its metastasis. The five-year survival rate of patients with prostate cancer depends on the initial Gleason criterion, the method of radiation therapy and the concurrent administration of anti-androgen hormone therapy. In the course of the treatment measures, the content of hormonal markers of the tumor process (TS, LT, IGF) in the blood significantly decreases, which is determined by the initial nature of the course of the disease. **Conclusions.** Studied hormonal biomarkers of prostate cancer are involved in the pathogenetic constructions of the disease and have diagnostic and prognostic significance in the course of treatment.

Keywords: cancer; prostate; biomarkers; hormones

Хухліна О.С., Гринюк О.Є., Антонів А.А., Каушанська О.В.

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

Порушення вуглеводного обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит, ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень

Резюме. Актуальність. Істотне зростання захворюваності на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) у хворих на ожиріння та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) у світі зумовлює потребу в проведенні досліджень механізмів їх взаємообтяження та корекції метаболічних складових патогенезу й наслідків коморбідності. **Мета дослідження:** визначення стану показників глікемії, регуляції вуглеводного обміну й встановлення ефективності застосування антраљу та комбінації антраљу із поліконазолом щодо впливу на стан глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з хронічним обструктивним захворюванням легень. **Матеріали та методи.** 160 хворих розподілені на 3 групи. Перша група — 35 хворих на НАСГ із ожирінням І ст., 90 хворих на НАСГ із ожирінням І ст. та ХОЗЛ 2–3 D — друга група та 35 хворих на ХОЗЛ 2–3 D — третя група. Залежно від проведеного лікування друга група хворих була розподілена на 3 підгрупи, з яких 25 хворих (1л підгрупа — контрольна) отримували терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди 300 мг по 2 капсули тричі на день 60 днів) та базисну терапію ХОЗЛ. Друга підгрупа (основна, 2л) — 35 хворих, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ як гепатопротектор отримували антраљ 200 мг тричі на день 60 днів. Третя підгрупа (основна, 3л) — 30 хворих, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ отримували антраљ 200 мг тричі на день та, додатково, поліконазол 20 мг після вечери упродовж 60 днів. Групу порівняння становили 30 практично здорових осіб. **Результати.** У хворих першої та другої груп до лікування встановлено незначне вірогідне підвищення рівня глікемії натще відповідно на 10,9 та 14,3 % ($p < 0,05$), вмісту в крові постпрандіальної глюкози — на 18,6 та 34,4 % ($p < 0,05$), у той час як у хворих третьої групи зміни показників були невірогідні. Після лікування у хворих 2л та 3л підгруп зниження глікемії натще становило 8,9 % ($p < 0,05$), у той час у 1л підгрупі виявлено незначне її зниження — 3,4 % ($p > 0,05$). Вміст постпрандіальної глюкози в крові у хворих усіх груп знизився, відповідно у 1л, 2л та 3л підгрупах на 10,6, 21,3 та 21,9 %, порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$). Максимальне зниження вмісту в крові інсуліну (у 1,9 раза) та ступеня інсулінорезистентності (на 46,8 %) також спостерігалось у 3л підгрупі ($p < 0,05$). **Висновки.** Призначення антраљу впродовж 60 днів призвело до вірогідної корекції глікемії у хворих на НАСГ із ожирінням та ХОЗЛ, що супроводжувалось вірогідним зниженням рівня інсуліну ($p < 0,05$), вмісту постпрандіальної глюкози та ступеня інсулінорезистентності ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит; хронічне обструктивне захворювання легень; ожиріння; антраљ; поліконазол

Вступ

Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) є прогресуючою формою неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) і характеризується ознаками активного цитолізу гепатоцитів, мезенхімального запалення та морфологічними змінами печінки: на тлі стеатозу та балонної дистрофії гепатоцитів прогресує поліморфноклітинна інфільтрація печінкової тканини, формуються центролобулярні некрози, прогресують перичелюлярний, перисинусоїдальний, перивенулярний фіброз, що відрізняє НАСГ від стеатозу печінки [1–5].

Важливо зазначити, що тісний патогенетичний зв'язок НАСГ із ожирінням, інсулінорезистентністю (ІР), артеріальною гіпертензією та дисліпідемією дозволяє розглядати НАЖХП як печінкову маніфестацію метаболічного синдрому (МС). Генетичні фактори, ІР та розлади ліпогенезу, зміни складу кишкової мікробіоти, субклінічне запалення та окиснювальний стрес відіграють важливу роль у патофізіології НАСГ [6]. Стадія фіброзу прогнозує ризик печінкових ускладнень [7] і, за деякими даними, серцево-судинних подій [8, 9].

Щодо взаємозв'язку хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та НАСГ, то ступінь тяжкості ХОЗЛ у низці досліджень визначають як незалежний предиктор стеатозу печінки разом з іншими параметрами, такими як ожиріння та ІР, коли ступінь стеатозу в прямій взаємозалежності корелює з підвищенням вмістом у крові прозапальних цитокінів [10], що підтверджує припущення щодо наявності спільних патофізіологічних механізмів між НАСГ та ХОЗЛ. Згідно із сучасними даними, не лише ІР може призводити до НАСГ, але й сама НАЖХП може бути причиною печінкової ІР [1–3, 5, 7, 9]. Так, існують докази того, що і пацієнти із стеатозом, і хворі на НАСГ мають ризик розвитку повномасштабного МС або його компонентів, а також розвитку цукрового діабету типу 2 (рівень доказовості II за AISF) [11].

Багато питань щодо порушень вуглеводного обміну та можливості його корекції у хворих на НАСГ та ХОЗЛ залишаються нез'ясованими, що зумовлює потребу в проведенні досліджень в цьому напрямку. На даний час не розроблено чітких схем ведення пацієнтів з НАСГ, терапія спрямована на зменшення факторів ризику та усунення прогресування патології печінки чи попередження фіброзоутворення [12]. На противагу, протоколи діагностики та лікування ХОЗЛ існують, але зовсім немає даних про шляхи корекції коморбідності цих патологій [13].

Цитопротекторний засіб антраль є координаційною сполукою алюмінію та амінокарбонової кислоти, за рахунок такої будови він низькотоксичний, характеризується різноплановими терапевтичними властивостями та не має побічних ефектів. Антраль стимулює глікогенез, синтез білка й фосфоліпідів, має антиоксидантну дію та нейтралізує вільні радикали кисню завдяки наявності оксиметильної групи в бензольному кільці [14, 15]. Даний засіб характеризується потужною цитопротекторною, протизапальною, іму-

номодулюючою дією, потенціює дію гіполіпідемічних засобів. Наші попередні дослідження вказують на вірогідну самостійну ліпідкоригувальну дію антралю, здатність знижувати вміст у крові загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та триацилгліцеролів, вірогідно знижувати ступінь стеатозу гепатоцитів [16]. Однак робіт, які були б присвячені дослідженню ймовірного впливу антралю, а також його комбінації з поліконазолом на параметри глікемії та інсулінемії у динаміці лікування хворих на НАСГ із коморбідними ожирінням та ХОЗЛ, у доступній літературі ми не знайшли.

Метою дослідження було визначення стану показників глікемії, регуляції вуглеводного обміну й встановлення ефективності застосування антралю та комбінації антралю із фітостатином щодо впливу на стан глікемії, ступінь інсулінорезистентності у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ.

Матеріали та методи

Обстежено 160 хворих, з яких 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. (перша група), 90 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2–3 D (друга група) та 35 хворих на ХОЗЛ 2–3 D (третя група). Середній вік пацієнтів становив $55,70 \pm 3,22$ року. До групи порівняння увійшло 30 практично здорових осіб (ПЗО).

Друга група обстежуваних була розподілена на 3 підгрупи залежно від проведеного лікування, з яких 25 хворих (1л підгрупа — контрольна) отримували базисну терапію НАСГ (есенціальні фосфоліпіди 300 мг, 2 капс. тричі на день, 60 днів) та терапію ХОЗЛ (будесонід 160 мкг/добу і формотеролу фумарат 4,5 мкг/добу) інгаляційно двічі на день 60 днів; іпратропіум/фенотерол (250/500 мкг/мл) небулайзерні інгаляції двічі на день, азитроміцин 500 мг 1 раз на день 10 днів. Друга підгрупа (основна, 2л) — 35 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2–3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ як гепатопротектор отримували антраль 200 мг 3 рази на день 60 днів. Третя підгрупа (основна, 3л) — 30 хворих на НАСГ із ожирінням I ст. та ХОЗЛ 2–3 D, крім аналогічної базисної терапії ХОЗЛ для лікування НАСГ як гепатопротектор отримували антраль 200 мг 3 рази на день та, додатково, поліконазол 20 мг після вечері впродовж 60 днів.

Діагноз НАСГ встановлювали, керуючись уніфікованим клінічним протоколом, затвердженим Наказом МОЗ України № 826 від 06.11.2014 р. Критерії виключення: хронічні дифузні захворювання печінки вірусного, спадкового, автоімунного чи медикаментозного генезу як причини цитолітичного, холестатичного, мезенхімально-запального синдромів, а також результати ультрасонографії із зсувнохвильовою еластографією, стеатотесту.

Діагностику та лікування ХОЗЛ здійснювали згідно з рекомендаціями клінічних настанов (Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 із урахуванням рекомендацій GOLD, 2019).

Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації міжнародної робочої групи з ожиріння ВООЗ (1997 р.). Пацієнтам проводили вимірювання росту та маси тіла, обчислювали індекс маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле (1): $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{ріст}^2 \text{ (м)}$. Діагноз ожиріння встановлювали при значенні ІМТ більше 30 кг/м². Усім хворим проводили антропометрію для визначення типу ожиріння з визначенням окружності талії (ОТ), окружності стегон (ОС) та індексу талія/стегна ($ІТС = ОТ/ОС$).

При надходженні хворих до стаціонару визначали функціональний стан і маркери пошкодження печінки за затвердженим переліком активності ферментів, маркерів пігментного та азотистого обміну, протеїнограми, ліпідограми, коагулограми, обчислення коефіцієнта де Рітиса. Ступінь стеатозу печінки та його природу визначали за допомогою ратифікованого набору SteatoTest, ASH та NASH-Test (BioPredictive, Франція). Стадію фіброзу печінки визначали шляхом використання ратифікованого набору маркерів для кількісної біохімічної оцінки фіброзу FibroTest (BioPredictive, Франція).

Стан вуглеводного обміну встановлювали за рівнем глікемії натще та через 2 години після навантаження глюкозою (глюкозотолерантний тест (ГТТ)) глюкозо-оксидазним методом, за вмістом у крові інсуліну натще (DRG System) методом імуноферментного аналізу, вмістом у крові глікозилизованого гемоглобіну (HbA1c) — за допомогою стандартних наборів реактивів Simko Ltd (м. Львів) за методом В.А. Королева. Ступінь ІР встановлювали за величиною ІМТ, ОТ/ОС; індексом НОМА-ІР (Matthews D.R. et al.), який обчислювали із використанням програми НОМА Calculator Version 2.2 Diabetes Trials Unit University of Oxford (Велика Британія).

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

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили відповідно до виду проведеного дослідження та типів числових даних, що були отримані. Нормальність розподілу перевіряли за допомогою тестів Лілієфорса, Шапіро — Уїлка та методом прямої візуальної оцінки гістограм розподілу власних значень. Кількісні

показники, що мали нормальний розподіл, наведені у вигляді: середнє (М) ± стандартне відхилення (S). При непараметричному розподілі дані наведені у вигляді медіани (Me) як міри положення, верхнього (Q75) і нижнього квантилів (Q25) як міри розсіювання. Для порівнянь даних, що мали нормальний характер розподілу, використовували параметричні тести з оцінкою t-критерію Стюдента, F-критерію Фішера. У випадку ненормального розподілу використовували: медіанний тест, розрахунок рангового U-критерію Манна — Уїтні, для множинного порівняння — T-критерій Вілкоксона (у випадку дослідження залежних груп). Для проведення статистичного та графічного аналізу отриманих результатів використовували програмні пакети Statistica for Windows версії 8.0 (Stat Soft inc., США), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, США).

Результати

Аналіз проведених досліджень показників глікемії, інсулінемії та індексів ІР у хворих на НАСГ з ізольованим і коморбідним перебігом з ХОЗЛ та ожирінням показав, що у хворих першої та другої груп встановлено незначне вірогідне підвищення рівня глікемії натще відповідно на 10,9 та 14,3 % ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю, на протизагу невірогідним змінам показників у хворих третьої групи (табл. 1).

Аналізуючи показники постпрандіальної глікемії, при проведенні ГТТ відзначено зростання вмісту глюкози через 120 хв після навантаження у хворих першої та другої груп — відповідно на 18,6 та 34,4 % ($p < 0,05$) порівняно з показниками у групі ПЗО, у третій групі зміни були невірогідні ($p > 0,05$).

Нами було виявлено вірогідну гіперінсулінемію: вміст інсуліну в крові натще у хворих першої групи перевищував показник у групі ПЗО у 2,4 раза, у хворих другої групи — в 2,9 раза ($p_{1-2} < 0,05$) (табл. 1). У хворих на НАСГ та ожиріння на наявність порушення чутливості периферичних тканин до інсуліну вказує вірогідне підвищення індексу НОМА-ІР натще (відповідно у першій та другій групах — у 2,4 та 2,9 раза ($p < 0,05$)) з наявністю вірогідної різниці між даними групами ($p < 0,05$). Вміст інсуліну в крові у хворих на ХОЗЛ з нормальною масою тіла, хоч і не вірогідно,

Таблиця 1. Показники глікемії і ступеня інсулінорезистентності в обстежених хворих і практично здорових осіб (М ± m)

Показник	Групи обстежених хворих і ПЗО			
	ПЗО, n = 30	НАСГ + Ож (група 1), n = 30	НАСГ, Ож + ХОЗЛ (група 2), n = 40	ХОЗЛ (група 3), n = 35
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12 ± 0,10	5,68 ± 0,13*	5,85 ± 0,11*, **	5,27 ± 0,09**, ***
Глюкоза через 2 год, ммоль/л	7,41 ± 0,21	8,79 ± 0,27*	9,96 ± 0,25*, **	7,73 ± 0,21**, ***
Інсулін, мкОД/мл	9,93 ± 2,11	23,35 ± 2,38*	28,52 ± 2,26*, **	15,85 ± 2,14**, ***
HbA1c, %	5,05 ± 0,12	5,53 ± 0,10*	5,67 ± 0,11*, **	5,09 ± 0,15**, ***
НОМА-ІР	1,29 ± 0,07	3,04 ± 0,12*	3,70 ± 0,13*, **	2,05 ± 0,10*, **, ***

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ ($p < 0,05$); *** — різниця вірогідна порівняно з показником у хворих на НАСГ з ХОЗЛ ($p < 0,05$).

перевищував показник у ПЗО в 1,6 раза ($p > 0,05$), що сприяло вірогідному зростанню НОМА-IR в 1,6 раза ($p < 0,05$). Тобто наявність IP у хворих на ХОЗЛ за відсутності ожиріння вказує на ймовірний вплив ХОЗЛ на патогенез прогресування НАСГ за їх коморбідності. Внаслідок яких механізмів розвивається IP у хворих на ХОЗЛ, невідомо, в цьому і буде полягати перспектива нашого подальшого дослідження.

Аналізуючи результати дослідження ступеня глікозилювання гемоглобіну, а саме вірогідне збільшення відносного вмісту HbA1c у хворих першої та другої груп, який перевищував показник у ПЗО відповідно на 9,5 та 12,3 % ($p < 0,05$), ми дійшли висновку щодо наявності епізодів латентної гіперглікемії (табл. 1) у даного контингенту пацієнтів з ожирінням. Усі досліджувані параметри є вірогідними факторами ризику та безпосередніми ланками патогенезу прогресування НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ.

Наступним етапом нашого дослідження було встановити ефективність застосування антралю та комбінації антралю із поліконазолом щодо впливу на стан глікемії, ступінь IP у хворих на НАСГ на тлі ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ. Аналізуючи отримані дані, встановили, що у хворих 2л та 3л підгруп рівень глікемії натще після лікування нормалізувався (зниження становило 8,9 % ($p < 0,05$)), у той час у 1л підгрупі зниження становило 3,4 % ($p > 0,05$) із нормалізацією показника (табл. 2). Дослідження вмісту постпрандіальної глюкози в крові у хворих усіх груп показали зниження рівня даного показника на 10,6, 21,3 та 21,9 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з даними до лікування ($p < 0,05$) із нормалізацією показників.

Аналізуючи вміст інсуліну в крові натще, який у хворих до лікування перевищував референтні значення, ми встановили, що після проведеної корекції вірогідно знизився лише у хворих 2л та 3л груп відповідно в 1,8 та 1,9 раза ($p < 0,05$) (табл. 2) із нормалізацією показника.

Після проведеного лікування було встановлено вірогідне зниження індексу НОМА-IR натще у хворих усіх груп (відповідно в 1л групі — на 11,1 %, у хворих 2л

групи — на 46,2 % та у 3л групі обстежених — на 46,8 % ($p < 0,05$)) з наявністю вірогідної різниці між групами 1л та 2л, 1л та 3л ($p < 0,05$), що вказує на позитивний вплив антралю щодо подолання IP. Отримані попередні дані дозволяють припустити, що антраль необхідно рекомендувати хворим на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ з метою відновлення чутливості периферичних тканин до інсуліну.

Під впливом терапії відмічалось вірогідне зниження відносного вмісту HbA1c у хворих 2л та 3л груп відповідно на 9,2 та 11,1 % ($p < 0,05$), що зумовлює, ймовірно, протективний вплив антралю щодо процесів глікозилювання гемоглобіну внаслідок відновлення чутливості інсулінових рецепторів порівняно з відсутністю такого впливу есенціальних фосфоліпідів у хворих на НАСГ, ожиріння та ХОЗЛ.

Обчислення отриманих показників, згідно з теорією шансів, показало ймовірність усунення IP інсуліночутливого органа — печінки внаслідок проведеного курсу лікування із призначенням як гепатопротектора антралю у комбінації із поліконазолом порівняно з есенціальними фосфоліпідами (відношення шансів (OR) 3,47, 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,23–9,79), а при застосуванні лише антралю без будь-яких додаткових засобів OR 3,09, 95% ДІ 1,11–8,63.

Обговорення

У хворих на НАСГ на тлі ожиріння та ХОЗЛ був встановлений максимально маніфестований синдром IP, який, ймовірно, є первинним (спадкова схильність), а можливо, формується вторинно у зв'язку з ураженням печінки на тлі стеатозу. Вірогідні маркери IP (зростання НОМА-IR) у хворих на ХОЗЛ за відсутності ожиріння вказують на істотний вплив ХОЗЛ у патогенезі НАСГ за їх коморбідності.

Однією з причин зростання IP є феномен глікозилювання транспортних і структурних білків мембран, у тому числі інсулінових рецепторів, що, в свою чергу, сприяє зниженню чутливості останніх до впливу гормону і зумовлює прогресування тканинної IP [17, 18].

Таблиця 2. Показники вуглеводного обміну у хворих на НАСГ, ожиріння й ХОЗЛ до та після проведеної 60-денної терапії та у практично здорових осіб ($M \pm m$)

Група обстежених		Показник				
		Глюкоза натще, ммоль/л	Глюкоза через 2 год, ммоль/л	Інсулін, мкОД/мл	HbA1c, %	НОМА-IR
ПЗО		5,12 ± 0,10	7,41 ± 0,21	9,93 ± 2,11	5,05 ± 0,12	1,29 ± 0,07
До лікування	1л	5,86 ± 0,09*	9,96 ± 0,26*	28,50 ± 2,23*	5,67 ± 0,11*	3,7 ± 0,1*
	2л	5,85 ± 0,09*	9,95 ± 0,25*	28,53 ± 2,26*	5,67 ± 0,10*	3,70 ± 0,12*
	3л	5,83 ± 0,10*	9,97 ± 0,22*	28,52 ± 2,25*	5,68 ± 0,11*	3,70 ± 0,13*
Після лікування	1л	5,67 ± 0,08*	8,90 ± 0,25*, **	25,37 ± 2,18*	5,29 ± 0,13	3,29 ± 0,11*, **
	2л	5,33 ± 0,07**, ***	7,83 ± 0,20**, ***	15,29 ± 2,17**, ***	5,15 ± 0,10**	1,99 ± 0,05*, **, ***
	3л	5,31 ± 0,05**, ***	7,69 ± 0,21**, ***	15,12 ± 2,14**, ***	5,09 ± 0,12**	1,97 ± 0,06*, **, ***

Примітки: * — різниця вірогідна порівняно з показником у ПЗО ($p < 0,05$); ** — різниця вірогідна порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$); *** — різниця вірогідна порівняно з показником після лікування у хворих 1л групи ($p < 0,05$).

Дані, що ми отримали, підтверджують наші гіпотези про те, що синдром ІР був первинним і саме він став підґрунтям до розвитку НАЖХП. Додаткові провокуючі фактори, такі як гіпоксія та респіраторний ацидоз, присутні при ХОЗЛ, а також, ймовірно, побічна дія інгалаційних глюкокортикоїдів (несприятливі метаболічні ефекти: гіперглікемія, гіперліпідемія тощо), які включені в базисну терапію ХОЗЛ групи D, сприяли підвищенню ступеня ІР та прогресуванню метаболічних зрушень у хворих на НАСГ та ожиріння. Отже, передумовами розвитку НАЖХП у хворих на НАСГ та ожиріння є вірогідна постпрандіальна гіперглікемія, зростання ступеня глікозилювання транспортних білків, компенсаторна гіперінсулінемія, зростання ступеня периферичної ІР тканин, які поглиблюються за коморбідного ХОЗЛ.

Аналізуючи отримані дані, ми встановили, що ефективність запропонованої терапії, а саме більш інтенсивне зниження постпрандіальної глюкози, вмісту в крові інсуліну та зниження ступеня ІР спостерігалось в групах хворих, які отримували антраль. Максимальне зниження ІР встановлено в групі, яка отримувала комбінацію антраля та поліконазолу, порівняно з групою хворих, які отримували есенціальні фосфоліпіди. Механізми зниження постпрандіальної глікемії та ступеня ІР під час призначення антраля впливають з його хімічних характеристик. Препарат має потужні антиоксидантні властивості, що і дозволяє віднести його до гепатопротекторів. Антиоксидантна дія зумовлена як властивостями металу, що входить до його складу, так і фармакологічною активністю N-фенілантранілової кислоти, що є основою низки нестероїдних протизапальних засобів. Антраль пригнічує пероксидне окиснення ліпідів, нейтралізує вільні радикали кисню в крові та тканинах за рахунок наявності оксиметильної групи в N-положенні бензольного кільця [14, 15, 19]. Препарат відновлює ліпотропну та протейнсинтетичну функції печінки (відновлюючи чутливість інсулінових рецепторів до впливу гормону, стимулюючи β-окиснення жирних кислот та підсилюючи синтез фосфоліпідів), характеризується капіляропротекторними, протиекзудативними та анальгезуючими властивостями. Антраль стабілізує мембрани лізосомальних ферментів, зменшує міграцію клітин у вогнище запалення, гальмує дегрануляцію базофілів, інгібує циклооксигеназу, тим самим пригнічує синтез медіаторів запалення, брадікініну та нейроактивних речовин, що забезпечує анальгезуючий ефект [14, 15].

Висновки

1. Для хворих на НАСГ із супровідними ХОЗЛ групи D та ожирінням характерний вищий вміст у крові інсуліну (у 2,9 проти 2,4 раза при НАСГ без ХОЗЛ), постпрандіальної глюкози (у 1,3 проти 1,2 раза при НАСГ без ХОЗЛ), вищий ступінь інсулінорезистентності (НОМА-ІР) (2,9 проти 2,4 раза при НАСГ без ХОЗЛ). У хворих на ХОЗЛ 2–3-ї ст. групи D із нормальною масою тіла НОМА-ІР перевищує референтні значення в 1,6 раза ($p < 0,05$).

2. У хворих на НАСГ, ожиріння за коморбідності з ХОЗЛ на тлі запропонованої 60-денної терапії антралем та поліконазолом рівень постпрандіальної гіперглікемії повернувся до нормальних показників, істотно знизився вміст у крові інсуліну порівняно з даними до лікування, зменшився ступінь інсулінорезистентності (НОМА-ІР) (на 46,8 %, $p < 0,05$). Згідно з теорією шансів, ймовірність усунення ІР внаслідок застосування антраля у комбінації із поліконазолом порівняно з есенціальними фосфоліпідами становить: OR 3,47, 95% ДІ 1,23–9,79, а при застосуванні лише антраля без будь-яких додаткових засобів OR 3,09, 95% ДІ 1,11–8,63.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та їх власних фінансових інтересів, які могли б тлумачитись як такі, що впливають на результати та інтерпретацію їх рукопису.

Список літератури

1. Anokhina A.A. Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem metabolic disease: features of prevention and treatment. *Hepatology*. 2018. 7(3). 35-40 (in Ukrainian).
2. Bril F., Bril K. Cusi Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients With Type 2 Diabetes: A Call to Action. *Diabetes Care*. 2017. 40(3). 419-430. Doi: 10.2337/dc16-1787.
3. Stepanov Yu.M., Nedzvetska N.V., Yahmur V.B. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hastroenterolohiia*. 2017. 51(3). 188-95. DOI: 10.22141/2308-2097.51.3.2017.112635.
4. Khukhlina O.S., Antoniv A.A., Mandryk O.Y., Smandych V.S., Matushchak M.R. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiad. Lek.* 2019. 72(4). 523-526. PMID: 31055525.
5. European Association for the Study of the Liver et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Obes. Facts*. 2016. 9. 65-90. DOI: 10.1159/000443344.
6. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Annals of Hepatology*. 2020. 19(4). 359-366. Doi: 10.1016/j.aohep.2020.03.001.
7. Angulo P., Kleiner D.E., Dam-Larsen S. et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015. 149(2). 389-97. E10. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.043.
8. Lonardo A., Sookoian S., Pirola C.J., Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of cardiovascular disease. *Metabolism*. 2016. 65. 1136-1150. Doi: 10.1016/j.metabol.2015.09.017.
9. Targher G., Byrne C.D., Lonardo A., Zoppini G., Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J. Hepatol.* 2016. 65. 589-600. Doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013.
10. Lonardo A., Nascimbeni F., de Leon M.P. Nonalcoholic fatty liver disease and COPD: is it time to cross the diaphragm? *European Respiratory Journal*. 2017. 49. 1700546. doi: 10.1183/13993003.00546-2017.

11. Italian Association for the Study of the Liver. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): updates and future directions. *Dig. Liver Dis.* 2017. 49. 471–483. Doi: 10.1016/j.dld.2017.01.147.

12. Friedman S.L., Neuschwander-Tetri B.A., Rinella M., San-ya A.J. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nature Medicine.* 2018. 24. 908–922. Doi: 10.1038/s41591-018-0104-9.

13. Viglino D., Jullian-Desayes I., Minoves M. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2017. 49. 1601923. Doi: 10.1183/13993003.01923-2016.

14. Sadikova S.I., Tagaeva M.H., Dzhililova S.H., Rustamova M.T. Chronic liver disease of viral etiology — therapy with modern principles. *Antral. Ilmij-Amaliy Tibbijot Zhurnali.* 2015. 2. 85–88.

15. Kuzminov B.P., Matysik S.I., Zazuliak T.S., Mykytchak T.I. Assessment of acute toxicity of hepatoprotector antral on alternative test systems. *Environment and health.* 2016. 2. 43–46.

16. Younossi Z.M. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology.* 2016. 64. 1577–1586. Doi: 10.1002/hep.28785.

17. Fadiencko H.D., Kushnir I.E., Chernova V.M., Solomentseva T.A., Nikiforova Ya.V., Kurinna O.H., Pietienova L.L. Nutrigenetic characteristics of patients with non-alcoholic fatty disease liver against the background of metabolic syndrome. *Modern Gastroenterology.* 2018. 6(104). 7–13. DOI: <http://doi.org/10.3978/MG-2018-6-7>.

18. Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease. Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology.* 2016. 64(1). 73–84. DOI: 10.1002/hep.28431.

19. Singh S., Khera R., Allen A.M., Murad M.H., Loomba R. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology.* 2015. 62. 1417–1432. doi: 10.1002/hep.27999.

Отримано/Received 10.08.2020

Рецензовано/Revised 29.09.2020

Прийнято до друку/Accepted 15.10.2020 ■

Information about authors

O.S. Khukhlina, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: oksanakhukhlina@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6259-2863>

O.Ye. Hryniuk, PhD student of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: hryniuk.olha@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7899-2287>

A.A. Antoniv, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: antonivalona@ukr.net; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2399-512X>

O.V. Kaushanska, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: kaushanska.olena@bsmu.edu.ua; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3656-4142>

Хухлина О.С., Гринюк О.Е., Антонив А.А., Каушанская Е.В.

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

Нарушение углеводного обмена у больных с неалкогольным стеатогепатитом, ожирением и хронической обструктивной болезнью легких

Резюме. Актуальность. Существенный рост заболеваемости неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) у больных с ожирением и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) в мире обуславливает потребность в проведении исследований механизмов их взаимного утяжеления и коррекции метаболических составляющих патогенеза и последствий коморбидности. **Цель исследования:** определение состояния показателей гликемии, регуляции углеводного обмена и установление эффективности применения антраля и комбинации антраля с поликоказолом относительно влияния на состояние гликемии, степень инсулинорезистентности у больных с неалкогольным стеатогепатитом на фоне ожирения при коморбидности с хроническим обструктивным заболеванием легких. **Материалы и методы.** 160 больных разделены на 3 группы. Первая группа — 35 больных НАСГ с ожирением I ст., 90 больных НАСГ с ожирением I ст. и ХОБЛ 2–3 D — вторая группа и 35 больных ХОБЛ 2–3 D — третья группа. В зависимости от проводимого лечения вторую группу больных разделили на 3 подгруппы, из которых 25 больных (1л подгруппа — контрольная) получали терапию НАСГ (эссенциальные фосфолипиды 300 мг по 2 капсулы 3 раза в день 60 дней) и базисную терапию ХОБЛ. Вторая подгруппа (основная, 2л) — 35 больных, кроме аналогичной базисной терапии ХОБЛ для лечения НАСГ в качестве гепатопротектора получали антраль 200 мг 3 раза в день 60 дней. Третья подгруппа (основная, 3л) — 30 больных, кроме аналогичной базисной

терапии ХОБЛ для лечения НАСГ получали антраль 200 мг 3 раза в день и, дополнительно, поликоказол 20 мг после ужина в течение 60 дней. Группу сравнения составили 30 практически здоровых людей. **Результаты.** У больных первой и второй групп до лечения установлено незначительное достоверное повышение уровня гликемии натощак соответственно на 10,9 и 14,3 % ($p < 0,05$), содержание в крови постпрандиальной глюкозы — на 18,6 и 34,4 % ($p < 0,05$), в то время как у больных третьей группы изменения показателей были незначительными. После лечения у больных 2л и 3л подгрупп снижались гликемии натощак составило 8,9 % ($p < 0,05$), в то время в 1л подгруппе выявлено незначительное ее снижение — 3,4 % ($p > 0,05$). Содержание постпрандиальной глюкозы в крови у больных всех групп снизилось, соответственно в 1л, 2л и 3л подгруппах на 10,6, 21,3 и 21,9 %, по сравнению с данными до лечения ($p < 0,05$). Максимальное снижение содержания в крови инсулина (в 1,9 раза) и степени инсулинорезистентности (на 46,8 %) также наблюдалось в 3л подгруппе ($p < 0,05$). **Выводы.** Назначение антраля в течение 60 дней привело к достоверной коррекции гликемии у больных НАСГ с ожирением и ХОБЛ, сопровождалось достоверным снижением уровня инсулина ($p < 0,05$), содержания постпрандиальной глюкозы и степени инсулинорезистентности ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит; хроническое обструктивное заболевание легких, ожирение; антраль; поликоказол

O.S. Khukhlina, O.Ye. Hrinuk, A.A. Antoniv, O.V. Kaushanska
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Disorders of carbohydrate metabolism in patients with non-alcoholic steatohepatitis, obesity and chronic obstructive pulmonary disease

Abstract. Background. A significant increase in the incidence of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in the world requires the study of the mechanisms of their mutual aggravation, and correction of the metabolic components of pathogenesis and the consequences of concomitant pathology. The purpose was determination of the state of glycemic parameters, regulation of carbohydrate metabolism and evaluation of the effectiveness of antral and the combination of antral with policosanol use in terms of the effect on the state of glycemia, the degree of insulin resistance in patients with non-alcoholic steatohepatitis against the background of obesity combined with chronic obstructive pulmonary disease. **Materials and methods.** One hundred and sixty patients were screened and divided into 3 groups. Group I consisted of 35 people with NASH against the background of degree I obesity. Group II includes 90 patients with NASH, degree I obesity and COPD 2–3 D, group III — 35 individuals with COPD 2–3 D. According to the treatment received, group II of patients was divided into 3 subgroups, of which 25 people (subgroup 1t — control one) received NASH therapy (essential phospholipids 300 mg 2 capsules 3 times daily for 60 days) and baseline COPD therapy. Subgroup II (primary, 2t) — 35 patients, in addition to similar COPD therapy, for the treatment of NASH, instead of essential phospholipids, they received antral 200 mg 3 times a day for 60 days. Subgroup III (primary, 3t) — 30

patients, in addition to similar COPD therapy, for the treatment of NASH they received antral 200 mg 3 times daily and, additionally, policosanol 20 mg after the dinner for 60 days. Comparison group consisted of 30 apparently healthy individuals. **Results.** Before treatment, a slight insignificant increase in the level of fasting glycemia by 10.9 and 14.3 %, respectively ($p < 0.05$), was established in patients of groups I and II, in the content of postprandial glucose in the blood — by 18.6 and 34.4 % ($p < 0.05$), while in the patients of group 3, the changes in indicators were insignificant. After treatment, in patients from the subgroups 2t and 3t, a decrease in fasting glucose was 8.9 % ($p < 0.05$), while in the subgroup 1t, its slight decrease was revealed — 3.4 % ($p > 0.05$). The content of postprandial blood glucose in patients of all groups decreased, respectively, in the subgroups 1t, 2t and 3t — by 10.6, 21.3 and 21.9 % compared to the data before treatment ($p < 0.05$). The maximum decrease in the blood insulin content (by 1.9 times) and the degree of insulin resistance (by 46.8 %) was also observed in the subgroup 3t ($p < 0.05$). **Conclusions.** The administration of antral for 60 days led to a significant correction of glycemia in NASH patients with obesity and COPD that was accompanied by a significant decrease in insulin levels ($p < 0.05$), postprandial glucose content and the insulin resistance degree ($p < 0.05$).

Keywords: non-alcoholic steatohepatitis; chronic obstructive pulmonary disease; obesity; antral; policosanol

Hande Peynirci¹, Canan Ersoy², Pinar Sisman³, Ozlem Saraydaroglu⁴,
Coskun Ozer Demirtas⁵, Ozen Oz Gul²

¹ Health Sciences University Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital,
Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Istanbul, Turkey

² Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology
and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey

³ Private Medicana Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey

⁴ Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Turkey

⁵ Marmara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology,
Istanbul, Turkey

Can metastasis and recurrence be detected with Endocan and Vascular Endothelial Growth Factor in thyroid papillary cancer?

Abstract. Background. Endocan is known to be associated with different type of malignancies and vascular endothelial growth factor (VEGF) has been shown to upregulate endocan expression. We purposed to determine whether the presence of disease recurrence and/or metastasis can be detected with pathological evaluation of endocan and VEGF in patients with thyroid papillary cancer. **Materials and methods.** This study was performed retrospectively between January 2005 and December 2015. Patients' gender, age, also age at diagnosis, and duration of follow-up were recorded. The study group was divided into two groups comprised of patients with and without postoperative recurrence and/or metastasis. Pathological samples were treated with Anti-ESM-1 and Anti-VEGFA, staining percentage and density were evaluated. **Results.** A total of 59 patients (43 female and 16 male) were included. The mean age was 52.39 ± 13.75 years. Mean longest tumor diameter was found to be 21.31 ± 20.20 mm, and follow-up duration was 37.24 ± 32.68 months. Among the patients, 54.2 % had recurrence and/or metastasis, while 45.8 % did not have either. The percentage of endocan staining and density was 84.26 ± 20.32 and 2.56 ± 0.75 in the recurrence and/or metastases group, 75.56 ± 24.06 and 2.11 ± 1.02 , respectively in the group without. Endocan staining and density was higher in the patients with recurrence and/or metastasis but not statistically significant ($p = 0.077$, $p = 0.136$, respectively). No significant difference was found between two groups in terms of VEGF staining and density. **Conclusions.** These markers might be further evaluated for determination their role in recurrence and/or metastasis of thyroid papillary carcinoma.

Keywords: thyroid papillary cancer; endocan; vascular endothelial growth factor; recurrence; metastasis

Introduction

Papillary thyroid carcinomas are responsible for more than 75–85 % of all thyroid cancers. They are more than twice as frequent in females and the incidence of papillary cancer has been found to increase from 3.4 to 12.5 per 100,000 individuals in the last 50 years; however, death rates from the disease have remained stable (around 0.5 per 100,000 individuals) [1]. Various clinical and patho-

logic features of the disease that have been identified as risk factors for tumor recurrence and mortality are as follows: age at diagnosis, primary tumor size, presence of soft tissue invasion, and distant metastases. In fact, improved outcomes have been associated with the extent of initial surgery and the use of radioiodine therapy in those with advanced disease [2]. Whereas new serological markers with adequate efficiency and specificity are ex-

pected to identify for preventing unnecessary treatments with adverse effects, negative impact of the disease on the patients quality of life due to the fear of recurrences, and higher health costs.

Endocan is a soluble proteoglycan (50 kDa) which is constituted of a mature polypeptide of 165 amino acids and a single dermatan sulphate chain covalently attached to the serine residue at position 137. Previously known as endothelial-cell-specific molecule-1 (ESM-1) is secreted by human vascular endothelial cells. Endocan, as a proteoglycan (PG) function in the regulation of important endothelial processes, including proliferation, differentiation, migration, and cell adhesion [3]. Additionally, it has also been demonstrated to play a role in inflammation, shock, vascular disorders, and angiogenesis [4, 5]. The formation of new blood vessels from pre-existing ones is defined as angiogenesis. It is a crucial process in normal physiology as well as pathological conditions such as inflammation, abnormal tumor growth and metastasis. Growth factors role in promoting angiogenesis like endocan is also well-known. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is one of the most important proangiogenic molecules which is specific for endothelial cells and it has critical effects [6]. VEGF, a member of the Platelet Derived Growth Factor Superfamily, is a 34- to 45-kDa heparin binding glycoprotein and plays an important role in thyroid malignancies [6, 7]. Besides, VEGF's critical control over the synthesis and secretion of endocan is also revealed [8].

There is an increasing data that had demonstrated an association between overexpression of endocan levels and lung, cardiovascular, kidney, and autoimmune disorders, sepsis and preeclampsia as well as different types of malignancies [3, 4, 9, 10]. An overwhelming majority of researchers consider endocan to be a valid therapeutic target in cancer. In this study, we aimed to determine the usefulness of pathological endocan and VEGF staining in identifying the presence of recurrence and/or metastasis in thyroid papillary cancer.

Materials and methods

This was a retrospective study performed between January 2005 and December 2015 by collaboration of the Endocrinology and Metabolism Diseases and Pathology Departments of Uludag University Medical Faculty, Bursa, Turkey. Patients older than 18 years of age who had confirmed diagnosis of thyroid papillary cancer due to the histopathological examination with a complete medical record were included in the study. Patients with other organs malignancies, cardiovascular, lung and kidney diseases that can affect endocan expression were excluded. During the conduct of the study, Good Clinical Practices Guidelines and the Declaration of Helsinki were followed. **The study was approved by Uludağ University Ethics Committee (Reference number: 2019.10/12).**

Patients' gender, age, also age at diagnosis, and duration of follow-up were assessed and recorded from the files. The study group was divided into two groups comprised of patients with and without postoperative recurrence and/or metastasis. The tumor diameter recorded with preoperative

USG and tumor diameter in the pathological examination were reevaluated, and the largest of these was defined as the final tumor diameter.

Immunohistochemical staining with Anti-ESM-1 (Polyclonal, ab224591, Abcam, 1/200 dilution) and Anti VEGFA (Polyclonal, ab39250, Abcam, 1/200 dilution) were performed on pathology samples. Density and staining rates were compared among the groups.

Statistical analysis was performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) software version 20 for Windows (IBM SPSS Inc., Chicago, IL). Data are presented as mean $\pm$ standard error of mean (SEM). Statistical comparisons between the means of two groups were performed using the Student's *t*-test (two-tailed). *P* values lower or equal to 0.05 were considered to be statistically significant.

Results

In this study, a total of 59 patients diagnosed as thyroid papillary cancer were included. Forty-three (72.9 %) were female and 16 (27.1 %) were male and were aged between 24–78 (52.39 ± 13.75) years. The mean age at diagnosis was 47.08 ± 14.38 (16–74) years. Mean longest tumor diameter was found to be 21.31 ± 20.20 mm and follow-up duration was 37.24 ± 32.68 months. Endocan and VEGF staining percentages and densities were shown in Table 1.

Of the 27 (45.8 %) patients without recurrence and/or metastasis, 21 (77.8 %) were female and 6 (22.2 %) were male. The mean age of these patients was 55.41 ± 10.65 (34–76) years, while mean age at the time of diagnosis was 50.81 ± 10.79 (28–74) years. The mean longest tumor diameter was 15.74 ± 17.65 mm and follow-up period was 45.96 ± 26.78 months. The percentage and density of endocan was 75.56 ± 24.06 % and 2.11 ± 1.02 , respectively. VEGF staining percentage was 92.08 ± 9.66 % and density was 2.79 ± 0.51 in this group.

Of the 32 (54.2 %) patients with recurrence and/or metastasis, 22 (68.8 %) were female and 10 (31.3 %) were male. The patients aged between 24 and 78 (49.84 ± 15.62) years and the mean age at diagnosis was 43.94 ± 16.35 (16–72) years. The mean longest tumor diameter was 26.16 ± 21.28 mm and follow-up period was 29.88 ± 35.70 months. The percentage of endocan staining was 84.26 ± 20.32 % and density was 2.56 ± 0.75 . The percentage and density of VEGF was 91.61 ± 10.36 % and 2.71 ± 0.59 , respectively with recurrence and/or metastasis.

Table 1. Endocan and VEGF staining percentages and densities of pathology samples of the patients with thyroid papillary cancer

Indicator	Pathology samples
Endocan staining, %	80.78 ± 22.05
Endocan density	2.38 ± 0.89
Vascular endothelial growth factor staining, %	91.82 ± 9.97
Vascular endothelial growth factor density	2.75 ± 0.55

There was a statistically significant difference in terms of tumor diameter and follow-up duration between the patients with or without recurrence and/or metastasis. No significant difference was noted between the two groups with respect to endocan staining/density and VEGF staining/density. The datas of the two groups were shown in Table 2.

Discussion

The most common cancer is thyroid cancer amongst endocrine gland tumors and the most common histotype is papillary cancer. In the literature, a study involving patients with a median follow-up of 16 years found that the cancer-related mortality in patients with papillary cancer in the absence of metastases was only 6 percent [11]. Although the majority of patients with papillary cancer are not expected to die directly due to their disease; early recognition of the metastasis and/or recurrence of papillary cancer will positively affect the prognosis of a small but significant group of patients and also health expenditure [2, 11]. Despite extensive studies in determining biomarkers for the prognosis of thyroid cancers, there is little evidence and few real candidates for specific biomarkers [12–14]. Therefore, there is a requirement for the determination of markers that can predict which patients have a higher risk of metastasis and recurrence or to identify patients with poor outcome in papillary thyroid cancers.

Endocan was first described by Lassalle et al. in 1996 after cloning from human umbilical vein endothelial cell complementary DNA library [15]. It is a circulating PG that has been shown to have a role in inflammation and tumor progression; therefore, recently it has been studied with increasing interest as an important contributor to cancer and inflammation, both structurally and functionally [16, 17]. Various studies employing semi-quantitative and quantitative measurements have identified endocan to be associated with various characteristics of cancer and cancer cells, including tumor development [18], angiogenesis and invasion [19], cell survival and metastasis development [20], and also patient survival [21]. The normal function of endocan may shed some light to these associations with cancer, as its expression is known to be increased with activation/presence of inflammation and various angiogenic factors that play a role in tumor development and progres-

sion [9]. For instance, its role in the adhesion of leukocytes and endothelial cells may also be effective in the adhesion of circulating cancerous cells to the endothelial vasculature, which are essential processes for invasion [22]. Due to these properties, endocan is regarded as a potential endothelial cell marker and a new target for therapy in recent years [5]. The association between endocan levels and several tumors such as hepatocellular carcinoma, colorectal cancer, gastric cancer, ovarian cancer, glioblastoma, lung cancer, nasopharyngeal carcinoma, and bladder cancer were shown in some studies but we could not find any data regarding the levels of endocan in patients with thyroid papillary cancer [9, 10, 19–21]. To our knowledge, this is the first study to investigate the endocan staining in the determination of recurrence and/or metastasis in papillary cancer. Additionally, there is little information about the relationship between benign thyroid diseases and endocan levels. Arpacı et al, showed that subclinical hypothyroidism is associated with increased levels of serum endocan due to the its endothelial dysfunction [23].

Various inflammatory cytokines such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1) induce secretion of endocan. Moreover, growth factors, especially VEGF have been shown to upregulate endocan expression [8]. The association of VEGF expression and thyroid carcinoma has been demonstrated by various studies. The regulation of VEGF production in thyroid cancer is unclear. Hypoxia, low pH, inflammatory cytokines such as IL6, growth factors, sex hormones, and chemokines are established factors that increase VEGF production [24]. As it is seen in physiological events and tumor growth, its role in metastasis or recurrence of different kind of tumors such as head and neck cancers, breast cancer, lung cancer, oesophageal cancer, colon cancer, hepatocellular carcinoma, gastric cancers, kidney cancer, ovarian cancer, bladder cancer and melanoma is also revealed [6, 25, 26]. Increased expression of VEGF on determining recurrence and/or metastasis of thyroid papillary carcinoma has not yet been clearly elucidated. Indeed, inconsistency exists in the literature concerning the effect of increased VEGF expression on increased risk of metastasis or recurrence. Some studies have shown that elevation of VEGF in thyroid papillary cancer is associated with recurrence and poor prognosis [25, 27, 28]. Lack of association between the risk of recur-

Table 2. The datas of the patients and their comparisons with or without recurrence and/or metastasis (VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor)

Indicator	Recurrence/metastasis (–)	Recurrence/metastasis (+)	P value
Mean age, years	55.41 $\pm$ 10.65	49.84 $\pm$ 15.62	0.144
Mean age at diagnosis, years	50.81 $\pm$ 10.79	43.94 $\pm$ 16.35	0.091
Tumor diameter, mm	15.74 $\pm$ 17.65	26.16 $\pm$ 21.28	0.008
Follow-up duration, years	45.96 $\pm$ 26.78	29.88 $\pm$ 35.70	0.011
Endocan staining, %	75.56 $\pm$ 24.06	84.26 $\pm$ 20.32	0.077
Endocan density	2.11 $\pm$ 1.02	2.56 $\pm$ 0.75	0.136
VEGF staining, %	92.08 $\pm$ 9.66	91.61 $\pm$ 10.36	0.964
VEGF density	2.79 $\pm$ 0.51	2.71 $\pm$ 0.59	0.583

rence and/or metastasis and increased VEGF expression in the previous study is in line with the data from several studies such as another Turkish study done by Karaca et al. They demonstrated that VEGF expression was higher in differentiated thyroid carcinoma than the nodular goiter but they did not found a correlation between the expression of VEGF and the size of tumor, capsule invasion, lymph node metastasis or progression-free survival [29]. In another study conducted by Soh et al. no difference was reported in VEGF staining between primary and metastatic thyroid tumors [7]. In another recent study, no significant difference was revealed in VEGF, VEGFR-1 and VEGFR-2 expression in terms of lymph node involvement and extra-thyroidal extension [30].

The main limitation of our study is a relatively small sample size. Also, the retrospective single-center design is likely to cause bias. We also did not evaluate other factors/mediators which are known to be important in the activation of endocan expression.

Conclusions

In the current study, endocan staining and density was higher in the patients with recurrence and/or metastasis but not statistically significant. No differences were found between patients with and without metastasis/recurrence of papillary thyroid cancer in terms of VEGF staining and density. These findings may be related to the relatively small number of patients included. Further prospective researches with higher number of patients is warranted to predict their role in recurrence and/or metastasis.

Additional information

The authors state that this manuscript is original and has not been previously published and is not under consideration in the same or substantially similar form in any other journals. All authors listed have contributed sufficiently to the project to be included as authors, and all those who are qualified to be authors are listed in the author by line.

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

Funding Source Declaration

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sector.

Authors contribution: *Hande Peynirci* — concept and design of the study, collection and processing of the material, analysis of the data, text writing, final approval of the version; *Canan Ersoy* — concept and design of the study, text writing, final approval of the version; *Pınar Sisman* — collection and processing of the material, analysis of the data, final approval of the version; *Ozlem Saraydaroglu* — collection and processing of the material, analysis of the data, final approval of the version; *Coskun Ozer Demirtas* — collection and processing of the material, final approval of the version; *Ozen Oz Gul* — analysis of the data, final approval of the version.

References

1. Davies L., Welch H.G. Current thyroid trends in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014. 140(4). 317-322. doi: 10.1001/jamaoto.2014.1.
2. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Smit J.W. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006. 91(1). 313-319. doi: 10.1210/jc.2005-1322.
3. Kali A., Shetty K.S. Endocan: a novel circulating proteoglycan. *Indian J. Pharmacol.* 2014. 46(6). 579-583. doi: 10.4103/0253-7613.144891.
4. Balta S., Mikhailidis D.P., Demirkol S., Ozturk C., Celik T., Iyisoy A. Endocan: A novel inflammatory indicator in cardiovascular disease? *Atherosclerosis.* 2015. 243(1). 339-343. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.030.
5. Sarrazin S., Adam E., Lyon M. et al. Endocan or endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1): a potential novel endothelial cell marker and a new target for cancer therapy. *Biochim. Biophys. Acta.* 2006. 1765(1). 25-37. doi: 10.1016/j.bbcan.2005.08.004.
6. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr. Rev.* 2004. 25(4). 581-611. doi: 10.1210/er.2003-0027.
7. Soh E.Y., Duh Q.Y., Sobhi S.A. et al. Vascular endothelial growth factor expression is higher in differentiated thyroid cancer than in normal or benign thyroid. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. 82(11). 3741-3747. doi: 10.1210/jcem.82.11.4340.
8. Rennel E., Mellberg S., Dimberg A. et al. Endocan is a VEGF-A and PI3K regulated gene with increased expression in human renal cancer. *Exp. Cell. Res.* 2007. 313(7). 1285-1294. doi: 10.1016/j.yexcr.2007.01.021.
9. Delehedde M., Devenyns L., Muraige C.A., Vivès R.R. Endocan in Cancers: A Lesson from a Circulating Dermatan Sulfate Proteoglycan. *Int. J. Cell. Biol.* 2013. 2013. 705027. doi: 10.1155/2013/705027.
10. Yang J., Yang Q., Yu S., Zhang X. Endocan: A new marker for cancer and a target for cancer therapy. *Biomed. Rep.* 2015. 3(3). 279-283. doi: 10.3892/br.2015.438.
11. Mazzaferri E.L., Jhiang S.M. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am. J. Med.* 1994. 97(5). 418-428. doi: 10.1016/0002-9343(94)90321-2.
12. Soares P., Celestino R., Melo M., Fonseca E., Sobrinho-Simões M. Prognostic biomarkers in thyroid cancer. *Virchows Arch.* 2014. 464(4). 333-346. doi: 10.1007/s00428-013-1521-2.
13. Shi Y., Su C., Hu H. et al. Serum MMP-2 as a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2018. 13(6). e0198896. doi: 10.1371/journal.pone.0198896.
14. Zarkesh M., Zadeh-Vakili A., Akbarzadeh M., Fanaei S.A., Hedayati M., Azizi F. The role of matrix metalloproteinase-9 as a prognostic biomarker in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2018. 18(1). 1199. doi: 10.1186/s12885-018-5112-0.
15. Lassalle P., Molet S., Janin A. et al. ESM-1 is a novel human endothelial cell-specific molecule expressed in lung and regulated by cytokines. *J. Biol. Chem.* 1996. 271(34). 20458-20464. doi: 10.1074/jbc.271.34.20458.
16. Timár J., Lapis K., Dudás J., Sebestyén A., Kopper L., Kovács I. Proteoglycans and tumor progression: Janus-faced molecules with contradictory functions in cancer. *Semin. Cancer Biol.* 2002. 12(3). 173-186. doi: 10.1016/S1044-579X(02)00021-4.
17. Delehedde M., Lortat-Jacob H., Gallagher J.T. et al. Proteoglycan involvement in inflammatory diseases. new developments in

GAG-based therapies. *Medicinal Chemistry Reviews-Online*. 2005. 2. 345-357. doi: 10.2174/1567203054637560.

18. Scherpereel A., Gentina T., Grigoriu B. et al. Overexpression of endocan induces tumor formation. *Cancer Res.* 2003. 63(18). 6084-6089.

19. Chen L.Y., Liu X., Wang S.L., Qin C.Y. Over-expression of the Endocan gene in endothelial cells from hepatocellular carcinoma is associated with angiogenesis and tumour invasion. *J. Int. Med. Res.* 2010. 38(2). 498-510. doi: 10.1177/147323001003800213.

20. Kang Y.H., Ji N.Y., Han S.R. et al. ESM-1 regulates cell growth and metastatic process through activation of NF-kappaB in colorectal cancer. *Cell. Signal.* 2012. 24(10). 1940-1949. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.06.004.

21. Liu N., Zhang L.H., Du H. et al. Overexpression of endothelial cell specific molecule-1 (ESM-1) in gastric cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2010. 17(10). 2628-2639. doi: 10.1245/s10434-010-1037-9.

22. Bécard D., Scherpereel A., Hammad H. et al. Human endothelial-cell specific molecule-1 binds directly to the integrin CD11a/CD18 (LFA-1) and blocks binding to intercellular adhesion molecule-1. *J. Immunol.* 2001. 167(6). 3099-3106. doi: 10.4049/jimmunol.167.6.3099.

23. Arpacı D., Karakece E., Tocoğlu A.G. et al. Endocan, TGF-beta, and ADMA as risk factors for endothelial dysfunction and possible vascular disease in patients with subclinical hypothyroidism. *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2016. 46(6). 601-607.

24. Shibuya M., Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp. Cell. Res.* 2006. 312(5). 549-560. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012.

25. Klein M., Vignaud J.M., Hennequin V. et al. Increased expression of the vascular endothelial growth factor is a pejorative prognosis marker in papillary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. 86(2). 656-658. doi: 10.1016/j.yexcr.2005.11.012.

26. Ferrara N., Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 1997. 18(1). 4-25. doi: 10.1210/edrv.18.1.0287.

27. Lennard C.M., Patel A., Wilson J. et al. Intensity of vascular endothelial growth factor expression is associated with increased risk of recurrence and decreased disease-free survival in papillary thyroid cancer. *Surgery.* 2001. 129(5). 552-558. doi: 10.1067/msy.2001.112592.

28. Kilcarslan A.B., Oğus M., Arici C., Pestereli H.E., Cakir M., Karpuzoglu G. Clinical importance of vascular endothelial growth factor (VEGF) for papillary thyroid carcinomas APMIS. 2003. 111(3). 439-443. doi: 10.1034/j.1600-0463.2003.t01-1-1110209.x.

29. Karaca Z., Tanriverdi F., Unluhizarci K. et al. VEGFR1 expression is related to lymph node metastasis and serum VEGF may be a marker of progression in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur. J. Endocrinol.* 2011. 164(2). 277-284. doi: 10.1530/EJE-10-0967.

30. Mohamad Pakarul Razy N.H., Wan Abdul Rahman W.F., Win T.T. Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Thyroid Nodular Hyperplasia and Papillary Thyroid Carcinoma: A Tertiary Health Care Centre Based Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2019. 20(1). 277-282. doi: 10.31557/APJCP.2019.20.1.277.

Received 19.08.2020

Revised 16.09.2020

Accepted 30.09.2020 ■

Information about authors

Hande Peynirci, MD, PhD, University of Health Sciences, Kanuni Sultan Suleyman Research and Training Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Istanbul, Turkey. e-mail: handepeynirci@yahoo.com.tr; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2631-8853>.

Canan Ersoy, MD, PhD, professor, Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey. e-mail: ecanan@uludag.edu.tr; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4510-6282>.

Pinar Sisman, MD, PhD, Private Medicana Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey. e-mail: pinar.sisman@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6561-6207>. Ozlem Saraydaroglu, MD, PhD, associated professor, Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Turkey. e-mail: osaraydaroglu@uludag.edu.tr; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4127-9656>.

Coskun Ozer Demirtas, MD, PhD, Marmara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Istanbul, Turkey. e-mail: coskun_demirtas10@hotmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0004-2740>.

Ozen Oz Gul, MD, PhD, associated professor, Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey. e-mail: drozenoz@gmail.com; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1332-4165>.

Hande Peynirci¹, Canan Ersoy², Pinar Sisman³, Ozlem Saraydaroglu⁴, Coskun Ozer Demirtas⁵, Ozen Oz Gul²

¹ Health Sciences University Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Istanbul, Turkey

² Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey

³ Private Medicana Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey

⁴ Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Turkey

⁵ Marmara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Istanbul, Turkey

Чи можна виявити метастазування та рецидив за допомогою ендокану та судинного ендотеліального фактора росту при папілярному раку щитоподібної залози?

Резюме. Актуальність. Відомо, що ендокан асоціюється з різними типами злоякісних утворень. Установлено, що фактор росту судинного ендотелію (VEGF) підвищує експресію ендокану. **Метою** проведеного дослідження було виявлення наявності рецидиву захворювання та/або метастазування за допомогою змін ендокану та VEGF у пацієнтів із папілярним

раком щитоподібної залози. **Матеріали та методи.** Ретроспективне дослідження проводилося від січня 2005 року до грудня 2015 року. Реєстрували статтю, вік, а також вік пацієнта на час діагностики тиреоїдного раку, тривалість спостереження. Дослідну групу було розподілено на дві групи, які становили пацієнти з післяопераційними рецидивами і/або

метастазами та без них. Патологічні зразки обробляли Anti-ESM-1 та Anti-VEGFA, оцінювали відсоток забарвлення та щільність. **Результати.** Під спостереженням перебували 59 пацієнтів (43 жінки та 16 чоловіків). Середній вік становив $52,39 \pm 13,75$ року. Установлено, що в середньому найдовший діаметр пухлини становив $21,31 \pm 20,20$ мм, а тривалість спостереження — $37,24 \pm 32,68$ місяця. Серед пацієнтів 54,2 % мали рецидив та/або метастазування, тоді як у 45,8 % рецидиву чи метастазування не спостерігалось. Відсоток щільності ендокану становив $84,26 \pm 20,32$ та $2,56 \pm 0,75$ у групі рецидивів та/або метастазів, $75,56 \pm 24,06$ та $2,11 \pm 1,02$ — відповідно

у групі без них. Щільність ендокану була вищою в пацієнтів із рецидивом та/або метастазами, але не досягла статистичної значущості ($p = 0,077$, $p = 0,136$ відповідно). Істотної різниці між двома групами щодо забарвлення та щільності VEGF не виявлено. **Висновки.** Необхідні подальші дослідження для оцінки ролі ендокану та фактора росту судинного ендотелію для прогнозування рецидиву та/або метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози.

Ключові слова: папілярний рак щитоподібної залози; ендокан; фактор росту судинного ендотелію; рецидив; метастазування

Hande Peynirci¹, Canan Ersoy², Pinar Sisman³, Ozlem Saraydaroglu⁴, Coskun Ozer Demirtas⁵, Ozen Oz Gul²

¹ Health Sciences University Kanuni Sultan Suleyman Training and Research Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Istanbul, Turkey

² Uludag University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey

³ Private Medica Hospital, Department of Endocrinology and Metabolism Diseases, Bursa, Turkey

⁴ Uludag University Faculty of Medicine, Department of Pathology, Bursa, Turkey

⁵ Marmara University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Istanbul, Turkey

Возможно ли выявить метастазирование и рецидив с помощью эндокана и сосудистого эндотелиального фактора роста при папиллярном раке щитовидной железы?

Резюме. Актуальность. Известно, что эндокан ассоциируется с различными типами злокачественных образований. Установлено, что фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF) повышает экспрессию эндокана. **Целью** проведенного исследования было выявление наличия рецидива заболевания и/или метастазирования с помощью изменений эндокана и VEGF у пациентов с папиллярным раком щитовидной железы. **Материалы и методы.** Ретроспективное исследование проводилось с января 2005 года по декабрь 2015 года. Регистрировали пол, возраст, а также возраст пациента на момент диагностики тиреоидного рака, продолжительность наблюдения. Исследовательская группа была разделена на две подгруппы, которые составили пациенты с послеоперационными рецидивами и/или метастазами и без них. Патологические образцы обрабатывали Anti-ESM-1 и Anti-VEGFA, оценивали процент окрашивания и плотность. **Результаты.** Под наблюдением находились 59 пациентов (43 женщины и 16 мужчин). Средний возраст составил $52,39 \pm 13,75$ года. Установлено, что наибо-

лее длинный диаметр опухоли составил $21,31 \pm 20,20$ мм, а продолжительность наблюдения — $37,24 \pm 32,68$ месяца. Среди пациентов 54,2 % имели рецидив и/или метастазирование, тогда как у 45,8 % рецидива или метастазирования не наблюдалось. Процент плотности эндокана составил $84,26 \pm 20,32$ и $2,56 \pm 0,75$ в группе рецидивов и/или метастазов, $75,56 \pm 24,06$ и $2,11 \pm 1,02$ — соответственно в группе без них. Плотность эндокана была выше у пациентов с рецидивом и/или метастазами, но не достигла статистической значимости ($p = 0,077$, $p = 0,136$ соответственно). Существенной разницы между двумя группами по окраске и плотности VEGF не обнаружено. **Выводы.** Необходимы дальнейшие исследования для оценки роли эндокана и фактора роста сосудистого эндотелия для прогнозирования рецидива и/или метастазирования папиллярной карциномы щитовидной железы.

Ключевые слова: папиллярный рак щитовидной железы; эндокан; фактор роста сосудистого эндотелия; рецидив; метастазирование

UDC 616.441-008.61

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.6.2020.215390>

Ubaydullaeva N.B., Allayarova G.I., Almuradov F.F.

Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Yo.Kh. Turakulov Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

Prognostic significance of risk factors for thyrotoxicosis development in radioiodine therapy

Abstract. Background. Graves' disease (GD) is a systemic autoimmune disease that develops as a result of the production of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor, which is clinically manifested by diffuse structural changes in the thyroid gland with the development of thyrotoxicosis syndrome, and also combined with extrathyroid manifestations. The purpose of the study was to identify Graves' disease recurrence risk factors in women received radioiodine therapy. **Materials and methods.** 93 women of reproductive age who received radioiodine therapy (RIT) were under observation. We analyzed the results of the questionnaire and assessed the thyrotoxicosis recurrence risk factors with performed retrospective and prospective analysis of clinical and medical history indicators. Patient's average age was 36.9 ± 7.1 years. The control group included 35 healthy women aged 33.5 ± 7.6 years. Thyroid stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (fT_3) and free thyroxine (fT_4) and thyroperoxidase antibodies (TPOAb) levels determined by the immunochemiluminescent method. **Results.** In order to evaluate the quality of a prognostic model of the thyrotoxicosis recurrence we calculated all risk factors parameters of the AUC. The most significant risk factors for the development of thyrotoxicosis recurrence after RTI with a high relative risk and etiological fraction were age over 30 years ($RR = 7.59$; $EF = 8.82\%$), thyroid volume $\geq 30 \text{ cm}^3$ ($RR = 6.84$; $EF = 85.38\%$), treatment duration ≥ 2 years ($RR = 6.37$; $EF = 84.30\%$), patient compliance ($RR = 6.19$; $EF = 83.84\%$), RIT multiplicity ($RR = 5.74$; $EF = 82.58\%$) and a dose of RIT 300 MBq ($RR = 5.41$; $EF = 81.52\%$). **Conclusions.** It was revealed that the age is older than 30 years ($AUC = 0.88$), thyroid volume $\geq 30 \text{ cm}^3$ ($AUC = 0.86$), treatment duration ≥ 2 years ($AUC = 0.86$), patient compliance ($AUC = 0.85$), RIT multiplicity ($AUC = 0.85$) and the dose of RIT ($AUC = 0.82$) have excellent predictive power.

Keywords: Graves' disease; radioiodine therapy; risk factors

Introduction

Graves' disease (GD) is a systemic autoimmune disease that develops as a result of the production of antibodies to the thyroid-stimulating hormone receptor, which is clinically manifested by diffuse structural changes in the thyroid gland with the development of thyrotoxicosis syndrome, and also combined with extrathyroid manifestations [1–3].

Radioiodine therapy (RIT) for thyrotoxicosis treatment used for over 60 years. In recent decades, this method has proven to be effective and safe, and in many

countries, RIT used even as the first line of GD therapy without prior conservative treatment. According to many foreign studies, RIT effectiveness criterion is the achievement of a persistent decrease of thyroid function, or hypothyroidism [4, 5].

The results of different studies indicate that, despite the high effectiveness of RIT, in 17–20 % of cases after treatment, develops thyrotoxicosis recurrence [6, 7]. There are no specific recommendations for the GD recurrence after RIT prevention; also, there are no unified criteria for prescribing therapeutic activity of radioactive iodine. The ap-

plied activities of I^{131} in the treatment of GD vary significantly, ranging from 200 to 1000 MBq.

Radioiodine therapy is an alternative method of radical treatment of GD. RIT advantages: non-invasiveness, absence of surgical and anesthetic risks, possibility of conducting therapy during incomplete compensation of thyrotoxicosis, which is dangerous during surgical treatment, relative cheapness. The need for re-treatment after radioiodine therapy varies from 10 to 48 % [8–10].

The relevance of this study lies in the fact that the recently observed significant increase of GD in Uzbekistan is one of the main reasons for the disability increase, and the decrease in the quality of life of patients in this category. The implementation of this grant will contribute to improving GD diagnostics with the use of high-tech methods and pathogenetically sound comprehensive treatment of GD, which will lead to life expectancy increase, disability reduction, and quality of life improvement.

The purpose of the study: to identify Graves' disease recurrence risk factors in women received radioiodine therapy.

Materials and methods

93 women of reproductive age who received RIT were under observation. We analyzed the results of the questionnaire and assessed the thyrotoxicosis recurrence risk factors with performed retrospective and prospective analysis of clinical and medical history indicators.

Patient's average age was 36.9 ± 7.1 years. The control group included 35 healthy women aged 33.5 ± 7.6 years. Each woman filled out a pre-designed questionnaire beforehand. Thyroid stimulating hormone (TSH), free

triiodothyronine (fT_3) and free thyroxine (fT_4) and thyroperoxidase antibodies (TPOAb) levels determined by the immunochemiluminescent method in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan.

Predictive efficacy (AUC classifier) was determined with the use of standard formula: $AUC = (Se + Sp)/2$; where Se (sensitivity) and Sp (specificity).

Ethical review. The study was approved by the Republican Specialized Scientific and Practical Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (protocol number 6/5, May 19, 2020) with written informed consent obtained from each participant. Each patient received detailed information about the study and gave written informed consent to participate.

To determine the most diagnostically significant risk factors, was carried out an integral assessment of the risk factors of thyrotoxicosis using the method of normalizing intensive indicators of E.N. Shigan, based on the Bayesian probabilistic method.

Statistical analysis of the obtained data: statistical processing of the results carried out using the computer program Microsoft Excel using the methods of variation statistics and using Student's t-test. Differences between groups were considered statistically significant at $P < 0.05$.

Results

In accordance with the objectives, on the complex and comprehensive prospective basis and retrospective study of patients with GD, were determined prognostic factors for the outcome of the disease and evaluated their role in the thyrotoxicosis recurrence development.

Table 1. The distribution of risk factors by degree of significance for the thyrotoxicosis recurrence development and the degree of condition of the disease in women, depending on the relative risk, etiological fraction and the corresponding risk factors

Risk factors	RR	EF, %	Rank	Conditionality degree	RR	EF, %
Age over 30	7.59	86.82	1	Almost complete	5.0	81–100
Thyroid volume $\geq 30 \text{ cm}^3$	6.84	85.38	2			
Duration of treatment ≥ 2 years	6.37	84.30	3			
Patient Compliance	6.19	83.84	4			
RIT multiplicity (n = 1)	5.74	82.58	5			
RIT dose 300 MBq	5.41	81.52	6	Very high	3.2	67–80
Disease debut ≥ 2 years	4.68	78.63	7			
TSH $< 0.17 \text{ mIU/l}$	3.31	69.79	8			
$fT_3 > 5.8 \text{ pmol/l}$	2.96	66.22	9	High	2	51–66
$fT_4 > 23 \text{ pmol/l}$	2.73	63.37	10			
TPO Ab $\geq 12 \text{ IU/ml}$	2.44	59.02	11			
GD heredity	2.38	57.98	12			
Stress	1.98	49.49	13	Avarage	1.5	33–50
Childbirth ≥ 5	1.75	42.86	14			
Endocrine ophthalmopathy	1.54	35.06	15			

Data analysis showed that the risk range for the thyrotoxicosis recurrence development is in the range of 58.36–270.26.

This range accepted as 100 %. After dividing the scale into three equal intervals and named intervals as following: weak — 58.36–128.99 — favorable forecast, risk values within 30%; moderate — 128.99–199.63 — required careful monitoring, risk values within 30–59 %; high — 199.63–270.26 — unfavorable prognosis, the probability of thyrotoxicosis relapse developing from 60% to 100%.

Subsequently, taking into account the data of the prognostic table by the value of the relative risk (OP — RR) (Table 1), we determined the ranking position of each factor and calculated its etiological fraction (EF).

An analysis of the data found that the most significant risk factors for the thyrotoxicosis recurrence development with a high relative risk and etiological fraction were (almost complete conditionality) age over 30 years (RR = 7.59; EF = 86.82 %), thyroid volume $\geq 30\text{ cm}^3$ (RR = 6.84; EF = 85.38 %), treatment duration ≥ 2 years (RR = 6.37; EF = 84.30 %), patient compliance (RR = 6.19; EF = 83.84 %), multiplicity of RIT (RR = 5.74; EF = 82.58 %) and dose of RIT 300 MBq (RR = 5.41; EF = 81.52 %).

In the very high disease conditionality category entered: disease debut ≥ 2 years (RR = 4.68; EF = 78.63 %) and TSH level $< 0.17\text{ mIU/l}$ (RR = 3.31; EF = 69.79 %).

In the very high disease conditionality category entered: disease debut ≥ 2 years (RR = 4.68; EF = 78.63 %) and TSH level $< 0.17\text{ mIU/l}$ (RR = 3.31; EF = 69.79 %).

The average high gradation of the thyrotoxicosis recurrence development conditionality was: fT_3 level $> 5.8\text{ pmol/l}$ (RR = 2.96; EF = 66.22 %), fT_4 level $> 23\text{ pmol/l}$ (RR = 2.73; EF = 63.37 %), TPO level $\geq 12\text{ IU/ml}$ (RR = 2.44; EF = 59.02 %) and GD heredity (RR = 2.38; EF = 57.98 %).

The average degree gradation of the thyrotoxicosis recurrence development conditionality was: stress (RR = 1.98; EF = 49.49 %), childbirth ≥ 5 (RR = 1.75; EF = 42.86 %) and endocrine ophthalmopathy (RR = 1.54; EF = 35.06 %).

By multifactorial analysis we assessed the prognostic probability of each factor in the thyrotoxicosis recurrence development.

In order to evaluate the quality of a prognostic model of the thyrotoxicosis recurrence we calculated all risk factors parameters of the AUC (Table 2).

Moreover, the aggregate prognostic value of risk factors is defined as “good” (AUC — 0.89).

Then we evaluated the diagnostic efficacy of each factor. As a result of the analysis, it is established that the age 30 years (AUC — 0.88), thyroid volume $\geq 30\text{ cm}^3$ (AUC — 0.86), treatment duration ≥ 2 years (AUC — 0.86), patient compliance (AUC — 0.85), RIT multiplicity (AUC — 0.85) and RIT dose (AUC — 0.82) have excellent prognostic power. The “good” prognostic significance category includes such factors as: disease debut ≥ 2 years (AUC — 0.76), TSH level $< 0.17\text{ mIU/l}$ (AUC — 0.79), fT_3 level $> 5.8\text{ pmol/l}$ (AUC — 0.74), fT_4 level $> 23\text{ pmol/l}$ (AUC — 0.73), TPO Ab level (AUC — 0.71), GD heredity (AUC — 0.72) and stress (AUC is 0.70).

Discussion

Publications aimed at highlighting the reduction of thyrotoxicosis recurrence development, as well as the personalization of the approach when prescribing the therapeutic activities of radioactive iodine, are few in number.

There are various approaches to the radionuclide treatment of GD, in particular the use of the dosimetric planning of RIT method, or the use of fixed dose of I^{131} . Liu M. et al. showed that within a year after RIT with the usage of dosimetric planning method, as a result of which the calculated activities ranged from 370 to 555 MBq, 49.7 % of patients achieved euthyroidism, 38.3 % — hypothyroidism, and in 12.0 % developed thyrotoxicosis recurrence. During the analyzing the causes of RIT inefficiency, the only criterion was the level of 2-hour absorption of thyroid gland radioactive iodine was more than 58.5 % [11].

K. Manohar et al. showed that within a year after RIT, 16.6 % of patients developed thyrotoxicosis recurrence. The applied activities of I^{131} ranged from 259 to 370 MBq. Multiple regression analyses showed that there was no statistically significant relationship between the results of RIT and gender, age, thyroid hormone levels, thyroid volume, and administered therapeutic activity of radioactive iodine. The only criterion for the in-efficiency of RIT in this study was the index of radiopharmaceutical capture during scintigraphy of the thyroid gland with $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetate. So, in patients with radiopharmaceutical absorption at the 20 minute of the study more than 17.75%, the risk of development of thyrotoxicosis recurrence was 3 times higher (OR 3.14; $p = 0.014$) [7]. A high level of thyroid uptake can reflect on the rapid turnover of iodide in thyrocytes, which reduces the time spent in them by therapeutic I^{131} , which in turn leads to treatment failure.

Table 2. Risk factors associated with the development of recurrent thyrotoxicosis and their prognostic significance

Prognostic factor	AUC
Age over 30	0.88
Thyroid volume $\geq 30\text{ cm}^3$	0.86
Duration of treatment ≥ 2 years	0.86
Patient compliance	0.85
RIT multiplicity (n = 1)	0.85
Dose RIT 300 MBq	0.82
Disease debut ≥ 2 years	0.76
TSH $< 0.17\text{ mIU/l}$	0.79
$\text{fT}_3 > 5.8\text{ pmol/l}$	0.74
$\text{fT}_4 > 23\text{ pmol/l}$	0.73
GD heredity	0.72
Stress	0.70
TPO Ab $\geq 12\text{ IU/ml}$	0.71
Childbirth ≥ 5	0.68
Endocrine ophthalmopathy	0.63
Total indicator	0.89

Conclusions

Thus, were determined the most statistically significant factors of development of thyrotoxicosis recurrence in women with GD received RIT. Among the factors associated with the development of thyrotoxicosis recurrence, the most prognostically significant were age over 30 years, thyroid volume $\geq 30 \text{ cm}^3$, treatment duration ≥ 2 years, patient compliance, RIT multiplicity, a dose of RIT, and also the disease debut ≥ 2 years, TSH level $< 0.17 \text{ mIU/l}$, fT3 $> 5.8 \text{ pmol/l}$, fT4 $> 23 \text{ pmol/l}$ and GD heredity.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest and financial interest regarding the publication of this paper.

References

1. Prasek K., Plazińska M.T., Królicki L. Diagnosis and treatment of Graves' disease with particular emphasis on appropriate techniques in nuclear medicine. General state of knowledge. Nucl. Med. Rev. Cent. East Eur. 2015. 18. 110-116. doi: 10.5603/NMR.2015.0026.
2. Fanning E., Inder W., Mackenzie E. Radioiodine treatment for Graves' disease: a 10-year Australian cohort study. BMC Endocr. Disord. 2018. 18. 94. doi: 10.1186/s12902-018-0322-7.
3. Langenstein C., Schork D., Badenhop K., Herrmann E. Relapse prediction in Graves' disease: Towards mathematical modeling of clinical, immune and genetic markers. Rev. Endocr. Metab. Disord. 2016. 17. 571-581. doi: 10.1007/s11154-016-9386-8.
4. Ma C., Xie J., Wang H., Wang H., Li J., Chen S. Radioiodine therapy versus antithyroid medications for Graves' disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2016. 2. CD010094. doi: 10.1002/14651858.CD010094.pub2.
5. Wang J., Qin L. Radioiodine therapy versus antithyroid drugs in Graves' disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. Br. J. Radiol. 2016. 89(1064). 20160418. doi: 10.1259/bjr.20160418.
6. El-Kareem M., Derwish W., Moustafa H. Response rate and factors affecting the outcome of a fixed dose of RAI-131 therapy in Graves' disease: a 10-year Egyptian experience. Nuclear Medical Community. 2014. 35. 900-907. doi: 10.1097/MNM.0000000000000152.
7. Manohar K., Mittal B., Bhoil A., Bhattacharya A., Dutta P., Bhansali A. Factors Predicting Treatment Failure in Patients Treated with Iodine-131 for Graves' Disease. World J. Nucl. Med. 2013. 12. 57-60. doi: 10.4103/1450-1147.136693.
8. Ross D., Burch H., Cooper D., Greenlee M., Laurberg P. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. Thyroid. 2016. 26. 1343-1421. doi: 10.1089/thy.2016.0229.
9. Lewis A., Atkinson B., Bell P., Courtney H., McCance D., Mullan K., Hunter S. Outcome of ^{131}I therapy in hyperthyroidism using a 550MBq fixed dose regimen. Ulster Med. J. 2013. 82(2). 85-88. PMID: 24082285; PMCID: PMC3756864.
10. Xing Y., Zhang K., Jin G. Predictive factors for the outcomes of Graves' disease patients with radioactive iodine (^{131}I) treatment. Biosci. Rep. 2020. 40. BSR20191609. doi: 10.1042/BSR20191609.
11. Liu M., Jing D., Hu J., Yin S. Predictive factors of outcomes in personalized radioactive iodine (^{131}I) treatment for Graves' disease. Am. J. Med. Sci. 2014. 348. 288-293. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000288.

Received 21.07.2020

Revised 14.09.2020

Accepted 29.09.2020 ■

Information about authors

Ubaydullaeva N.B., MD, PhD, Senior Researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Yo.Kh. Turakulov Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-5950-0523>
Allayarova G.I., PhD, Senior Researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Yo.Kh. Turakulov Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-7469-4928>
Almuradov F.F., MD, Researcher, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology named after academician Yo.Kh. Turakulov Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan; ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0002-8480-1790>

Убайдуллаева Н.Б., Амаярова Г.И., Алмурадов Ф.Ф.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии МОЗ Республики Узбекистан, м. Ташкент, Республика Узбекистан

Прогностичне значення факторів ризику розвитку рецидиву тиреотоксикозу при радіоїодотерапії

Резюме. Актуальність. Хвороба Грейвса — системне аутоімунне захворювання, яке розвивається внаслідок вироблення антитіл до рецептора тиреотропного гормону, що клінічно проявляється дифузними структурними змінами щитоподібної залози з розвитком синдрому тиреотоксикозу, а також поєднується з екстратиреоїдними проявами. **Метою дослідження** було виявлення факторів ризику рецидиву хвороби Грейвса в жінок, які отримували терапію радіоактивним йодом. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебували 93 жінки репродуктивного віку, які отримували радіоїодотерапію (РІТ). Ми проаналізували результати анкетування, оцінили фактори ризику рецидиву тиреотоксикозу і провели ретроспективний і проспективний аналіз

клінічних показників і даних анамнезу. Середній вік пацієнтів становив $36,9 \pm 7,1$ року. Контрольну групу становили 35 здорових жінок віком $33,5 \pm 7,6$ року. Рівні тиреотропного гормону, вільного трийодотироніну, вільного тироксину й антитіл до тиреоїдної пероксидази визначали імунохемилюмінесцентним методом. **Результати.** Щоб оцінити якість прогностичної моделі рецидиву тиреотоксикозу, ми розрахували всі параметри факторів ризику AUC. Найбільш значущими факторами ризику розвитку рецидиву тиреотоксикозу після РІТ із високим відносним ризиком були вік понад 30 років (BP = 7,59; EF = 8,82 %), обсяг щитоподібної залози $\geq 30 \text{ cm}^3$ (BP = 6,84; EF = 85,38 %), тривалість лікування ≥ 2 років (BP = 6,37; EF = 84,30 %), комплаєнтність

пациента (BP = 6,19; EF = 83,84 %), кількість процедур РЙТ (BP = 5,74; EF = 82,58%) і доза РЙТ 300 МБк (BP = 5,41; EF = 81,52 %). **Висновки.** Установлено, що вік понад 30 років (AUC — 0,88), обсяг щитоподібної залози ≥ 30 см³ (AUC — 0,86), тривалість лікування ≥ 2 років (AUC — 0,86), комп-

лаєнтність пацієнта (AUC — 0,85), число процедур РЙТ (AUC — 0,85) і доза I¹³¹ (AUC — 0,82) мають першорядне значення.

Ключові слова: хвороба Грейвса; радіойодотерапія; фактори ризику

Убайдуллаева Н.Б., Аллаярова Г.И., Алмурадов Ф.Ф.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии

МЗ Республики Узбекистан, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Прогностическое значение факторов риска развития рецидива тиреотоксикоза при радиойодотерапии

Резюме. Актуальность. Болезнь Грейвса — системное аутоиммунное заболевание, развивающееся в результате выработки антител к рецептору тиреотропного гормона, что клинически проявляется диффузными структурными изменениями щитовидной железы с развитием синдрома тиреотоксикоза, а также сочетается с экстращитовидными проявлениями. **Целью исследования** было выявление факторов риска рецидива болезни Грейвса у женщин, получавших терапию радиоактивным йодом. **Материалы и методы.** Под наблюдением находились 93 женщины репродуктивного возраста, получавшие радиойодотерапию (РЙТ). Мы проанализировали результаты анкетирования, оценили факторы риска рецидива тиреотоксикоза и провели ретроспективный и проспективный анализ клинических показателей и данных анамнеза. Средний возраст пациентов составил $36,9 \pm 7,1$ года. Контрольную группу составили 35 здоровых женщин в возрасте $33,5 \pm 7,6$ года. Уровни тиреотропного гормона, свободного трийодтиронина, свободного тироксина и антител к тиреоидной

пероксидазе определяли иммунохемилюминесцентным методом. **Результаты.** Чтобы оценить качество прогностической модели рецидива тиреотоксикоза, мы рассчитали все параметры факторов риска AUC. Наиболее значимыми факторами риска развития рецидива тиреотоксикоза после РЙТ с высоким относительным риском были возраст старше 30 лет (OR = 7,59; EF = 8,82 %), объем щитовидной железы ≥ 30 см³ (OR = 6,84; EF = 85,38 %), продолжительность лечения ≥ 2 лет (OR = 6,37; EF = 84,30 %), комплаентность пациента (OR = 6,19; EF = 83,84 %), количество процедур РЙТ (OR = 5,74; EF = 82,58 %) и доза РЙТ 300 МБк (OR = 5,41; EF = 81,52 %). **Выводы.** Установлено, что возраст старше 30 лет (AUC — 0,88), объем щитовидной железы ≥ 30 см³ (AUC — 0,86), продолжительность лечения ≥ 2 лет (AUC — 0,86), комплаентность пациента (AUC — 0,85), число процедур РЙТ (AUC — 0,85) и доза I¹³¹ (AUC — 0,82) имеют первостепенное значение.

Ключевые слова: болезнь Грейвса; радиойодотерапия; факторы риска

Deniz İncaman¹, Musa Salmanoğlu², Ömür Tabak³, Abdulkali Kumbasar³
¹ Kastamonu Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, Kastamonu, Turkey

² Health Science University, Sultan Abdulhamid Han Training and Education Hospital, İstanbul, Turkey

³ Health Science University, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, İstanbul, Turkey

Thyrotoxic Periodic Paralysis: A Rare Case

Abstract. Hypokalemic periodic paralysis is a rare hereditary disease characterized by recurrent muscle strength loss. It is a reversible disease that is clinical presentation with tiredness and paralysis that develops over hours and days. There are precipitative factors such as stress, exercise, carbohydrate-rich nutrition that trigger the formation of episodes. In our study, hypokalemic periodic paralysis was diagnosed as a result of a tetraplegic examination of a patient in our emergency department. Because this case is rare, the literature has been presented with review. A 43-year-old male patient with a known history of lumbar disc hernia was brought to the emergency service of our hospital with the complaint of being unable to move his body when he woke up at 06:00 in the morning. He used 1 oral metamizole sodium 12 hours ago due to headache complaint, and he was fed with high carbohydrate content at dinner. Physical examination revealed a blood pressure of 105/70 mm/hg, a pulse of 93/min, a temperature of 36.8 degrees, a total loss of strength in four extremities, and tetraplegia. Sensory loss, ophthalmopathy, tremor were not detected, pupillary isochoric and light reflex was bilateral, achilles tendon reflex was taken as hypoactive. Eye sizes were normal, thyroid tissue was non-palpable. This case was evaluated as TPP because of the time of onset of attacks, the onset after high-carbohydrate feeding, causing paralysis, improvement of symptoms with replacement, serum potassium, thyroid function tests, and ECG findings. His dramatic response to treatment supported our recognition. In conclusion, it should be considered as a differential diagnosis in young and especially male patients presenting with TPP motor paralysis, which is rare. Determination of thyroid hormones and potassium levels helps in diagnosis.

Keywords: thyrotoxicosis; hypokalemic periodic paralysis; hypokalaemia

Introduction

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a rare disease with recurrent muscle weakness or paralysis. Attacks range from involvement of a group of muscles to generalized paralysis. It has three forms: hypokalemic, hyperkalemic and normokalemic [1, 2]. Attacks may be accompanied by an increase in serum creatine phosphokinase and phosphate levels. Hyperthyroidism findings may not be evident during attacks. This situation makes the diagnosis of TPP difficult [3]. It is detected with a prevalence of 100,000 : 1 as the most common form of periodic paralysis [4].

Clinical case

A 43-year-old male patient with a known history of lumbar disc hernia was brought to the emergency service of our hospital with the complaint of being unable to move his body when he woke up at 06:00 in the morning. He used

1 oral metamizole sodium 12 hours ago due to headache complaint, and he was fed with high carbohydrate content at dinner. Physical examination revealed a blood pressure of 105/70 mm/hg, a pulse of 93/min, a temperature of 36.8 degrees, a total loss of strength in four extremities, and tetraplegia. Sensory loss, ophthalmopathy, tremor were not detected, pupillary isochoric and light reflex was bilateral, achilles tendon reflex was taken as hypoactive. Eye sizes were normal, thyroid tissue was non-palpable. In the examinations sent; glucose 143 mg/dL (74–106 mg/dL), urea 42 mg/dL (17–43 mg/dL), creatinine 0.74 mg/dL (0.6–1.0 mg/dL), total protein 6.0 g/dL (6.5–8.3 g/dL), albumin 3.6 g/dL (3.9–4.9 g/dL), sodium 144 mmol/L (136–146 mmol/L), potassium 1.8 mmol/L (normal: 3.5–5.1 mmol/L), calcium 9.4 mg/dL (8.5–10.0 mg/dL), phosphorus 0.8 mg/dL (normal 2.5–5.5 mg/dl), magnesium 1.8 mg/dL (1.6–3.0 mg/dL), TSH 0.0006 µIU/mL

(0.4–3 μ IU/mL), Hb 12.3 g/dl (12–16.2 g/dL), complete urinalysis, blood gas, brain tomography, brain MRI images were reported as normal, no lesion explaining paralysis was detected. ST segment depression and U segment flattening were observed in the electrocardiography of the patient (figures 1, 2).

Considering thyrotoxic periodic paralysis as a pre-diagnosis, intravenous replacement 10 mmol/hour potassium chloride was initiated and 0.5 $\times$ 40 mg peroral propranolol. At the end of the 24-hour follow-up, when the muscle strength in the extremities was 3/5, potassium 4.4 mmol/L and phosphorus 4.2 mg/dL in the examinations, she was hospitalized in the internal medicine service. In the thyroid ultrasonography the thyroid parenchyma was coarsened, heterogeneous, and its echogenicity was reduced, and vascularization was reported as increased in Rdus examination. Sent TSH 0.0006 μ IU/ml (0.4–3 μ IU/mL), free T_3 5.5 pg/ml (2.60–4.80 pg/mL), free T_4 2.45 ng/dL (0.7–2.0 ng/dL), TSH receptor antibody positive, anti-TPO 436.0 IU/ml (1–5.6 IU/ml) was detected. The patient was diagnosed with Graves' disease. Peroral propylthiouracil 3 $\times$ 50 mg was added to his treatment. Control electrocardiography was observed in sinus rhythm.

At the 48th hour, when muscle strength in the extremities was observed as 5/5 examination finding, his treatment was arranged and he was discharged with a control recommendation. When the patient applied for control 1 month later, TSH was 2.5 μ IU/ml, free T_3 1.1 pg/ml, free T_4 1.5 ng/dl, thyroid scintigraphy — both lobes were normal sized, with the right lobe being more prominent, and irregular activity involvement was detected in the lower parts. The current treatment of the patient was continued.

Discussion

Thyrotoxic periodic paralysis (TPP) is a rare complication of thyrotoxicosis. It has been reported that thyrotoxic periodic paralysis is more common in Southeast Asia than other regions, and the prevalence of TPP in thyrotoxicosis is 1.9 % in China and 0.1–0.2 % in western societies [5]. TPP is mostly seen in men, as in our case, it is more common in men than women. Although hyperthyroidism is mostly seen in women, TPP is frequently seen in men. The male/female ratio is 13/1. TPP usually starts between the ages of 20–30, but approximately 80 % occurs during the third decade. In periodic paralysis due to thyrotoxicosis (TPP), hypokalemia develops due to the increase in Na/K-ATP less pump activity, especially in muscle cells [12]. Due to the increase in pump activity, potassium rapidly passes from the extracellular compartment to the intracellular compartment [8, 10].

The events that cause paralysis with hypokalaemia and hypophosphatemia in patients with TPP are complex. These include hyperthyroidism, genetic and racial predisposition, an exaggerated insulin response, hypadrenergic state, and possibly other mechanisms that lead to intracellular shift of K and P [13]. In TPP, attacks are often triggered by a high carbohydrate meal or severe exercise, and occur after a period of eating or heavy exercise. In the presented case, dinner history with high carbohydrate content is consistent with the literature. Trauma, surgery, alcohol, insulin, catecholamine, glucocorticoid intake, menstruation, infection,

diarrhea, and stress can also trigger attacks. During the attack, the patient wakes up with weakness in the morning or feels heaviness in his legs when he wakes up in the morning, and weakness begins in his arms and legs in a short time. As the weakness progresses, deep tendon reflexes become hypoactive [3]. In the most severe form of the attack, the patient becomes unable to move any of his extremities. There is no sensory complaint during an attack [4]. There was no sensory complaint in our patient either. ECG changes associated with hypokalemia (U waves, ST segment depression, QT prolongation, and T wave flattening) and cardiac arrhythmias are common during an attack [3]. During exercise, it causes K to exit the cell and potassium returns to the

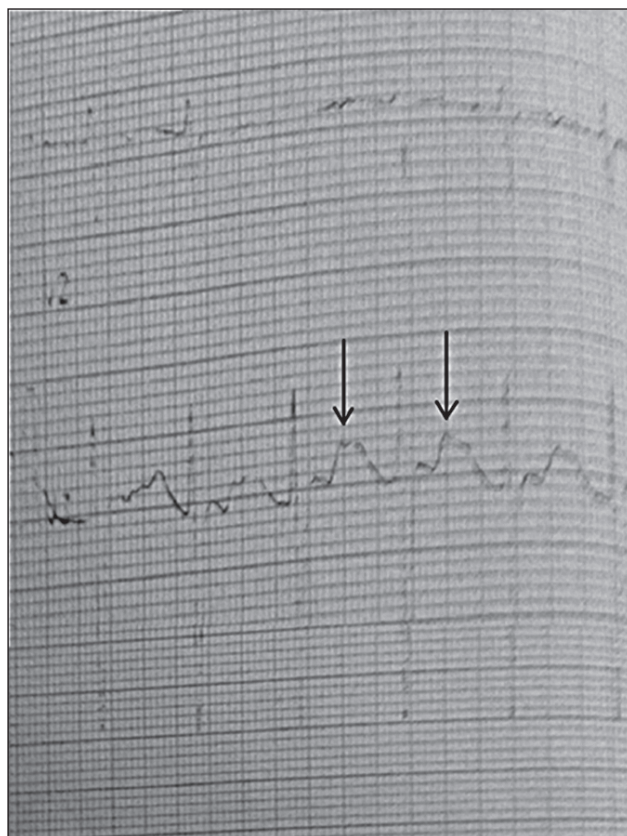


Figure 1. ST segment depression and U segment flattening

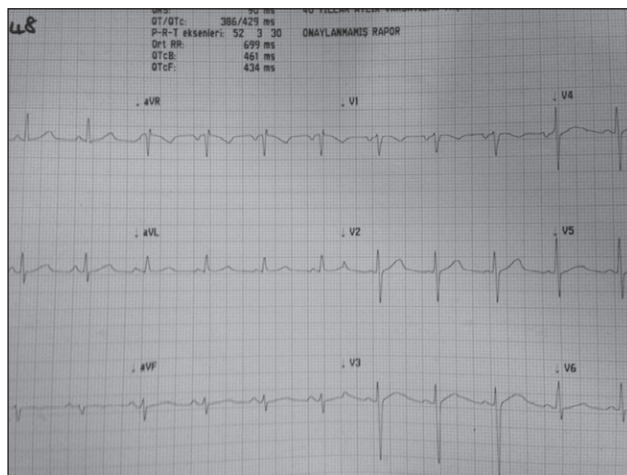


Figure 2. ECG after treatment

cell at rest. Unlike familial hypokalemic periodic paralysis, TPP treatment is considered in two stages. In the acute period, parenteral potassium replacement is the most effective treatment to correct muscle strength weakness [11]. In the second stage, thyrotoxicosis should be treated, replacement therapy should not exceed 10 mEq/hour, considering the risk of rebound hyperkalemia [6].

Biochemically, high TSH levels are not expected in hypokalemic periodic paralysis. Ryan et al. found that one out of every three TPP patients had a mutation in the gene encoding the potassium channel and hypothesized that TPP might have a channelopathy. In addition, it was thought that the Na/K-ATP-less pump was upregulated in skeletal muscles, triggering the thyrotoxic periodic paralysis picture in the thyrotoxicosis picture [7].

Conclusions

Our case was evaluated as TPP because of the time of onset of attacks, the onset after high-carbohydrate feeding, causing paralysis, improvement of symptoms with replacement, serum potassium, thyroid function tests, and ECG findings. His dramatic response to treatment supported our recognition. In conclusion, it should be considered as a differential diagnosis in young and especially male patients presenting with TPP motor paralysis, which is rare. Determination of thyroid hormones and potassium levels helps in diagnosis.

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. Lin S.H. Thyrotoxic periodic paralysis. *Mayo Clin. Proc.* 2005. 80(1). 99-105. doi: 10.1016/S0025-6196(11)62965-0.
2. Fontaine B., Lapie P., Plassart E., Tabti N., Nicole S., Reboul J., Rime-Davoine C.S. Periodic paralysis and voltage-gated ion channels. *Kidney Int.* 1996. 49(1). 9-18. doi: 10.1038/ki.1996.2.

3. Manoukian M.A., Foote J.A., Crapo L.M. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch. Intern. Med.* 1999. 159. 601-606. doi: 10.1001/archinte.159.6.601.
4. Griggs R.C., Resnick J., Engel W.K. Intravenous treatment of hypokalemic periodic paralysis. *Arch. Neurol.* 1983. 40. 539-540. doi: 10.1001/archneur.1983.04050080039005.
5. Ko G.T.C., Chow C.C., Yeung V.T.F., Chan H.H.L., Li J.K.Y., Cockram C.S. Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. *QJM.* 1996. 89. 463-8.
6. Hakan Sıvgın, Türker Taşlıyurt, Ersegül İnce, Şafak Şahin, Süheyla Uzun Kaya, Banu Öztürk, İki Farklı Tipte. Periyodik Paralizi Olgusu: Ailesel ve Tirotoksik Periyodik Paralizi. *Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2013. 5(3). 153-158.
7. Ryan D.P., da Silva M.R., Soong T.W., Fontaine B., Donaldson M.R., Kung A.W. et al. Mutations in potassium channel Kir2.6 cause susceptibility to thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis. *Cell.* 2010. 140(1). 88-98. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.024.
8. Ferda Selçuk, Senem Mut. Kortikosteroid ile İndüklenen Hipokalemik Periyodik Paralizi: İki Olgu Sunumu. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası.* 2016. 69(3). 211-212. doi: 10.1501/Tip-fak_00000000947.
9. Kilpatrick R.E., Seiler-Smith S., Levine S.N. Thyrotoxic hypokalemic periodic paralysis: report of four cases in black American males. *Thyroid.* 1994. 4(4). 441-5. doi: 10.1089/thy.1994.4.441.
10. Gorchynski J., Nwosu H., Frame J. Acute ascending paralysis presenting as an endocrine emergency. *Am. J. Emerg. Med.* 2009. 27. 371. doi: 10.1016/j.ajem.2008.07.018.
11. Lam L., Nair R.J., Tingle L. Thyrotoxic periodic paralysis. *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.).* 2006. 9(2). 126-9. doi: 10.1080/08998280.2006.11928143.
12. Sthaneshwar P., Prathibha R., Yap S.F. Thyrotoxic periodic paralysis: a report of 3 Malaysian cases and a review of its pathology. *Malays J. Pathol.* 2005. 27(1). 29-32. PMID: 16676690.
13. Manoukian M.A., Foote J.A., Crapo L.M. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch. Intern. Med.* 1999. 159(6). 601-606. doi: 10.1001/archinte.159.6.601.

Received 11.08.2020

Revised 14.09.2020

Accepted 30.09.2020 ■

Information about authors

Deniz İncaman, Kastamonu Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, Kastamonu, Turkey
Musa Salmanoğlu, Health Science University, Sultan Abdulhamid Han Training and Education Hospital, İstanbul, Turkey
Ömür Tabak, Health Science University, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, İstanbul, Turkey
Abdülkâki Kumbasar, Health Science University, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, İstanbul, Turkey

Deniz İncaman¹, Musa Salmanoğlu², Ömür Tabak³, Abdülkâki Kumbasar³

¹ Kastamonu Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, Kastamonu, Turkey

² Health Science University, Sultan Abdulhamid Han Training and Education Hospital, İstanbul, Turkey

³ Health Science University, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, İstanbul, Turkey

Тиреотоксичний періодичний параліч: рідкісний випадок

Резюме. Тиреотоксичний гіпокаліємічний періодичний параліч є рідкісним спадковим захворюванням, що характеризується періодичною втратою сили м'язів. У проведеному дослідженні діагностовано періодичний гіпокаліємічний

параліч у результаті обстеження пацієнта у відділенні невідкладної допомоги. Оскільки цей випадок рідкісний, література подана з оглядом. 43-річний пацієнт чоловічої статі з відомою грижею поперекового диска в анамнезі був достав-

лений до екстреної служби лікарні зі скаргою на неможливість рухати тілом, коли прокинувся о 6:00 ранку. Пацієнт приймав метимазол у таблетках 12 годин тому через скарги на головний біль. Вечеря складалася з продуктів з високим вмістом вуглеводів. Клінічний огляд виявив артеріальний тиск 105/70 мм рт.ст., частоту серцевих скорочень 93 на 1 хв, температуру 36,8 градуса, загальну втрату сили в чотирьох кінцівках та тетраплегію. Втрати чутливості, офтальмопатії, тремору не виявлено, ізохоричний та світловий рефлекс зіниць був двобічним, рефлекс ахіллового сухожилля прийнятий за гіпоактивний. Розміри очей були нормальними, щитоподібна залоза не збільшена. Цей випадок оцінювали як

тиреотоксичний періодичний параліч, враховуючи час початку нападів, зокрема після вечері з високим вмістом вуглеводів, що спричиняє параліч, поліпшення симптомів при проведенні замісної терапії, вміст калію в сироватці крові, тести функції щитоподібної залози та результати електрокардіограми. У підсумку тиреотоксичний періодичний параліч слід розглядати як диференціальний діагноз у молодих, особливо в пацієнтів чоловічої статі, які страждають від рухового паралічу. Визначення гормонів щитоподібної залози та рівня калію допомагає в діагностиці.

Ключові слова: тиреотоксикоз; тиреотоксичний періодичний параліч; гіпокаліємія

Deniz İncaman¹, Musa Salmanoğlu², Ömür Tabak³, Abdülbaki Kumbasar³

¹ Kastamonu Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, Kastamonu, Turkey

² Health Science University, Sultan Abdulhamid Han Training and Education Hospital, İstanbul, Turkey

³ Health Science University, İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Training and Education Hospital, Internal Medicine Clinic, İstanbul, Turkey

Тиреотоксический периодический паралич: редкий случай

Резюме. Тиреотоксический гипокалиемический периодический паралич является редким наследственным заболеванием, характеризующимся периодической потерей силы мышц. В проведенном исследовании диагностирован периодический гипокалиемический паралич в результате обследования пациента в отделении неотложной помощи. Поскольку этот случай редкий, представлен обзор литературы. 43-летний пациент мужского пола с известной грыжей поясничного диска в анамнезе был доставлен в экстренную службу больницы с жалобой на невозможность движения телом после пробуждения в 6:00 утра. Пациент принимал метимазол в таблетках 12 часов назад из-за жалоб на головную боль. Ужин состоял из продуктов с высоким содержанием углеводов. Клинический осмотр выявил артериальное давление 105/70 мм рт.ст., частоту сердечных сокращений 93 в 1 мин, температуру 36,8 градуса, общую потерю силы в четырех конечностях и тетраплегию. Потери чувствитель-

ности, офтальмопатии, тремора не обнаружено, изохорический и световой рефлекс зрачков двусторонний, рефлекс ахиллова сухожилия принят за гипоактивный. Размеры глаз нормальные, щитовидная железа не увеличена. Этот случай оценивали как тиреотоксический периодический паралич, учитывая время начала приступов, особенно после ужина с высоким содержанием углеводов, вызывающим паралич, улучшение симптомов при проведении заместительной терапии, содержание калия в сыворотке крови, тесты функции щитовидной железы и результаты электрокардиограммы. В итоге тиреотоксический периодический паралич следует рассматривать как дифференциальный диагноз у молодых, особенно у пациентов мужского пола, страдающих от двигательного паралича. Определение гормонов щитовидной железы и уровня калия помогает в диагностике.

Ключевые слова: тиреотоксикоз; тиреотоксический периодический паралич; гипокалиемия

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

Диагностика:

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

Лечение

Направлено на выявление и санацию основного заболевания.

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

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

Препаратом второго ряда является фенитон.

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

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

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

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

Методы хирургического

лечения тригеминального невралгии:

- чрескожная термоденервация;
- чрескожная инъекция глицерола в тригеминальный ганглий;
- микроваскулярная декомпрессия;
- чрескожная компрессия ганглия узла с помощью баллона и стереотаксического облучения корешка тройничного нерва.

Неврит лицевого нерва

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

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

Этиология и патогенез

Основной причиной развития неврита лицевого нерва является вирусная инфекция.

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

Большое этиологическое значение имеют черепно-мозговые травмы, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов головного мозга.

Нередко неврит лицевого нерва возникает вследствие воспалительных заболеваний в области уха, а также неопластических процессов на основании головного мозга. В стоматологической практике причиной неврита может быть травмирование нижнего альвеолярного нерва во время анестезии.

Клиническая картина

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

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

Клиническая картина зависит от уровня поражения лицевого нерва.

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

- паралич мимических мышц.

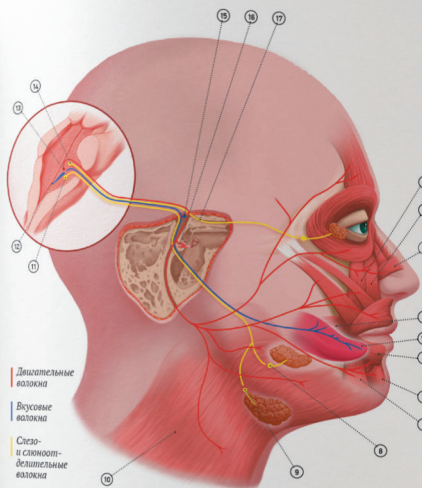


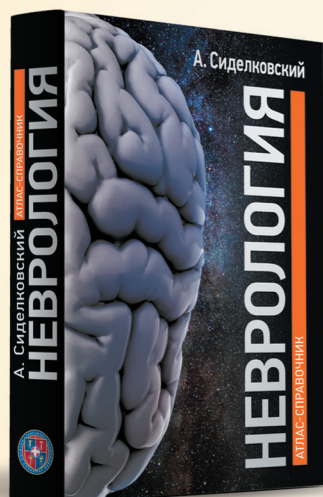
Рис. 13.6. Лицевой нерв (схема): 1 — щечная мышца; 2 — мышца, поднимающая верхнюю губу; 3 — носовая мышца; 4 — круговая мышца рта; 5 — мышца, опускающая угол рта; 6 — мышца, опускающая нижнюю губу; 7 — мышца, поднимающая щеку (платизма); 8 — подбородочный узел; 9 — поднижнечелюстной узел; 10 — подподбородочная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

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

Поражения черепных нервов

287

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 ЄС»
- 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 імунoproфілактики 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 EXPO

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